



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
der Technischen Universität München
(Leitung: Prof. Dr. Martin Halle)

**Kurz- und Langzeiteffekte eines vier- bis sechswöchigen stationären
Lebensstil-Interventions-Programms auf kardiometabolische Risikofaktoren und
Adipokine von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen**

Isabell Maria Braun

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Peter Ewert

Die Dissertation wurde am 01.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.07.2020 angenommen.

Für alle Kinder, weil sie die Generation unserer Zukunft sind.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Formelzeichen	V
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
1 Einleitung	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
2.1 Das Fettgewebe - ein komplexes Organ	3
2.1.1 Einteilung und Aufbau des Fettgewebes	3
2.1.2 Funktion des Fettgewebes und die Rolle als endokrines Organ bei Übergewicht und Adipositas	3
2.1.3 Entstehung der Inflammation im Fettgewebe bei Übergewicht und Adipositas	4
2.2 Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	7
2.2.1 Epidemiologie des Übergewichts und der Adipositas im Kindes- und Jugendalter	7
2.2.2 Definition für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	7
2.2.3 Ursachen für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	7
2.2.4 Folgen von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter .	10
2.2.5 Das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter	11
2.2.6 Aktuelle Lösungsansätze zur Prävention und zur Therapie von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	13
2.3 Die Rolle der Adipokine im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	15
2.3.1 Die Bedeutung des Adipokins Chemerin - ein Adipokin der neuen Generation - bei Übergewicht und Adipositas	15
2.3.2 Die Bedeutung des Adipokins Omentin-1 - ein Adipokin der neuen Generation - bei Übergewicht und Adipositas	18
2.3.3 Die Bedeutung des Adipokins Leptin bei Übergewicht und Adipositas	20
2.3.4 Die Bedeutung des Adipokins Adiponektin bei Übergewicht und Adipositas	22
2.3.5 Die Bedeutung von Insulin bei Übergewicht und Adipositas	24
2.3.6 Die Bedeutung von hsCRP bei Übergewicht und Adipositas	26
3 Fragestellung der Arbeit	29

4	Material und Methoden	33
4.1	Studienpopulation	33
4.1.1	Vorgehen bei der Auswahl der Interventionsgruppe bestehend aus übergewichtigen Kindern und Jugendlichen eines stationären Lebensstil-Interventions-Programms	33
4.1.2	Vorgehen bei der Auswahl der Kontrollgruppe bestehend aus normalgewichtigen Kindern einer Schulkohorte	36
4.2	Untersuchungen	39
4.2.1	Erhebung des Pubertätsstatus nach Marshall und Tanner	39
4.2.2	Erhebung der Anthropometrie und des Blutdrucks	39
4.2.3	Erhebung von kardiometabolischen Risikofaktoren und Adipokinen	42
4.3	Statistische Analysen	45
5	Ergebnisse	47
5.1	Grundlagen des Gesamtkollektivs und der Auswertung	47
5.2	Vergleich der Ausgangsparameter von Mädchen und Jungen	47
5.3	Vergleich der Ausgangsparameter von Kindern vor, in und nach der Pubertät	48
5.4	Vergleich der Ausgangsparameter von normal- und übergewichtigen Kindern	50
5.4.1	Allgemeine Parameter vor Interventionsbeginn	50
5.4.2	Anthropometrie und Blutdruck vor Interventionsbeginn	50
5.4.3	Kardiometabolische Risikofaktoren vor Interventionsbeginn	52
5.4.4	Adipokine vor Interventionsbeginn	53
5.5	Kurzzeiteffekte der Therapie vier Wochen nach Interventionsbeginn	54
5.5.1	Allgemeine Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn	54
5.5.2	Anthropometrie und Blutdruck vier Wochen nach Interventionsbeginn	54
5.5.3	Kardiometabolische Risikofaktoren vier Wochen nach Interventionsbeginn	55
5.5.4	Adipokine vier Wochen nach Interventionsbeginn	57
5.5.5	Kurzfristiger Therapieerfolg (BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 vier Wochen nach Interventionsbeginn)	58
5.6	Langzeiteffekte der Therapie ein Jahr nach Interventionsbeginn (Follow-up)	64
5.6.1	Allgemeine Parameter ein Jahr nach Interventionsbeginn	64
5.6.2	Anthropometrie und Blutdruck ein Jahr nach Interventionsbeginn	64
5.6.3	Kardiometabolische Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn	66
5.6.4	Adipokine ein Jahr nach Interventionsbeginn	69
5.6.5	Langfristiger Therapieerfolg (BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 ein Jahr nach Interventionsbeginn)	72
5.7	Zusammenhänge der Adipokine bezüglich Anthropometrie und kardiometabolischen Risikofaktoren	77
5.7.1	Allgemeine Parameter für die Auswertung der Zusammenhänge zwischen Adipokinen, Anthropometrie und kardiometabolischen Risikofaktoren	77
5.7.2	Zusammenhang zwischen Adipokinen, Anthropometrie und Blutdruck vor Interventionsbeginn	78
5.7.3	Zusammenhang zwischen Adipokinen und kardiometabolischen Risikofaktoren vor Interventionsbeginn	80
5.7.4	Zusammenhang zwischen den Adipokinen vor Interventionsbeginn	82
5.7.5	Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Adipokinen, anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern vier Wochen nach Interventionsbeginn	84

5.7.6	Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Adipokinen, anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern ein Jahr nach Interventionsbeginn	90
5.8	Partielle Korrelation der Adipokine Chemerin, Omentin-1 und Leptin mit der BMI-Veränderung im Follow-up ein Jahr nach Therapiebeginn	100
5.9	Einfluss der Adipokine Leptin, Chemerin und Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Therapiebeginn	101
5.9.1	Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn	102
5.9.2	Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn	103
5.9.3	Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn	105
5.10	Unterschiede im Einfluss der Adipokine Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn	107
6	Diskussion	111
6.1	Unterschiede im anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofil sowie im Adipokin-Profil von übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen	112
6.2	Kurzfristige Therapieeffekte bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen vier Wochen nach Interventionsbeginn	114
6.3	Langfristige Therapieeffekte bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ein Jahr nach Interventionsbeginn	117
6.4	Limitationen und Stärken der Studie	121
7	Zusammenfassung und Ausblick	123
	Literaturverzeichnis	125
	Tabellenverzeichnis	141
	Abbildungsverzeichnis	145
	Danksagung	147
	Leistung an der Gesamtstudie	149
	Selbständigkeitserklärung	151

Abkürzungen und Formelzeichen

Abkürzungen

BAT	braunes Fettgewebe
BMI	body mass index
BMI-SDS	BMI-standard deviation score
BMI-z-score	BMI-standard deviation score
bzw.	beziehungsweise
HDL	high-density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR	homeostatic model assessment- insulin resistance
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
IL-6	Interleukin 6
JuvenTUM	Jugend.Vitalität.Entwicklung. TUM
LDL	low-density lipoprotein cholesterol
LOGIC	Long-term effects of lifestyle intervention in Obesity and Genetic Influence in Children
Visit 1	vor Interventionsbeginn
Visit 2	vier Wochen nach Interventionsbeginn
Visit 4	ein Jahr nach Interventionsbeginn
vs.	versus
WAT	weißes Fettgewebe
WHtR	waist-to-height ratio

Formelzeichen

β	nicht standardisierter Regressionskoeffizient Beta
F	Quotient der geschätzten Varianz zweier Stichproben
HR	Hazard-Ratio
n	Anzahl
OR	Odds-Ratio
p	p-Wert; Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
R²	Bestimmtheitsmaß
SD	Standardabweichung
τ statistic	Kendalls Tau Rangkorrelationskoeffizient
95 %-KI	95%-Konfidenzintervall

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Adipositas im Kindes- und Jugendalter stellt die gesellschaftliche Herausforderung des 21. Jahrhunderts dar. Wichtige therapeutische Ansatzpunkte sind präventive Lebensstil-Interventions-Programme, die langfristig das kardiometabolische Risikoprofil sowie das Adipokin-Profil von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen signifikant verbessern können.

METHODEN: In einer Querschnittsstudie wurden Unterschiede der Adipokine und des kardiometabolischen Risikoprofils von 169 übergewichtigen Kindern ($14,4 \pm 2,0$ Jahre) der LOGIC-Studie im Vergleich zu 152 normalgewichtigen Kindern ($13,8 \pm 0,6$ Jahre) der JuvenTUM-Studie untersucht. Analysen im Längsschnitt ermittelten kurz- und langfristige Therapieeffekte eines vier- bis sechswöchigen stationären Lebensstil-Interventions-Programms auf die genannten Parameter von übergewichtigen Kindern vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn ($n = 161$; $n = 51$). Für die Auswertung wurden anthropometrische Daten (BMI; WHtR), Blutdruck (RR syst/dias), Laborparameter (Triglyzeride; Gesamtcholesterin; HDL- und LDL-Cholesterin; Nüchtern-glucose; Insulin; hsCRP) sowie Adipokine (Omentin-1; Chemerin; Leptin; Adiponektin) analysiert und mittels statistischer Testungen, wie t-Tests, Korrelationen und linearer Regressionen ausgewertet.

ERGEBNISSE: Vor Interventionsbeginn zeigten übergewichtige Kinder ($34,5 \pm 5,4$ kg/m²) im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern ($19,6 \pm 2,0$ kg/m²) ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil und ein ungünstiges Adipokin-Profil, welches auf eine Inflammation des Fettgewebes hinweisen könnte (RR syst: $127,5 \pm 10,4$ mmHg vs. $108,6 \pm 11,5$ mmHg; HDL: $48,0 \pm 10,5$ mg/dl vs. $53,8 \pm 9,4$ mg/dl; Leptin: $48,2$ ng/ml ($6,0-193,0$) vs. $7,2$ ng/ml ($0,2-46,1$); Omentin-1: $177,7 \pm 65,1$ ng/ml vs. $316,0 \pm 89,9$ ng/ml; Chemerin: $89,0 \pm 17,8$ ng/ml vs. $74,4 \pm 14,3$ ng/ml; $p < 0,001$). Mithilfe einer stationären Lebensstil-Intervention lassen sich einige kardiometabolische Parameter sowie insbesondere das ungünstige Adipokin-Profil kurzfristig signifikant verbessern (mittlere Differenz der Änderung vier Wochen nach Interventionsbeginn: BMI-SDS: $-0,23$ (95 %-KI $-0,25$; $-0,22$); RR syst: $-8,0$ mmHg (95 %-KI $-9,3$; $-6,6$); Leptin: $-18,8$ ng/ml (95 %-KI $-21,6$; $-16,1$); Omentin-1: $52,3$ ng/ml (95 %-KI $38,8$; $65,9$); Chemerin: $-10,7$ ng/ml (95 %-KI $-13,0$; $-8,4$). Hingegen konnten langfristig lediglich Interventionseffekte hinsichtlich anthropometrischer Parameter, systolischem Blutdruck und antiinflammatorischer Adipokine wie Omentin-1 erzielt werden (mittlere Differenz der Änderung übergewichtige vs. normalgewichtige Kinder ein Jahr nach Interventionsbeginn: BMI-SDS: $-0,27$ (95 %-KI $-0,42$; $-0,11$); RR syst: $-6,9$ mmHg (95 %-KI $-11,1$; $-2,6$); Omentin-1: $101,8$ ng/ml (95 %-KI $81,9$; $121,7$)). Dabei zeigten Kinder mit einer BMI-SDS-Reduktion $\geq 0,2$ ein Jahr nach Interventionsbeginn eine signifikante langfristige Verbesserung des gesamten Adipokin-Profiles auf.

SCHLUSSFOLGERUNG: Im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern zeigten übergewichtige Kinder ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil sowie ein ungünstiges Adipokin-Profil auf. Diese Risikoprofile können kurzfristig durch ein vier- bis sechswöchiges stationäres Lebensstil-Interventions-Programm signifikant verbessert werden. Langfristig zeigten sich signifikante Interventionseffekte hinsichtlich der Anthropometrie, des systolischen Blutdrucks und der antiinflammatorischen Adipokine.

Abstract

BACKGROUND: Obesity in childhood and adolescence is the social challenge of the 21st century. Important therapeutic approaches are preventive lifestyle intervention programs which can significantly improve the long-term cardiometabolic risk profile and adipokine profile of overweight children and adolescents.

METHODS: In a cross-sectional study, differences in the adipokines and cardiometabolic risk profile of 169 overweight children ($14,4 \pm 2,0$ years) of the LOGIC study were compared to 152 normal-weight children ($13,8 \pm 0,6$ years) of the JuvenTUM study. Analyses in longitudinal section identified short- and long-term treatment effects of a four- to six-week inpatient lifestyle intervention program on the above-mentioned parameters of obese children four weeks and one year after the beginning of the intervention ($n = 161$; $n = 51$). For analysis, anthropometric data (BMI; WHtR), blood pressure (RR syst/dias), laboratory parameters (triglycerides, total cholesterol, hdl and ldl cholesterol, fasting glucose, insulin, hsCRP) and adipokines (omentin-1, chemerin, leptin, adiponectin) were analyzed and evaluated by means of statistical tests such as t-tests, correlations and linear regressions.

RESULTS: At the beginning of the intervention obese children ($34,5 \pm 5,4$ kg/m²) compared to normal-weight children ($19,6 \pm 2,0$ kg/m²) had a significantly worse cardiometabolic risk profile and an unfavorable adipokine profile, which can indicate an inflammation of the adipose tissue (RR syst: $127,5 \pm 10,4$ mmHg vs. $108,6 \pm 11,5$ mmHg; hdl: $48,0 \pm 10,5$ mg/dl vs. $53,8 \pm 9,4$ mg/dl; leptin: $48,2$ ng/ml ($6,0$ – $193,0$) vs. $7,2$ ng/ml ($0,2$ – $46,1$); omentin-1: $177,7 \pm 65,1$ ng/ml vs. $316,0 \pm 89,9$ ng/ml; chemerin: $89,0 \pm 17,8$ ng/ml vs. $74,4 \pm 14,3$ ng/ml; $p < 0,001$). With the aid of an inpatient lifestyle intervention, some cardiometabolic parameters and in particular the unfavorable adipokine profile can be significantly improved in short-term (mean difference of change four weeks after the beginning of the intervention: BMI-SDS: $-0,23$ (95 % $-0,25$; $-0,22$;); RR syst: $-8,0$ mmHg (95 %-KI $-9,3$; $-6,6$); leptin: $-18,8$ ng/ml (95 %-KI $-21,6$; $-16,1$); omentin-1: $52,3$ ng/ml (95 %-KI $38,8$; $65,9$); chemerin: $-10,7$ ng/ml (95 %-KI $-13,0$; $-8,4$). Whereas in the long-term only intervention effects on anthropometric parameters, systolic blood pressure and anti-inflammatory adipokines such as omentin-1 could be achieved (mean difference between change in overweight and normal weight children one year after the beginning of the intervention: BMI-SDS: $-0,27$ (95 %-KI $-0,42$; $-0,11$); RR syst: $-6,9$ mmHg (95 %-KI $-11,1$; $-2,6$); omentin-1: $101,8$ ng/ml (95 %-KI $81,9$; $121,7$)). Children with BMI-SDS reduction $\geq 0,2$ one year after the beginning of the intervention showed a significantly long-term improvement in the overall adipokine profile.

CONCLUSION: Overweight children have a significantly worse cardiometabolic risk profile and an unfavorable adipokine profile compared to normal weight children. These risk profiles can be improved shortly through a four- to six-week lifestyle intervention program. In the long term, there were significant intervention effects in terms of anthropometry, systolic blood pressure and anti-inflammatory adipokines.

1 Einleitung

Die Kinder- und Jugendadipositas zählt zu den größten gesellschaftlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts [Inchley 2017]. Die Prävalenz der Adipositas in der Gesamtbevölkerung hat sich weltweit seit 1975 fast verdreifacht. Dabei waren im Jahr 2016 mehr als 340 Millionen Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 19 Jahren übergewichtig oder adipös. Im Zeitraum von 1975 bis 2016 hat sich die Prävalenz in dieser Altersgruppe sowohl für Mädchen als auch für Jungen mehr als vervierfacht (4 % versus 18 %). Fast die Hälfte aller übergewichtigen Kinder unter 5 Jahren lebte im Jahr 2016 in Asien [WHO 2017a]. Damit stellt die Kinder- und Jugendadipositas längst nicht nur für Industriestaaten, sondern auch für Entwicklungs- und Schwellenländer eine große Herausforderung dar [Wang 2006]. Ein Blick in die Zukunft lässt bei anhaltendem Trend für das Jahr 2025 eine Prognose von weltweit 70 Millionen von Übergewicht oder Adipositas betroffenen Kindern unter 5 Jahren zu [WHO 2017b].

Wichtig dabei ist, dass sich Übergewicht im Kindes- und Jugendalter ins Erwachsenenalter fortsetzt [Freedman 2009]. Etwa ein Drittel der übergewichtigen Kinder und die Hälfte der übergewichtigen Jugendlichen bleiben auch im Erwachsenenalter übergewichtig [Wang 2006]. Adipositas begünstigt dabei vorwiegend die Entstehung internistischer, neoplastischer und orthopädischer Erkrankungen [Wirth 2013a]. So ist zunehmendes Übergewicht mit einer Zunahme der Prävalenz für kardiometabolische Risikofaktoren assoziiert [Skinner 2015]. Folglich entstehen Adipositas assoziierte Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheiten [Wirth 2013a]. Insgesamt führt Übergewicht und Adipositas zu einer erhöhten Mortalität [Wirth 2013b]. Gemäß Professor Paul Zimmet, Ehrenpräsident der International Diabetes Federation (IDF), ist die heutige Generation an Kindern und Jugendlichen, „[...] die erste Generation, in der Kinder vor ihren Eltern sterben könnten“ [Zimmet 2007].

In der Forschung wurde die Funktion des Fettgewebes über mehrere Jahrzehnte hinweg als Thermoisolation des Körpers und als Energiespeicherung in Form von Triglyzeriden beschrieben [Cinti 2007]. Während der letzten Jahre wurde das Fettgewebe maßgeblich als endokrines und parakrines Organ, welches verschiedene Proteine wie Leptin, Chemerin, Adiponektin und Omentin-1 produziert, entdeckt. Diese Proteine werden auch als Adipokine bezeichnet. Sie agieren als Enzyme, Wachstumsfaktoren oder Hormone und beeinflussen beispielsweise die Endothelfunktion sowie den Glucose- und Lipidstoffwechsel [Ntaios 2013].

Bei Vorliegen von Adipositas entsteht im Fettgewebe ein ungünstiges Expressionsmuster dieser Adipokine [Skurk 2007], welches neben vielfältigen direkten kardiovaskulären Auswirkungen [Sell 2009]; [Emilsson 1997]; [Arita 2002] auch zur Infiltration von Makrophagen ins Fettgewebe führt [Skurk 2007]. Dadurch entsteht eine geringgradige chronische Inflammation des Fettgewebes [Engeli 2013], die sich im Verlauf systemisch ausweiten kann [Xu 2003]. Diese Inflammation bildet die Grundlage für die Entstehung von Arteriosklerose, Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen [Ross 1993] und kann damit zur Entwicklung von Adipositas assoziierten Komorbiditäten beitragen.

Subklinische Anzeichen von Adipositas assoziierten Komorbiditäten treten bereits in jungen Jahren von übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen auf [Berenson 2016]. Folglich ist eine frühzeitige Primärprävention von großer Bedeutung. Ein therapeutischer Ansatzpunkt für die Kinder- und Jugendadipositas stellen Lebensstil-Interventions-Programme dar. Eine Gewichtsreduktion durch Lebensstil-Interventions-Programme kann die Inflammation des Fettgewebes reduzieren [Cancello 2005] und zu einer Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen führen [Garanty-Bogacka 2011]. Damit könnten Lebensstil-Interventions-Programme das Risiko für Adipositas assoziierte Komorbiditäten reduzieren und die Lebensqualität der Kinder- und Jugendlichen verbessern.

Diesen therapeutischen Ansatzpunkt genauer zu betrachten, war das Ziel der vorliegenden Dissertation. Dabei wurden die Auswirkungen eines vier- bis sechswöchigen stationären Lebensstil-Interventions-Programms auf das kardiometabolische Risikoprofil und das Adipokin-Profil von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen untersucht. Kurzfristige Therapieeffekte, vier Wochen nach Interventionsbeginn und langfristige Therapieeffekte, ein Jahr nach Interventionsbeginn, auf die genannten Parameter wurden getrennt voneinander betrachtet. Die Grundlage der Auswertung bildete die Erarbeitung von signifikanten Unterschieden im anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofil sowie bezüglich der Adipokine zwischen normal- und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Das Fettgewebe - ein komplexes Organ

2.1.1 Einteilung und Aufbau des Fettgewebes

Das Fettgewebe ist ein komplexes, multilokulär angesiedeltes Organ, welches sich in das braune (BAT) und das weiße (WAT) Fettgewebe gliedert. Die relative Menge von BAT und WAT ist genetisch festgelegt und wird von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährungsstatus und Umgebungstemperatur beeinflusst. Je nach Ansiedlung des Fettgewebes, können subkutane von viszeralen Fettgewebedepots unterschieden werden. Die viszeralen Fettgewebedepots umfassen alle thorakalen und abdominalen Fettgewebsansiedlungen. Insgesamt beträgt der Anteil des Fettgewebes bei schlanken Männern acht bis 18 % und bei schlanken Frauen 14–28 % des Gesamtkörpergewichts. Bei massiver Adipositas kann sich die Größe des Fettgewebes vervierfachen und 60–70 % des Körpergewichts betragen [Cinti 2007].

Das Fettgewebe besteht aus Adipozyten und stromavaskulären Zellen. Der Anteil der Adipozyten an allen Zellen des Fettgewebes beträgt ungefähr 50 %. Die Adipozyten des WAT lassen sich auch in anderen Geweben wie dem Knochenmark, der Haut, den Lymphknoten, dem Thymus, dem Pankreas, der Nebenschilddrüse und der Parotisdrüse nachweisen [Cinti 2007]. Die Stromavaskuläre Zellfraktion beinhaltet „Fibroblasten und Präadipozyten, mononukleäre Zellen (Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten), Blutgefäße (mit Endothelzellen und glatten Muskelzellen) sowie Bindegewebsfasern und sympathische Nervenfaserverendigungen“ [Engeli 2013].

2.1.2 Funktion des Fettgewebes und die Rolle als endokrines Organ bei Übergewicht und Adipositas

Die Funktion des BAT beruht auf der Wärmeproduktion bei Körpertemperaturen von unter 20–22 Grad Celsius. Diese Wärmeproduktion ist vorwiegend bei Neugeborenen von Bedeutung, spielt jedoch auch eine bislang noch ungeklärte Rolle in der Energiehomöostase von Erwachsenen. Das WAT dient hingegen über die Akkumulation von Triglyzeriden als Energiespeicher. Damit kann im Fettgewebe Energie entweder verbraucht (BAT) oder gesammelt (WAT) werden [Cinti 2007]. Weiterhin dient das WAT als Baufett sowie zur Isolierung und Polsterung [Engeli 2013].

Im Jahr 1994 wurde das WAT erstmals als endokrines Organ entdeckt [Zhang 1994]. Adipozyten und stromavaskuläre Zellen sezernieren Adipokine wie Chemerin, Omentin-1, Leptin und Adiponektin. Diese regulieren und beeinflussen den Glucose- und Lipidmetabolismus [Yang 2006]; [Cohen 2002], das Hungergefühl [Sahu 1998], die Adipogenese [Goralski 2007], die Angiogenese [Bozaoglu 2010], den Knochenmetabolismus [Xie 2012], die Hämostase [Iwasaki 2009], den Blutdruck [Yamawaki 2010], die Endothelfunktion [Park 2001] und über pro- und antiinflammatorische Eigenschaften die Inflammation [Wittamer 2003]; [Xu 2003]. Dabei agieren sie als Enzyme, Hormone und Wachstumsfaktoren. Durch ihre vielfältigen endokrinen, parakrinen und autokrinen Eigenschaften haben Adipokine einen direkten und indirekten Effekt auf die Entwicklung von metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II sowie auf die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit. Die Adipokine werden zum heutigen Zeitpunkt als mögliches Bindeglied zwischen der Adipositas und der Entwicklung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen angesehen [Ntaios 2013]. Insgesamt wird jedes bioaktive Produkt mit Ursprung im Fettgewebe als „Adipokin“ bezeichnet [Lau 2017].

2.1.3 Entstehung der Inflammation im Fettgewebe bei Übergewicht und Adipositas

Van Harmelen konnte zeigen, dass eine positive Energiebilanz insgesamt zu einer Zunahme des WAT durch Hypertrophie und im Verlauf durch Hyperplasie der Adipozyten führt. Bei der Untersuchung von 189 im Mittel 37-jährigen Frauen beobachtete Van Harmelen eine geringe positive Assoziation zwischen dem BMI (body mass index) und dem Volumen der Adipozyten ($r = 0,30$; $p < 0,05$) sowie eine mittlere Assoziation zwischen dem BMI und der Anzahl von Adipozyten und stromavaskulären Zellen ($r = 0,54$; $r = 0,43$; $p < 0,05$). Zum anderen wiesen adipöse Frauen ein signifikant größeres Volumen der Adipozyten sowie eine höhere Anzahl an Adipozyten und stromavaskulären Zellen im Gegensatz zu normalgewichtigen Frauen auf (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p < 0,05$). Nach Erreichen einer kritischen Grenze bei Hypertrophie setzt gemäß Van Harmelen eine Hyperplasie der Adipozyten ein. Grundlage dieser Aussage ist die Beobachtung eines signifikanten Unterschieds bezüglich der Anzahl ($p < 0,05$), nicht jedoch bezüglich des Volumens der Adipozyten ($p > 0,05$) zwischen übergewichtigen und adipösen Frauen [Van Harmelen 2003]. Knittle stellte bei der Untersuchung des Fettgewebes von 288 Kindern im Alter von vier bis 19 Jahren auch für Kinder einen hohen Zusammenhang zwischen dem Gesamtkörpergewicht und der Anzahl der Adipozyten fest ($r = 0,80$; $p < 0,01$) [Knittle 1979].

Die Hypertrophie der Adipozyten verursacht insgesamt ein verändertes Sekretionsmuster von pro- und antiinflammatorischen Adipokinen mit vermehrter Expression von proinflammatorischen Adipokinen wie Leptin [Skurk 2007]. Dies betrifft vor allem das viszerale Fettgewebe

[Indulekha 2011]. Skurk zog diese Schlussfolgerung aus der beobachteten Assoziation von pro- und antiinflammatorischen Adipokinen mit der Adipozytengröße subkutaner Adipozyten von 29 im Mittel 48-jährigen Erwachsenen. Beispielsweise war die Leptin-Sekretion in großen Adipozyten mit einem mittleren Volumen von $1,077 \pm 471$ pl signifikant höher im Vergleich zu kleinen Adipozyten mit einem mittleren Volumen von 204 ± 151 pl (2533 ± 492 pg/ml versus (vs.) 205 ± 67 pg/ml). Dieser signifikante Unterschied zeigte sich auch nach Adjustierung für die Zelloberfläche [Skurk 2007]. Bei der Untersuchung von 72 Erwachsenen zeigte Stern darüber hinaus signifikante Unterschiede bezüglich des Insulin-Spiegels zwischen normal- und übergewichtigen Erwachsenen ($5,9 \pm 3,9$ μ U/ml vs. $25,1 \pm 11,7$ μ U/ml; $p < 0,01$) sowie eine hohe positive Assoziation zwischen der Größe der Adipozyten und dem Insulin-Spiegel auf ($r = 0,75$; $p < 0,001$) [Stern 1972]. Diese Ergebnisse lassen eine Abhängigkeit zwischen der Größe der Adipozyten und der Insulinresistenz vermuten. Yang bestätigte bei 35 im Mittel 41-jährigen Erwachsenen mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ II eine negative Assoziation zwischen der Größe der Adipozyten und der Insulinsensitivität ($R^2 = 0,534$; $p < 0,001$) [Yang 2012].

Im Verlauf führt der zuvor erläuterte abnormale Fettstoffwechsel zur Infiltration von Makrophagen in das weiße, hauptsächlich viszerale Fettgewebe [Engeli 2013]. Weisberg konnte diesbezüglich im humanen abdominalen subkutanen Fettgewebe eine signifikant höhere CD68-Expression bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Individuen ($1,67 \pm 0,3$ vs. $0,69 \pm 0,39$; $p < 0,02$) und eine positive Korrelation zwischen dieser Expression und dem BMI-Wert (τ statistic = $0,75$; $p = 2,9 \times 10^3$) aufzeigen. Da das Antigen CD68 als ein charakteristischer Marker für Makrophagen gilt, schloss Weisberg insgesamt auf einen Zusammenhang zwischen Makrophagen und Adipositas und beschrieb die Infiltration von Makrophagen als direkt proportional zum BMI und der Größe der Adipozyten. Die Adipozytengröße stellte sich dabei als prädiktiv für das Auftreten von F4/80⁺ Zellen, welche reife Makrophagen in verschiedenen Fettgewebsdepots bei Mäusen markieren, dar (mesenteriales Fettgewebe: $R^2 = 0,9$; $p < 0,0004$) [Weisberg 2003]. Insgesamt beruht die Infiltration der Makrophagen und deren zunehmende Aktivität auf multifaktoriellen Mechanismen [Engeli 2013]. Dabei werden Makrophagen über vermehrt sezernierte chemotaktisch wirksame Adipokine [Skurk 2007]; [Curat 2004], über Adhäsionsmoleküle [Curat 2004] oder durch die Apoptose der hypertrophen Adipozyten [Cinti 2005] angelockt.

Die Infiltration von Makrophagen und weiteren Zellen des Immunsystems sowie deren Sekretion von Zytokinen beeinflussen die Adipogenese und verursachen insgesamt eine geringgradige Inflammation im Fettgewebe [Engeli 2013]. Somit geht Übergewicht und Adipositas mit einer geringfügigen chronischen Inflammation einher. Die veränderten Sekretionsmuster an Adipokinen können dabei einen Hinweis auf eine Inflammation im Fettgewebe geben. Bei zunehmender Adipositas kann sich im Verlauf eine lokale Inflammation systemisch ausweiten. Xu zeigte hierfür nach einer 16-wöchigen hochkalorischen Ernährung von Mäusen zuerst eine

vermehrte Expression inflammatorischer Gene im WAT und nach 26 Wochen eine zusätzliche vermehrte signifikante Expression inflammatorischer Gene in der Leber dieser Mäuse (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben). Damit wird die Inflammation bei Adipositas im Fettgewebe gemäß Xu induziert und kann sich bei zunehmender Adipositas systemisch ausbreiten [Xu 2003]. Die systemische Inflammation bietet insgesamt eine Grundlage für die Pathogenese von Arteriosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen sowie thromboembolischen Ereignissen [Ross 1993], welche als Adipositas assoziierte Komorbiditäten bezeichnet werden. Direkte funktionelle und strukturelle Organschäden treten außerdem bei anhaltender positiver Energiebilanz durch die Anlage von ektope Lipidspeichern, vorwiegend in Muskulatur und Leber, jedoch auch in Niere, Herz und Pankreas auf [Engeli 2013].

Zusammenfassend stellt die Inflammation im Fettgewebe ein wichtiges Bindeglied zwischen Adipositas und der Entstehung von kardiovaskulären sowie metabolischen Erkrankungen dar. Adipokine tragen durch ihre vielfältigen funktionellen Eigenschaften bedeutend zur Pathogenese dieser Folgeerkrankungen bei und können folglich einen therapeutischen Ansatzpunkt in der Therapie von Adipositas assoziierten Komorbiditäten darstellen [Li 2011].

Ein Gewichtsverlust führt hingegen zu einer Reduktion der Adipozytengröße sowie zu einer Reduktion der Anzahl an Makrophagen in adipösen Individuen. Canello konnte im subkutanen WAT einer relativ kleinen Anzahl von im Mittel 44-jährigen adipösen Erwachsenen ($n = 10$) eine Reduktion der Anzahl an Makrophagen um $-11,63 \pm 2,3 \%$ drei Monate nach einem Gewichtsverlust durch eine Magenbypass-Operation beobachten ($p = 0,01$) [Canello 2005]. Stern zeigte bei zwölf adipösen Erwachsenen nach einer viermonatigen Diät eine signifikante Reduktion der Adipozytengröße von $1,0151 \pm 0,0624 \mu\text{g.T.G./cell}$ auf $0,7392 \pm 0,0435 \mu\text{g.T.G./cell}$ ($p < 0,01$). Insgesamt war die Reduktion der Größe der Adipozyten mit einer Reduktion des Insulin-Spiegels assoziiert ($r = 0,69$; $p < 0,01$) und damit mit einer Verbesserung der Insulinresistenz [Stern 1972]. Xu zeigte weiterhin, dass eine Zunahme der Insulinsensitivität mit einer Reduktion der Inflammation assoziiert war. Hierfür untersuchte Xu adipöse Mäuse und stellte nach einer 28-tägigen Behandlung mit Rosiglitazonen (PPAR2 γ -Agonist) (1x/Tag 15 mg/kg) eine signifikante Reduktion des CD68-Antigens fest ($p < 0,05$) [Xu 2003]. Ein Gewichtsverlust ist zudem mit einer Reduktion an proinflammatorischen Molekülen und einer Zunahme an antiinflammatorischen Molekülen assoziiert. Clement untersuchte hierfür WAT von 21 im Mittel 39-jährigen adipösen Frauen 28 Tage nach Beginn einer niedrigkalorischen Diät. Dabei konnte Clement eine Verbesserung der Insulinsensitivität und eine vermehrte Expression von antiinflammatorischen sowie eine verminderte Expression von proinflammatorischen Molekülen beobachten. Beispielsweise waren die Leptin-Spiegel zu Beginn der Intervention signifikant höher im Vergleich zu den Leptin-Spiegeln vier Wochen nach Interventionsbeginn ($30,8 \pm 2,7 \text{ ng/ml}$ vs. $14,5 \pm 2,6 \text{ ng/ml}$; $p < 0,001$) [Clement 2004]. Resümierend kann ein Gewichtsverlust die Insulinresistenz sowie die Inflammation im Fettgewebe und damit auch das Risiko für Adipositas assoziierte Komorbiditäten reduzieren.

2.2 Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

2.2.1 Epidemiologie des Übergewichts und der Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Im Jahr 2016 waren mehr als 40 Millionen aller Kinder unter fünf Jahren übergewichtig [WHO 2017a]. Die überwiegende Mehrheit dieser Kinder lebte dabei in Entwicklungsländern. Beispielsweise hat sich die Anzahl an übergewichtigen und adipösen Kindern in Afrika seit 1990 von 5,4 Millionen auf 10,3 Millionen verdoppelt [ECHO 2016]. Mehr als verdreifacht hat sich die Prävalenz der übergewichtigen und adipösen Kinder zwischen sechs und 18 Jahren in Brasilien im Zeitraum von 1974 bis 1997 (4,1 % vs. 13,9 %) [Wang 2006]. In Europa lag die mittlere Prävalenz an übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen im Jahr 2014 laut einem Bericht der HBSC („Observations from the Health Behaviour in School-aged Children“) bei 19 %, ein Maximum zeigte sich dabei in Südeuropa [Inchley 2017]. Speziell in Deutschland litten gemäß der KIGGS-Studie („Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2003–2006“) 17 % aller Kinder und Jugendlichen zwischen drei und 17 Jahren an Übergewicht, 6,3 % davon waren adipös. Im Vergleich zu den Jahren von 1980 und 1990 hat sich der Anteil an übergewichtigen und adipösen Kindern verdoppelt [Kurth 2007].

2.2.2 Definition für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Gemäß der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) liegt eine Adipositas vor, „wenn der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse pathologisch erhöht ist“. Zur Abschätzung des Körperfettanteils wird weltweit der BMI sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche verwendet. Für Kinder und Jugendliche existieren hierbei alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen, mit deren Hilfe die individuellen BMI-Werte beurteilt werden können [AGA 2015] (Kapitel 4.2.2.1; Tabelle 4.2).

2.2.3 Ursachen für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Die Ursachen für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter sind multifaktoriell. Zugrunde liegt oftmals eine inadäquate Antwort auf eine „adipogene Umwelt“. Eine adipogene Umwelt beschreibt dabei „[...] gesellschaftliche[n] Veränderungen, die das Ernährungs- und Bewegungsverhalten der Kinder und ihrer Familien ungünstig beeinflussen [...]“ [Wabitsch 2013] und Adipositas fördernde Lebensbedingungen schaffen [ECHO 2016].

Zusätzlich zu einer „adipogenen Umwelt“ wird vermutet, dass 50–80 % der Variabilität des Körpergewichts durch erbliche Faktoren, meist polygene Effekte bedingt sind [Blueher 2013].

Bereits im Jahr 1986 konnte Stunkard bei der Untersuchung von 540 dänischen Adoptivkindern eine positive Korrelation zwischen den Gewichtsklassen von Adoptivkindern und dem BMI ihrer biologischen Eltern aufzeigen (Mütter: $F[df\ 3,340] = 7,84$; $p < 0,0001$; Väter: $F[df\ 3,265] = 2,72$; $p < 0,02$). Diese Korrelation zeigte sich jedoch nicht für die Adoptiveltern dieser Kinder [Stunkard 1986]. Syndromale Formen der Adipositas durch monogene Veränderungen sind im Gegensatz zu polygenen Effekten sehr selten [Blueher 2013].

Einen Überblick über die Ursachen für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter gibt die nachfolgende Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1: Ursachen von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter; in Anlehnung an Wabitsch [Wabitsch 2013].

Adipositas fördernde Lebensbedingungen			
Familie	Ernährung	Sport und Freizeit	Erziehung und Aufklärung
Genetische Prädisposition	übermäßiges Angebot und Vielfalt an energiedichter Nahrungsmittel	mangelndes Sportangebot in Schulen, Reduktion der körperlichen Aktivität	keine Aufklärung bei Vorsorgeuntersuchungen durch Ärzte
Eltern als Vorbilder im Freizeitverhalten	zunehmende Werbetätigkeiten für energiedichte Nahrungsmittel	eingeschränkte Möglichkeit im Freien zu Spielen (mangelnde Spielflächen)	unzureichende Aufklärung durch Medien, Schulen und Kindergärten
Ernährungsgewohnheiten, Stillgewohnheiten	Verkauf von Süßigkeiten und zuckerhaltigen Getränken in Schulen, Verzehr von Fertiggerichten und Fast-Food-Produkten	Überangebot an Freizeitangeboten mit körperlicher Inaktivität (Fernsehen, Computer)	kulturelle Einflüsse, mangelnde Gesundheitserziehung

2.2.4 Folgen von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Insgesamt haben übergewichtige sowie adipöse Kinder und Jugendliche ein ungünstiges kardiometabolisches Risikoprofil. Sie weisen im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen des gleichen Alters bereits höhere Werte an Cholesterin, Triglyzeriden, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), Glucose, homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), systolischem und diastolischem Blutdruck sowie niedrigere Werte an high-density lipoprotein cholesterol (HDL) auf. Zhang bestätigte diese Aussage und zeigte im Rahmen einer Untersuchung von 142 im Mittel zehnjährigen Kindern bei übergewichtigen Kindern ($BMI = 26,29 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$; $n = 87$) signifikant höhere Cholesterin- ($4,08 \pm 0,72 \text{ mM}$ vs. $3,47 \pm 0,74 \text{ mM}$; $p < 0,01$); Triglyzerid- ($1,14 \pm 0,43 \text{ mM}$ vs. $0,95 \pm 0,31 \text{ mM}$; $p < 0,05$); LDL- ($2,47 \pm 0,76 \text{ mM}$ vs. $1,91 \pm 0,61 \text{ mM}$; $p < 0,01$) und HOMA-IR-Werte ($2,55 \pm 1,03$ vs. $1,74 \pm 0,43$; $p < 0,01$) sowie höhere systolische- ($107,76 \pm 7,73 \text{ mmHg}$ vs. $98,56 \pm 4,37 \text{ mmHg}$; $p < 0,01$) und diastolische Blutdruckwerte ($71,18 \pm 7,21 \text{ mmHg}$ vs. $63,4 \pm 4,51 \text{ mmHg}$; $p < 0,01$) im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern ($BMI = 17,02 \pm 2,07 \text{ kg/m}^2$; $n = 55$) auf. Die HDL-Werte zeigten sich bei übergewichtigen Kindern hingegen signifikant niedriger ($1,21 \pm 0,24 \text{ mM}$ vs. $1,47 \pm 0,30 \text{ mM}$; $p < 0,01$) [Zhang 2017]. Reinehr konnte auch für die Glucose-Spiegel einen signifikanten Unterschied zwischen im Mittel elfjährigen übergewichtigen ($n = 31$) und normalgewichtigen Kindern ($n = 14$) zeigen (89 mg/dL ($83\text{--}92$) vs. 82 mg/dl ($78\text{--}87$); $p = 0,026$) [Reinehr 2005]. Dieses signifikant schlechtere kardiometabolische Risikoprofil von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen begünstigt die Entstehung von Folgeerkrankungen wie koronare Herzerkrankungen [Da Luz 2008] und Diabetes mellitus [Weiss 2004].

Neben dem ungünstigen kardiometabolischen Risikoprofil weisen adipöse und übergewichtige Kinder und Jugendliche erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Adipokinen und erniedrigte Spiegel an antiinflammatorischen Adipokinen auf. Dieses veränderte Sekretionsmuster der Adipokine kann ein Hinweis für eine Inflammation des Fettgewebes bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen sein. Zhang zeigte bei übergewichtigen Kindern signifikant höhere Leptin-Werte ($41,17 \pm 5,27 \text{ ng/ml}$ vs. $36,60 \pm 6,70 \text{ ng/ml}$; $p < 0,01$) sowie signifikant niedrigere Adiponektin- ($0,75 \pm 0,11 \text{ } \mu\text{g/ml}$ vs. $0,8 \pm 0,12 \text{ } \mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$) und Omentin-1-Werte ($0,79 \pm 0,14 \text{ } \mu\text{g/ml}$ vs. $0,83 \pm 0,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$) im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern [Zhang 2017]. Zusätzlich zeigte Reinehr bei übergewichtigen Kindern signifikant höhere high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)-Werte ($2,00 \text{ mg/L}$ ($0,50\text{--}3,06$) vs. $0,27 \text{ mg/L}$ ($0,00\text{--}0,42$); $p < 0,01$) sowie signifikant höhere Insulin-Werte (17 mU/L ($11\text{--}22$) vs. 9 mU/L ($6\text{--}11$); $p < 0,001$) im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern des gleichen Alters auf [Reinehr 2005]. Landgraf beobachtete eine Steigerung der Chemerin-Werte um 30 % bei 105 übergewichtigen im Vergleich zu 69 normalgewichtigen Kindern im Alter von sieben bis 18 Jahren ($117,8 \pm 26,4 \text{ ng/ml}$ vs. $89,8 \pm 16,1 \text{ ng/ml}$; $p < 0,001$) [Landgraf 2012]. Diese ungünstigen Spiegel an pro- und antiinflammatorischen Adipokinen beeinflussen beispielsweise negativ den Lipid- und Glucosemetabolismus und können eine Rolle in der Entstehung

der Inflammation des Fettgewebes spielen (Kapitel 2.1.3).

Neben kardiometabolischen Komorbiditäten beeinträchtigt Übergewicht die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Swallen untersuchte hierfür 4743 Jugendliche in den Klassen sieben bis zwölf mittels eines Fragebogens bezüglich der Lebensqualität und stellte bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern häufiger funktionelle Beschwerden (OR = 1,81 (95 %-KI 1,22; 2,68)) sowie eine Beeinträchtigung der allgemeinen Gesundheit (OR = 2,17 (95 %-KI 1,34; 3,51)) fest [Swallen 2005]. Mutillo beobachtete in einer longitudinalen Studie mit 991 Kindern von neun bis 16 Jahren eine Assoziation zwischen einer chronischen Adipositas und einer Depression für Jungen (OR = 3,8 (95 %-KI 1,27; 10,2)) sowie zwischen einer chronischen Adipositas und eines Trotzverhaltens für Mädchen und Jungen (OR = 2,5 (95 %-KI 1,36; 4,61)) [Mustillo 2003]. Damit ist Adipositas auch mit psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise mit Depressionen oder Verhaltensauffälligkeiten vergesellschaftet. Nicht zuletzt weisen übergewichtige und adipöse Kinder oftmals orthopädische Komplikationen auf. Bhatia zeigte eine Assoziation zwischen dem BMI-Wert und einer Epiphyseolysis capitis femoris bei der Untersuchung von 54 im Mittel 13-jährigen Kindern. Kinder mit einer unilateralen Epiphyseolysis capitis femoris, die im Verlauf eine bilaterale Epiphyseolysis capitis femoris entwickelten, verzeichneten signifikant höhere BMI-Werte im Vergleich zu Kindern ohne eine Progression ($30,1 \pm 8,2 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,8 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) [Bhatia 2006].

Zusammenfassend entstehen durch Adipositas assoziierte Komorbiditäten große physische und psychische Einschränkungen im Alltag von betroffenen Kindern und Jugendlichen, welche zu erheblichen Kosten im Gesundheitssystem führen können [ECHO 2016].

2.2.5 Das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter

Besonders hervorzuheben hinsichtlich der Adipositas assoziierten Komorbiditäten ist das Metabolische Syndrom. Dieses Syndrom beschreibt die Kombination aus einer abdominellen Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie [Alberti 2005]. Ursächlich für das Metabolische Syndrom ist dabei eine zentrale Adipositas sowie eine Insulinresistenz [Carr 2004]; [Anderson 2001]. Zudem spielen die Genetik, die körperliche Inaktivität, die Inflammation und hormonelle sowie altersbedingte Veränderungen eine Rolle in der Entstehung des Metabolischen Syndroms [IDF 2006].

Weltweit ist das Metabolische Syndrom eine der größten medizinischen Herausforderungen [Eckel 2005]. Allerdings liegen bezüglich der Prävalenz des Metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter unterschiedliche Ergebnisse vor. Schwandt stellte mittels der Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) (Tabelle 2.2) eine Prävalenz von 0,5 % für das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter bei 3647 im Mittel zehn- bis 15-jährigen

Kindern in Deutschland fest [Schwandt 2010]. Xu untersuchte in China 8764 Kinder im Alter von sieben bis elf Jahren und zeigte bei Kindern über zehn Jahren eine Prävalenz des Metabolischen Syndroms von 0,8 % gemäß der IDF-Kriterien auf. Dabei zeigte sich eine höhere Prävalenz für das Metabolische Syndrom bei adipösen im Vergleich zu übergewichtigen (6,6 % vs. 0,9 %; $p < 0,01$) und normalgewichtigen Kindern (6,6 % vs. 0,05 %; $p < 0,01$) [Xu 2012]. Weiss bestätigte zudem bei der Untersuchung von 490 Kindern von vier bis 20 Jahren eine steigende Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei zunehmender Adipositas unabhängig von ethnischer Herkunft, Geschlecht und Spezies (Korrelationskoeffizient nicht als Zahlenwert angegeben; $p = 0,03$) [Weiss 2004].

Die Definition des Metabolischen Syndroms wurde für Kinder und Jugendliche durch die IDF im Jahr 2005 festgelegt und leitet sich von der Definition des Metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter ab [Alberti 2005]. Für Jugendliche, die älter als 16 Jahre sind, können bereits die Kriterien für das Metabolische Syndrom im Erwachsenenalter genutzt werden. Bei Kindern unter zehn Jahren sollte das Metabolische Syndrom nicht diagnostiziert werden [Zimmet 2007]. Insgesamt sind neben einer abdominellen Adipositas mindestens zwei von vier weiteren Kriterien wie erhöhte Triglyzerid-Spiegel, erhöhte Blutdruckwerte, erhöhte Nüchtern-glucose-Spiegel oder ein erniedrigter HDL-Spiegel zur Diagnosestellung eines Metabolischen Syndroms erforderlich (Tabelle 2.2) [Zimmet 2007]. Diese Kriterien für das Metabolische Syndrom erscheinen gemäß Wabitsch besonders sinnvoll, da Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Insulinresistenz mit der Dicke der Intima media der Arterie carotis communis korrelieren, welche prädiktiv für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen ist [Wabitsch 2013].

Tabelle 2.2: Definition für das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter gemäß der IDF [Zimmet 2007]; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; Blutdruck (syst/dias) = systolischer und diastolischer Blutdruck; Perz. = Perzentile; od. = oder; m = Männer; f = Frauen; T2DM = Diabetes mellitus Typ II; MetS = Metabolisches Syndrom; * = keine Diagnose des MetS bei Kindern ≤ 10 Jahren möglich.

Parameter	Alter [in Jahren]		
	6 -< 10	10 -< 16	≥ 16
Bauchumfang [Perz. od. cm]	$\geq 90.$ Perz.	$\geq 90.$ Perz.	≥ 94 cm (m); ≥ 80 cm (f)
Triglyzeride [mg/dl]	*	≥ 150	≥ 150
HDL [mg/dl]	*	< 40	≤ 40 (m); ≤ 50 (f)
Blutdruck (syst/dias) [mmHg]	*	$\geq 130/ \geq 85$	$\geq 130/ \geq 85$
Glucose [mg/dl]	*	≥ 100	$\geq 100/$ T2DM

Insgesamt dient die Definition des Metabolischen Syndroms dazu, Individuen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II haben [Eckel 2010]. Ein unbehandeltes Metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen gilt als langfristig progredient, sodass Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II resultieren können [Weiss 2004]. Ziel ist die Erstellung eines universell einsetzbaren Tools für eine frühe Diagnosestellung. Dadurch können frühestmöglich präventive Maßnahmen eingeleitet und die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II sowie von kardiovaskulären Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter verhindert werden [Zimmet 2007]. Die Definition des Metabolischen Syndroms ermöglicht außerdem eine Vergleichbarkeit von Langzeitstudien weltweit [Alberti 2005]. Um noch bessere Kriterien für das Metabolische Syndrom zu finden müssen gemäß Alberti zukünftig weitere Marker wie beispielsweise Adipokine und deren Zusammenhänge mit der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht werden [Alberti 2005].

2.2.6 Aktuelle Lösungsansätze zur Prävention und zur Therapie von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Hinsichtlich der Kinder- und Jugendadipositas ist eine frühzeitige Primärprävention von Bedeutung. Subklinische Anzeichen von Adipositas assoziierten Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen treten bereits in jungen Jahren von betroffenen Kindern und Jugendlichen auf [Berenson 2016]. Außerdem geht Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter häufig fließend in eine Adipositas im Erwachsenenalter über [Freedman 2009].

Für eine effektive Primärprävention ist eine engmaschige Zusammenarbeit zwischen Familie, Gesundheits- und Bildungswesen, Politik, Wissenschaft, Nahrungsmittelindustrie, Medien und Wirtschaft notwendig [Wabitsch 2013]. Die WHO hat hierzu im Jahr 2014 die Kommission „Comission on Ending Childhood Obesity“ (ECHO) ins Leben gerufen. Im Jahr 2016 veröffentlichte diese Kommission einen strukturierten und weltweit anwendbaren Umsetzungsplan zur Reduktion der Prävalenz der Kinder- und Jugendadipositas. Dieser Plan enthielt unterschiedliche Ansatzpunkte zur Förderung von gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität in öffentlichen Einrichtungen sowie in Familien unter Mithilfe der Eltern und weiterer Berufsgruppen wie Lehrer, Ärzte, Politiker und Vertreter aus der Wirtschaft und den Medien. Neben Vorschlägen zu einer umfassenden Schwangerschaftsvor- und nachsorge forderte die Kommission ECHO eine organisierte multikomponente Unterstützung von bereits übergewichtigen Kindern und Jugendlichen sowie deren Familien durch hierfür eigens geschultes Personal [ECHO 2016].

Gemäß der Leitlinie für „Diagnostik, Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ sowie der Leitlinie zur „Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter“

der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Adipositas Gesellschaft sollte jedem bereits adipösen Kind zur Gewichtsregulierung ein kombiniertes multidisziplinäres Therapieprogramm ermöglicht werden. Grundlage einer Adipositas-therapie sollte in jeder Altersstufe eine kalorienreduzierte Diät, die Steigerung der körperlichen Aktivität sowie eine Verhaltenstherapie sein [AGA 2015]. Reinehr untersuchte 127 Kinder im Alter von sechs bis 15 Jahren. Kinder, welche ein einmaliges Beratungsgespräch erhielten, zeigten weder kurz- noch langfristig eine signifikante Reduktion des BMI-standard deviation score (BMI-SDS). Kinder hingegen, die an einer spezialisierten einjährigen Lebensstil-Intervention bestehend aus Verhaltenstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Ernährungskursen teilnahmen, zeigten im Mittel kurzfristig eine BMI-SDS-Reduktion um 0,38 (-2,28-0,53) sowie langfristig eine BMI-SDS-Reduktion von 0,30 (-2,10-0,46) ($p < 0,001$) auf [Reinehr 2003]. Für einen größtmöglichen Therapieerfolg sollten auch die Eltern in die Therapie miteinbezogen werden. Die elterliche Unterstützung aus Sicht der Kinder war gemäß Hoffmeister prädiktiv für den langfristigen Therapieerfolg bei 1041 im Mittel zwölfjährigen Kindern, die an einem ambulanten Therapieprogramm von 10,5 Monaten teilnahmen ($OR = 2,02$; $p < 0,05$) [Hoffmeister 2011]. Dies bestätigte bereits Epstein bei der Untersuchung von 76 Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren nach einer achtmonatigen ambulanten Lebensstil-Intervention. Während Kinder unter Einbeziehung der Eltern nach fünf und zehn Jahren eine Reduktion des Übergewichts zeigten (-11,2 %; -7,5 %), wiesen Kinder ohne Einbeziehung der Eltern eine Zunahme auf (+2,7 %; +4,5 %) [Epstein 1990].

Insgesamt konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass gezielte körperliche Aktivität, Verhaltenstherapie und Gewichtsverlust durch Lebensstil-Interventions-Programme zu einer Reduktion des kardiometabolischen Risikoprofils führen. Beispielsweise zeigte Garanty-Bogacka bei 50 im Mittel 14-jährigen übergewichtigen Kindern nach einem sechsmonatigen Lebensstil-Interventions-Programm eine signifikante Reduktion des BMI-Werts um $2,7 \pm 1,5$ kg/m^2 ($p < 0,001$). Zudem konnte der systolische Blutdruck um $11,7 \pm 7,6$ mmHg ($p < 0,001$) sowie der diastolische Blutdruck um $10,5 \pm 6,5$ mmHg ($p < 0,001$) gesenkt werden. Bezüglich der Lipide zeigte sich eine signifikante Reduktion der Triglyzerid-Spiegel um $35,3 \pm 28,9$ mg/dl ($p < 0,001$), der Cholesterin-Spiegel um $10,9 \pm 8,4$ mg/dl ($p = 0,002$) sowie der LDL-Spiegel um $15,0 \pm 12,7$ mg/dl ($p < 0,001$). Die HDL-Spiegel zeigten hingegen eine signifikante Erhöhung um $7,0 \pm 5,4$ mg/dl ($p < 0,001$). Gemäß Garanty-Bogacka konnte zudem sechs Monate nach Beginn der Lebensstil-Intervention eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität erreicht werden (HOMA-IR: $4,9 \pm 2,4$ vs. $3,0 \pm 1,4$; $p < 0,001$) [Garanty-Bogacka 2011].

Neben einer Reduktion des kardiometabolischen Risikoprofils können durch eine Lebensstil-Intervention auch die proinflammatorischen Adipokine reduziert und die antiinflammatorischen Adipokine erhöht werden. Durch die vielfältigen Funktionen der Adipokine können damit Stoffwechselwege positiv beeinflusst und möglicherweise die Inflammation des Fettgewebes reduziert werden. Zhang zeigte bei der Untersuchung von 25 übergewichtigen

Kindern nach einem sechsmonatigen Lebensstil-Interventions-Programm eine Reduktion des proinflammatorischen Adipokins Leptin ($42,67 \pm 5,16$ ng/ml vs. $28,87 \pm 6,03$ ng/ml; $p < 0,001$) sowie eine Steigerung der antiinflammatorischen Adipokine Adiponektin ($0,73 \pm 0,15$ µg/ml vs. $0,9 \pm 0,14$ µg/ml; $p = 0,001$) und Omentin-1 ($0,71 \pm 0,14$ µg/ml vs. $0,82 \pm 0,12$ µg/ml; $p = 0,011$) [Zhang 2017]. Ebenso kann gemäß Yin das proinflammatorische Adipokin Chemerin nach einer sechsmonatigen Lebensstil-Intervention bei 89 im Mittel zwölfjährigen übergewichtigen Kindern mit arterieller Hypertonie signifikant reduziert werden ($168,83 \pm 25,43$ ng/ml vs. $137,63 \pm 22,97$ ng/ml; $p = 0,021$) [Yin 2016].

Für eine langfristige Aufrechterhaltung des Therapieerfolgs fordert die „Arbeitsgemeinschaft Adipositas“ eine Stabilisierungsphase nach Lebensstil-Interventions-Programmen, welche eine langfristige Umstellung des Lebensstils zur Folge hat [AGA 2009]. Meyer konnte beispielsweise die Bedeutung einer Nachbetreuung drei Jahre nach einer neunmonatigen Lebensstil-Intervention bei 502 Kindern im Grundschulalter zeigen. Drei Jahre nach Interventionsbeginn zeigten sich dabei ein mit den Ausgangswerten vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil sowie signifikant höhere systolische Blutdruckwerte ($102,9 \pm 8,9$ mmHg vs. $110,1 \pm 10,8$ mmHg; $p = 0,05$). Damit können gemäß Meyer günstige Therapieeffekte ohne eine Weiterführung der Intervention langfristig nicht aufrecht erhalten bleiben [Meyer 2014]. Insgesamt existieren bislang für langfristige Therapieeffekte nach Lebensstil-Interventions-Programmen für Kinder- und Jugendliche nur sehr wenige Forschungsarbeiten, sodass diese Arbeit einen wichtigen Beitrag hierzu leistet.

2.3 Die Rolle der Adipokine im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

2.3.1 Die Bedeutung des Adipokins Chemerin - ein Adipokin der neuen Generation - bei Übergewicht und Adipositas

Als Ligand des „Chemokine-like Rezeptors“ (CMKLR-1) wurde das Adipokin Chemerin erstmals von Wittamer beschrieben [Wittamer 2003]. Zuvor wurde das Chemerin-Gen als neues „retinoid-responsive gen“ in Psoriasishautläsionen entdeckt. Bekannt ist das Chemerin-Gen auch unter dem Namen „tazarotene-induced Gen 2“ (TIG2) oder „Retinoic acid receptor responder 2“ (RARRES2) [Nagpal 1997]. Chemerin wird vorwiegend von reifen Adipozyten des weißen subkutanen und viszeralen Fettgewebes sezerniert [Bozaoglu 2007]. Zusätzlich wird Chemerin in weiteren Organen wie Leber, Niere, Lunge, Herz, Hypophyse, Plazenta und Ovar exprimiert [Goralski 2007]; [Wittamer 2003].

Die Chemerinsekretion unterliegt gemäß Tan keinen tagesrhythmischen Schwankungen. Allerdings untersuchte Tan hierfür lediglich 14 im Mittel 33-jährige Frauen. Zu Beginn der

Messung lagen die Chemerin-Spiegel bei 2 ng/ml und zeigten sich zu fünf unterschiedlichen Messzeitpunkten über 24 Stunden hinweg vergleichbar. Konkrete Werte nannte Tan hierfür allerdings nicht [Tan 2009].

Insgesamt beruhen die Chemerin-Spiegel im Plasma auf genetischen Faktoren [Bozaoglu 2010]. Bei der Untersuchung von 1354 Individuen konnten insgesamt 25 % der Varianz der Chemerin-Plasmaspiegel durch genetische oder andere vererbare Faktoren erklärt werden (Heritabilitätsschätzung von 0,254 mit $p = 1,4 \times 10^{-9}$) [Bozaoglu 2010]. Allerdings konnten einheitliche Grenzwerte für Chemerin-Spiegel im Plasma bislang nicht definiert werden [Schaeffler 2013]. Bei Adipositas sind die Chemerin-Spiegel im Plasma erhöht. Landgraf untersuchte hierfür 174 Kinder im Alter von sieben bis 18 Jahren und stellte signifikant höhere Chemerin-Spiegel bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern fest ($117,8 \pm 26,4$ ng/ml vs. $89,8 \pm 16,1$ ng/ml; $p < 0,001$) [Landgraf 2012].

Eine wichtige regulatorische Funktion übernimmt Chemerin in der Adipogenese und im Metabolismus der Adipozyten. Im Verlauf der Differenzierung von Fibroblasten zu Adipozyten steigt die Chemerinexpression stark an. Folglich kann in Zellkulturen mit Adipozyten von Mäusen nach 13 Tagen eine 60-fach höhere Chemerinexpression bei differenzierten im Vergleich zu undifferenzierten Adipozyten beobachtet werden. Eine Unterbindung der Genexpression von Chemerin und Chemerin-Rezeptor auf RNA-Ebene verhindert zum einen eine Differenzierung der Adipozyten und zum anderen eine Expression von Genen des Glucose- und Lipidmetabolismus wie beispielsweise von Adiponektin um 50–75 % und des Insulin-abhängigen Glucose-Transporters (GLUT 4) um 80 % ($p < 0,05$) [Goralski 2007]. Hinsichtlich der Angiogenese tragen bei Adipositas proangiogenetische Effekte des Chemerins zu einer Förderung der Angiogenese im adipösen Gewebe und damit zum Erhalt des Fettgewebes bei. Bozaoglu stimulierte hierfür mittels rekombinantem Chemerin humane Blutgefäße und konnte eine 1,34-fache Zunahme der Gesamttubellänge bei 0,3 ng/ml Chemerin sowie eine 1,38-fache Zunahme der Anzahl an Ästen und Mikrotuben bei 1 und 3 ng/ml Chemerin beobachten ($p < 0,001$) [Bozaoglu 2010].

Als proinflammatorisches Zytokin stimuliert Chemerin über den Chemerin-Rezeptor der dendritischen Zellen und Makrophagen die Ausschüttung von Chemokinen. Die Folge ist eine Rekrutierung von antigenpräsentierenden Zellen zum Entzündungsort. Wittamer konnte hierfür mittels monoklonalen Antikörpern den Chemerin-Rezeptor auf antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen in entzündlichem humanem Aspirat nachweisen. Zudem konnte die Migration dieser Zellen durch 10 µg/ml monoklonale Chemerin-Rezeptor-Antikörper (4C7) gehemmt werden. Genaue Zahlenwerte nannte Wittamer hierfür allerdings nicht [Wittamer 2003]. Die Aktivierung des Chemerins erfolgt über mehrere Proteasen, welche eine Assoziation mit der Inflammation aufweisen [Zabel 2005]. Zusätzlich ist Chemerin signifikant mit Entzündungsmarkern wie hsCRP ($r = 0,50$; $p < 0,001$) sowie über endotheliale

Adhäsionsmoleküle wie interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) gering mit einer endothelialen Aktivierung ($r = 0,33$; $p < 0,001$) assoziiert [Landgraf 2012]. Die vaskuläre Inflammation spielt dabei durch die Migration von Entzündungszellen, die Fibrose der Intima, die Plaquebildung und durch die Proliferation von vascular smooth muscle cells (VSMCS) in der Pathogenese der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle [Rafieian-Kopaei 2014]. Somit trägt Chemerin zur Entwicklung der Arteriosklerose bei [Landgraf 2012].

Eine weitere wichtige und bislang noch nicht abschließend geklärte Rolle nimmt Chemerin im Glucose- und Lipidmetabolismus ein. Zum einen korreliert Chemerin gemäß Landgraf signifikant mit Parametern des Glucose- und Lipidmetabolismus wie beispielsweise mit den Triglyzeriden ($r = 0,27$; $p < 0,001$) sowie mit dem diastolischen und systolischen Blutdruck ($r = 0,19$; $p = 0,011$, $r = 0,24$; $p = 0,001$) und dem HOMA-IR ($r = 0,36$; $p < 0,001$) [Landgraf 2012]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich lediglich um geringe Korrelationen handelt [Bühl 2011]. Zum anderen konnte Sell eine durch Insulin stimulierte signifikant geringere Glucoseaufnahme in mit Chemerin-behandelten humanen Skelettmuskelzellen im Vergleich zu Zellen der Kontrollgruppe zeigen (910 ± 110 cpm/ $3,5 \times 10^5$ cells vs. 620 ± 80 cpm/ $3,5 \times 10^5$ cells, keine Angabe eines exakten p-Werts; Signifikanzniveau $p < 0,05$). Damit induziert Chemerin über eine Hemmung der Glucoseaufnahme in den Skelettmuskel eine Insulinresistenz im peripheren Gewebe [Sell 2009]. Folglich resultieren höhere Glucose-Spiegel im Plasma [Becker 2010]. Nach Injektion von Chemerin-haltigen Vektoren zeigten Mäuse eine Erhöhung der Glucose-Spiegel durch eine Hemmung spezifischer Enzyme für die Glucoseaufnahme in den Skelettmuskel (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben, $p < 0,05$) [Becker 2010]. Insgesamt verstärkt die Verabreichung von 40 ng/g exogenem rekombinanten Chemerin die Glucoseintoleranz, senkt den Seruminsulin-Spiegel und verringert die Glucoseaufnahme in die Leber von adipösen Mäusen mit Diabetes mellitus Typ II (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p < 0,05$) [Ernst 2010]. Grundlage hierfür kann die von Takahashi festgestellte Expression von Chemerin und den Chemerin-Rezeptoren in den β -Zellen von Mäusen sein [Takahashi 2011].

Insgesamt spielt Chemerin auch eine Rolle in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms. Skuja untersuchte hierfür 159 im Mittel 27-jährige Erwachsene und stellte eine signifikante Korrelation für Chemerin mit dem BMI-Wert ($r = 0,36$; $p < 0,001$); den Triglyzerid-Werten ($r = 0,29$; $p < 0,001$) sowie mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten fest ($r = 0,53$; $p = 0,001$, $r = 0,29$; $p < 0,001$) [Skuja 2015]. Stejskal konnte einen Zusammenhang zwischen dem Chemerin-Wert und der Anzahl der Risikoparameter für das Metabolische Syndrom zeigen ($r = 0,47$; $p < 0,01$). Dabei untersuchte Stejskal 182 im Mittel 63-jährige Risikopatienten mit und ohne Metabolischem Syndrom [Stejskal 2008]. Zusammenfassend könnte Chemerin zukünftig ein unabhängiger Marker in der Diagnostik von frühen Störungen des Glucose- und Lipidmetabolismus sein und bereits vor dem Auftreten von klassischen Symptomen Individuen mit einem hohen Risiko für Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen

identifizieren [Skuja 2015]; [Stejskal 2008]. Dabei ist jedoch auch zu beachten, dass es sich bei Skuja und Stejskal gemäß Bühl größtenteils um geringe Korrelationen handelt [Bühl 2011].

Abschließend könnte eine hohe Expression von Chemerin in der humanen Niere [Wittamer 2003] und eine geringe Korrelation mit systolischen und diastolischen Blutdruckwerten ($r = 0,40$; $r = 0,24$; $p < 0,01$) auf eine Funktion des Chemerins in der Blutdruckregulation hinweisen [Stejskal 2008].

2.3.2 Die Bedeutung des Adipokins Omentin-1 - ein Adipokin der neuen Generation - bei Übergewicht und Adipositas

Omentin-1, auch bekannt als Intelectin-1, gehört neben Chemerin zur Generation der neuen Adipokine. Omentin wurde als humanes Homolog des Lectin L 35 entdeckt, welches in den Oozyten des Krallenfroschs (*Xenopus laevis*) exprimiert wird [Lee 2001]. Omentin wird von zwei Genen kodiert. Dabei stellt Omentin-1 die zirkulierende Hauptform im Plasma dar [Halabis 2015]. Omentin-1 wird vorwiegend von den stromavaskulären Zellen des viszeralen Fettgewebes sezerniert [Yang 2006], jedoch auch von intestinalen Paneth-Zellen [Komiya 1998] und Endothelzellen [Lee 2001]. Weiterhin wird Omentin-1 in geringen Mengen in Herz, Lunge, Darm [Yang 2006], Ovarien [Schaeffler 2005], Plazenta [Barker 2012] und Thymus [Tsuji 2001] exprimiert.

Die Omentin-1-Spiegel im Plasma unterliegen gemäß Hamnvik keinen tagesrhythmischen Schwankungen. Allerdings untersuchte Hamnvik lediglich sechs 22-jährige Männer und stellte über 24 Stunden hinweg keine signifikanten Änderungen des Omentin-1-Spiegels fest ($p = 0,92$). Konkrete Werte wurden diesbezüglich nicht genannt [Hamnvik 2015]. Bei Adipositas sind die Omentin-1-Spiegel im Plasma reduziert. Dies konnte unter anderem Catli bei der Untersuchung von 49 übergewichtigen und 30 normalgewichtigen im Mittel elfjährigen Kindern bestätigen ($24,3 \pm 9,8$ ng/ml vs. $29,0 \pm 6,7$ ng/ml; $p = 0,022$) [Catli 2013].

Insgesamt spielt Omentin-1 eine Rolle im Glucosemetabolismus und moduliert die Insulinsensitivität. Gemäß Yang steigert Omentin-1 die insulinabhängige Glukoseaufnahme um 50 ± 11 % in subkutane humane Adipozyten ($p < 0,01$). Ebenso zeigt Omentin-1 eine Wirkungsverstärkung der Glukoseaufnahme in omentale humane Adipozyten von 25 ± 2 fl x cell⁻¹ x s⁻¹ auf 34 ± 3 fl x cell⁻¹ x s⁻¹ ($p < 0,05$) [Yang 2006]. Geringe Omentin-1-Spiegel sind dabei mit einer Insulinresistenz assoziiert ($r = -0,53$; $p = 0,001$) [Catli 2013]. Glucose und Insulin wiederum reduzieren die Omentin-1-Spiegel von Individuen. Hyperinsulinismus mittels einer 26-stündigen Insulin-Glucose-Infusion ($0,5$ mU/kg/min) reduziert dabei die Omentin-1-Konzentration in einer relativ kleinen Gruppe von sechs im Mittel 27-jährigen Individuen von 165 ± 44 ng/ml auf 37 ± 14 ng/ml ($p < 0,01$) [Tan 2008]. Eine sechsmonatige Therapie mit Metformin bei 21 im Mittel 28-jährigen übergewichtigen Frauen mit PCO-Syndrom und

Insulinresistenz führt hingegen zu einem Anstieg der Omentin-1-Spiegel im Plasma (23,7 ng/ml (20,0–27,9) vs. (59,2 ng/ml (52,1–60,6); $p < 0,01$) [Tan 2010].

Omentin-1 korreliert zudem gering mit den Komponenten des Metabolischen Syndroms. Dabei sind niedrigere Omentin-1-Spiegel mit einem höheren kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert. Urbanova zeigte hierfür signifikante geringe Korrelationen von Omentin-1-Werten mit den BMI- ($r = -0,42$; $p < 0,001$), den Triglyzerid- ($r = -0,25$; $p = 0,036$) und HDL-Werten ($r = 0,25$; $p = 0,032$) bei 63 im Mittel 50-jährigen Erwachsenen auf [Urbanova 2014]. De Souza Batista zeigte eine negative geringe Assoziation mit dem systolischen Blutdruck ($r = -0,20$; $p = 0,05$) bei 91 im Mittel 44-jährigen Erwachsenen [De Souza Batista 2007]. Zhang bestätigte weiterhin eine negative geringe Korrelation von Omentin-1- mit dem BMI- ($r = -0,25$; $p = 0,003$) und dem Triglyzerid-Wert ($r = -0,23$; $p = 0,010$) für 119 Kinder im Alter von sieben bis 18 Jahren [Zhang 2017].

Weiterhin nimmt Omentin-1 eine bedeutende Rolle bei der Regulation des Blutdrucks ein. Omentin-1 weist dabei einen vasodilatatorischen Effekt auf isolierte Blutgefäße auf. Mittels einer Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid Synthase (eNOS) vermittelt Omentin-1 eine direkte endothelabhängige Relaxation. Dies schlussfolgerte Yamawaki aus einer Untersuchung bezüglich der Relaxation der Aorta von Ratten. Ohne Vorbehandlung mit NO-Synthase-Inhibitor (L-NAME; 100 μ M, 30 Minuten) wiesen die Aorten eine signifikant höhere Relaxation nach Zugabe von 300 ng/ml Omentin-1 auf im Gegensatz zu Aorten mit Vorbehandlung durch L-NAME (6,8 % \pm 2,2 % vs. 20,5 \pm 5,2 %; $p < 0,005$) [Yamawaki 2010].

Neben der endothelialen Relaxation zeigt Omentin-1 weitere vaskulär protektive Wirkungen auf. Geringe Omentin-1-Spiegel im Plasma führen zu einer arteriellen Verkalkung. Grund hierfür ist ein Ausbleiben der Omentin-1-vermittelten Hemmung der Differenzierung von Calcifying vascular smooth muscle cells (CVSMCs) zu Osteoblasten. Folglich resultiert eine Zunahme der Kalzifizierung von Muskelzellen der Gefäße [Duan 2011], welche mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind [Wilson 2001]. Omentin-1-Spiegel stellen zudem einen unabhängigen Risikofaktor für Plaque-Ablagerungen in den Carotiden dar ($R^2 = -0,369$; $p = 0,018$) und sind mit der arteriellen Sklerose bei 60 im Mittel 55-jährigen Individuen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II assoziiert (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; p für Trends = 0,023) [Yoo 2011]. Eine Erhöhung der Omentin-1-Spiegel ist bei 60 im Mittel 43-jährigen Erwachsenen mit einer Reduktion der Dicke der Intima media der Arterie carotis assoziiert ($r = -0,87$; $p < 0,001$) [Tawfeek 2014]. Aus diesem hohen Zusammenhang schlussfolgerte Tawfeek auf eine protektive Wirkung des Omentin-1 bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Hinsichtlich der Inflammation ist Omentin-1 als antiinflammatorisches Adipokin in chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn reduziert. 100 im Mittel

41-jährige Erwachsene mit Morbus Crohn wiesen signifikant niedrigere Omentin-1-Spiegel im Vergleich zu 104 gesunden Individuen des gleichen Alters auf (14,63 ng/ml (11,42–18,12) vs. 28,62 ng/ml (24,71–33,21); $p < 0,001$) [Yin 2015]. Weiterhin korreliert Omentin-1 negativ mit proinflammatorischen Markern wie hsCRP ($r = -0,61$; $p < 0,001$) [Catli 2013].

2.3.3 Die Bedeutung des Adipokins Leptin bei Übergewicht und Adipositas

Im Jahr 1994 wurde das auf dem „obese“ Gen (ob-Gen) kodierte Adipokin Leptin entdeckt. Gleichzeitig wurde damit auch die Funktion des Fettgewebes als endokrines Organ definiert [Zhang 1994]. Leptin wird größtenteils von den Adipozyten [Maffei 1995], vorwiegend des subkutanen Fettgewebes produziert [Van Harmelen 1998]. In geringen Mengen wird Leptin auch von Magen [Bado 1998], Skelettmuskel und Plazenta [Lappas 2005] sezerniert. Fasten reduziert die Leptin-Konzentration [Trayhurn 1995] sowie zunehmendes Lebensalter [Ostlund 1996] und Androgene [Rosenbaum 1996]. Gesteigert wird die Sekretion durch Insulin [Barr 1997] und Glukokortikoide [Larsson 1996].

Die Leptin-Sekretion erfolgt vermutlich gemäß eines zirkadianen Rhythmus mit Maximum um Mitternacht und in den frühen Morgenstunden. Sinha stellte für 26 im Mittel 44-jährige Erwachsene unterschiedliche Leptin-Spiegel zu unterschiedlichen Tageszeiten fest ($F = 3,17$; $p < 0,001$). Dabei waren die Leptin-Spiegel von normalgewichtigen Erwachsenen in der Nacht um 75,6 % höher im Vergleich zu den niedrigsten Leptin-Spiegeln am Nachmittag [Sinha 1996]. Insgesamt sind bei Adipositas die Leptin-Spiegel im Plasma erhöht. Schipper untersuchte 90 Kinder im Alter von sechs bis 16 Jahren und stellte bei übergewichtigen Kindern signifikant höhere Leptin-Spiegel im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern fest (298 ng/ml (210–452) vs. 123 ng/ml (111–159); $p < 0,001$) [Schipper 2012]. Für Frauen und Männer wurden Referenzwerte in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI und Körperfettanteil ermittelt. Für Frauen liegen diese bei 3,5–15 µg/l, für Männer bei 2,5–10 µg/l [Schaeffler 2013].

Leptin beeinflusst zentral die Ausschüttung von Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [Ahima 1996]. Der Hypothalamus gilt als Regulationseinheit für die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht. Leptin, auch als Sättigungshormon bekannt, kann nach Sekretion aus dem Fettgewebe die Blut-Hirn-Schranke passieren und über verschiedene hypothalamische „Appetit stimulierende“ (orexigenic) und „Appetit hemmende“ (anorexigenic) Neurone eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und eine Erhöhung des Energieaufwands induzieren [Klok 2007]. Sahu injizierte hierfür 5 µg Leptin in den lateralen Seitenventrikel von Ratten und stellte eine Steigerung der mRNA von Appetit-hemmenden Neuronen wie Neurotensin (NT) um 33 % und eine Reduktion der mRNA von Appetit-stimulierenden Neuronen wie hypothalamischem Galanin (GAL) um 30 % ($p < 0,05$) fest [Sahu 1998]. Ein seltener Defekt im Leptin Gen verhindert das an den Hypothalamus vermit-

telte Sättigungsgefühl, wodurch eine unbegrenzte Nahrungsaufnahme erfolgt [Zhang 1994]. Bei Adipositas entsteht über verschiedene Mechanismen eine Leptinresistenz. Zur Ätiologie der Leptinresistenz sind mehrere Theorien bekannt. Diese beruhen zum einen auf einer Reduktion des Leptintransportes über die Blut-Hirn-Schranke und zum anderen auf einem Defekt im Signalweg sowie in der Expression des Leptin-Rezeptors [Klok 2007]. Damit ist aufgrund der Leptinresistenz eine Behandlung mit Leptin bei Adipositas ohne Vorliegen eines Leptin-Gen-Defekts nicht zielführend.

Leptin spielt weiterhin eine Rolle im Glucose- und Lipidmetabolismus. Emilsson zeigte in adipösen (ob/ob) Mäusen eine Expression von Leptin-Rezeptoren in den Inselzellen des Pankreas. Isolierte pankreatische Inselzellen von ob/ob-Mäusen zeigten nach Zugabe von 10 nmol/l Leptin eine Reduktion der stimulierenden Effekte von Glucose (16,7 mmol/l) auf die Insulinsekretion um 40 % ($p < 0,05$), für Wild-typ-Mäuse um 29 % ($p < 0,005$). Leptin reguliert damit die Insulinsekretion in den β -Zellen des Pankreas und wirkt hemmend auf die Insulinausschüttung [Emilsson 1997]. Im Lipidstoffwechsel reguliert Leptin die hepatische Lipogenese, indem das Adipokin Schlüsselenzyme der Fettsäuresynthese wie hepatic-stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) supprimiert [Cohen 2002]. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigte eine Behandlung von ob/ob-Mäusen mit Leptin eine signifikante Reduktion der SCD-1 Aktivität und damit eine Suppression der Fettsäuresynthese (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p < 0,05$), welche zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und damit zu einem Gewichtsverlust führt [Loftus 2000].

Weiterhin moduliert Leptin als proinflammatorisches Adipokin die Immunantwort. Dabei führt Leptin über die Aktivierung von T-Zellen, Makrophagen und weiteren Immunzellen zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Humane periphere mononukleäre Blutzellen wie Monozyten und Lymphozyten zeigten nach Inkubation mit Leptin (250 ng/ml) eine fünf-fache Steigerung des Tumornekrosefaktor α (TNF α)- Spiegels, eine 19-fache Steigerung des Interleukin-6 (IL-6)-Spiegels ($p < 0,03$) sowie eine Steigerung der eigenen Proliferation von 923 ± 178 cpm auf 1253 ± 254 cpm ($p < 0,01$) [Zarkesh-Esfahani 2001]. Leptin kann damit ein Bindeglied zwischen Übergewicht, Immunabwehr und infektiösen Erkrankungen darstellen [Zarkesh-Esfahani 2004].

In der Pathogenese der Arteriosklerose fördert Leptin die Thrombozytenaggregation. Konstantinides applizierte 0,6 mg/kg murines rekombinantes Leptin 30–45 Minuten vor der Induktion einer arteriellen Gefäßläsion intraperitoneal in ob/ob-Mäuse. Anschließend beobachtete Konstantinides bis zur Bildung einer Thrombose eine signifikant kürzere Zeit im Vergleich zu unbehandelten Mäusen (7,3 Minuten vs. 12,5 Minuten; $p < 0,001$) oder Wild-typ Mäusen (7,3 Minuten vs. 8,6 Minuten; $p < 0,05$) [Konstantinides 2001]. Ciccone stellte bei der Untersuchung von 120 gesunden Erwachsenen im Alter von 18–45 Jahren eine geringe Assoziation zwischen einer Erhöhung des Leptin-Spiegels und einer Zunahme der Dicke der

Intima media der Arterie carotis communis fest (Männer: $r = 0,41$; $p < 0,005$, Frauen $r = 0,44$; $p < 0,001$) [Cicccone 2001]. Aus dieser geringen Korrelation schlussfolgerte Cicccone, dass das Adipokin Leptin bei Adipositas einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung einer Arteriosklerose haben kann.

2.3.4 Die Bedeutung des Adipokins Adiponektin bei Übergewicht und Adipositas

Adiponektin wurde erstmals in Nagetieren im Jahre 1995 entdeckt [Scherer 1995]; [Hu 1996]. Das für Adiponektin kodierende Gen wurde auf dem Chromosom 3q27 identifiziert. Dieses Chromosom steht in Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ II [Yamauchi 2001]. Adiponektin wird von reifen Adipozyten [Hu 1996], vorwiegend des viszeralen Fettgewebes sezerniert [Motoshima 2002]. Die Sekretion steigt mit zunehmender Differenzierung der Adipozyten an [Koerner 2005]. Insgesamt beeinflusst eine Reihe an verschiedenen Faktoren die Sekretion von Adiponektin. Dabei inhibieren Katecholamine [Schulpis 2005], Dexamethason, Zytokine [Fasshauer 2002], Prolaktin, Wachstumshormone [Nilsson 2005] und Androgene [Xu 2005] die Sekretion von Adiponektin. Bezüglich des Einflusses von Insulin ist nicht abschließend geklärt, ob Insulin hemmende [Fasshauer 2002] oder fördernde [Scherer 1995] Effekte auf die Sekretion von Adiponektin besitzt.

Insgesamt weisen die Adiponektin-Spiegel im Plasma eine tagesabhängige Variation auf. Dabei zeigt sich eine nächtliche Reduktion der Plasmaspiegel sowie ein Tiefpunkt in den frühen Morgenstunden. Scheer untersuchte diesbezüglich eine relativ kleine Gruppe von zehn im Mittel 23-jährigen Männern und konnte eine tagesabhängige Variation mit einer maximalen Reduktion um 40 % im Bezug auf den Tageshöchstwert gegen 4.00 Uhr zeigen ($p < 0,005$) [Scheer 2010]. Für Frauen und Männer wurden bereits Referenzwerte für Adiponektin definiert. Für Frauen liegen diese Referenzwerte bei 10–12 mg/l, für Männer bei 8–10 mg/l [Schaeffler 2013]. Bei Adipositas sind die Adiponektin-Spiegel im Vergleich zu Normalgewicht reduziert ($0,75 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$ vs. $0,8 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$) [Zhang 2017].

In der Adipogenese fördert Adiponektin die Proliferation und Differenzierung von Adipozyten und reguliert deren Metabolismus. Hierzu konnte Fu unter anderem bei einer Überexpression von Adiponektin ($22,09 \mu\text{g/ml}$ vs. $2,22 \mu\text{g/ml}$) zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (0–72h) eine 1,38 bis 1,78 fach schnellere Proliferation von Fibroblasten beobachten ($p < 0,05$) [Fu 2005].

Zudem spielt Adiponektin eine entscheidende Rolle im Glucosemetabolismus. In hyperinsulinämischen normoglykämischen Experimenten konnte Yamauchi bei diabetischen (db/db) Mäusen nach intravenöser Injektion von Adenoviren mit Adipo-R1 ($1 \times 10^8 / 3 \times 10^8$ plaque-forming units (pfu)/kg Körpergewicht) eine deutliche Hemmung der endogenen Glukose-

produktion (EGP) durch eine Inhibierung von Enzymen der Gluconeogenese feststellen (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p < 0,05$). Zudem konnte die Glucoseinfusionsrate verdoppelt und folglich die Insulinsensitivität verbessert werden (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben). Gemäß Yamauchi zeigt Adiponektin damit antidiabetische Effekte auf [Yamauchi 2007].

Bereits bei Kindern ist gemäß Boettner ein geringer Zusammenhang zwischen den Adiponektin-Spiegeln im Plasma und kardiovaskulären Risikofaktoren erkennbar. Boettner untersuchte hierfür 135 im Mittel 15-jährige adipöse Kinder und stellte eine signifikante Assoziation von Adiponektin-Werten mit BMI- ($r = -0,33$; $p < 0,001$), systolischen Blutdruck- ($r = -0,22$; $p < 0,001$), HDL- ($r = 0,26$; $p < 0,01$) sowie HOMA-IR-Werten ($r = -0,43$; $p < 0,001$) fest [Boettner 2004]. Bei der Untersuchung von 662 im Mittel 54-jährigen Erwachsenen zeigten Männer und Frauen mit einem Adiponektin-Spiegel $< 4,0 \mu\text{g/ml}$ eine höhere Prävalenz für das Metabolische Syndrom im Vergleich zu Erwachsenen mit einem Adiponektin-Spiegel von $\geq 4,0 \mu\text{g/ml}$ (Männer: 52,3 % vs. 19,6 %; $p < 0,001$, Frauen: 37,5 % vs. 11,4 %; $p < 0,01$) [Ryo 2004].

Adiponektin zeigt weiterhin antiinflammatorische Effekte sowie eine antiatherogene Wirkung. Gemäß Ouchi hemmt Adiponektin in humanen aortalen Endothelzellen nach 18-stündiger Inkubation mit Adiponektin (physiologische Adiponektin-Konzentration 5–25 $\mu\text{g/ml}$) und sechsstündiger Koinkubation mit $\text{TNF}\alpha$ (10 U/mL) eine $\text{TNF}\alpha$ induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 sowie eine humane Monozytenadhäsion (Zelllinie THP-1) (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p < 0,05$) [Ouchi 1999]. Zudem unterdrückt Adiponektin die Migration sowie Proliferation von human aortic smooth muscle cells (HASMCs) [Arita 2002], welche durch eine Verdickung und Okklusion der arteriellen Wand als entscheidend für die Entwicklung vaskulärer Erkrankungen gelten [Ross 1993]. Dabei zeigte Arita eine Hemmung der zuvor durch PDGF-BB (Platelet-derived growth factor; Untereinheit BB; 10 ng/ml) induzierten Proliferation der HASMCs um 90 % nach Zugabe von 30 $\mu\text{g/ml}$ Adiponektin (keine Angabe eines exakten p-Werts) [Arita 2002]. Über eine Hemmung von Matrix-Metalloproteinasen reduziert Adiponektin zudem die Gefahr einer Plaqueruptur. Human monocyte-derived macrophages (HMMs) zeigten 48h nach Inkubation mit 30 $\mu\text{g/ml}$ Adiponektin einen deutlichen Anstieg an Tissue inhibitor of metalloproteinases-mRNA (TIMP-1) durch eine Induktion von IL-6 ($p < 0,05$) [Kumada 2004]. Insgesamt stellt Adiponektin damit ein bedeutendes Bindeglied zwischen Adipositas und Arteriosklerose dar. Weiterhin zeigten 87 Individuen mit akutem Koronarsyndrom signifikant niedrigere Adiponektin-Spiegel im Vergleich zu 17 gesunden Individuen ($6,5 \pm 3,0 \mu\text{g/ml}$ vs. $12,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$; $p < 0,01$; mittleres Alter 64 Jahre) [Nakamura 2004]. Allerdings lassen sich kardiovaskuläre Erkrankungen durch exogen zugeführtes Adiponektin bislang nur in Tieren verbessern, da hohe Spiegel an Adiponektin benötigt werden und Adiponektin eine multimere Gestalt sowie eine kurze Halbwertszeit besitzt [Ebrahimi-Mamaeghani 2015].

2.3.5 Die Bedeutung von Insulin bei Übergewicht und Adipositas

Bei experimentellen Arbeiten im Jahre 1889 konnten die deutschen Naturwissenschaftler Oskar Minkowski und Joseph von Mering die Entwicklung eines Diabetes mellitus nach Pankreatektomie bestätigen. Bereits 1909 wurde hypothetisch der Name Insulin durch den belgischen Kliniker Jean de Meyer für die damals unbekannte Substanz eingeführt. Im Jahre 1921 konnte Insulin erstmals durch den Chirurgen Frederick Banting in Toronto gewonnen werden. Insulin ist ein Proteohormon und wird in Form eines Proinsulins von den β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert. Die Sekretion erfolgt oszillierend und wird maßgeblich vom Blutglukose-Spiegel bestimmt. Im nüchternen Zustand werden dabei 0,25–1,5 Insulineinheiten pro Stunde abgegeben [Wilcox 2005].

Fördernd auf die Insulinsekretion wirken das parasympathische Nervensystem über den Transmitter Acetylcholin sowie Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren, Glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP), Wachstumshormon, Prolaktin, Humanes Plazentalaktogen [Wilcox 2005] und Gastrin [Rehfeld 1973]. Inhibierend auf die Insulinsekretion wirken Katecholamine [Wilcox 2005], Glukokortikoide [Lambillotte 1997] und das Adipokin Leptin [Zhao 1998]. Somatostatine und Glucagon-like-peptid (GLP-1) haben inhibierende sowie aktivierende Effekte auf die Insulinsekretion [Wilcox 2005]. Bei Adipositas ist Insulin im Gegensatz zu Normalgewicht erhöht (17 mU/L (11–22) vs. 9 mU/L (6–11); $p < 0,001$) [Reinehr 2005]. Dabei führt ein Hyperinsulinismus oder Diabetes mellitus Typ II in Nagetieren vorwiegend im Knochenmark, jedoch auch im Fettgewebe, der Leber, der Milz und des Thymus zu einer gesteigerten extrahepatischen Insulinproduktion [Kojima 2004].

Insulin zeigt als metabolisches Hormon anabole Effekte auf den Kohlenhydrat-, den Lipid- und den Proteinmetabolismus [Wilcox 2005]. Zu den Hauptwirkungsorten des Insulins zählen die Leber, die Muskulatur und das Fettgewebe [Li 2011]. Insulin fördert die Glykogensynthese in Leber und Muskulatur, die Triglyzeridsynthese in Leber und Fettgewebe sowie die Proteinsynthese in einer Vielzahl an Geweben. Weiterhin fördert Insulin die Glukoseaufnahme über den Transporter GLUT 4 in Muskulatur sowie Fettgewebe und beeinflusst die Glukoseaufnahme in die Leber. Hemmend wirkt Insulin auf die Glykogenolyse, die hepatische Gluconeogenese, die Proteolyse, die Lipolyse und die Fettsäurenoxidation [Wilcox 2005]. Weiterhin wirkt Insulin fördernd auf die Adipogenese und reguliert die Differenzierung der Adipozyten [Klemm 2001] sowie deren Metabolismus [Wilcox 2005].

Die Insulinresistenz wird als „[ein] klinischer Zustand, in dem ein normaler oder erhöhter Insulin-Spiegel eine abgeschwächte biologische Antwort hervorruft“ definiert [Cefalu 2001]. Folglich ist bei einer Insulinresistenz die Fähigkeit die Glukoseaufnahme in periphere Gewebe wie Muskulatur oder Fettgewebe zu stimulieren beeinträchtigt. Im Verlauf manifestiert sich eine Insulinresistenz klinisch durch einen Hyperinsulinismus und eine Beeinträchtigung der

Glukosetoleranz. Ein Insulinresistenz-Syndrom beinhaltet auch die Folgen einer Insulinresistenz auf die Genexpression, den Lipid- und Proteinmetabolismus und die endotheliale Funktion. Mit dem Insulinresistenz-Syndrom assoziierte Erkrankungen sind ein Diabetes mellitus Typ II, Dyslipidämie, ein prothrombotischer Status und daraus resultierende kardiovaskuläre Erkrankungen [Cefalu 2001]. Bei 24-Wochen alten Mäusen bewirkt beispielsweise ein Verlust des Insulinsignals am Endothelium im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine 2,1-fache Steigerung der Größe der arteriosklerotischen Läsionen im Vergleich zur Gesamtfläche des aortalen Gefäßlumens ($3,5 \pm 1,1$ % vs. $1,6 \pm 0,4$ %; $p < 0,01$) und damit eine Beschleunigung der Arteriosklerose [Rask-Madsen 2010].

Die vom Fettgewebe sezernierten Adipokine beeinflussen die Insulinresistenz. Eine Verbesserung der Insulinsensitivität kann durch Adiponektin sowie Omentin-1 erfolgen (Kapitel 2.3.2, 2.3.4). Chemerin hingegen kann eine Insulinresistenz induzieren (Kapitel 2.3.1). Insgesamt zeigte Esteghamati bei der Untersuchung von 2309 Erwachsenen im Alter von 25 bis 75 Jahren, dass die Insulinresistenz (HOMA-IR) bei zunehmender Adipositas (BMI) ansteigt ($r = 0,34$; $p < 0,001$) [Esteghamati 2008]. Allerdings handelt es sich hierbei gemäß Bühl um eine geringe Korrelation [Bühl 2011].

Insulin spielt auch eine Rolle in der zentralen Regulation des Energiehaushalts. Ein zentraler Insulinmangel führt zu einer verstärkten hypothalamischen Sekretion von „Appetit stimulierenden“ Neuronen. Folglich wird das Hungergefühl erhöht und die Nahrungsaufnahme gesteigert [Schwartz 1992].

Insulin besitzt zudem antiinflammatorische sowie proinflammatorische Effekte über eine kurzfristig hemmende beziehungsweise langfristig fördernde Wirkung auf den Transkriptionsfaktor nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B). Die Regulierung dieses Transkriptionsfaktors ist entscheidend für die Synthese von Proteinen mit antifibrinolytischen, prokoagulatorischen und proinflammatorischen Eigenschaften. Bei Adipositas überwiegt die langfristig fördernde Wirkung des Insulins und damit die proinflammatorischen, prokoagulatorischen und antifibrinolytischen Effekte [Iwasaki 2009]. Iwasaki untersuchte hierfür Hepatomzellen (HuH7NF-Zellen) mit TNF- α und stimulierte diese nach sechs und 36 Stunden mit Insulin (1nM). Sechs Stunden nach Zugabe von Insulin zeigten HuH7NF-Zellen eine Reduktion der TNF- α stimulierten NF- κ B-abhängigen Transkription um 10 % im Vergleich zu Zellkulturen ohne Zugabe von Insulin ($p < 0,05$). Nach 36 Stunden zeigte sich hingegen eine Steigerung der TNF- α stimulierten NF- κ B-abhängigen Transkription um 270 % ($p < 0,05$) [Iwasaki 2009].

2.3.6 Die Bedeutung von hsCRP bei Übergewicht und Adipositas

Im Jahr 1930 wurde hsCRP erstmals im Rahmen einer Pneumokokken-Infektion entdeckt [Tillett 1930]. Im Fettgewebe konnte hsCRP im Jahre 2003 nachgewiesen werden [Ouchi 2003]. CRP wird vorwiegend bei infektiösen Erkrankungen als Akut-Phasen-Protein ausgeschüttet und wird standardmäßig als unspezifischer Parameter bei Verdacht auf infektiöse Erkrankungen im Serum ermittelt.

Die Biosynthese von CRP findet vorwiegend in den Hepatozyten der Leber statt [Castell 1990]. Weiterhin wird CRP von den stromavaskulären Zellen [Anty 2006], vorwiegend des viszeralen Fettgewebes [Noorjamal 2017] produziert. In geringen Mengen sezernieren Lymphozyten [Kuta 1986], Makrophagen [Dong 1996], Monozyten, SMCs [Yasojima 2001], Neuronen [Yasojima 2000], endotheliale Zellen [Yasojima 2001] und epitheliale Zellen des Respirationsstrakts [Gould 2001] sowie der Niere [Jabs 2003] CRP. Die CRP-mRNA konnte sowohl in arteriosklerotischen Läsionen [Yasojima 2001] als auch im Fettgewebe [Ouchi 2003] und im Gewebe von Aortenaneurysmata [Vainas 2003] nachgewiesen werden. Die Sekretion von hsCRP unterliegt keinen tagesrhythmischen Schwankungen. Bei einer relativ kleinen Anzahl von 13 Erwachsenen im Alter von 21–35 Jahren konnte Meier-Ewert in einer kontrollierten Umgebung keine signifikanten Änderungen der hsCRP-Spiegel über 24 Stunden beobachten (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben; $p = 0,461$) [Meier-Ewert 2001].

Die Synthese von CRP wird durch IL-6, ein proinflammatorisches Zytokin, stimuliert und ist durch Glukokortikoide modulierbar [Castell 1990]. Bei Adipositas sind die IL-6-Plasmaspiegel erhöht. Hierfür untersuchte Ziccardi 96 im Mittel 35-jährige Erwachsene und stellte bei Übergewicht und Adipositas signifikant höhere IL-6-Spiegel als bei Normalgewicht fest ($3,18 \pm 0,9$ pg/ml vs. $1,4 \pm 0,5$ pg/ml; $p < 0,01$) [Ziccardi 2002]. Die bei Adipositas erhöhten IL-6-Plasmaspiegel führen gemäß Anty zu einer gesteigerten CRP-Synthese. Nach 48-stündiger Inkubation von humanem subkutanem Fettgewebe mit IL-6 (50 ng/mL) und sIL-6R (100 ng/ml) wurde ein 2,7-facher Anstieg der CRP-mRNA-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet ($p < 0,05$). Damit zeigen sich bei Adipositas insgesamt höhere hsCRP-Spiegel im Plasma [Anty 2006].

CRP hat proinflammatorische Wirkungen und spielt in der Pathogenese der Arteriosklerose über verschiedene Mechanismen eine entscheidende Rolle. CRP fördert beispielsweise über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B die Proliferation sowie Aktivierung von VSMCs in Nagetieren, welche zur Pathogenese der Arteriosklerose beitragen [Hattori 2003]. Weiterhin stimuliert CRP über eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen die Rekrutierung von Entzündungszellen. Pasceri zeigte hierfür bei humanen Endothelzellen der Vena umbilicalis (HUVECs) nach einer 24-stündigen Inkubation mit 10 μ g/ml rekombinantem humanem CRP einen zehnfachen Anstieg an ICAM-1 von 43

auf 405 mittlere Fluoreszenzintensitäten ($p < 0,0001$) [Pasceri 2000]. Zudem führt CRP dosisabhängig zu einer Erhöhung von inflammatorischen Zytokinen. Nach einer 16-stündigen Inkubation von humanen Monozyten mit $5 \mu\text{g/ml}$ humanem CRP zeigte sich gemäß Ballou ein signifikanter Anstieg an $\text{TNF}\alpha$ von $47 \pm 19 \text{ pg/ml}$ auf $126 \pm 72 \text{ pg/ml}$ (p -Wert nicht angegeben) [Ballou 1992]. Weiterhin spielt CRP über eine prokoagulatorische Wirkung eine Rolle in der intravasalen Koagulation und Thrombosenbildung. Cermak konnte eine Steigerung der Expressierung von prokoagulatorischem Tissue Factor in peripheren humanen mononukleären Blutzellen (PBM) nach Inkubation mit hsCRP ($100 \mu\text{g/ml}$; sechs Stunden) von $13,1 \pm 2,4 \text{ U/ml}$ auf $1044,8 \pm 52,8 \text{ U/ml}$ zeigen ($p < 0,001$) [Cermak 1993]. Über eine Induktion der Apoptose von Endothelzellen und über eine Förderung der Produktion von Matrix-Metalloproteinasen kann CRP zudem zur Plaqueruptur führen [Nabata 2008].

CRP spielt auch eine Rolle im Hinblick auf das Metabolische Syndrom. Eine Erhöhung an CRP führt zur Dyslipidämie. Lambert untersuchte 2224 Kinder im Alter von neun, dreizehn und sechzehn Jahren. Kinder mit hsCRP-Werten im oberen alters- und geschlechtsspezifischen Quartil wiesen im Vergleich zu Kindern mit hsCRP-Werten unter der 75. Perzentile einen 1,4-fach höheren systolischen Blutdruckwert sowie 1,7-fach höhere Triglyzerid- und 2,3-fach niedrigere HDL-Werte auf [Lambert 2004]. Damit gilt hsCRP insgesamt als starker unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Frauen mit einem hsCRP-Wert von $0,85 \text{ mg/dl}$ wiesen gemäß Ridker ein 4,4 (95 %-KI 2,2; 8,9)- fach höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis im Vergleich zu Frauen mit einem hsCRP-Wert von $0,06 \text{ mg/dl}$ auf ($p < 0,001$) [Ridker 2000].

3 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die kurz- und langfristigen Effekte eines stationären Lebensstil-Interventions-Programms auf die Veränderungen der anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie der Adipokine von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen darzustellen. Diesbezüglich sollte die Hypothese einer signifikanten Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils sowie des Adipokin-Profiles von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen vier Wochen und ein Jahr nach einer stationären Lebensstil-Intervention untersucht werden. Zu Beginn der Intervention sollte zudem die Hypothese eines erhöhten kardiometabolischen Risikoprofils sowie eines ungünstigen Adipokin-Profiles bei übergewichtigen Kindern im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern analysiert werden.

Zu den untersuchten anthropometrischen Parametern zählten der BMI, der BMI-SDS, der Bauchumfang und die Waist-to-height ratio. Ebenso wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie weitere kardiometabolische Risikofaktoren (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Nüchtern-glucose) analysiert. Zu den untersuchten Adipokinen gehörten neben Leptin und Adiponektin auch die Adipokine der „neueren“ Generation wie Omentin-1 und Chemerin. Zudem wurden die hsCRP- und Insulin-Werte analysiert. Diese Parameter wurden bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen eines vier- bis sechswöchigen stationären-Lebensstil-Interventions-Programms vor dem Beginn der Intervention sowie vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn erhoben und dienten als Grundlage für die Auswertung dieser Dissertation. Zusätzlich wurden die genannten Parameter in einer Schulkohorte von normalgewichtigen Kindern einmalig am Anfang und anschließend am Ende eines Schuljahres untersucht.

Insgesamt wurden drei übergeordnete Fragestellungen für die Analysen der vorliegenden Dissertation definiert (Abbildung 3.1). Die primäre Fragestellung bezog sich in Form eines Querschnitts auf die Unterschiede der anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie der Adipokine zwischen normal- und übergewichtigen Kindern vor Interventionsbeginn (= Visit 1). Dabei sollte geklärt werden, ob übergewichtige Kinder ein deutlich ungünstigeres kardiometabolisches Risikoprofil aufweisen und über veränderte Adipokin-Profile Hinweise auf eine Inflammation des Fettgewebes im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern zeigen. Hierfür wurden 169 übergewichtige und adipöse Kinder der LOGIC-Studie ("Long-term effects of lifestyle intervention in Obesity and Genetic Influence in Children") im Vergleich zu 152 normalgewichtigen Kindern aus der Studie JuvenTUM ("Jugend.Vitalität.Entwicklung. TUM")

- Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten untersucht. Zusätzlich sollten mögliche geschlechts- und pubertätsspezifische Unterschiede hinsichtlich der anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie der Adipokine untersucht werden.

Die kurz- und langfristigen Therapieeffekte sollten anhand zweier Analysen im Längsschnitt dargestellt werden. Die kurzfristigen Therapieeffekte umfassten dabei die Analyse von Unterschieden bezüglich der genannten Parameter vor Interventionsbeginn und vier Wochen nach Interventionsbeginn (= Visit 2) bei 161 übergewichtigen und adipösen Kindern. Dabei wurde untersucht, ob die übergewichtigen Kinder vier Wochen nach Interventionsbeginn eine Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils sowie des Adipokin-Profiles aufwiesen.

Die langfristigen Therapieeffekte hingegen wurden mittels einer Analyse der Unterschiede dieser Parameter vor Interventionsbeginn und ein Jahr nach Interventionsbeginn (= Visit 4) untersucht. Hierfür wurden für die 51 untersuchten normalgewichtigen Kinder der JuvenTUM-Studie ohne Intervention keine signifikanten Veränderungen erwartet. Für die 51 untersuchten übergewichtigen Kinder wurde hingegen ein Jahr nach Interventionsbeginn eine Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils sowie des Adipokin-Profiles vermutet.

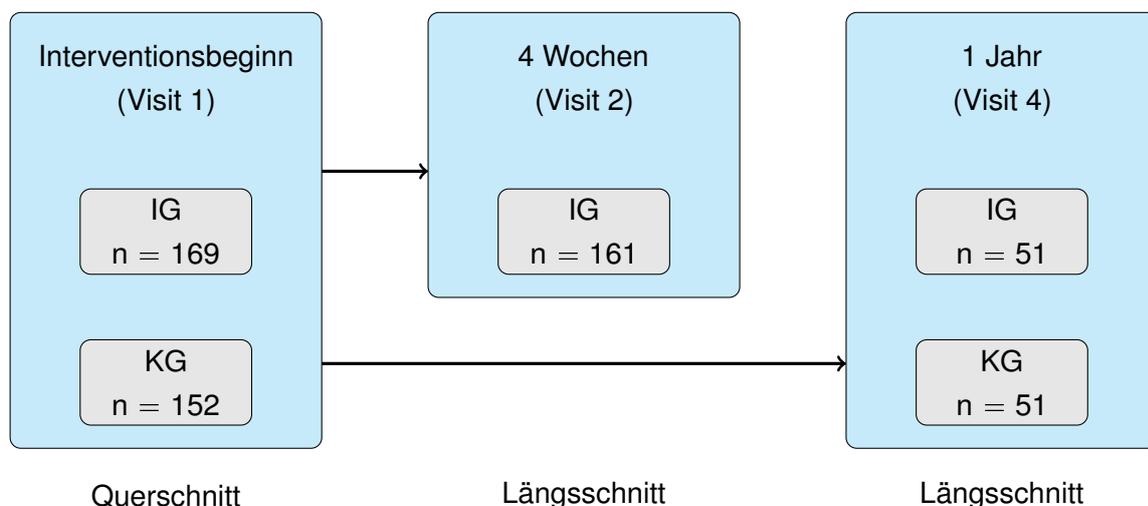


Abbildung 3.1: Übersicht über die übergeordneten Fragestellungen dieser Arbeit:

IG = Interventionsgruppe

KG = Kontrollgruppe

n = Anzahl der Kinder

Zudem wurden in der vorliegenden Dissertation kurz- und langfristige Therapieerfolge durch Lebensstil-Interventionen definiert. Hierfür wurden die Kinder in Gruppen mit und ohne Therapieerfolg eingeteilt und hinsichtlich der Veränderungen von kardiometabolischen Parametern und Adipokinen vier Wochen sowie ein Jahr nach Interventionsbeginn untersucht.

Eine vorgegebene Gewichtsreduktion (BMI-SDS-Reduktion $\geq 0,2$) sollte dabei zu einer Verbesserung des kardiometabolischen Risikoprofils sowie des Adipokin-Profiles von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen führen. Dieser Grenzwert für den Therapieerfolg wurde anhand der Empfehlung der Deutschen Adipositas Gesellschaft festgelegt, welche eine Gewichtsreduktion von mehr als 5 % des Ausgangsgewichts als Therapieziel für Erwachsene definiert [DAG 2014]. Für Kinder und Jugendliche entspricht dies gemäß Wiegand einer BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 in sechs bis zwölf Monaten nach Interventionsbeginn [Wiegand 2014].

Weiterführend sollte die Funktion der Adipokine als mögliches Bindeglied zwischen Adipositas und der Entwicklung von kardiometabolischen Erkrankungen bewertet werden. Dazu sollten Zusammenhänge der Adipositas-assoziierten Biomarker ermittelt werden. Diese Zusammenhänge wurden durch Korrelationen von Adipokinen mit anthropometrischen sowie kardiometabolischen Parametern untersucht. Ebenso wurden Zusammenhänge der Adipokine untereinander dargestellt.

Abschließend wurden Untersuchungen bezüglich möglicher Determinanten für einen erfolgreichen Gewichtsverlust sowie bezüglich Determinanten für die Aufrechterhaltung des erreichten Gewichts erforscht. Dafür wurden die unterschiedlichen Einflüsse der Adipokine Chemerin, Omentin-1 und Leptin auf die BMI-Entwicklung analysiert.

4 Material und Methoden

4.1 Studienpopulation

Als Grundlage für diese Auswertung dienten die Daten von Kindern und Jugendlichen aus zwei unterschiedlichen Studien. Zum einen bestand die vorliegende Studienpopulation aus einer Interventionsgruppe mit Studienteilnehmern der LOGIC-Studie ("Long-term effects of lifestyle intervention in Obesity and Genetic Influence in Children") und zum anderen aus einer Kontrollgruppe mit Studienteilnehmern aus der Studie JuvenTUM ("Jugend.Vitalität.Entwicklung. TUM") - Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten.

4.1.1 Vorgehen bei der Auswahl der Interventionsgruppe bestehend aus übergewichtigen Kindern und Jugendlichen eines stationären Lebensstil-Interventions-Programms

Die Interventionsgruppe umfasste 182 Kinder aus dem Lebensstil-Interventions-Programm der LOGIC-Studie. Ziel der Studie ist es, bedeutende Faktoren für eine kurz- und langfristige Gewichtsreduktion sowie Faktoren für deren Aufrechterhaltung zu bestimmen. Dafür wurden im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie 1440 Kinder zwischen sechs und 19 Jahren untersucht. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Rechts der Isar (Technische Universität München) geprüft und befolgt die Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer begann im Jahr 2006 und endete im Jahr 2013. Die Studienteilnahme beinhaltete eine vier- bis sechswöchige stationäre Intervention in der Klinik Schönsicht in Berchtesgaden sowie sich an die stationäre Therapie anschließende Nachbeobachtungen ("Follow-up") über einen Zeitraum von zehn Jahren nach Interventionsbeginn. Die Intervention bestand aus drei Therapiesäulen, die eine kalorienreduzierte Diät, die Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Verhaltenstherapie beinhalteten. Im Anschluss an die stationäre Intervention wurden Nachbeobachtungen der Teilnehmer bei den jeweiligen Kinder- oder Hausärzten durchgeführt.

Für die vorliegende Dissertation sind die Untersuchungszeitpunkte vor Beginn der Intervention, sowie vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn relevant. Im Rekrutierungszeitraum vom 13.07.2012 bis zum 26.07.2013 wurden in der Klinik Schönsicht 182 Kinder bezüglich anthropometrischer und kardiometabolischer Parameter sowie bezüglich Gefäßparameter und Adipokine untersucht. An den Untersuchungen waren Mitarbeiter der Klinik,

zwei Doktoranden und das Studienteam der LOGIC-Studie beteiligt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen der genannten Lebensstil-Intervention auf die anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie die Adipokine untersucht. In einer weiteren Dissertation werden die Therapieeffekte auf die retinale Mikrozirkulation und weitere Gefäßparameter analysiert.

Zu den allgemeinen Einschlusskriterien für die Teilnahme an der vier- bis sechswöchigen stationären Lebensstil-Intervention zählten Übergewicht (BMI = 90.–97. Perzentile), Adipositas (BMI = 97.–99,5. Perzentile) oder extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile) sowie ein Therapieversagen in ambulanten Behandlungsprogrammen. Die Ausschlusskriterien für die Lebensstil-Intervention beinhalteten einen Drogenabusus, ein suizidales Verhalten, eine schwere Persönlichkeitsstörung oder eine geistige und körperliche Behinderung. Zusätzlich wurden für Kinder, die im Rahmen der stationären Lebensstil-Intervention an der LOGIC-Studie teilnahmen studienbezogene Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Dabei zählten zu den allgemeinen Ausschlusskriterien für die Studie eine zu kurze Teilnahme an der Studie (< drei Wochen) sowie endokrine Erkrankungen oder syndromale Formen der Adipositas wie beispielsweise das Cushing-Syndrom oder das Prader-Willi-Syndrom. Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war das Vorhandensein einer Einverständniserklärung [Rank 2012].

Zu den bereits genannten Kriterien für eine Teilnahme an der stationären Lebensstil-Intervention und der LOGIC-Studie war bei den Teilnehmern eine durchgeführte Blutentnahme mit erfolgreicher Analyse der Blutwerte voraussetzend für die nachfolgende Auswertung. Kinder, die motivations- oder krankheitsbedingt aus der Studie ausschieden wurden als „drop out“ bezeichnet und nicht in den Analysen berücksichtigt. Insgesamt wurden von 182 Kindern des genannten Rekrutierungszeitraumes fünf Kinder aufgrund einer fehlenden Einverständniserklärung, fünf Kinder infolge fehlender Analysen der Blutwerte und drei Kinder wegen eines „drop out“ ausgeschlossen. Damit standen für die Untersuchungen vor Interventionsbeginn (= Visit 1) 169 Kinder zur Verfügung. Vier Wochen nach Interventionsbeginn (= Visit 2) konnten von 169 Kindern 161 Kinder mit einem vollständigen Datensatz ausgewertet werden. Vier Kinder wurden wegen fehlender Analysen der Blutwerte ausgeschlossen und weitere vier Kinder konnten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes für die Auswertung bei Visit 2 nicht analysiert werden. Ein Jahr nach Interventionsbeginn (= Visit 4) wurden von den anfangs 182 Kindern 54 Kinder erneut untersucht. Diese Kinder wurden nach zeitlichen und räumlichen Kriterien wie beispielsweise der Nähe zum Untersuchungszentrum ausgewählt. Da eine Analyse der Blutwerte bei drei Kindern nicht durchgeführt werden konnte, wurden 51 Kinder in die Auswertung bei Visit 4 einbezogen (Abbildung 4.1). Der Visit 3 der LOGIC-Studie, welcher den Nachbeobachtungszeitpunkt sechs Monate nach Interventionsbeginn beschreibt, wurde in der vorliegenden Dissertation nicht für die Auswertung herangezogen. Deshalb werden in dieser Dissertation lediglich die Visit 1, 2 und 4 beschrieben und ausgewertet.

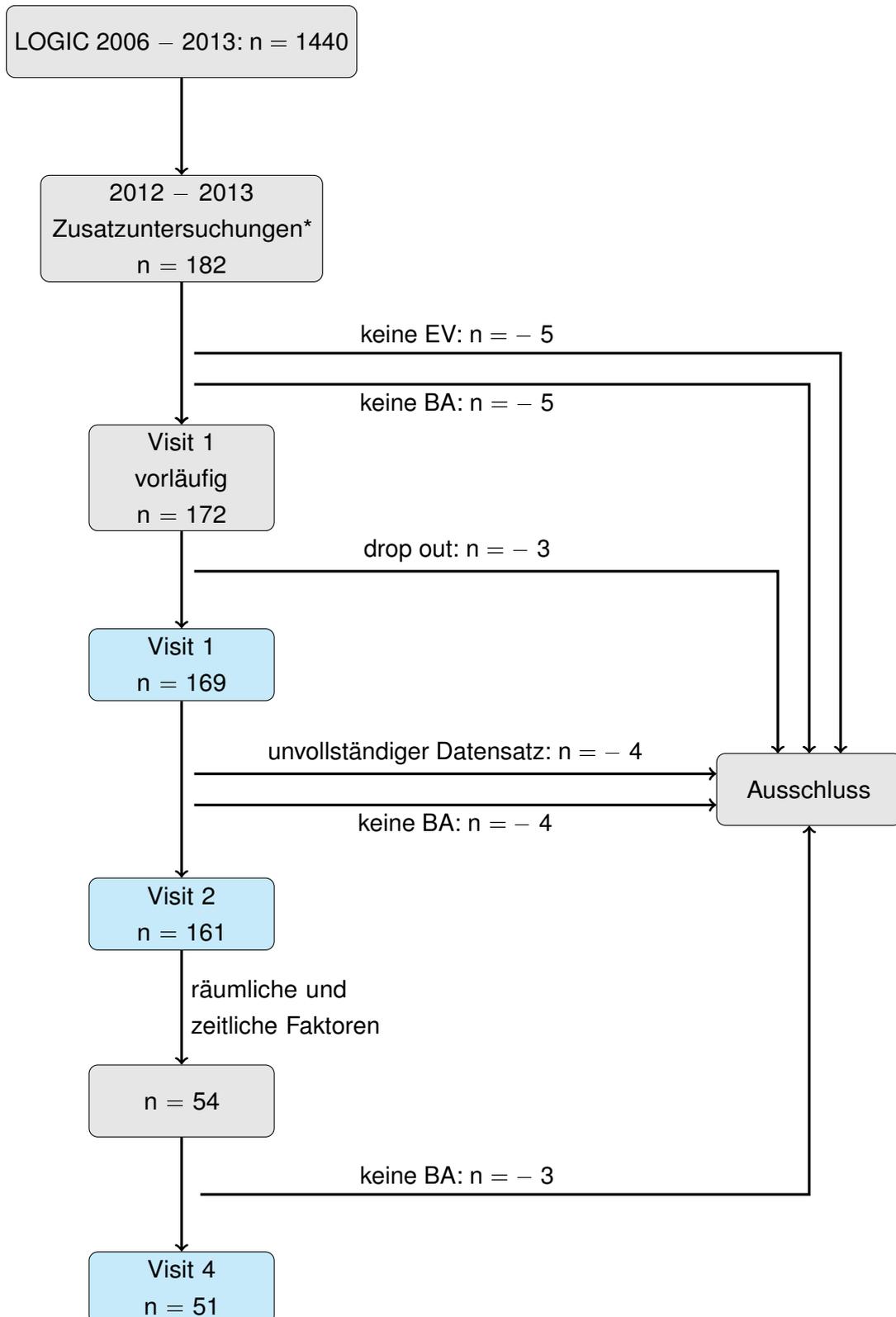


Abbildung 4.1: Auswahl der Kinder der Interventionsgruppe:

n = Anzahl der Kinder

* = Analyse der Adipokine

keine EV = keine Einverständniserklärung

keine BA = keine Blutentnahme oder Blutanalyse möglich

„drop out“ = Ausscheiden aus der Studie: krankheits- oder motivationsbedingt

4.1.2 Vorgehen bei der Auswahl der Kontrollgruppe bestehend aus normalgewichtigen Kindern einer Schulkohorte

Die Kontrollgruppe umfasste 152 Kinder aus der Studie JuvenTUM Stufe 3 - Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten. Bei dieser Studie stand bezüglich der Prävention von Adipositas assoziierten Komorbiditäten das Verständnis und die Förderung eines gesunden Lebensstils im Vordergrund. Ziel war es, Strategien zu entwickeln, um langfristig die körperliche Aktivität und Fitness der Kinder zu steigern. Insgesamt nahmen 15 Haupt- und Realschulen aus Süddeutschland an der randomisierten kontrollierten Studie teil. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Rechts der Isar (Technische Universität München) geprüft und befolgt die Prinzipien der Deklaration von Helsinki. 792 Fünftklässler im Alter von zehn bis elf Jahren wurden im Oktober 2008 rekrutiert. Von 623 Kindern mit vorhandener Einverständniserklärung gehörten 344 Kinder der Interventionsgruppe und 279 Kinder der Kontrollgruppe an. In der Interventionsgruppe wurde die körperliche Aktivität der Kinder zu Hause sowie in der Schule durch regelmäßigen Sportunterricht, aktive Pausen und verbesserte Spielmöglichkeiten gesteigert. Zusätzlich wurde das Essverhalten der Kinder durch gesunde Essensangebote positiv beeinflusst und die Kinder in Unterrichtsstunden, sowie die Eltern im Rahmen von Informationsbriefen und Elternabenden über Gesundheitsthemen informiert. Die Interventionsdauer betrug insgesamt vier Jahre (Visit 1 - Visit 5). Die Ausgangsuntersuchung erfolgte einmalig vor Beginn des Schuljahres, anschließend wurden die Nachuntersuchungen jeweils am Ende jedes Schuljahres durchgeführt [Siegrist 2011].

Relevant für die vorliegende Dissertation war dabei die Erfassung der anthropometrischen Parameter sowie die Analyse von kardiometabolischen Risikofaktoren und Adipokinen von 152 Kindern im dritten Untersuchungsjahr (= Visit 4) und 51 Kindern im vierten Untersuchungsjahr (= Visit 5). Diese Visits wurden aufgrund des vergleichbaren Alters ausgewählt und die Kinder als Kontrollgruppe den übergewichtigen Kindern der LOGIC-Studie (= Interventionsgruppe) vor Interventionsbeginn (= Visit 1) und ein Jahr nach Interventionsbeginn (= Visit 4) gegenübergestellt. Zur Veranschaulichung für diesen Vergleich wurde der ursprünglich benannte Visit 4 der JuvenTUM-Studie in der vorliegenden Dissertation zum Visit 1 und der Visit 5 der JuvenTUM-Studie zum Visit 4 umbenannt.

Für die Auswertungen zu Visit 1 standen lediglich 86 normalgewichtige Kinder aus der Kontrollgruppe der JuvenTUM-Studie zur Verfügung. Alle Kinder hatten gemäß des Kriteriums 1 eine Einverständniserklärung und einen Datensatz, der mindestens den BMI-Wert und eine Analyse der Blutwerte für das dritte und vierte Untersuchungsjahr beinhaltet (Abbildung 4.2). Für eine ausreichende Anzahl an Kindern in der Kontrollgruppe wurden zusätzlich 66 von den 344 normalgewichtigen Kindern aus der Interventionsgruppe der JuvenTUM-Studie ausgewählt. Entsprechend des Kriteriums 2 wiesen alle 66 Kinder neben einer Einverständ-

niserklärung einen vollständigen Datensatz für das dritte und vierte Untersuchungsjahr auf. Außerdem wurde eine späte Aufnahme dieser Kinder in die Interventionsgruppe der Studie (zweites oder drittes Untersuchungsjahr) vorausgesetzt, sodass diese Kinder noch keine Intervention oder lediglich eine sehr kurze Intervention erhielten. Zudem galt als weitere Voraussetzung ein Alter von mindestens 14,3 Jahren im vierten Untersuchungsjahr sowie das Fehlen von hämatologischen Erkrankungen. Damit bestand die Kontrollgruppe für die nachfolgende Auswertung bei Visit 1 aus der Kontroll- sowie der Interventionsgruppe der JuvenTUM-Studie. Für die Auswertungen ein Jahr nach Interventionsbeginn (= Visit 4) bildeten insgesamt 51 normalgewichtige Kinder gemäß des Kriteriums 3 die Kontrollgruppe. Diese Kinder gehörten alle der Kontrollgruppe der JuvenTUM-Studie an und unterlagen folglich keiner Intervention. Von anfangs 86 ausgewählten Kindern aus der Kontrollgruppe wurden 48 Kinder mit vollständigem Datensatz im dritten und vierten Untersuchungsjahr sowie drei Kinder mit fehlenden Daten zur Aktivität im vierten Untersuchungsjahr in die Auswertung bei Visit 4 aufgenommen (Abbildung 4.2).

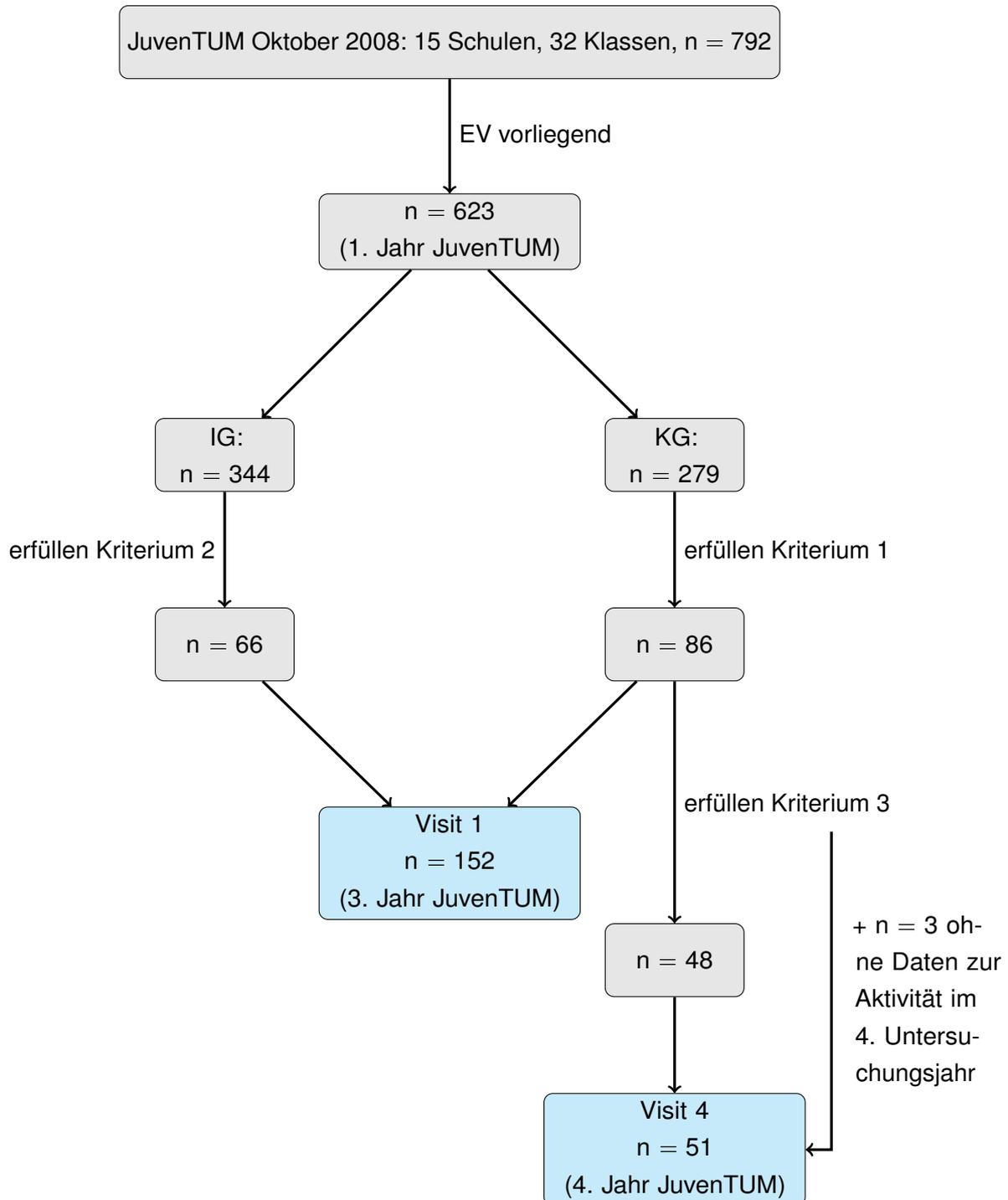


Abbildung 4.2: Auswahl der Kinder der Kontrollgruppe:

n = Anzahl der Kinder

IG = Interventionsgruppe

KG = Kontrollgruppe

keine EV = keine Einverständniserklärung

Kriterien 1-3 für das dritte und vierte Untersuchungsjahr:

Kriterium 1 = EV; Normalgewicht; mindestens Daten zu BMI und Labor vorhanden

Kriterium 2 = EV; Normalgewicht; Daten zu BMI, Labor und Aktivität vorhanden; späte Aufnahme in die Interventionsgruppe (zweites/drittes Untersuchungsjahr); $\geq 14,3$ Jahre im vierten Untersuchungsjahr; keine hämatologischen Erkrankungen

Kriterium 3 = Daten zu BMI, Labor und Aktivität vorhanden

4.2 Untersuchungen

Alle Untersuchungen in der Interventionsgruppe wurden von medizinischem Personal der Klinik Schönsicht in Berchtesgaden gemäß standardisierter Methoden durchgeführt. Die Daten in der Kontrollgruppe wurden von zuvor geschultem wissenschaftlichen Personal des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der TU München erhoben. Das wissenschaftliche Personal orientierte sich ebenfalls an einem standardisierten Protokoll. In der Interventionsgruppe erfolgten alle Messungen am Anfang der Intervention (= Visit 1) sowie vier Wochen (= Visit 2) und ein Jahr nach Interventionsbeginn (= Visit 4). In der Kontrollgruppe fanden die für die vorliegende Dissertation relevanten Messungen im dritten Untersuchungsjahr am Schuljahresende der siebten Klasse (= Visit 1) sowie im vierten Untersuchungsjahr am Ende der achten Klasse (= Visit 4) statt.

4.2.1 Erhebung des Pubertätsstatus nach Marshall und Tanner

In der Interventionsgruppe wurde der Pubertätsstatus nach Marshall und Tanner bestimmt [Tanner 1962]. Dabei wurden die Kinder in zwei Gruppen unterteilt. Als „vor oder in der Pubertät“ wurden alle Kinder mit Tanner-Stadium I bis < IV bezeichnet. Diese Stadien beinhalteten Jungen mit Schambehaarung und Genitalstadium I-III, Mädchen mit Schambehaarung und Bruststadium I-III sowie alle Kinder, die sich in einem Zwischenstadium befanden (Genital- oder Bruststadium I/II, II/III und III/IV). Der Kategorie „nach der Pubertät“ gehörten alle Kinder mit einem Tanner-Stadium \geq IV an. Da lediglich 4,7 % (8) der Kinder der Kategorie „vor der Pubertät“ zugeordnet wurden, wurden die Kategorien „vor der Pubertät“ und „in der Pubertät“ als gemeinsame Kategorie („vor und in der Pubertät“) zusammengefasst (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Einteilung des Pubertätsstatus in Kategorien; Pubertätsstatus* = Pubertätsstatus nach Marshall und Tanner

Pubertätskategorie	Pubertätsstatus*
vor und in der Pubertät	Tanner I bis < IV
nach der Pubertät	Tanner \geq IV

4.2.2 Erhebung der Anthropometrie und des Blutdrucks

4.2.2.1 Body mass index (BMI)

Die Körpergröße wurde in der Interventions- und Kontrollgruppe barfuß auf 0,5 cm genau mithilfe eines Stadiometers gemessen. Das Körpergewicht wurde in beiden Gruppen in Unterwäsche mit einer digitalen Waage auf 0,1 kg genau bestimmt (Für Visit 1 und 2 in der Interventionsgruppe: Tanita BC-420 P MA Profi, Tanita Europe B.V., Hoofddorp the

Netherlands; Für Visit 4 in der Interventionsgruppe, Visit 1 und 4 in der Kontrollgruppe: kalibrierte Waage). Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde anschließend der body mass index berechnet (Gleichung 4.1). Gemäß den alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild [Kromeyer-Hauschild 2001] wurden die Kinder in verschiedene BMI-Kategorien eingeteilt [AGA 2015] (Tabelle 4.2).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2} \quad (4.1)$$

Tabelle 4.2: BMI-Kategorien für Kinder und Jugendliche gemäß [AGA 2015]; BMI= body mass index.

Perzentile	BMI-Kategorie
≤ 10.	Untergewicht
> 10. bis ≤ 90.	Normalgewicht
> 90. bis ≤ 97.	Übergewicht
> 97. bis ≤ 99,5.	Adipositas
> 99,5.	Extreme Adipositas

Insgesamt waren aus der Interventionsgruppe zwei Studienteilnehmer zu Beginn, drei bei Visit 2 und sechs bei Visit 4 älter als 18,0 Jahre. Zur Beurteilung des BMI-Werts dieser Kinder wurden die Grenzwerte für Erwachsene angewandt (Tabelle 4.3). In der Kontrollgruppe war kein Kind älter als 18,0 Jahre. Im Folgenden wird vereinfacht von „Kindern“ gesprochen, auch für den Fall, dass Studienteilnehmer über 18,0 Jahre gemeint sind.

Tabelle 4.3: BMI-Kategorien für Erwachsene gemäß [DAG 2014]; BMI = body mass index.

BMI [kg/m ²]	BMI-Kategorie
< 18,5	Untergewicht
18,5 bis 24,9	Normalgewicht
25 bis 29,9	Übergewicht
30 bis 34,9	Adipositas
> 35	Extreme Adipositas

Der BMI-SDS (BMI-standard deviation score) eignet sich besonders für den Vergleich sowie zur Beurteilung der BMI-Veränderungen von extrem adipösen Kindern. Mithilfe des BMI-SDS wird verdeutlicht um welchen Faktor die Standardabweichung des individuellen BMI über (positiver BMI-SDS) oder unter (negativer BMI-SDS) dem alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Median liegt [AGA 2015]. Der BMI-SDS wurde nach der LMS-Methode [Cole 1990] und mittels Referenzdaten von deutschen Kindern berechnet [Kromeyer-Hauschild 2001]

(Gleichung 4.2). In die Berechnungen wurden Kinder bis 18,0 Jahre eingeschlossen. Da in der Interventionsgruppe zwei Kinder bei Visit 1 und Visit 2 sowie sechs Kinder bei Visit 4 älter als 18,0 Jahre waren, wurden diese Kinder in den Auswertungen für den Therapieerfolg, welcher auf den BMI-SDS-Werten basierte, nicht berücksichtigt.

$$\text{SDS}_{\text{LMS}} = \frac{[\text{BMI}/M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)} \quad (4.2)$$

BMI = Individualwert des Kindes

M(t), L(t), S(t) = Parameter in Abhängigkeit des Alters t und des Geschlechts des Kindes

Für Erwachsene mit einem BMI von 25 bis 35 kg/m² wird als Therapieziel eine Reduktion von mehr als 5 % des Ausgangsgewichts empfohlen [DAG 2014]. Diese Empfehlung wurde für Kinder und Jugendliche mit einer BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 in sechs bis zwölf Monaten nach Interventionsbeginn gleichgesetzt und als Therapieerfolg definiert [Wiegand 2014]. Zur Definition des Therapieerfolgs in dieser Studienpopulation wurde diese Auslegung von Wiegand für Kinder und Jugendliche übernommen. Allerdings wurde zusätzlich zwischen einem kurz- und langfristigen Therapieerfolg unterschieden. Eine BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 vier Wochen nach Therapiebeginn wurde als kurzfristiger Therapieerfolg definiert. Der langfristige Therapieerfolg setzte eine BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 ein Jahr nach Interventionsbeginn voraus (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Definition des kurz- und langfristigen Therapieerfolgs; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; Visit 2 = vier Wochen nach Interventionsbeginn; Visit 4 = ein Jahr nach Interventionsbeginn

BMI-SDS-Reduktion	Kategorie
≥ 0,2 bei Visit 2	kurzfristiger Therapieerfolg
< 0,2 bei Visit 2	kein kurzfristiger Therapieerfolg
≥ 0,2 bei Visit 4	langfristiger Therapieerfolg
< 0,2 bei Visit 4	kein langfristiger Therapieerfolg

4.2.2.2 Bauchumfang

Zur Bestimmung der viszeralen Fettansammlung bei Kindern und Jugendlichen wurde der Bauchumfang gemessen. In der Interventions- sowie Kontrollgruppe erfolgte die Messung mithilfe eines nicht dehnbaren Maßbandes am freien Oberkörper, in stehender Position und nach normaler Ausatmung. Der Bauchumfang wurde dabei auf 0,1 cm genau zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm horizontal an der Stelle des schmalsten Bauchumfangs bestimmt. Aus der Messung des Bauchumfangs und der Körpergröße wurde

anschließend die WHtR (waist-to-height ratio) berechnet (Gleichung 4.3). Als Grenzwert für Erwachsene wurde in der Literatur ein WHtR von 0,5 definiert [Ashwell 1996]. Dieser Grenzwert wurde in der vorliegenden Stichprobe auch für Kinder und Jugendliche angewandt und stimmte mit der 90. Perzentile der KiGGS Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) überein [Kromeyer-Hauschild 2013]. Der Grenzwert gilt als unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft [Ashwell 2005]. Bei Visit 2 konnte in der Interventionsgruppe bei zwei Kindern der Bauchumfang nicht bestimmt werden, sodass auch keine Berechnung des WHtR möglich war.

$$\text{WHtR} = \frac{\text{Bauchumfang in cm}}{\text{Körpergröße in cm}} \quad (4.3)$$

4.2.2.3 Systolischer und diastolischer Blutdruck

In der Interventions- sowie Kontrollgruppe wurde der systolische und diastolische Blutdruck mit passender Manschettengröße am rechten Arm in der Fossa cubitalis gemessen. Die Messungen erfolgten gemäß der „National High Blood Pressure Education Program working group on high Blood Pressure in Children and Adolescents“ nach einem standardisierten Protokoll [Falkner 2004]. Zuvor hatten die Kinder eine fünfminütige Pause in liegender Position eingehalten. Die Definition von erhöhten Blutdruckwerten setzte systolische Blutdruckwerte von ≥ 130 mmHg oder diastolische Blutdruckwerte von ≥ 85 mmHg voraus. Diese Grenzwerte wurden gemäß den IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter gewählt [Zimmet 2007].

4.2.3 Erhebung von kardiometabolischen Risikofaktoren und Adipokinen

Die Blutproben wurden nach zehnstündiger nächtlicher Nüchternheit in sitzender oder liegender Position entnommen. Die Entnahme fand mittels Vakuum-Röhrchen durch eine Punktion einer Vene der Fossa cubitalis statt. Nach der Zentrifugation (Interventionsgruppe: Hettich EBA 3 S Typ 2007, Tuttlingen, Germany; Kontrollgruppe: laboreigene Zentrifuge) wurden sowohl Blutplasma als auch Blutserum bis zu den Analysen bei -80 Grad gelagert. Die Blutentnahmen in der Interventionsgruppe erfolgten drei Tage nach Aufnahme, drei Tage vor Entlassung aus der stationären Therapie und ein Jahr nach Interventionsbeginn. In der Kontrollgruppe erfolgten die Blutentnahmen einmalig vor Beginn des Projekts und am Ende eines jeden Schuljahres. Die Triglyzerid-, Cholesterin-, LDL-, HDL- und Glucose-Werte wurden im Rahmen eines Routinelabors mittels handelsüblicher Verfahren bestimmt. Die Grenzwerte für den Nüchtern-Lipidstatus von Kindern und Jugendlichen wurden gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen definiert. Allerdings wurden die Grenzwerte für Erwachsene bei Visit 1 und Visit 2 für ein Kind, welches 20 Jahre alt war gemäß der AGA verwendet [AGA 2015]. Die Grenzwerte für die Nüchtern-glucose wurden gemäß den IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter gewählt

[Zimmet 2007] (Tabelle 4.5). Der LDL-Spiegel konnte bei Visit 2 bei drei Kindern aus der Interventionsgruppe nicht bestimmt werden.

Tabelle 4.5: Grenzwerte für kardiometabolische Risikofaktoren gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen sowie gemäß [Zimmet 2007]; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol.

Parameter	Grenzwert (8–15 Jahre)	Grenzwert (16–19 Jahre)	Grenzwert (Erwachsene)
Triglyzeride [mg/dl]	< 110	< 120	< 150
Cholesterin [mg/dl]	< 160	< 170	< 200
HDL [mg/dl]	≥ 40	≥ 40	≥ 40
LDL [mg/dl]	< 110	< 110	< 130
Glucose [mg/dl]	< 100	< 100	< 100

Der Insulinresistenz-Index (IR) bei Kindern und Jugendlichen wurde durch das homeostatic model assessment (HOMA) berechnet [Gungor 2004] (Gleichung 4.4). Der HOMA-IR ist abhängig vom Alter, Reifestatus und dem BMI der Kinder. Ein Grenzwert von 3,02 für normal- und übergewichtige Kinder entspricht der 75. Perzentile des HOMA-IR und deutet bei Überschreitung auf ein kardiometabolisches Risikoprofil hin. Für normalgewichtige Kinder wurde zusätzlich ein Grenzwert von 1,68, für übergewichtige Kinder ein Grenzwert von 3,42 definiert [Shashaj 2016].

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchternplasmainsulin [mU/l]} \cdot \text{Nüchternplasmaglucose [mg/dl]}}{405} \quad (4.4)$$

Insulin sowie die Adipokine Leptin und Adiponektin wurden mittels ELISA (Enzyme-linked-Immunosorbent Assay) der Firma Mercodia (Uppsala, Schweden) analysiert. Der Varianzkoeffizient für die Präzision betrug bei Insulin 4,54 % (Kontrolle 1) und 5,39 % (Kontrolle 2), bei Leptin 6,68 % (Kontrolle 1) und 5,34 % (Kontrolle 2) sowie bei Adiponektin 4,81 % (Kontrolle 1) und 9,88 % (Kontrolle 2). Chemerin wurde mittels ELISA der Firma R&D Systems (Minneapolis, Minnesota) und mit einem Variationskoeffizienten von 1,12 % analysiert. Für Omentin-1 wurde der ELISA der Firma BioVendor (Karasek, Tschechien) angewandt. Der Variationskoeffizient betrug 11,2 % (Kontrolle 1) und 14,5 % (Kontrolle 2). Die Analyse von hsCRP wurde mithilfe der Nephelometrie der Firma Siemens (München, Deutschland) durchgeführt. Der Variationskoeffizient betrug 3,69 % (Kontrolle 1) und 3,36 % (Kontrolle 2). Für den hsCRP-Wert wurde eine Detektionsschwelle von 0,169 mg/l durch das verwendete Analyseverfahren vorgegeben (Tabelle 4.6). In der Interventionsgruppe lag der hsCRP-Wert bei Visit 1 bei einem Kind (0,6 %), bei Visit 2 bei 23 Kindern (14,3 %) und bei Visit 4 bei zwei Kindern (3,9 %) unterhalb der Detektionsschwelle. In der Kontrollgruppe betrug der hsCRP-Wert bei Visit 1 bei 85 Kindern (55,9 %) und bei Visit 4 bei 13 Kindern (25,5 %) <

0,169 mg/l. Aufgrund der Anzahl der Kinder mit hsCRP-Werten unterhalb dieser Detektionsschwelle konnte keine Auswertung bezüglich der Differenzen der hsCRP-Werte erfolgen. In der Kontrollgruppe konnte der Leptin-Spiegel für ein Kind bei Visit 1 nicht analysiert werden. Außerdem konnten bei Visit 4 für ein Kind keine Analysen des Chemerin-Spiegels sowie für ein weiteres Kind keine Analysen des Insulin-Spiegels erfolgen. In der Interventionsgruppe konnte bei Visit 2 der Chemerin- und Omentin-1-Spiegel für ein Kind nicht analysiert werden.

Tabelle 4.6: Anzahl der hsCRP-Werte unterhalb der Detektionsschwelle; Detektionsschwelle = 0,169 mg/l; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; Visit 1 = vor Interventionsbeginn, Visit 2 = vier Wochen nach Interventionsbeginn; Visit 4 = ein Jahr nach Interventionsbeginn; IG = Interventionsgruppe mit n = 169 bei Visit 1; n = 161 bei Visit 2 und n = 51 bei Visit 4, KG = Kontrollgruppe mit n = 152 bei Visit 1 und n = 51 bei Visit 4; * = keine Untersuchung der KG bei Visit 2.

Zeitpunkt	hsCRP < 0,169 mg/l	
	IG	KG
Visit 1	1 (0,6 %)	85 (55,9 %)
Visit 2	23 (14,3 %)	*
Visit 4	2 (3,9 %)	13 (25,5 %)

Als allgemeiner Grenzwert galt bei Erwachsenen ein hsCRP-Wert von 3,0 mg/l. Neben einem Risikobereich von > 3,0mg/l bis ≤ 10,0 mg/l existierte bei einem hsCRP-Wert > 10mg/l der Verdacht auf eine akute Erkrankung [Pearson 2003]. In der vorliegenden Stichprobe wurden diese Grenzwerte auch für Kinder und Jugendliche angewandt [Lambert 2004] (Tabelle 4.7). Einheitliche Grenzwerte für Adipokine wurden in der Literatur bislang nicht definiert.

Tabelle 4.7: Grenzwerte für hsCRP; hsCRP (I/II/III)* = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht).

Grenzwert [mg/l]	Kategorie*	Beschreibung
≤ 3,0	I	Normbereich
> 3,0 bis ≤ 10,0	II	Risikobereich
> 10,0	III	Verdacht auf eine akute Erkrankung

4.3 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics for Windows Version 21 und 22 (Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Alle Parameter und deren Differenzen wurden mittels Histogramm, Boxplot, QQ-Diagramm, Median-Mittelwert-Vergleich sowie Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Für alle normalverteilten Variablen wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) angegeben, für nicht normalverteilte Variablen der Median und die Spannweite (Minimum-Maximum). Die Differenzen wurden als mittlere Änderung und mittels 95 %-Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt. Bei nicht normalverteilten Differenzen wurde die mediane Änderung aufgezeigt und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall durch den Hodges-Lehmanns Schätzer bestimmt.

Für Gruppenvergleiche wurde der T-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Variablen sowie der Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen verwendet. Für Veränderungen in den Gruppen wurde bei Normalverteilung der T-Test für verbundene Stichproben und bei nicht normalverteilten Variablen der Wilcoxon-Test eingesetzt. Zusammenhänge wurden bei normalverteilten Variablen durch den Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson sowie für nicht normalverteilte Variablen durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben.

Abschließend wurden partielle Korrelationen durchgeführt und multiple lineare Regressionsmodelle erstellt. Dafür wurden die nicht normalverteilten Variablen logarithmiert. Die Darstellung der multiplen linearen Regressionsmodelle erfolgte mittels des Bestimmtheitsmaßes (R^2). Der Einfluss der einzelnen Parameter wurde durch den nicht standardisierten Regressionskoeffizienten β sowie durch das 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 5\%$ festgelegt.

Um von bedeutsamen Zusammenhängen zwischen den untersuchten Parametern sprechen zu können wurde in der nachfolgenden Auswertung der Betrag des Korrelationskoeffizienten von $r \geq 0,2$ vorausgesetzt. Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $\leq 0,2$ wurden als sehr gering eingeordnet. Zusätzlich wurden Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $> 0,2$ bis $\leq 0,5$ als gering bezeichnet. Mittlere Korrelationen erstreckten sich von einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $r > 0,5$ bis $\leq 0,7$ und hohe Korrelationen von einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $r > 0,7$ bis $\leq 0,9$. Alle Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $> 0,9$ wurden als sehr hoch eingestuft [Bühl 2011].

5 Ergebnisse

5.1 Grundlagen des Gesamtkollektivs und der Auswertung

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse nimmt Bezug auf die Daten von insgesamt 321 Kindern, welche bei vorhandener Einverständniserklärung und vollständigem Datensatz in die Auswertungen eingeschlossen wurden. Davon bildeten 169 Kinder der LOGIC-Studie die Interventionsgruppe und 152 Kinder der JuvenTUM-Studie die Kontrollgruppe.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Kinder lag bei $14,1 \pm 1,5$ Jahren. 48,6 % der teilnehmenden Kinder waren männlich, 51,4 % weiblich. Im Durchschnitt betrug der BMI bei den Kindern der Interventionsgruppe $34,5 \pm 5,4$ kg/m² und bei den Kindern in der Kontrollgruppe $19,6 \pm 2,0$ kg/m².

5.2 Vergleich der Ausgangsparameter von Mädchen und Jungen

Für den Vergleich der anthropometrischen und kardiometabolischen Ausgangswerte sowie der Ausgangswerte der Adipokine zwischen Mädchen und Jungen standen alle 321 Kinder aus der Interventions- und Kontrollgruppe zur Verfügung. Mädchen waren dabei im Mittel $14,0 \pm 1,4$ Jahre und Jungen $14,2 \pm 1,7$ Jahre alt. Damit bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters von Jungen und Mädchen ($p = 0,472$).

Jungen wiesen im Gegensatz zu Mädchen einen signifikant höheren systolischen Blutdruck ($120,9 \pm 13,5$ mmHg vs. $116,4 \pm 15,1$ mmHg; $p = 0,005$) und um $0,8$ µg/ml (95 %-KI $-1,5; 0,0$) niedrigere Adiponektin-Werte auf ($p = 0,039$). Die Leptin-Werte betragen bei den Jungen $12,0$ ng/ml ($0,2-147,0$) und bei den Mädchen $34,2$ ng/ml ($3,0-193,0$) ($p < 0,001$). Bezüglich der neuen Generation der Adipokine zeigten Mädchen und Jungen vergleichbare Werte auf (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Vergleich der Ausgangsparameter von Mädchen und Jungen: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; p zw. Geschlecht m/w = p-Wert resultierend aus dem Vergleich des jeweiligen Parameters zwischen männlich und weiblich; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%).

Variablen	Jungen (n = 156)	Mädchen (n = 165)	p zw. Geschlecht m/w
BMI [kg/m ²]	26,5 (\pm 8,4)	28,3 (\pm 8,5)	0,063
BMI-SDS	1,28 (\pm 1,52)	1,66 (\pm 1,53)	0,028
Bauchumfang [cm]	91,3 (\pm 25,2)	94,3 (\pm 25,9)	0,293
WHtR	0,54 (\pm 0,14)	0,58 (\pm 0,15)	0,020
RR syst [mmHg]	120,9 (\pm 13,5)	116,4 (\pm 15,1)	0,005
RR dias [mmHg]	77,8 (\pm 9,6)	77,3 (\pm 10,0)	0,659
Triglyzeride [mg/dl]	85,9 (\pm 45,2)	87,1 (\pm 36,3)	0,342
↔ Median (min-max)	74,5 (33,0–362,0)	80,0 (34,0–258,0)	
Cholesterin [mg/dl]	162,6 (\pm 34,2)	166,7 (\pm 31,6)	0,263
LDL [mg/dl]	100,9 (\pm 29,3)	101,3 (\pm 25,6)	0,895
HDL [mg/dl]	49,3 (\pm 9,2)	52,1 (\pm 11,2)	0,018
Glucose [mg/dl]	79,1 (\pm 8,5)	78,7 (\pm 8,1)	0,653
HOMA-IR	3,3 (\pm 3,4)	2,7 (\pm 1,5)	0,541
↔ Median (min-max)	2,6 (0,2–34,3)	2,5 (0,7–14,0)	
hsCRP (I/II/III) [%]	71,2/21,2/8,8	75,8/18,2/6,1	0,343
Insulin [mU/l]	16,4 (\pm 13,8)	14,0 (\pm 7,1)	0,566
↔ Median (min-max)	13,8 (1,2–125,0)	12,7 (3,4–64,3)	
Leptin [ng/ml]	25,0 (\pm 28,9)	46,0 (\pm 38,9)	< 0,001
↔ Median (min-max)	12,0 (0,2–147,0)	34,2 (3,0–193,0)	
Adiponektin [μ g/ml]	9,6 (\pm 3,1)	10,4 (\pm 3,5)	0,039
Omentin-1 [ng/ml]	241,3 (\pm 102,4)	244,9 (\pm 105,8)	0,761
Chemerin [ng/ml]	80,4 (\pm 18,1)	83,7 (\pm 17,4)	0,099

5.3 Vergleich der Ausgangsparameter von Kindern vor, in und nach der Pubertät

Der Pubertätsstatus wurde zu Beginn der Intervention bei 169 Kindern aus der Interventionsgruppe gemäß Marshall und Tanner gemessen [Tanner 1962]. 39,6 % (67) der Kinder zählten zur Kategorie „vor oder in der Pubertät“ (Tanner 1 bis < 4), 60,4 % (102) der Kinder zur Kategorie „nach der Pubertät“ (Tanner \geq 4). Die Kategorien unterschieden sich signifikant

bezüglich der Häufigkeit der Verteilung der Geschlechter ($p < 0,001$). 32,8 % (22) Mädchen und 67,2 % (45) Jungen gehörten der Kategorie „vor oder in der Pubertät“ an. Die Kategorie „nach der Pubertät“ bestand hingegen aus 70,6 % (72) Mädchen und 29,4 % (30) Jungen. In der Kategorie „nach der Pubertät“ wiesen die Kinder signifikant höhere Leptin-Werte (52,7 ng/ml (9,3–193,0) vs. 44,7 ng/ml (6,0–166,0); $p = 0,009$), sowie signifikant höhere systolische Blutdruckwerte und anthropometrische Parameter auf (Tabelle 5.2). Hingegen wurden nach der Pubertät signifikant niedrigere Chemerin-Werte beobachtet ($93,2 \pm 19,1$ ng/ml vs. $86,3 \pm 16,5$ ng/ml; $p = 0,013$).

Tabelle 5.2: Vergleich der Ausgangsparameter von Kindern vor, in oder nach der Pubertät: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%).

Variablen	vor oder in der Pubertät (n = 67)	nach der Pubertät (n = 102)	p zw. Pubertätsstatus vor oder in/nach der Pubertät
BMI [kg/m ²]	32,4 (\pm 4,5)	35,8 (\pm 5,5)	< 0,001
BMI-SDS	2,61 (\pm 0,40)	2,93 (\pm 0,52)	< 0,001
Bauchumfang [cm]	109,3 (\pm 12,0)	118,7 (\pm 13,8)	< 0,001
WHtR	0,67 (\pm 0,06)	0,71 (\pm 0,08)	0,003
RR syst [mmHg]	125,5 (\pm 10,5)	128,9 (\pm 10,2)	0,040
RR dias [mmHg]	82,2 (\pm 7,3)	83,4 (\pm 8,0)	0,349
Triglyzeride [mg/dl]	82,3 (\pm 36,3)	91,0 (\pm 37,3)	0,091
↔ Median (min-max)	74,0 (33,0–253,0)	83,0 (33,0–268,0)	
Cholesterin [mg/dl]	176,6 (\pm 35,5)	171,5 (\pm 36,1)	0,369
LDL [mg/dl]	109,7 (\pm 31,6)	106,8 (\pm 31,1)	0,568
HDL [mg/dl]	48,9 (\pm 9,4)	47,4 (\pm 11,2)	0,320
Glucose [mg/dl]	80,0 (\pm 6,4)	79,6 (\pm 8,3)	0,724
HOMA-IR	3,2 (\pm 1,7)	3,0 (\pm 1,4)	0,424
↔ Median (min-max)	3,1 (0,2–13,1)	2,9 (0,7–9,1)	
hsCRP (I/II/III) [%]	47,8/35,8/16,4	53,9/37,3/8,8	0,267
Insulin [mU/l]	16,2 (\pm 7,8)	15,3 (\pm 6,2)	0,452
↔ Median (min-max)	15,3 (1,2–58,2)	14,6 (4,1–34,3)	
Leptin [ng/ml]	49,8 (\pm 30,7)	64,4 (\pm 37,6)	0,009
↔ Median (min-max)	44,7 (6,0–166,0)	52,7 (9,3–193,0)	
Adiponektin [μ g/ml]	8,4 (\pm 2,7)	8,5 (\pm 2,6)	0,969
Omentin-1 [ng/ml]	182,7 (\pm 65,8)	174,4 (\pm 64,7)	0,418
Chemerin [ng/ml]	93,2 (\pm 19,1)	86,3 (\pm 16,5)	0,013

5.4 Vergleich der Ausgangsparameter von normal- und übergewichtigen Kindern

5.4.1 Allgemeine Parameter vor Interventionsbeginn

Im nachfolgenden Abschnitt wurde ein Vergleich der Ausgangsparameter von Interventions- und Kontrollgruppe durchgeführt. Gemäß den alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild [Kromeyer-Hauschild 2001] waren 69,2 % (117) der Kinder der Interventionsgruppe extrem adipös, 28,4 % (48) adipös und 2,4 % (4) übergewichtig. In der Kontrollgruppe wurden 93,4 % (142) der Kinder als normalgewichtig und 6,6 % (10) als untergewichtig eingestuft. Nachfolgend werden die übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen Kinder aus der Interventionsgruppe unter dem Begriff „übergewichtige“ Kinder zusammengefasst.

Die übergewichtigen Kinder waren im Mittel signifikant älter als die normalgewichtigen Kinder ($14,4 \pm 2,0$ Jahre vs. $13,8 \pm 0,6$ Jahre; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen normal- und übergewichtigen Kindern ($p = 0,111$) (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: Alter als Mittelwert (\pm SD); Geschlecht in Prozent (%); IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Geschlecht (m/w) = Geschlecht (männlich/weiblich); Für den Vergleich der Verteilung der Geschlechter wurde der Chi-Quadrat-Test* angewandt.

Variablen	IG (n = 169)	KG (n = 152)	p zw. Gruppen Δ IG/KG
Geschlecht (m/w) [%]	44,4/55,6	53,3/46,7	0,111*
Alter [Jahre]	14,4 (\pm 2,0)	13,8 (\pm 0,6)	< 0,001

5.4.2 Anthropometrie und Blutdruck vor Interventionsbeginn

Übergewichtige Kinder zeigten signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern auf ($p < 0,001$) (Tabelle 5.4). Dieser signifikante Unterschied blieb auch nach Ausschluss von acht Kindern, welche zu Beginn der Intervention Antihypertensiva einnahmen, bestehen ($p < 0,001$). Insgesamt wurden bei 62,7 % (100) der übergewichtigen und bei 9,2 % (14) der normalgewichtigen Kindern zu Beginn der Intervention gemäß Zimmet (Kapitel 4.2.2.3) erhöhte Blutdruckwerte von $\geq 130/\geq 85$ mmHg gemessen [Zimmet 2007] (Abbildung 5.1). Die grundlegenden Unterschiede bezüglich der Anthropometrie wurden in der nachfolgenden Tabelle 5.4 dargestellt.

Tabelle 5.4: Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD); IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck.

Anthropometrie und Blutdruck	IG (n = 169)	KG (n = 152)	p zw. Gruppen Δ IG/KG
BMI [kg/m ²]	34,5 (\pm 5,4)	19,6 (\pm 2,0)	< 0,001
BMI-SDS	2,80 (\pm 0,50)	0,02 (\pm 0,78)	< 0,001
Bauchumfang [cm]	114,9 (\pm 13,9)	68,3 (\pm 4,5)	< 0,001
WHtR	0,69 (\pm 0,08)	0,42 (\pm 0,03)	< 0,001
RR syst [mmHg]	127,5 (\pm 10,4)	108,6 (\pm 11,5)	< 0,001
RR dias [mmHg]	82,9 (\pm 7,7)	71,5 (\pm 8,2)	< 0,001

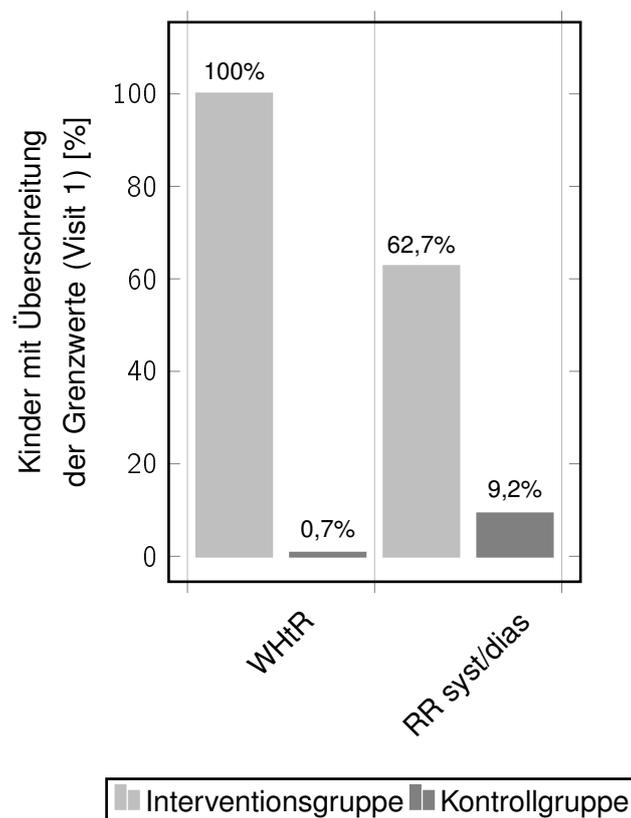


Abbildung 5.1: Anzahl der Kinder in [%] mit erhöhten WHtR- und Blutdruckwerten bei Visit 1.

Visit 1 = vor Interventionsbeginn
 Interventionsgruppe mit n = 169 Kindern
 Kontrollgruppe mit n = 152 Kindern
 WHtR = waist-to-height ratio
 RR syst = systolischer Blutdruck
 RR dias = diastolischer Blutdruck

5.4.3 Kardiometabolische Risikofaktoren vor Interventionsbeginn

Übergewichtige Kinder zeigten mit Ausnahme der Triglyzerid-Werte signifikant höhere kardiometabolische Risikofaktoren im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern auf (Tabelle 5.5). Insgesamt verzeichneten in der Interventionsgruppe 62,1 % (105) der Kinder erhöhte Cholesterin- und 47,9 % (81) erhöhte LDL-Werte (Abbildung 5.2). Die Grenzwerte wurden gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen definiert (Kapitel 4.2.3; Tabelle 4.5).

Tabelle 5.5: Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance.

Kardiometabolische Risikofaktoren	IG (n = 169)	KG (n = 152)	p zw. Gruppen Δ IG/KG
Triglyzeride [mg/dl]	87,6 (\pm 37,1)	85,4 (\pm 44,7)	
↔ Median (min-max)	79,0 (33,0–268,0)	73,0 (33,0–362,0)	0,176
Cholesterin [mg/dl]	173,5 (\pm 35,8)	154,8 (\pm 26,1)	< 0,001
LDL [mg/dl]	108,0 (\pm 31,2)	93,5 (\pm 19,8)	< 0,001
HDL [mg/dl]	48,0 (\pm 10,5)	53,8 (\pm 9,4)	< 0,001
Glucose [mg/dl]	79,7 (\pm 7,6)	77,9 (\pm 9,0)	0,050
HOMA-IR	3,1 (\pm 1,5)	2,9 (\pm 3,5)	
↔ Median (min-max)	3,0 (0,2–13,1)	2,0 (0,6–34,3)	< 0,001

Nach Ausschluss von fünf Kindern, die zu Beginn der Intervention Antidiabetika einnahmen, konnte der zuvor signifikante Unterschied zwischen den Glucose-Werten bei normal- und übergewichtigen Kindern nicht mehr nachgewiesen werden ($p = 0,066$). Außerdem nahm zu Beginn der Intervention ein Kind in der Interventionsgruppe Statine ein. Nach Ausschluss dieses Kindes bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied von Cholesterin-, HDL- und LDL-Werten zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe ($p < 0,001$).

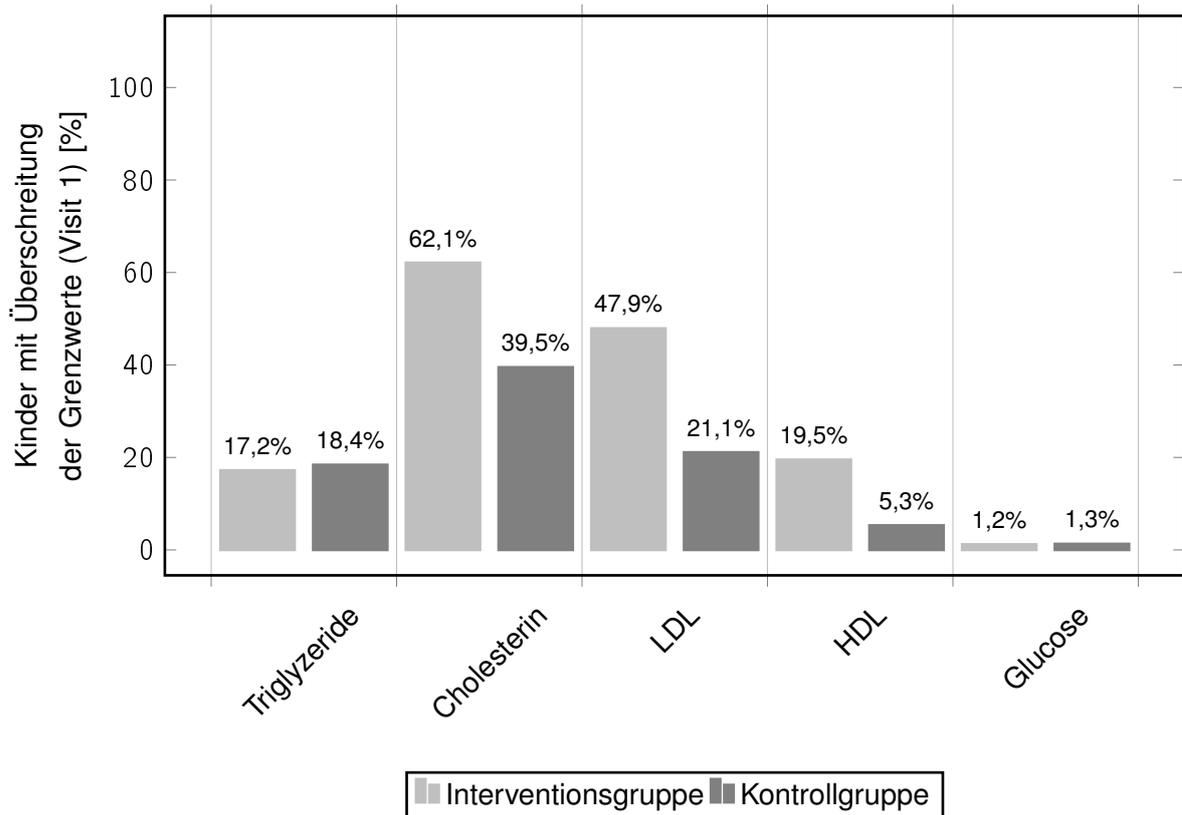


Abbildung 5.2: Anzahl der Kinder in [%] mit erhöhtem kardiometabolischem Risikoprofil bei Visit 1 (erhöhte Triglyzerid-, Cholesterin-, LDL- und Glucose-Werte sowie erniedrigte HDL-Werte).

Visit 1 = vor Interventionsbeginn
 Interventionsgruppe mit n = 169 Kindern
 Kontrollgruppe mit n = 152 Kindern
 LDL = low-density lipoprotein cholesterol
 HDL = high-density lipoprotein cholesterol

5.4.4 Adipokine vor Interventionsbeginn

Übergewichtige Kinder zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere anti-inflammatorische Adipokine wie Omentin-1 ($177,7 \pm 65,1$ ng/ml vs. $316,0 \pm 89,9$ ng/ml; $p < 0,001$) und signifikant höhere proinflammatorische Adipokine wie Leptin ($48,2$ ng/ml ($6,0-193,0$) vs. $7,2$ ng/ml ($0,2-46,1$); $p < 0,001$) auf (Tabelle 5.6). Während 98 % der normalgewichtigen Kinder gemäß Pearson [Pearson 2003] normwertige hsCRP-Werte aufzeigten, wiesen lediglich 51,5 % (87) der übergewichtigen Kinder einen hsCRP-Wert von $\leq 3,0$ mg/l auf (Tabelle 5.6). Auch nach Ausschluss von 22 Kindern mit hsCRP-Werten > 10 mg/l konnte dieser signifikante Unterschied bezüglich der Häufigkeit der hsCRP-Kategorien zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Tabelle 5.6: Vergleich von Adipokinen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%).

Adipokine	IG (n = 169)	KG (n = 152)	p zw. Gruppen Δ IG/KG
hsCRP (I/II/III) [%]	51,5/36,7/11,8	98,0/0,7/1,3	< 0,001
Insulin [mU/l]	15,7 (\pm 6,9)	14,6 (\pm 14,1)	< 0,001
↔ Median (min-max)	14,9 (1,2–58,2)	10,6 (3,4–125,0)	
Leptin [ng/ml]	58,6 (\pm 35,7)	10,4 (\pm 9,1)	< 0,001
↔ Median (min-max)	48,2 (6,0–193,0)	7,2 (0,2–46,1)	
Adiponektin [μ g/ml]	8,5 (\pm 2,6)	11,8 (\pm 3,2)	< 0,001
Omentin-1 [ng/ml]	177,7 (\pm 65,1)	316,0 (\pm 89,9)	< 0,001
Chemerin [ng/ml]	89,0 (\pm 17,8)	74,4 (\pm 14,3)	< 0,001

5.5 Kurzzeiteffekte der Therapie vier Wochen nach Interventionsbeginn

5.5.1 Allgemeine Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn

Nachfolgend konnten die Daten von 161 Kindern aus der Interventionsgruppe vor Interventionsbeginn (= Visit 1) sowie vier Wochen nach Interventionsbeginn (= Visit 2) hinsichtlich der Entwicklung der genannten Parameter (Kapitel 5.1) ausgewertet werden. Dabei waren von 161 Kindern 43,5 % (70) männlich und 56,5 % (91) weiblich.

5.5.2 Anthropometrie und Blutdruck vier Wochen nach Interventionsbeginn

Alle 161 Kinder konnten ihren BMI-Wert vier Wochen nach Interventionsbeginn signifikant um durchschnittlich 2,1 kg/m² (95 %-KI –2,2; –2,0) senken ($p < 0,001$). Die Reduktion des BMI-SDS lag bei 0,23 (95 %-KI –0,25; –0,22) ($p < 0,001$) (Tabelle 5.7). Zu Beginn der Intervention waren gemäß Kromeyer-Hauschild [Kromeyer-Hauschild 2001] von 161 Kindern 1,9 % (3) übergewichtig, 29,2 % (47) adipös und 68,9 % (111) extrem adipös. Vier Wochen nach Interventionsbeginn wurden 10,6 % (17) als übergewichtig, 39,1 % (63) als adipös und 50,3 % (81) als extrem adipös eingestuft. Damit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit der einzelnen BMI-Kategorien vor und vier Wochen nach Interventionsbeginn ($p < 0,001$).

Gemäß der Definition von Zimmet [Zimmet 2007] (Kapitel 4.2.2.3) wiesen 100 Kinder (62,1 % aller Kinder) erhöhte Blutdruckwerte bei Visit 1 auf. Davon konnten 57 Kinder (57,0 %)

ihre Blutdruckwerte bei Visit 2 in den Normbereich senken. Auch nach Ausschluss von acht Kindern, die vor und vier Wochen nach Interventionsbeginn Antihypertensiva einnahmen, bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutdruckwerte zwischen Visit 1 und Visit 2 ($p < 0,001$).

Tabelle 5.7: Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten zwischen Visit 1 und Visit 2: Daten als Mittelwert (\pm SD); Visit 1 (V1) = Ausgangsparameter; Visit 2 (V2) = Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck.

Anthropometrie und Blutdruck	Visit 1 (V1) (n = 161)	Visit 2 (V2) (n = 161)	Diff. der mittleren Änderung (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ V2/V1
BMI [kg/m ²]	34,4 (\pm 5,3)	32,4 (\pm 5,1)	-2,1 (-2,2; -2,0)	< 0,001
BMI-SDS	2,79 (\pm 0,49)	2,56 (\pm 0,53)	-0,23 (-0,25; -0,22)	< 0,001
Bauchumfang [cm]	114,6 (\pm 13,6)	109,6 (\pm 12,5)	-5,0 (-5,5; -4,4)	< 0,001
WHtR	0,69 (\pm 0,08)	0,66 (\pm 0,07)	-0,03 (-0,03; -0,03)	< 0,001
RR syst [mmHg]	127,4 (\pm 10,4)	119,4 (\pm 8,2)	-8,0 (-9,3; -6,6)	< 0,001
RR dias [mmHg]	82,9 (\pm 7,8)	77,0 (\pm 7,3)	-5,8 (-7,1; -4,6)	< 0,001

5.5.3 Kardiometabolische Risikofaktoren vier Wochen nach Interventionsbeginn

Übergewichtige Kinder konnten den Cholesterin-Spiegel in vier Wochen signifikant im Mittel um 27,7 mg/dl (95 %-KI -31,7; -23,6) reduzieren, ebenso den LDL-Spiegel um 25,1 mg/dl (95 %-KI -28,6; -21,6) ($p < 0,001$) Tabelle (5.8). Von 100 Kindern (62,1 % aller Kinder), die gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (Kapitel 4.2.3; Tabelle 4.5) erhöhte Cholesterin-Werte bei Visit 1 zeigten, wiesen 59 Kinder (59,0 %) nach vier Wochen normale Cholesterin-Werte auf. Bezüglich der LDL-Werte konnten von 75 Kindern (47,5 % aller Kinder) mit erhöhtem LDL-Wert bei Visit 1 58 Kinder (77,3 %) bei Visit 2 normale LDL-Werte verzeichnen (Abbildung 5.3).

Ein Kind nahm vor und nach der Intervention Statine ein. Nach Ausschluss dieses Kindes wurden keine Änderungen bezüglich der p-Werte für die Unterschiede zwischen den Cholesterin-, HDL-, LDL- und Triglyzerid-Werten vor und vier Wochen nach Interventionsbeginn verzeichnet. Auch mit Ausschluss von fünf Kindern, die zu Beginn der Intervention Antidiabetika einnahmen, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Glucose-Ausgangswerten und den Glucose-Werten vier Wochen nach Interventionsbeginn ($p = 0,045$ vs. $p = 0,039$). Die Einnahme von Antidiabetika musste vier Wochen nach Interventionsbeginn lediglich bei einem Kind fortgeführt werden.

5 Ergebnisse

Tabelle 5.8: Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Visit 1 und Visit 2: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Visit 1 (V1) = Ausgangsparameter; Visit 2 (V2) = Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance.

Kardiometabolische Risikofaktoren	Visit 1 (V1) (n= 161)	Visit 2 (V2) (n = 161)	Diff. der mittleren/medianen Änderung (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ V2/V1
Triglyzeride [mg/dl]	87,6 (\pm 37,2)	93,7 (\pm 34,0)	7,0 (3,0; 11,0)	0,001
↪ Median (min-max)	78,0 (33,0–268,0)	86,0 (28,0–190,0)		
Cholesterin [mg/dl]	173,8 (\pm 35,9)	146,2 (\pm 26,3)	-27,7 (-31,7; -23,6)	< 0,001
LDL [mg/dl]	108,2 (\pm 31,4)	83,0 (\pm 21,8)	-25,1 (-28,6; -21,6)	< 0,001
HDL [mg/dl]	48,1 (\pm 10,3)	45,5 (\pm 10,7)	-2,7 (-3,7; -1,6)	< 0,001
Glucose [mg/dl]	80,0 (\pm 7,5)	81,1 (\pm 6,5)	1,1 (0,1; 2,1)	0,039
HOMA-IR	3,1 (\pm 1,5)	3,2 (\pm 1,5)	0,1 (-0,1; 0,3)	0,307
↪ Median (min-max)	3,0 (0,2–13,1)	3,0 (1,0–9,8)		

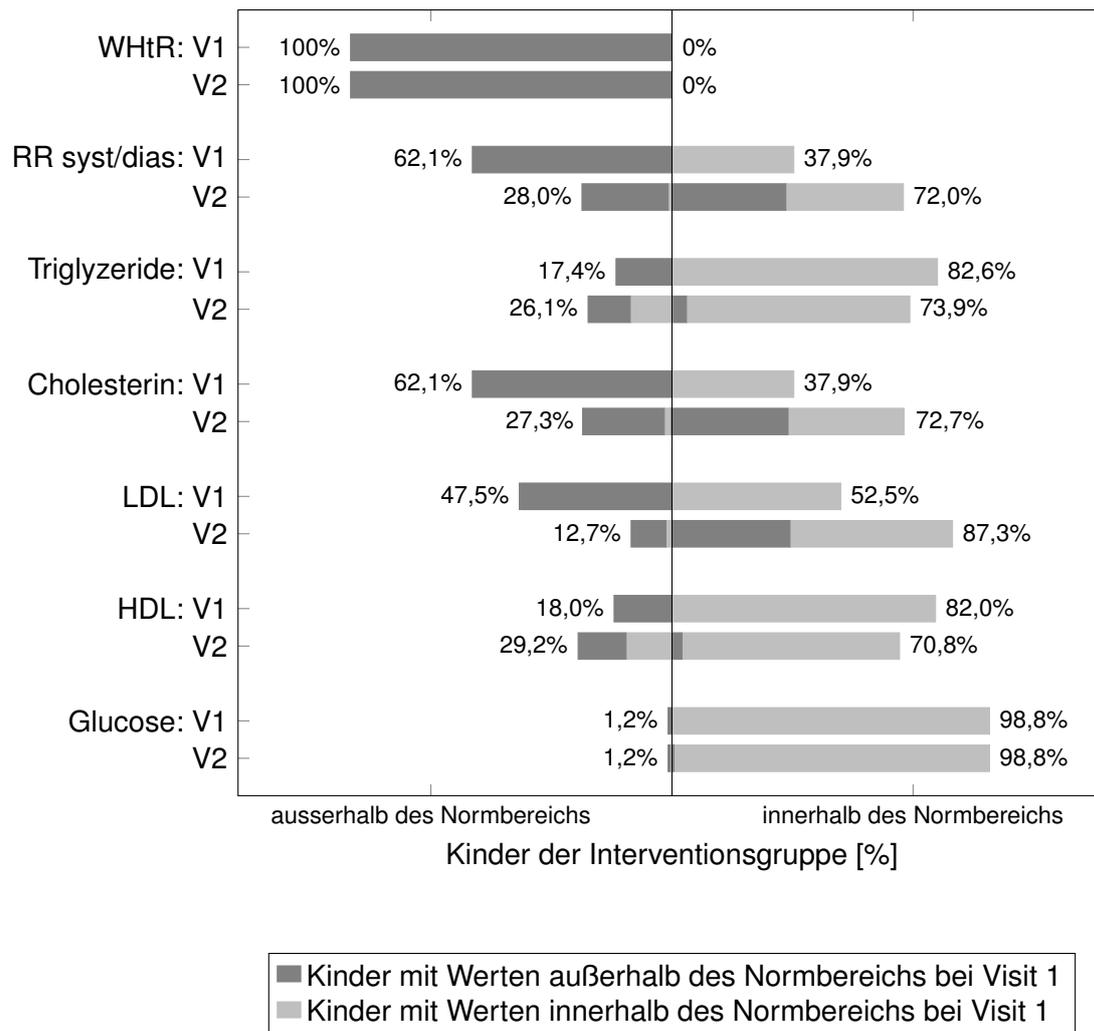


Abbildung 5.3: Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils in [%] bei Kindern aus der Interventionsgruppe zwischen Visit 1 und Visit 2.
 Visit 1 = vor Interventionsbeginn
 Visit 2 = vier Wochen nach Interventionsbeginn
 Interventionsgruppe mit $n = 161$ Kindern
 WHtR = waist-to-height ratio
 RR syst = systolischer Blutdruck
 RR dias = diastolischer Blutdruck
 LDL = low-density lipoprotein cholesterol
 HDL = high-density lipoprotein cholesterol

5.5.4 Adipokine vier Wochen nach Interventionsbeginn

Der Leptin-Spiegel konnte signifikant von $48,2 \text{ ng/ml}$ ($7,6\text{--}193,0$) bei Visit 1 auf $31,9 \text{ ng/ml}$ ($3,2\text{--}184,0$) bei Visit 2 reduziert werden ($p < 0,001$). Ebenso konnte eine signifikante Reduktion des Chemerin-Spiegels um $10,7 \text{ ng/ml}$ ($95 \text{ \% -KI } -13,0; -8,4$) beobachtet werden ($p < 0,001$). Vier Wochen nach Interventionsbeginn wurde zudem eine signifikante Erhöhung der antiinflammatorischen Adipokine wie Omentin-1 festgestellt ($179,2 \pm 66,2 \text{ ng/ml}$ vs. $231,5 \pm 94,5 \text{ ng/ml}$; ($p < 0,001$)) (Tabelle 5.9).

Hinsichtlich der hsCRP-Kategorie zeigten 32,2 % (46) der Kinder vier Wochen nach Interventionsbeginn eine Verbesserung auf. Auch nach Ausschluss der Kinder mit Verdacht auf eine akute Erkrankung wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der hsCRP-Kategorien zwischen Visit 1 und Visit 2 festgestellt ($p < 0,001$).

Von fünf Kindern, die Antidiabetika zu Beginn der Intervention einnahmen, konnte ein Absetzen der Medikation bei vier Kindern durchgeführt werden. Auch mit Ausschluss der fünf Kinder bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Insulin-Ausgangswerten und den Insulin-Werten vier Wochen nach Interventionsbeginn (Tabelle 5.9).

Tabelle 5.9: Vergleich von Adipokinen zwischen Visit 1 und Visit 2: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Visit 1 (V1) = Ausgangsparameter; Visit 2 (V2) = Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = Anzahl der Probanden; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%); Differenzen der mittleren/medianen Änderung werden nur für metrische Variablen dargestellt.

Adipokine	Visit 1 (V1) (n = 161)	Visit 2 (V2) (n = 161)	Diff. der mittleren/medianen Änderung (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ V2/V1
hsCRP (I/II/III) [%]	53,4/35,4/11,2	80,7/14,3/5,0		< 0,001
Insulin [mU/l]	15,7 (\pm 6,9)	15,9 (\pm 7,1)	0,4 (-0,6; 1,4)	0,437
↪ Median (min-max)	15,0 (1,2–58,2)	14,9 (4,8–45,8)		
Leptin [ng/ml]	58,5 (\pm 35,0)	37,6 (\pm 25,6)	-18,8 (-21,6; -16,1)	< 0,001
↪ Median (min-max)	48,2 (7,6–193,0)	31,9 (3,2–184,0)		
Adiponektin [μ g/ml]	8,5 (\pm 2,7)	9,2 (\pm 3,0)	0,7 (0,4; 1,0)	< 0,001
Omentin-1 [ng/ml]	179,2 (\pm 66,2)	231,5 (\pm 94,5)	52,3 (38,8; 65,9)	< 0,001
Chemerin [ng/ml]	88,7 (\pm 17,2)	78,0 (\pm 15,8)	-10,7 (-13,0; -8,4)	< 0,001

5.5.5 Kurzfristiger Therapieerfolg (BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 vier Wochen nach Interventionsbeginn)

Die Empfehlungen der Deutschen Adipositas Gesellschaft beinhalten als Therapieziel eine Reduktion des Ausgangsgewichts um > 5 % [DAG 2014]. Dieses Therapieziel gilt für Erwachsene mit einem BMI von 25–35 kg/m². Wiegand setzte diese Empfehlung mit einer BMI-SDS-Reduktion im Kindes- und Jugendalter von mindestens 0,2 in sechs bis zwölf Monaten nach Interventionsbeginn gleich [Wiegand 2014].

Basierend auf diesen beiden Definitionen wurde in der vorliegenden Auswertung eine BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 vier Wochen nach Interventionsbeginn als kurzfristiger

Therapieerfolg im Kindes- und Jugendalter gewertet. Dieser kurzfristige Therapieerfolg wurde in den nachfolgenden Kapiteln vereinfacht als Therapieerfolg bezeichnet (Kapitel 5.5.5.1; Kapitel 5.5.5.2).

In die Berechnungen des BMI-SDS wurden alle Kinder bis 18,0 Jahre einbezogen. Da in der Interventionsgruppe zwei Kinder bei Visit 1 und Visit 2 älter als 18,0 Jahre waren, wurden von 161 Kindern 158 Kinder für die Auswertungen bezüglich des kurzfristigen Therapieerfolgs berücksichtigt.

Insgesamt erfolgte die Auswertung des Therapieerfolgs in der vorliegenden Arbeit in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wurde ein Vergleich der Ausgangswerte von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern sowie von Adipokinen zwischen den Kindern mit und ohne Therapieerfolg durchgeführt (Kapitel 5.5.5.1). Anschließend wurden mögliche Gruppenunterschiede in der Entwicklung der genannten Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn untersucht (Kapitel 5.5.5.2).

5.5.5.1 Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg vier Wochen nach Interventionsbeginn

Insgesamt verzeichneten alle übergewichtigen Kinder vier Wochen nach Interventionsbeginn eine BMI-SDS-Reduktion. Diese lag im Mittel bei 0,23 (95 %-KI -0,25; -0,22) ($p < 0,001$) (Kapitel 5.5.1). Gemäß der zugrundeliegenden Definition für den allgemeinen Therapieerfolg (Kapitel 4.2.2.1; Tabelle 4.4) wiesen von 158 Kindern 136 Kinder (86,1 %) vier Wochen nach Interventionsbeginn eine BMI-SDS-Reduktion von $\geq 0,2$ auf und somit einen kurzfristigen Therapieerfolg. 13,9 % (22) der Kinder verzeichneten hingegen keinen Therapieerfolg.

Zwischen den Gruppen mit und ohne Therapieerfolg wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter (55,9 % (76) vs. 54,5 % (12) Mädchen; $p = 0,907$), des Ausgangsalters ($14,3 \pm 1,9$ Jahre vs. $14,4 \pm 1,8$ Jahre; $p = 0,810$) oder des Pubertätsstatus (58 % (79) vs. 77 % (17) postpubertäre Kinder; $p = 0,088$) beobachtet.

Alle untersuchten anthropometrischen Ausgangsparameter zeigten sich in der Gruppe mit Therapieerfolg signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe ohne Therapieerfolg (Tabelle 5.10). Gemäß Kromeyer-Hauschild [Kromeyer-Hauschild 2001] waren in der Gruppe mit Therapieerfolg zu Beginn 2,2 % (3) Kinder übergewichtig, 34,6 % (47) adipös und 63,2 % (86) extrem adipös. In der Gruppe ohne Therapieerfolg waren alle Kinder extrem adipös ($p = 0,001$). Hinsichtlich der Adipokine wurden für die Gruppe ohne Therapieerfolg signifikant höhere Leptin-Ausgangswerte im Vergleich zur Gruppe mit Therapieerfolg beobachtet (82,4 ng/ml (30,5–180,0) vs. 45,8 ng/ml (7,6–193,0); $p = 0,001$).

Tabelle 5.10: Kurzfristiger Therapieerfolg; Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); n = Anzahl der Probanden; Therapieerfolg (= E) = BMI-SDS Reduktion \geq 0,2; Kein Therapieerfolg (= K) = BMI-SDS Reduktion $<$ 0,2; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%).

Ausgangsparameter (Visit 1)	Therapieerfolg (= E) (n = 136)	kein Therapieerfolg (= K) (n = 22)	p zw. Gruppen Δ E/K
BMI [kg/m ²]	33,7 (\pm 4,9)	37,9 (\pm 4,1)	< 0,001
BMI-SDS	2,74 (\pm 0,49)	3,13 (\pm 0,34)	< 0,001
Bauchumfang [cm]	113,1 (\pm 12,8)	122,9 (\pm 12,9)	0,001
WHtR	0,68 (\pm 0,07)	0,74 (\pm 0,07)	< 0,001
RR syst [mmHg]	126,9 (\pm 10,0)	129,8 (\pm 12,2)	0,225
RR dias [mmHg]	82,9 (\pm 8,0)	82,5 (\pm 6,9)	0,839
Triglyzeride [mg/dl]	88,1 (\pm 39,4)	85,6 (\pm 21,0)	0,515
↔ Median (min-max)	77,0 (33,0–268,0)	85,5 (51,0–144,0)	
Cholesterin [mg/dl]	175,1 (\pm 37,0)	169,4 (\pm 27,8)	0,490
LDL [mg/dl]	109,6 (\pm 32,4)	103,5 (\pm 23,8)	0,399
HDL [mg/dl]	48,2 (\pm 10,2)	46,2 (\pm 9,2)	0,380
Glucose [mg/dl]	80,1 (\pm 7,7)	81,0 (\pm 6,1)	0,599
HOMA-IR	3,0 (\pm 1,3)	4,0 (\pm 2,5)	0,075
↔ Median (min-max)	3,0 (0,2–9,1)	3,2 (1,3–13,1)	
hsCRP (I/II/III) [%]	57,4/32,4/10,3	31,8/59,1/9,1	0,059
Insulin [mU/l]	15,1 (\pm 5,9)	19,5 (\pm 10,8)	0,047
↔ Median (min-max)	14,6 (1,2–34,3)	16,5 (6,2–58,2)	
Leptin [ng/ml]	53,5 (\pm 31,7)	82,0 (\pm 39,8)	0,001
↔ Median (min-max)	45,8 (7,6–193,0)	82,4 (30,5–180,0)	
Adiponektin [μ g/ml]	8,5 (\pm 2,6)	7,9 (\pm 2,0)	0,311
Omentin-1 [ng/ml]	180,8 (\pm 68,9)	161,0 (\pm 38,3)	0,055
Chemerin [ng/ml]	88,9 (\pm 17,5)	88,5 (\pm 15,0)	0,934

5.5.5.2 Unterschiede der kurzfristigen Interventionseffekte zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg vier Wochen nach Interventionsbeginn

Hinsichtlich der Veränderung der anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie der Adipokine wurden vier Wochen nach Interventionsbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Therapieerfolg festgestellt (Tabelle 5.11; Tabelle 5.12; Tabelle 5.13).

Tabelle 5.11: Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Anthropometrie und der Blutdruckwerte zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion \geq 0,2) mit n = 136; K = Kein Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion $<$ 0,2) mit n = 22; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR sys = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; für den Bauchumfang bei K gilt n = 21.

Anthropometrie und Blutdruck	Gr.	Visit 1 (V1) (n = 158)	Visit 2 (V2) (n = 158)	p in Gruppe Δ V2/V1	Diff. der mittleren Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K																																																				
BMI [kg/m ²]	E	33,7 (\pm 4,9)	31,5 (\pm 4,6)	$< 0,001$	-0,4 (-0,7; -0,2)	$< 0,001$																																																				
	K	37,9 (\pm 4,1)	36,2 (\pm 3,9)	$< 0,001$			BMI-SDS	E	2,74 (\pm 0,49)	2,49 (\pm 0,52)	$< 0,001$	-0,16 (-0,17; -0,14)	$< 0,001$	K	3,13 (\pm 0,34)	3,03 (\pm 0,34)	$< 0,001$	Bauchumfang [cm]	E	113,1 (\pm 12,8)	108,1 (\pm 11,6)	$< 0,001$	0,1 (-1,5; 1,7)	0,889	K	122,4 (\pm 13,0)	117,3 (\pm 10,9)	$< 0,001$	WHtR	E	0,68 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,06)	$< 0,001$	0,00 (-0,01; 0,01)	0,874	K	0,74 (\pm 0,07)	0,71 (\pm 0,06)	$< 0,001$	RR syst [mmHg]	E	126,9 (\pm 10,0)	118,8 (\pm 7,8)	$< 0,001$	-0,1 (-4,1; 3,8)	0,947	K	129,8 (\pm 12,2)	121,8 (\pm 8,8)	$< 0,001$	RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070	K
BMI-SDS	E	2,74 (\pm 0,49)	2,49 (\pm 0,52)	$< 0,001$	-0,16 (-0,17; -0,14)	$< 0,001$																																																				
	K	3,13 (\pm 0,34)	3,03 (\pm 0,34)	$< 0,001$			Bauchumfang [cm]	E	113,1 (\pm 12,8)	108,1 (\pm 11,6)	$< 0,001$	0,1 (-1,5; 1,7)	0,889	K	122,4 (\pm 13,0)	117,3 (\pm 10,9)	$< 0,001$	WHtR	E	0,68 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,06)	$< 0,001$	0,00 (-0,01; 0,01)	0,874	K	0,74 (\pm 0,07)	0,71 (\pm 0,06)	$< 0,001$	RR syst [mmHg]	E	126,9 (\pm 10,0)	118,8 (\pm 7,8)	$< 0,001$	-0,1 (-4,1; 3,8)	0,947	K	129,8 (\pm 12,2)	121,8 (\pm 8,8)	$< 0,001$	RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070	K	82,5 (\pm 6,9)	79,5 (\pm 6,9)	0,067								
Bauchumfang [cm]	E	113,1 (\pm 12,8)	108,1 (\pm 11,6)	$< 0,001$	0,1 (-1,5; 1,7)	0,889																																																				
	K	122,4 (\pm 13,0)	117,3 (\pm 10,9)	$< 0,001$			WHtR	E	0,68 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,06)	$< 0,001$	0,00 (-0,01; 0,01)	0,874	K	0,74 (\pm 0,07)	0,71 (\pm 0,06)	$< 0,001$	RR syst [mmHg]	E	126,9 (\pm 10,0)	118,8 (\pm 7,8)	$< 0,001$	-0,1 (-4,1; 3,8)	0,947	K	129,8 (\pm 12,2)	121,8 (\pm 8,8)	$< 0,001$	RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070	K	82,5 (\pm 6,9)	79,5 (\pm 6,9)	0,067																			
WHtR	E	0,68 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,06)	$< 0,001$	0,00 (-0,01; 0,01)	0,874																																																				
	K	0,74 (\pm 0,07)	0,71 (\pm 0,06)	$< 0,001$			RR syst [mmHg]	E	126,9 (\pm 10,0)	118,8 (\pm 7,8)	$< 0,001$	-0,1 (-4,1; 3,8)	0,947	K	129,8 (\pm 12,2)	121,8 (\pm 8,8)	$< 0,001$	RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070	K	82,5 (\pm 6,9)	79,5 (\pm 6,9)	0,067																														
RR syst [mmHg]	E	126,9 (\pm 10,0)	118,8 (\pm 7,8)	$< 0,001$	-0,1 (-4,1; 3,8)	0,947																																																				
	K	129,8 (\pm 12,2)	121,8 (\pm 8,8)	$< 0,001$			RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070	K	82,5 (\pm 6,9)	79,5 (\pm 6,9)	0,067																																									
RR dias [mmHg]	E	82,9 (\pm 8,0)	76,5 (\pm 7,3)	$< 0,001$	-3,4 (-7,0; 0,3)	0,070																																																				
	K	82,5 (\pm 6,9)	79,5 (\pm 6,9)	0,067																																																						

Tabelle 5.12: Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion \geq 0,2) mit n = 136; K = Kein Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion $<$ 0,2) mit n = 22; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha < 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; für den LDL-Wert bei K gilt n = 20.

Kardiometabolische Risikofaktoren	Gr.	Visit 1 (V1) (n = 158)	Visit 2 (V2) (n = 158)	p in Gruppe Δ V2/V1	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K
Triglyzeride [mg/dl]	E	88,1 (\pm 39,4)	92,7 (\pm 34,5)	0,010	-6,0 (-19,0; 7,0)	0,362
↔ Median (min-max)	E	77,0 (33,0–268,0)	84,0 (28,0–190,0)			
Triglyzeride [mg/dl]	K	85,6 (\pm 21,0)	100,0 (\pm 30,9)	0,035		
↔ Median (min-max)	K	85,5 (51,0–144,0)	95,0 (53,0–154,0)			
Cholesterin [mg/dl]	E	175,1 (\pm 37,0)	145,5 (\pm 27,1)	< 0,001	-10,2 (-21,9; 1,4)	0,085
	K	169,4 (\pm 27,8)	150,0 (\pm 21,3)	0,001		
LDL [mg/dl]	E	109,7 (\pm 32,5)	82,8 (\pm 22,0)	< 0,001	-10,0 (-20,3; 0,4)	0,059
	K	102,8 (\pm 21,3)	85,9 (\pm 21,5)	0,001		
HDL [mg/dl]	E	48,2 (\pm 10,2)	45,6 (\pm 11,0)	< 0,001	0,4 (-2,7; 3,5)	0,798
	K	46,2 (\pm 9,2)	43,1 (\pm 7,5)	0,014		
Glucose [mg/dl]	E	80,1 (\pm 7,7)	81,1 (\pm 6,7)	0,076	0,6 (-2,4; 3,5)	0,715
	K	81,0 (\pm 6,1)	81,4 (\pm 5,9)	0,753		
HOMA-IR	E	3,0 (\pm 1,3)	3,1 (\pm 1,5)	0,499	-0,2 (-0,9; 0,5)	0,646
↔ Median (min-max)	E	3,0 (0,2–9,1)	2,8 (1,0–9,8)			
HOMA-IR	K	4,0 (\pm 2,5)	3,7 (\pm 1,4)	0,685		
↔ Median (min-max)	K	3,2 (1,3–13,1)	3,8 (1,4–6,5)			

Tabelle 5.13: Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Adipokine zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion \geq 0,2) mit n = 136; K = kein Therapieerfolg (BMI-SDS Reduktion $<$ 0,2) mit n = 22; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%); Differenzen der mittleren/medianen Änderung werden nur für metrische Variablen dargestellt; für den LDL-, Chemerin- und Omentin-Wert bei E gilt n = 135.

Adipokine	Gr.	Visit 1 (V1) (n = 158)	Visit 2 (V2) (n = 158)	p in Gruppe Δ V2/V1	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K
hsCRP (I/II/III) [%]	E	57,4/32,4/10,3	82,4/12,5/5,1	$< 0,001$		
	K	31,8/59,1/9,1	68,2/27,3/4,5	0,039		
Insulin [mU/l]	E	15,1 (\pm 5,9)	15,3 (\pm 6,8)	0,640		
	E	14,6 (1,2–34,3)	14,0 (4,8–45,8)		–0,5 (–3,9; 2,3)	0,690
Insulin [mU/l]	K	19,5 (\pm 10,8)	18,7 (\pm 7,2)	0,592		
	K	16,5 (6,2–58,2)	18,4 (7,1–33,5)			
Leptin [ng/ml]	E	53,5 (\pm 31,7)	34,0 (\pm 24,6)	$< 0,001$		
	E	45,8 (7,6–193,0)	28,5 (3,2–184,0)		4,1 (–7,5; 15,3)	0,519
Leptin [ng/ml]	K	82,0 (\pm 39,8)	54,8 (\pm 19,7)	0,001		
	K	82,4 (30,5–180,0)	54,8 (29,5–110,0)			
Adiponektin [μ g/ml]	E	8,5 (\pm 2,6)	9,1 (\pm 3,0)	$< 0,001$		
	K	7,9 (\pm 2,0)	8,8 (\pm 2,2)	0,030	–0,3 (–1,2; 0,6)	0,493
Omentin-1 [ng/ml]	E	181,1 (\pm 69,1)	234,4 (\pm 96,7)	$< 0,001$		
	K	161,0 (\pm 38,3)	202,9 (\pm 64,0)	0,002	11,4 (–28,3; 51,0)	0,572
Chemerin [ng/ml]	E	88,8 (\pm 17,6)	78,1 (\pm 16,1)	$< 0,001$		
	K	88,5 (\pm 15,0)	76,8 (\pm 14,2)	0,001	1,1 (–5,7; 7,9)	0,749

5.6 Langzeiteffekte der Therapie ein Jahr nach Interventionsbeginn (Follow-up)

5.6.1 Allgemeine Parameter ein Jahr nach Interventionsbeginn

Die Daten von 102 Kindern vor Interventionsbeginn (Visit 1) und ein Jahr nach Interventionsbeginn (Visit 4) wurden nachfolgend hinsichtlich der langfristigen Interventionseffekte untersucht. 51 übergewichtige Kinder zählten dabei zur Interventionsgruppe, die aus 41,2 % (21) Jungen und 58,8 % (30) Mädchen bestand. Zur Kontrollgruppe gehörten 51 normalgewichtige Kinder. Davon waren 39,2 % (20) Jungen und 60,8 % (31) Mädchen. Die Verteilung der Geschlechter zwischen den Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,840$). Ein Jahr nach Interventionsbeginn gehörten signifikant mehr Kinder aus der Interventionsgruppe der Kategorie „postpubertär“ an (64,7 % (33) vs. 86,3 % (44); $p = 0,001$). Von 51 übergewichtigen Kindern waren bei Visit 1 gemäß Kromeyer-Hauschild [Kromeyer-Hauschild 2001] 37,3 % (19) adipös und 62,7 % (32) extrem adipös. Bei Visit 4 wurden 2,0 % (1) als normalgewichtig, 17,6 % (9) als übergewichtig, 31,4 % (16) als adipös und 49,0 % (25) als extrem adipös eingestuft ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe zeigten 100 % der Kinder bei Visit 1 ein Normalgewicht auf, bei Visit 4 waren 2,0 % (1) der Kinder übergewichtig und 98,0 % (50) der Kinder normalgewichtig ($p = 0,317$).

5.6.2 Anthropometrie und Blutdruck ein Jahr nach Interventionsbeginn

Im Durchschnitt zeigte sich in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn eine signifikante Reduktion des BMI-Werts um $1,3 \text{ kg/m}^2$ (95 %-KI $-2,1; -0,5$) ($p = 0,001$). 70,6 % (36) der Kinder verzeichneten dabei eine signifikante BMI-Abnahme um $2,5 \text{ kg/m}^2$ (95 %-KI $-3,2; -1,7$), 29,4 % (15) der Kinder wiesen eine signifikante BMI-Zunahme um $1,5 \text{ kg/m}^2$ (95 %-KI $0,4; 2,5$) auf ($p = 0,009$). Die Kinder ohne eine BMI-Reduktion ein Jahr nach Interventionsbeginn zeigten im Vergleich zu Kindern mit einer BMI-Reduktion keine Unterschiede hinsichtlich des Alters ($15,1 \pm 2,0$ Jahre vs. $14,5 \pm 1,6$ Jahre; $p = 0,283$), des BMI-Ausgangswerts ($35,3 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ vs. $34,4 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,604$) oder der Verteilung des Geschlechts (60 % vs. 58,3 % Mädchen; $p = 0,912$) auf.

Hinsichtlich der systolischen Blutdruckwerte zeigte sich im Mittel ein langfristiger Interventionseffekt für die übergewichtigen Kinder (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen: $-6,9 \text{ mmHg}$ ($-11,1; -2,6$); $p = 0,002$) (Tabelle 5.14). Zu Beginn der Therapie hatten gemäß Zimmet (Kapitel 4.2.2.3) 29 Kinder (56,9 %) erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte [Zimmet 2007]. Davon konnten 7 Kinder (24,1 %) ein Jahr nach Interventionsbeginn normale Blutdruckwerte verzeichnen (Abbildung 5.4).

Tabelle 5.14: Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten vor Interventionsbeginn und ein Jahr nach Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD); Gr = Studiengruppe; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; & = und; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck.

Anthropometrie und Blutdruck	Gr.	Visit 1 (V1) IG & KG je n = 51	Visit 4 (V4) IG & KG je n = 51	p in Gruppe Δ V4/V1	Diff. der mittleren Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. IG/Diff. KG																																																				
BMI [kg/m ²]	IG	34,6 (\pm 5,6)	33,3 (\pm 6,4)	0,001	-2,1 (-2,9; -1,3)	< 0,001																																																				
	KG	20,4 (\pm 1,7)	21,2 (\pm 1,7)	< 0,001			BMI-SDS	IG	2,72 (\pm 0,48)	2,51 (\pm 0,71)	0,001	-0,27 (-0,42; -0,11)	0,001	KG	0,32 (\pm 0,58)	0,37 (\pm 0,54)	0,273	Bauchumfang [cm]	IG	115,3 (\pm 14,3)	109,5 (\pm 16,4)	< 0,001	-6,9 (-9,6; -4,2)	< 0,001	KG	69,7 (\pm 3,8)	70,9 (\pm 3,7)	0,005	WHtR	IG	0,69 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,09)	< 0,001	-0,04 (-0,06; -0,03)	< 0,001	KG	0,43 (\pm 0,03)	0,42 (\pm 0,03)	0,873	RR syst [mmHg]	IG	126,9 (\pm 11,4)	124,4 (\pm 11,2)	0,108	-6,9 (-11,1; -2,6)	0,002	KG	107,6 (\pm 12,1)	112,1 (\pm 10,6)	0,006	RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441	KG
BMI-SDS	IG	2,72 (\pm 0,48)	2,51 (\pm 0,71)	0,001	-0,27 (-0,42; -0,11)	0,001																																																				
	KG	0,32 (\pm 0,58)	0,37 (\pm 0,54)	0,273			Bauchumfang [cm]	IG	115,3 (\pm 14,3)	109,5 (\pm 16,4)	< 0,001	-6,9 (-9,6; -4,2)	< 0,001	KG	69,7 (\pm 3,8)	70,9 (\pm 3,7)	0,005	WHtR	IG	0,69 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,09)	< 0,001	-0,04 (-0,06; -0,03)	< 0,001	KG	0,43 (\pm 0,03)	0,42 (\pm 0,03)	0,873	RR syst [mmHg]	IG	126,9 (\pm 11,4)	124,4 (\pm 11,2)	0,108	-6,9 (-11,1; -2,6)	0,002	KG	107,6 (\pm 12,1)	112,1 (\pm 10,6)	0,006	RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441	KG	70,7 (\pm 8,2)	68,1 (\pm 6,7)	0,039								
Bauchumfang [cm]	IG	115,3 (\pm 14,3)	109,5 (\pm 16,4)	< 0,001	-6,9 (-9,6; -4,2)	< 0,001																																																				
	KG	69,7 (\pm 3,8)	70,9 (\pm 3,7)	0,005			WHtR	IG	0,69 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,09)	< 0,001	-0,04 (-0,06; -0,03)	< 0,001	KG	0,43 (\pm 0,03)	0,42 (\pm 0,03)	0,873	RR syst [mmHg]	IG	126,9 (\pm 11,4)	124,4 (\pm 11,2)	0,108	-6,9 (-11,1; -2,6)	0,002	KG	107,6 (\pm 12,1)	112,1 (\pm 10,6)	0,006	RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441	KG	70,7 (\pm 8,2)	68,1 (\pm 6,7)	0,039																			
WHtR	IG	0,69 (\pm 0,07)	0,65 (\pm 0,09)	< 0,001	-0,04 (-0,06; -0,03)	< 0,001																																																				
	KG	0,43 (\pm 0,03)	0,42 (\pm 0,03)	0,873			RR syst [mmHg]	IG	126,9 (\pm 11,4)	124,4 (\pm 11,2)	0,108	-6,9 (-11,1; -2,6)	0,002	KG	107,6 (\pm 12,1)	112,1 (\pm 10,6)	0,006	RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441	KG	70,7 (\pm 8,2)	68,1 (\pm 6,7)	0,039																														
RR syst [mmHg]	IG	126,9 (\pm 11,4)	124,4 (\pm 11,2)	0,108	-6,9 (-11,1; -2,6)	0,002																																																				
	KG	107,6 (\pm 12,1)	112,1 (\pm 10,6)	0,006			RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441	KG	70,7 (\pm 8,2)	68,1 (\pm 6,7)	0,039																																									
RR dias [mmHg]	IG	82,3 (\pm 8,3)	81,0 (\pm 7,7)	0,264	1,3 (-2,0; 4,5)	0,441																																																				
	KG	70,7 (\pm 8,2)	68,1 (\pm 6,7)	0,039																																																						

5.6.3 Kardiometabolische Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn

Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Interventionseffekte für die übergewichtigen Kinder hinsichtlich des kardiometabolischen Risikoprofils ein Jahr nach Interventionsbeginn beobachtet werden (Tabelle 5.15; Abbildung 5.4).

Ein Kind aus der Interventionsgruppe nahm ein Jahr nach Interventionsbeginn Antidiabetika ein. Der nicht signifikante Unterschied zwischen den Glucose-Werten vor Interventionsbeginn und ein Jahr nach Interventionsbeginn bestand auch nach Ausschluss dieses Kindes ($p = 0,089$).

Tabelle 5.15: Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren vor und ein Jahr nach Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; & = und; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment- insulin resistance.

Kardiometabolische Risikofaktoren	Gr.	Visit 1 (V1) IG & KG je n = 51	Visit 4 (V4) IG & KG je n = 51	p in Gruppe Δ V4/V1	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. IG/Diff. KG
Triglyzeride [mg/dl]	IG	88,6 (\pm 32,2)	121,1 (\pm 69,8)	< 0,001	-33,0 (-47,0; -18,0)	< 0,001
↔ Median (min-max)	IG	84,0 (34,0–177,0)	107,0 (38,0–419,0)			
Triglyzeride [mg/dl]	KG	91,8 (\pm 52,6)	79,7 (\pm 31,0)	0,062		
↔ Median (min-max)	KG	82,0 (35,0–362,0)	75,0 (38,0–174,0)			
Cholesterin [mg/dl]	IG	175,1 (\pm 33,9)	182,1 (\pm 32,7)	0,073	6,5 (-3,0; 15,9)	0,176
	KG	157,0 (\pm 29,4)	157,5 (\pm 28,2)	0,851		
LDL [mg/dl]	IG	107,3 (\pm 28,6)	120,1 (\pm 26,8)	< 0,001	11,5 (4,0; 19,0)	0,003
	KG	96,0 (\pm 22,6)	97,3 (\pm 22,1)	0,558		
HDL [mg/dl]	IG	49,8 (\pm 12,0)	49,7 (\pm 9,9)	0,950	0,2 (-2,8; 3,1)	0,916
	KG	52,1 (\pm 8,9)	51,9 (\pm 8,5)	0,777		
Glucose [mg/dl]	IG	79,2 (\pm 6,3)	81,4 (\pm 7,1)	0,056	2,9 (-0,7; 6,6)	0,116
	KG	80,0 (\pm 8,7)	79,2 (\pm 8,9)	0,600		
HOMA-IR	IG	3,0 (\pm 1,3)	3,8 (\pm 2,6)	0,219	-0,5 (-1,6; 0,3)	0,229
↔ Median (min-max)	IG	2,8 (0,7–6,7)	3,2 (0,6–13,0)			
HOMA-IR	KG	3,4 (\pm 4,8)	2,8 (\pm 2,3)	0,237		
↔ Median (min-max)	KG	2,5 (0,7–34,3)	2,4 (0,6–11,0)			

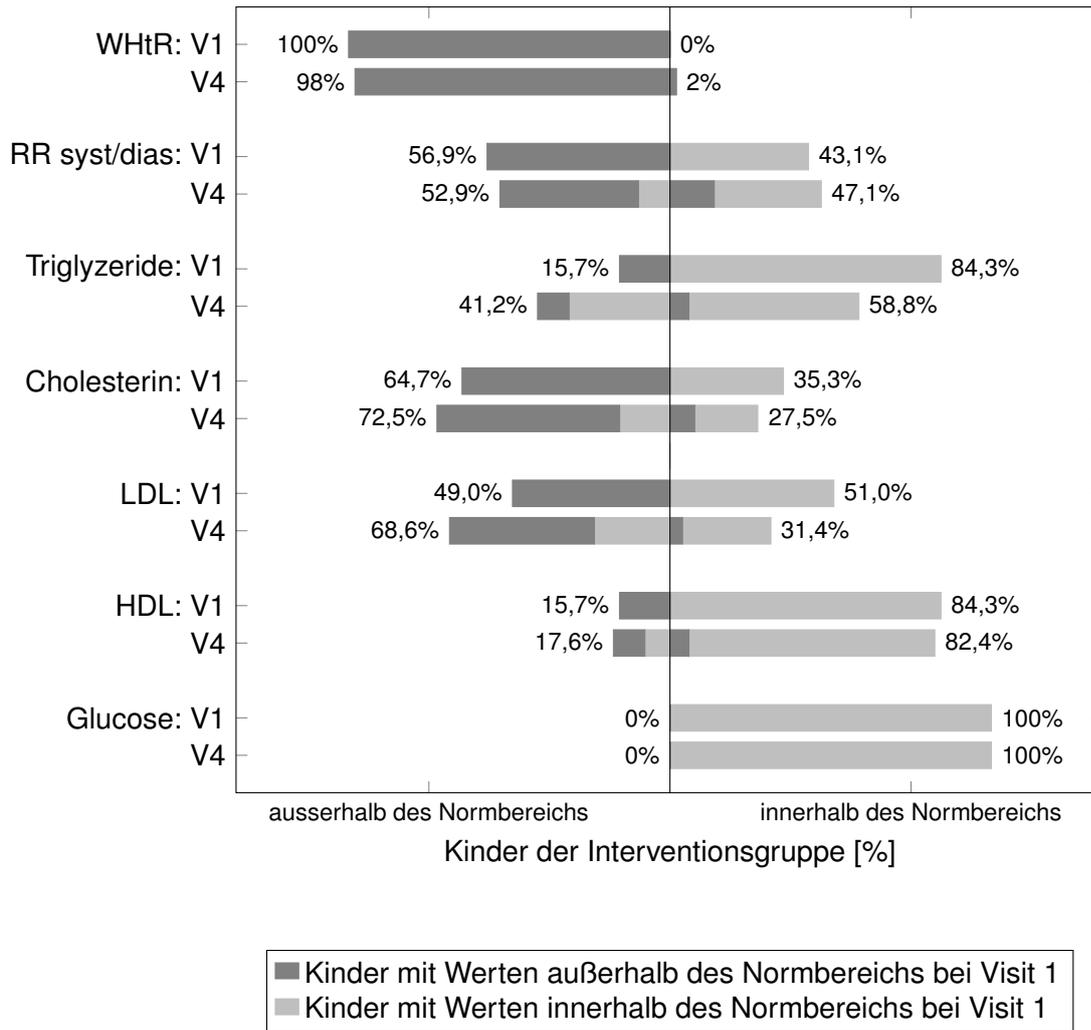


Abbildung 5.4: Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils in [%] bei Kindern aus der Interventionsgruppe zwischen Visit 1 und Visit 4.
 Visit 1 = vor Interventionsbeginn
 Visit 4 = ein Jahr nach Interventionsbeginn
 Interventionsgruppe mit n = 51 Kindern
 WHtR = waist-to-height ratio
 RR syst = systolischer Blutdruck
 RR dias = diastolischer Blutdruck
 LDL = low-density lipoprotein cholesterol
 HDL = high-density lipoprotein cholesterol

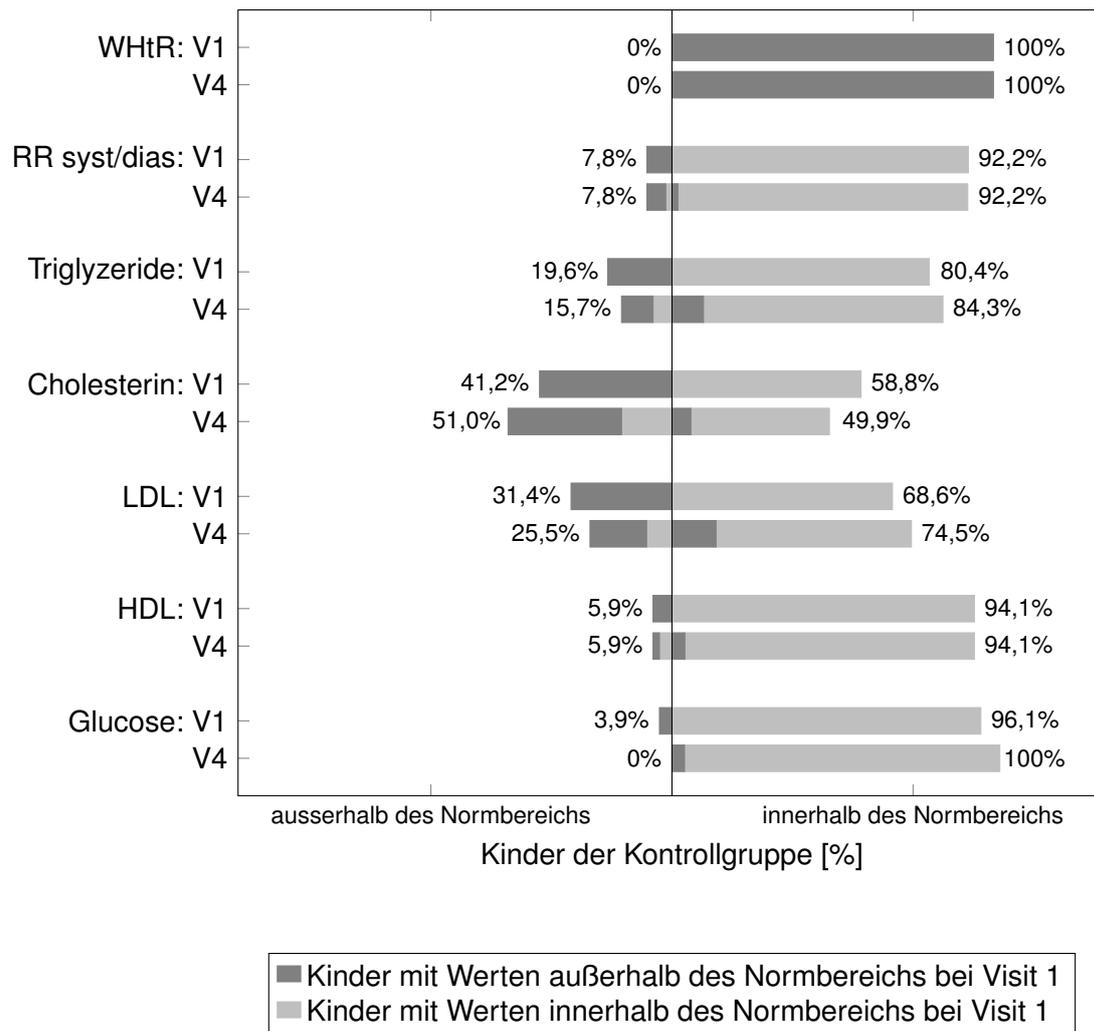


Abbildung 5.5: Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils in [%] bei Kindern aus der Kontrollgruppe zwischen Visit 1 und Visit 4.
 Visit 1 = vor Interventionsbeginn
 Visit 4 = ein Jahr nach Interventionsbeginn
 Kontrollgruppe mit n = 51 Kindern
 WHtR = waist-to-height ratio
 RR syst = systolischer Blutdruck
 RR dias = diastolischer Blutdruck
 LDL = low-density lipoprotein cholesterol
 HDL = high-density lipoprotein cholesterol
 HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance

5.6.4 Adipokine ein Jahr nach Interventionsbeginn

In der Interventionsgruppe konnte ein Jahr nach Interventionsbeginn ein signifikanter Interventionseffekt für übergewichtige Kinder hinsichtlich der antiinflammatorischen Adipokine wie Omentin-1 beobachtet werden (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen: 101,8 ng/ml (81,9; 121,7); $p < 0,001$). Für die proinflammatorischen Adipokine konnten hingegen keine langfristigen Interventionseffekte festgestellt werden (Tabelle 5.16).

Auch nach Ausschluss eines Kindes mit der Einnahme von Antidiabetika bei Visit 4 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Insulin-Werten vor und ein Jahr nach Interventionsbeginn ($p = 0,362$). Zudem bestand in der Interventionsgruppe bei drei Kindern (5,9 %) zu Beginn der Therapie und ein Jahr nach Interventionsbeginn der Verdacht auf eine akute Erkrankung ($\text{hsCRP} > 10\text{mg/l}$). Nach Ausschluss dieser Kinder konnte kein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe hinsichtlich der Häufigkeiten der hsCRP-Kategorien zwischen Visit 1 und Visit 4 festgestellt werden ($p = 0,041$ vs. $p = 0,058$) (Tabelle 5.16).

Tabelle 5.16: Vergleich von Adipokinen vor und ein Jahr nach Interventionsbeginn: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = Anzahl der Probanden; & = und; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%); Differenzen der mittleren/medianen Änderung werden nur für metrische Variablen dargestellt.

Adipokine	Gr.	Visit 1 (V1)	Visit 4 (V4)	p in Gruppe	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. IG/Diff. KG
		IG & KG je n = 51	IG & KG je n = 51	Δ V4/V1		
hsCRP (I/II/III) [%]	IG	51,0/39,2/9,8	66,7/27,5/5,9	0,041		
	KG	100/-/-	96,1/2,0/2,0	0,180		
Insulin [mU/l]	IG	15,3 (\pm 6,4)	18,6 (\pm 12,7)	0,261	-2,0 (-7,1; 1,8)	0,359
	\hookrightarrow Median (min-max)	IG	14,1 (4,1–30,1)			
Insulin [mU/l]	KG	16,3 (\pm 17,8)	14,1 (\pm 10,9)	0,186		
	\hookrightarrow Median (min-max)	KG	12,1 (3,4–125,0)			
Leptin [ng/ml]	IG	56,8 (\pm 36,1)	69,4 (\pm 48,5)	0,012	-7,0 (-15,2; 0,3)	0,059
	\hookrightarrow Median (min-max)	IG	44,4 (12,0–172,0)			
Leptin [ng/ml]	KG	12,0 (\pm 8,1)	14,2 (\pm 11,2)	0,113		
	\hookrightarrow Median (min-max)	KG	10,5 (1,1–30,3)			
Adiponektin [μ g/ml]	IG	8,0 (\pm 1,9)	8,9 (\pm 2,6)	0,002	2,9 (2,0; 3,7)	< 0,001
	KG	11,8 (\pm 2,9)	9,9 (\pm 2,4)	< 0,001		
Omentin-1 [ng/ml]	IG	164,4 (\pm 53,1)	264,1 (\pm 73,4)	< 0,001	101,8 (81,9; 121,7)	< 0,001
	KG	292,0 (\pm 74,5)	289,9 (\pm 60,8)	0,756		
Chemerin [ng/ml]	IG	86,8 (\pm 14,2)	84,3 (\pm 17,5)	0,291	1,2 (-4,7; 7,0)	0,697
	KG	76,8 (\pm 12,0)	73,1 (\pm 13,8)	0,040		

5.6.5 Langfristiger Therapieerfolg (BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 ein Jahr nach Interventionsbeginn)

Entscheidend für die Auswertungen ein Jahr nach Interventionsbeginn war die Definition eines langfristigen Therapieerfolgs. Anhand der bereits in Kapitel 5.5.5.1 genannten Empfehlungen wurde eine Reduktion des BMI-SDS um mindestens 0,2 ein Jahr nach Interventionsbeginn als langfristiger Therapieerfolg im Kindes- und Jugendalter definiert.

In die Berechnungen des BMI-SDS wurden Kinder bis 18,0 Jahre eingeschlossen. Da in der Interventionsgruppe sechs Kinder bei Visit 4 älter als 18,0 Jahre waren, konnten von 51 Kindern 88,2 % (45 Kinder) für die Auswertungen bezüglich des langfristigen Therapieerfolgs berücksichtigt werden.

5.6.5.1 Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg ein Jahr nach Interventionsbeginn

Insgesamt verzeichneten von 51 Kindern 70,6 % (36) der Kinder ein Jahr nach Interventionsbeginn eine signifikante BMI-Abnahme um durchschnittlich 2,5 kg/m² (95 %-KI -3,2; -1,7) ($p < 0,001$) (Kapitel 5.6.2).

Gemäß der zugrundeliegenden Definition für den langfristigen Therapieerfolg (Kapitel 4.2.2.1; Tabelle 4.4) wiesen ein Jahr nach Interventionsbeginn von 45 Kindern 46,6 % (21) der Kinder einen Therapieerfolg und 53,3 % (24) der Kinder keinen Therapieerfolg auf. Die Verteilung des Geschlechts in den Gruppen mit und ohne langfristigem Therapieerfolg unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,197$). Die Gruppe mit Therapieerfolg bestand aus 52,4 % (11) Jungen und 47,6 % (10) Mädchen, die Gruppe ohne Therapieerfolg aus 33,3 % (8) Jungen und 66,7 % (16) Mädchen. Zudem bestand zwischen den Gruppen mit und ohne langfristigem Therapieerfolg kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausgangsalters ($14,1 \pm 1,5$ Jahren vs. $14,5 \pm 1,5$ Jahren; $p = 0,406$), des Pubertätsstatus (postpubertär: 52,4 % (11) vs. 66,7 % (16); $p = 0,335$) oder der BMI-Ausgangs-Kategorie ($p = 0,498$).

Hinsichtlich aller untersuchten Ausgangsparameter wurden zwischen den Gruppen mit und ohne langfristigem Therapieerfolg keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 5.17).

Tabelle 5.17: Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); n = Anzahl der Probanden; Therapieerfolg (= E) = BMI-SDS Reduktion $\geq 0,2$; Kein Therapieerfolg (= K) = BMI-SDS Reduktion $< 0,2$; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%).

Ausgangsparameter (Visit 1)	Therapieerfolg (= E) (n = 21)	kein Therapieerfolg (= K) (n = 24)	p zw. Gruppen Δ E/K
BMI [kg/m ²]	33,1 ($\pm 4,3$)	34,4 ($\pm 5,6$)	0,390
BMI-SDS	2,65 ($\pm 0,41$)	2,79 ($\pm 0,53$)	0,353
Bauchumfang [cm]	112,3 ($\pm 9,2$)	114,1 ($\pm 15,9$)	0,639
WHtR	0,68 ($\pm 0,05$)	0,69 ($\pm 0,08$)	0,773
RR syst [mmHg]	125,0 ($\pm 12,5$)	127,5 ($\pm 9,8$)	0,457
RR dias [mmHg]	80,2 ($\pm 8,6$)	82,1 ($\pm 7,5$)	0,446
Triglyzeride [mg/dl]	86,6 ($\pm 31,2$)	87,9 ($\pm 34,3$)	0,900
↔ Median (min-max)	75,0 (44,0–157,0)	81,5 (34,0–177,0)	
Cholesterin [mg/dl]	176,8 ($\pm 35,8$)	170,1 ($\pm 29,0$)	0,493
LDL [mg/dl]	110,3 ($\pm 30,4$)	101,6 ($\pm 24,4$)	0,293
HDL [mg/dl]	48,5 ($\pm 7,0$)	51,5 ($\pm 14,4$)	0,368
Glucose [mg/dl]	81,1 ($\pm 6,6$)	77,8 ($\pm 5,7$)	0,082
HOMA-IR	3,3 ($\pm 1,5$)	2,8 ($\pm 1,3$)	0,375
↔ Median (min-max)	3,0 (1,5–6,7)	2,8 (0,7–5,4)	
hsCRP (I/II/III) [%]	52,4/42,9/4,8	58,3/33,3/8,3	0,796
Insulin [mU/l]	16,1 ($\pm 6,7$)	14,8 ($\pm 6,6$)	0,495
↔ Median (min-max)	14,1 (8,1–30,1)	14,1 (4,1–25,6)	
Leptin [ng/ml]	45,2 ($\pm 27,7$)	61,2 ($\pm 36,1$)	0,162
↔ Median (min-max)	40,8 (12,0–143,0)	46,9 (13,5–124,0)	
Adiponektin [μ g/ml]	7,8 ($\pm 1,9$)	8,0 ($\pm 1,9$)	0,637
Omentin-1 [ng/ml]	160,1 ($\pm 58,4$)	173,4 ($\pm 53,0$)	0,428
Chemerin [ng/ml]	90,4 ($\pm 16,7$)	83,2 ($\pm 12,4$)	0,110

5.6.5.2 Unterschiede der langfristigen Interventionseffekte zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg ein Jahr nach Interventionsbeginn

Beide Gruppen unterschieden sich vor allem signifikant bezüglich der mittleren/medianen Änderung der proinflammatorischen Adipokine (Differenz der mittleren/medianen Änderung zwischen den Gruppen für Leptin: 20,9 ng/ml (95 %-KI –38,5; –3,9), p = 0,017; für Chemerin: 11,7 ng/ml (95 %-KI –21,6; –1,7), p = 0,023) (Tabelle 5.18; Tabelle 5.19; Tabelle 5.20).

Tabelle 5.18: Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Anthropometrie und der Blutdruckwerte zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $\geq 0,2$ mit n = 21; K = Kein Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $< 0,2$ mit n = 24; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha < 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck.

Anthropometrie und Blutdruck	Gr.	Visit 1 (V1)	Visit 4 (V4)	p in Gruppe Δ V4/V1	Diff. der mittleren Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K																																																				
BMI [kg/m ²]	E	33,1 ($\pm 4,3$)	29,5 ($\pm 4,2$)	$< 0,001$	-4,0 (-5,2; -2,9)	$< 0,001$																																																				
	K	34,4 ($\pm 5,6$)	34,9 ($\pm 5,8$)	0,252			BMI-SDS	E	2,65 ($\pm 0,41$)	2,14 ($\pm 0,63$)	$< 0,001$	-0,56 (-0,73; -0,39)	$< 0,001$	K	2,79 ($\pm 0,53$)	2,84 ($\pm 0,61$)	0,212	Bauchumfang [cm]	E	112,3 ($\pm 9,2$)	100,6 ($\pm 12,6$)	$< 0,001$	-10,2 (-15,1; -5,4)	$< 0,001$	K	114,1 ($\pm 15,9$)	112,7 ($\pm 14,5$)	0,401	WHtR	E	0,68 ($\pm 0,05$)	0,60 ($\pm 0,07$)	$< 0,001$	-0,6 (-0,9; -0,4)	$< 0,001$	K	0,69 ($\pm 0,08$)	0,67 ($\pm 0,07$)	0,093	RR syst [mmHg]	E	125,0 ($\pm 12,5$)	119,3 ($\pm 13,2$)	0,009	-5,3 (-11,7; 1,1)	0,103	K	127,5 ($\pm 9,8$)	127,1 ($\pm 7,9$)	0,865	RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226	K
BMI-SDS	E	2,65 ($\pm 0,41$)	2,14 ($\pm 0,63$)	$< 0,001$	-0,56 (-0,73; -0,39)	$< 0,001$																																																				
	K	2,79 ($\pm 0,53$)	2,84 ($\pm 0,61$)	0,212			Bauchumfang [cm]	E	112,3 ($\pm 9,2$)	100,6 ($\pm 12,6$)	$< 0,001$	-10,2 (-15,1; -5,4)	$< 0,001$	K	114,1 ($\pm 15,9$)	112,7 ($\pm 14,5$)	0,401	WHtR	E	0,68 ($\pm 0,05$)	0,60 ($\pm 0,07$)	$< 0,001$	-0,6 (-0,9; -0,4)	$< 0,001$	K	0,69 ($\pm 0,08$)	0,67 ($\pm 0,07$)	0,093	RR syst [mmHg]	E	125,0 ($\pm 12,5$)	119,3 ($\pm 13,2$)	0,009	-5,3 (-11,7; 1,1)	0,103	K	127,5 ($\pm 9,8$)	127,1 ($\pm 7,9$)	0,865	RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226	K	82,1 ($\pm 7,5$)	82,3 ($\pm 6,9$)	0,916								
Bauchumfang [cm]	E	112,3 ($\pm 9,2$)	100,6 ($\pm 12,6$)	$< 0,001$	-10,2 (-15,1; -5,4)	$< 0,001$																																																				
	K	114,1 ($\pm 15,9$)	112,7 ($\pm 14,5$)	0,401			WHtR	E	0,68 ($\pm 0,05$)	0,60 ($\pm 0,07$)	$< 0,001$	-0,6 (-0,9; -0,4)	$< 0,001$	K	0,69 ($\pm 0,08$)	0,67 ($\pm 0,07$)	0,093	RR syst [mmHg]	E	125,0 ($\pm 12,5$)	119,3 ($\pm 13,2$)	0,009	-5,3 (-11,7; 1,1)	0,103	K	127,5 ($\pm 9,8$)	127,1 ($\pm 7,9$)	0,865	RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226	K	82,1 ($\pm 7,5$)	82,3 ($\pm 6,9$)	0,916																			
WHtR	E	0,68 ($\pm 0,05$)	0,60 ($\pm 0,07$)	$< 0,001$	-0,6 (-0,9; -0,4)	$< 0,001$																																																				
	K	0,69 ($\pm 0,08$)	0,67 ($\pm 0,07$)	0,093			RR syst [mmHg]	E	125,0 ($\pm 12,5$)	119,3 ($\pm 13,2$)	0,009	-5,3 (-11,7; 1,1)	0,103	K	127,5 ($\pm 9,8$)	127,1 ($\pm 7,9$)	0,865	RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226	K	82,1 ($\pm 7,5$)	82,3 ($\pm 6,9$)	0,916																														
RR syst [mmHg]	E	125,0 ($\pm 12,5$)	119,3 ($\pm 13,2$)	0,009	-5,3 (-11,7; 1,1)	0,103																																																				
	K	127,5 ($\pm 9,8$)	127,1 ($\pm 7,9$)	0,865			RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226	K	82,1 ($\pm 7,5$)	82,3 ($\pm 6,9$)	0,916																																									
RR dias [mmHg]	E	80,2 ($\pm 8,6$)	77,4 ($\pm 7,5$)	0,062	-3,1 (-8,1; 2,0)	0,226																																																				
	K	82,1 ($\pm 7,5$)	82,3 ($\pm 6,9$)	0,916																																																						

Tabelle 5.19: Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $\geq 0,2$ mit n = 21; K = Kein Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $< 0,2$ mit n = 24; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance.

Kardiometabolische Risikofaktoren	Gr.	Visit 1 (V1)	Visit 4 (V4)	p in Gruppe Δ V4/V1	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K
Triglyzeride [mg/dl]	E	86,6 (\pm 31,2)	103,7 (\pm 44,4)	0,054	-14,0 (-32,0; 8,0)	0,290
↔Median (min-max)	E	75,0 (44,0–157,0)	107,0 (38,0–234,0)			
Triglyzeride [mg/dl]	K	87,9 (\pm 34,3)	125,7 (\pm 77,8)	0,001		
↔Median (min-max)	K	81,5 (34,0–177,0)	105,0 (52,0–419,0)			
Cholesterin [mg/dl]	E	176,8 (\pm 35,8)	174,3 (\pm 29,3)	0,714	-14,7 (-31,1; 1,7)	0,078
	K	170,1 (\pm 29,0)	182,3 (\pm 29,5)	0,023		
LDL [mg/dl]	E	110,3 (\pm 30,4)	113,2 (\pm 23,9)	0,574	-15,9 (-29,0; -2,8)	0,018
	K	101,6 (\pm 24,4)	120,4 (\pm 24,4)	$< 0,001$		
HDL [mg/dl]	E	48,5 (\pm 7,0)	50,2 (\pm 9,8)	0,340	3,9 (-1,3; 9,0)	0,134
	K	51,5 (\pm 14,4)	49,4 (\pm 9,9)	0,246		
Glucose [mg/dl]	E	81,1 (\pm 6,6)	80,6 (\pm 4,6)	0,721	-5,9 (-10,3; -1,5)	0,010
	K	77,8 (\pm 5,7)	83,3 (\pm 7,8)	0,004		
HOMA-IR	E	3,3 (\pm 1,5)	2,8 (\pm 1,7)	0,054	-1,6 (-3,1; -0,2)	0,018
↔Median (min-max)	E	3,0 (1,5–6,7)	2,4 (0,6–8,3)			
HOMA-IR	K	2,8 (\pm 1,3)	4,3 (\pm 2,7)	0,046		
↔Median (min-max)	K	2,8 (0,7–5,4)	3,6 (0,7–13,0)			

Tabelle 5.20: Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Adipokine zwischen Kindern mit und ohne langfristigen Therapieerfolg: Daten als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (min-max); Gr = Studiengruppe; n = Anzahl der Probanden; E = Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $\geq 0,2$ mit n = 21; K = Kein Therapieerfolg = BMI-SDS Reduktion $< 0,2$ mit n = 24; Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; p = p-Wert mit $\alpha < 0,05$; 95 %-KI = 95 % Konfidenzintervall; hsCRP (I/II/III) = high-sensitivity C-reactive protein (niedrig/erhöht/deutlich erhöht) in Prozent (%); Differenzen der mittleren/medianen Änderung werden nur für metrische Variablen dargestellt.

Adipokine	Gr.	Visit 1 (V1)	Visit 4 (V4)	p in Gruppe Δ V4/V1	Diff. der mittleren/medianen Änderung zw. Gruppen (95 %-KI)	p zw. Gruppen Δ Diff. E/Diff. K
hsCRP (I/II/III) [%]	E	52,4/42,9/4,8	81,0/19,0/0	0,020		
	K	58,3/33,3/8,3	66,7/29,2/4,2	0,366		
Insulin [mU/l] ↔ Median (min-max)	E	16,1 ($\pm 6,7$)	13,8 ($\pm 8,2$)	0,046		
	E	14,1 (8,1–30,1)	11,2 (3,1–39,9)		–6,7 (–14,4; –0,1)	0,038
Insulin [mU/l] ↔ Median (min-max)	K	14,8 ($\pm 6,6$)	20,5 ($\pm 13,0$)	0,059		
	K	14,1 (4,1–25,6)	18,2 (3,9–62,1)			
Leptin [ng/ml] ↔ Median (min-max)	E	45,2 ($\pm 27,7$)	40,7 ($\pm 22,4$)	0,498		
	E	40,8 (12,0–143,0)	35,8 (2,1–81,2)		–20,9 (–38,5; –3,9)	0,017
Leptin [ng/ml] ↔ Median (min-max)	K	61,2 ($\pm 36,1$)	82,1 ($\pm 46,3$)	0,005		
	K	46,9 (13,5–124,0)	78,2 (20,6–226,0)			
Adiponektin [μ g/ml]	E	7,8 ($\pm 1,9$)	9,2 ($\pm 3,2$)	0,016		
	K	8,0 ($\pm 1,9$)	8,6 ($\pm 2,2$)	0,087	0,9 (–0,4; 2,2)	0,162
Omentin-1 [ng/ml]	E	160,1 ($\pm 58,4$)	249,4 ($\pm 64,4$)	$< 0,001$		
	K	173,4 ($\pm 53,0$)	275,8 ($\pm 81,1$)	$< 0,001$	–13,1 (–44,1; 17,9)	0,400
Chemerin [ng/ml]	E	90,4 ($\pm 16,7$)	80,6 ($\pm 22,1$)	0,033		
	K	83,2 ($\pm 12,4$)	85,2 ($\pm 12,8$)	0,493	–11,7 (–21,6; –1,7)	0,023

5.7 Zusammenhänge der Adipokine bezüglich Anthropometrie und kardiometabolischen Risikofaktoren

Insgesamt wurden die Zusammenhänge der Adipokine mit den anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern sowie die Zusammenhänge der Adipokine untereinander untersucht. Die Untersuchungen erfolgten dabei zu drei unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zuerst wurden diese Zusammenhänge gemeinsam für 321 Kinder aus der Kontroll- und Interventionsgruppe vor dem Interventionsbeginn analysiert (Kapitel 5.7.1; Kapitel 5.7.2; Kapitel 5.7.3; Kapitel 5.7.4).

Anschließend wurden die Zusammenhänge der Differenzen der genannten Parameter vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn untersucht. Für die Auswertungen vier Wochen nach Interventionsbeginn standen 161 Kinder aus der Interventionsgruppe zur Verfügung (Kapitel 5.7.5). Ein Jahr nach Interventionsbeginn wurden 51 Kinder aus der Interventionsgruppe und 51 Kinder aus der Kontrollgruppe getrennt voneinander hinsichtlich der Zusammenhänge der zuvor genannten Parameter-Differenzen untersucht (Kapitel 5.7.6). Aufgrund der Anzahl der Kinder mit hsCRP-Werten unterhalb der Detektionsschwelle (Kapitel 4.2.3; Tabelle 4.6) erfolgte keine Auswertung der Korrelationen bezüglich der Differenzen der hsCRP-Kategorien.

Die Zusammenhänge wurden dabei gemäß Bühl in unterschiedliche Kategorien eingestuft. Dabei wurden Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $\leq 0,2$ als sehr gering und Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $> 0,2$ bis $\leq 0,5$ als gering bezeichnet. Mittlere Korrelationen umfassten einen Betrag des Korrelationskoeffizienten von $r > 0,5$ bis $\leq 0,7$ und hohe Korrelationen einen Betrag des Korrelationskoeffizienten von $r > 0,7$ bis $\leq 0,9$. Korrelationen mit einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von $> 0,9$ wurden als sehr hoch eingestuft (Kapitel 4.3) [Bühl 2011].

5.7.1 Allgemeine Parameter für die Auswertung der Zusammenhänge zwischen Adipokinen, Anthropometrie und kardiometabolischen Risikofaktoren

Nachfolgend wurden bei allen 321 Kindern die Zusammenhänge zwischen den Adipokinen und den anthropometrischen sowie kardiometabolischen Parametern untersucht. Zusätzlich wurden mögliche Zusammenhänge der Adipokine untereinander ausgewertet.

5.7.2 Zusammenhang zwischen Adipokinen, Anthropometrie und Blutdruck vor Interventionsbeginn

Hohe Leptin-Werte zeigten hohe Zusammenhänge mit hohen BMI-, BMI-SDS-, Bauchumfangs- und WHtR-Werten auf ($r = 0,83$; $r = 0,83$; $r = 0,79$; $r = 0,84$; $p < 0,001$). Geringe und mittlere Zusammenhänge wiesen hohe Leptin-Werte mit hohen systolischen und hohen diastolischen Blutdruckwerten auf ($r = 0,50$; $r = 0,52$; $p < 0,001$). Zudem bestanden mittlere Zusammenhänge zwischen hohen Omentin-1-Werten und niedrigen BMI-, BMI-SDS-, Bauchumfangs- und WHtR-Werten ($r = -0,63$; $r = -0,66$; $r = -0,65$; $r = -0,65$; $p < 0,001$) (Tabelle 5.21).

Tabelle 5.21: Zusammenhang zwischen Adipokinen und anthropometrischen Parametern sowie Blutdruckwerten vor Interventionsbeginn: p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Anthropometrie und Blutdruck		hsCRP [mg/l]	Insulin [mU/l]	Leptin [ng/ml]	Adiponektin [μ g/ml]	Omentin-1 [ng/ml]	Chemerin [ng/ml]
BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	0,80*	0,37*	0,83*	-0,48	-0,63	0,39
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
BMI-SDS	Korrelationskoeffizient	0,80*	0,36*	0,83*	-0,49	-0,66	0,42
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Bauchumfang [cm]	Korrelationskoeffizient	0,78*	0,38*	0,79*	-0,48	-0,65	0,39
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
WHtR	Korrelationskoeffizient	0,79*	0,36*	0,84*	-0,48	-0,65	0,43
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
RR syst [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,56*	0,34*	0,50*	-0,39	-0,49	0,22
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
RR dias [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,53*	0,36*	0,52*	-0,25	-0,39	0,27
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

5.7.3 Zusammenhang zwischen Adipokinen und kardiometabolischen Risikofaktoren vor Interventionsbeginn

Hohe Chemerin-Werte zeigten geringe Zusammenhänge mit hohen Triglyzerid-, Cholesterin- und LDL-Werten auf ($r = 0,30$; $r = 0,22$; $r = 0,21$; $p < 0,001$). Zudem waren hohe Omentin-1-Werte gering mit hohen HDL-Werten assoziiert ($r = 0,36$; $p < 0,001$) (Tabelle 5.22).

Tabelle 5.22: Zusammenhang zwischen Adipokinen und kardiometabolischen Risikofaktoren vor Interventionsbeginn: p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Kardiometabolische Risikofaktoren		hsCRP [mg/l]	Insulin [mU/l]	Leptin [ng/ml]	Adiponektin [µg/ml]	Omentin-1 [ng/ml]	Chemerin [ng/ml]
Triglyzeride [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,10*	0,35*	0,15*	-0,19*	-0,20*	0,30*
	Signifikanz (2-seitig)	0,078	< 0,001	0,006	0,001	< 0,001	< 0,001
Cholesterin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,25*	0,13*	0,27*	-0,09	-0,17	0,22
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,018	< 0,001	0,122	0,002	< 0,001
LDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,23*	0,15*	0,24*	-0,13	-0,19	0,21
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,005	< 0,001	0,016	0,001	< 0,001
HDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	-0,25*	-0,28*	-0,20*	0,33	0,36	-0,16
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004
Glucose [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,09*	0,26*	0,11*	-0,18	-0,20	0,10
	Signifikanz (2-seitig)	0,094	< 0,001	0,047	0,001	< 0,001	0,085
HOMA-IR	Korrelationskoeffizient	0,29*	0,98*	0,35*	-0,34*	-0,37*	0,35*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001

5.7.4 Zusammenhang zwischen den Adipokinen vor Interventionsbeginn

Ein hoher Zusammenhang bestand zwischen hohen hsCRP- und hohen Leptin-Werten ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Mittlere Zusammenhänge zeigten hingegen hohe hsCRP-Werte mit hohen Chemerin und niedrigen Omentin-1-Werten ($r = 0,52$; $r = -0,61$; $p < 0,001$). Weitere mittlere Zusammenhänge wurden für hohe Leptin-Werte mit hohen Chemerin- sowie niedrige Omentin-1-Werten festgestellt ($r = 0,52$; $r = -0,56$; $p < 0,001$) (Tabelle 5.23).

Tabelle 5.23: Zusammenhang der Adipokine vor Interventionsbeginn: p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Adipokine		hsCRP [mg/l]	Insulin [mU/l]	Leptin [ng/ml]	Adiponektin [μ g/ml]	Omentin-1 [ng/ml]	Chemerin [ng/ml]
hsCRP [mg/l]	Korrelationskoeffizient	1	0,28*	0,72*	-0,46*	-0,61*	0,52*
	Signifikanz (2-seitig)		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	0,28*	1	0,34*	-0,33*	-0,36*	0,35*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,72*	0,34*	1	-0,35*	-0,56*	0,52*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,46*	-0,33*	-0,35*	1	0,49	-0,25
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,61*	-0,36*	-0,56*	0,49	1	-0,40
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001
Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,52*	0,35*	0,52*	-0,25	-0,40	1
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

5.7.5 Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Adipokinen, anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern vier Wochen nach Interventionsbeginn

161 Kinder aus der Interventionsgruppe standen für die Auswertung der Zusammenhänge vier Wochen nach Interventionsbeginn zur Verfügung. Davon waren 43,5 % (70) Jungen und 56,5 % (91) Mädchen. Insgesamt wurde die Auswertung in zwei Schritte unterteilt. Im ersten Schritt wurden die Zusammenhänge zwischen den Adipokin- sowie BMI-Ausgangswerten mit ihren Differenzen vier Wochen nach Interventionsbeginn untersucht (Kapitel 5.7.5.1). Im Anschluss daran wurden die Zusammenhänge der Adipokin-Differenzen untereinander sowie die Zusammenhänge zwischen Adipokin-Differenzen und Differenzen von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern betrachtet (Kapitel 5.7.5.2).

5.7.5.1 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und den Differenzen der Adipokine vier Wochen nach Interventionsbeginn

Ein mittlerer Zusammenhang wurde für hohe Chemerin-Ausgangswerte und eine größere Abnahme des Chemerin-Spiegels vier Wochen nach Interventionsbeginn verzeichnet ($r = -0,52$; $p < 0,001$). Für hohe Leptin-Ausgangswerte wurde ein mittlerer Zusammenhang mit einer größeren Abnahme des Leptin-Spiegels beobachtet ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Hohe BMI-Werte zu Beginn korrelierten signifikant gering mit einer größeren Abnahme des BMI-Werts vier Wochen nach Interventionsbeginn ($r = -0,36$; $p < 0,001$). Die BMI-Ausgangswerte wiesen dabei keine signifikanten Korrelationen mit den Differenzen der Adipokine auf (Tabelle 5.24).

Tabelle 5.24: Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts vier Wochen nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = 161 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Ausgangsparameter (bei V1)		Δ BMI V2/V1 [kg/m ²]	Δ Insulin V2/V1 [mU/l]	Δ Leptin V2/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V2/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V2/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V2/V1 [ng/ml]
BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	-0,36	0,04*	-0,15*	0,18	-0,02	-0,01
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,649	0,059	0,020	0,782	0,908
Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	-0,23*	-0,37*	-0,12*	0,06*	0,03*	-0,18*
	Signifikanz (2-seitig)	0,004	< 0,001	0,121	0,458	0,681	0,025
Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,08*	0,19*	-0,66*	0,13*	-0,09*	0,05*
	Signifikanz (2-seitig)	0,339	0,019	< 0,001	0,102	0,271	0,548
Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	0,20	0,14*	-0,08*	-0,26	-0,01	0,16
	Signifikanz (2-seitig)	0,009	0,069	0,339	0,001	0,895	0,042
Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,14	0,15*	0,02*	-0,08	-0,26	0,18
	Signifikanz (2-seitig)	0,079	0,063	0,761	0,314	0,001	0,023
Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,10	-0,27*	-0,25*	0,13	0,30	-0,52
	Signifikanz (2-seitig)	0,206	0,001	0,001	0,108	< 0,001	< 0,001

5.7.5.2 Zusammenhang zwischen Differenzen der Adipokine und Differenzen anthropometrischer und kardiometabolischer Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn

Ein geringer Zusammenhang bestand zwischen der Reduktion des Chemerin-Spiegels und der Reduktion der Triglyzerid-, Cholesterin- und LDL-Spiegel ($r = 0,34$; $r = 0,36$; $r = 0,38$; $p < 0,001$). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde zwischen einer Abnahme des Insulin-Spiegels und einer Abnahme der kardiometabolischen Risikofaktoren mit Ausnahme des HDL-Werts beobachtet (Tabelle 5.26).

Tabelle 5.25: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte vier Wochen nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = 161 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; WHtR = waist-to-height ratio; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Anthropometrie und Blutdruck		Δ Insulin	Δ Leptin	Δ Adiponektin	Δ Omentin-1	Δ Chemerin
Δ Variable V2/V1		V2/V1	V2/V1	V2/V1	V2/V1	V2/V1
		[mU/l]	[ng/ml]	[μ g/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
Δ BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	0,19*	0,13*	-0,21	-0,11	0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,015	0,093	0,009	0,184	0,155
Δ BMI-SDS	Korrelationskoeffizient	0,15*	-0,04*	-0,05	-0,11	0,00
	Signifikanz (2-seitig)	0,059	0,592	0,568	0,175	0,988
Δ Bauchumfang [cm]	Korrelationskoeffizient	0,02*	0,00*	-0,01	-0,01	0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,805	0,999	0,894	0,940	0,350
Δ WHtR	Korrelationskoeffizient	0,01*	0,01*	-0,01	0,00	0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,906	0,898	0,858	0,968	0,358
Δ RR syst [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,07*	-0,14*	0,00	0,02	-0,01
	Signifikanz (2-seitig)	0,406	0,085	0,998	0,827	0,897
Δ RR dias [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,01*	-0,03*	0,14	-0,08	-0,05
	Signifikanz (2-seitig)	0,913	0,692	0,080	0,341	0,568

Tabelle 5.26: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen und den Differenzen der kardiometabolischen Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = 161 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Kardiometabolische Risikofaktoren		Δ Insulin V2/V1 [mU/l]	Δ Leptin V2/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V2/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V2/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V2/V1 [ng/ml]
Δ Triglyzeride [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,35*	0,02*	-0,06*	-0,23*	0,34*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,795	0,472	0,004	< 0,001
Δ Cholesterin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,30*	0,13*	0,05	-0,17	0,36
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,111	0,550	0,029	< 0,001
Δ LDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,32*	0,16*	0,03	-0,14	0,38
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,051	0,747	0,087	< 0,001
Δ HDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	-0,13*	0,16*	0,12	0,03	-0,09
	Signifikanz (2-seitig)	0,093	0,041	0,121	0,742	0,278
Δ Glucose [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,43*	0,03*	-0,02	0,12	0,17
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,736	0,817	0,134	0,033
Δ HOMA-IR	Korrelationskoeffizient	0,98*	0,07*	0,08*	-0,15*	0,34*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,408	0,344	0,052	< 0,001

Tabelle 5.27: Zusammenhang der Adipokin-Differenzen vier Wochen nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 2 (= V2) = vier Wochen nach Interventionsbeginn; n = 161 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Adipokine		Δ Insulin	Δ Leptin	Δ Adiponektin	Δ Omentin-1	Δ Chemerin
Δ Variable V2/V1		V2/V1	V2/V1	V2/V1	V2/V1	V2/V1
		[mU/l]	[ng/ml]	[μ g/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
Δ Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	1	0,09*	0,09*	-0,18*	0,34*
	Signifikanz (2-seitig)		0,234	0,271	0,020	< 0,001
Δ Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,09*	1	-0,03*	-0,09*	0,16*
	Signifikanz (2-seitig)	0,234		0,675	0,238	0,046
Δ Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	0,09*	-0,03*	1	-0,10	-0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,271	0,675		0,195	0,162
Δ Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,18*	-0,09*	-0,10	1	-0,39
	Signifikanz (2-seitig)	0,020	0,238	0,195		< 0,001
Δ Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,34*	0,16*	-0,11	-0,39	1
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,046	0,162	< 0,001	

5.7.6 Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Adipokinen, anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern ein Jahr nach Interventionsbeginn

51 Kinder aus der Interventionsgruppe und 51 Kinder aus der Kontrollgruppe standen für die Auswertung der Zusammenhänge ein Jahr nach Interventionsbeginn zur Verfügung. Zur Interventionsgruppe zählten 42,2 % (21) Jungen und 58,8 % (30) Mädchen. Die Kontrollgruppe bestand aus 39,2 % (20) Jungen und 60,8 % (31) Mädchen. Insgesamt wurde die Auswertung in zwei Schritte unterteilt. Jeder Schritt wurde jeweils getrennt für die Interventions- und Kontrollgruppe ausgewertet. Im ersten Schritt wurden die Zusammenhänge der Adipokin- und BMI-Ausgangswerte mit ihren Differenzen ein Jahr nach Interventionsbeginn untersucht (Kapitel 5.7.6.1). Im Anschluss daran wurden die Zusammenhänge der Adipokin-Differenzen untereinander sowie die Zusammenhänge mit den Differenzen von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern betrachtet (Kapitel 5.7.6.2).

5.7.6.1 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und den Differenzen der Adipokine ein Jahr nach Interventionsbeginn

In der Interventionsgruppe zeigten die Chemerin- und Insulin-Ausgangswerte einen signifikanten geringen Zusammenhang mit ihren Differenzen ein Jahr nach Interventionsbeginn auf ($r = -0,38$; $r = -0,39$; $p = 0,006$; $p = 0,005$) (Tabelle 5.28). In der Kontrollgruppe waren alle Adipokin-Ausgangswerte mit Ausnahme von Leptin mit ihren Differenzen ein Jahr nach Interventionsbeginn assoziiert (Tabelle 5.29). In der Interventionsgruppe waren hohe Chemerin-Ausgangswerte gering mit einer größeren Abnahme des Insulin-Spiegels sowie mit einer größeren Abnahme des BMI-Werts assoziiert ($r = -0,37$; $r = -0,31$; $p = 0,007$; $p = 0,028$) (Tabelle 5.28).

Tabelle 5.28: Zusammenhang zwischen den Ausgangsparametern in der **Interventionsgruppe** und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Ausgangsparameter (bei V1)		Δ BMI V4/V1 [kg/m ²]	Δ Insulin V4/V1 [mU/l]	Δ Leptin V4/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V4/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V4/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V4/V1 [ng/ml]
BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	0,07	-0,02*	0,03*	-0,20	0,01	0,12
	Signifikanz (2-seitig)	0,635	0,881	0,826	0,151	0,945	0,417
Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	-0,17*	-0,39*	-0,39*	-0,04*	-0,24*	-0,20*
	Signifikanz (2-seitig)	0,241	0,005	0,005	0,775	0,088	0,163
Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,11*	-0,07*	-0,07*	-0,13*	-0,18*	0,13*
	Signifikanz (2-seitig)	0,439	0,606	0,606	0,352	0,201	0,363
Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	0,03	0,09*	0,27*	-0,14	0,18	-0,02
	Signifikanz (2-seitig)	0,834	0,538	0,053	0,343	0,213	0,869
Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,01	-0,09*	-0,10*	0,05	-0,05	0,08
	Signifikanz (2-seitig)	0,932	0,546	0,506	0,706	0,705	0,570
Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,31	-0,37*	-0,19*	0,16	-0,20	-0,38
	Signifikanz (2-seitig)	0,028	0,007	0,190	0,269	0,152	0,006

Tabelle 5.29: Zusammenhang zwischen den Ausgangsparametern in der **Kontrollgruppe** und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Ausgangsparameter (bei V1)		Δ BMI V4/V1 [kg/m ²]	Δ Insulin V4/V1 [mU/l]	Δ Leptin V4/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V4/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V4/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V4/V1 [ng/ml]
BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	-0,32	-0,06*	0,04*	-0,11	0,15	0,17
	Signifikanz (2-seitig)	0,024	0,689	0,761	0,427	0,291	0,250
Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	-0,06*	-0,49*	-0,01*	0,13*	-0,01*	-0,12*
	Signifikanz (2-seitig)	0,654	< 0,001	0,920	0,352	0,937	0,405
Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,08*	0,02*	0,12*	-0,07*	-0,21*	0,21*
	Signifikanz (2-seitig)	0,555	0,870	0,394	0,647	0,131	0,137
Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,08	0,04*	0,14*	-0,59	-0,05	-0,03
	Signifikanz (2-seitig)	0,558	0,769	0,345	< 0,001	0,716	0,846
Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,21	0,17*	-0,05*	0,00	-0,58	0,17
	Signifikanz (2-seitig)	0,147	0,225	0,746	0,975	< 0,001	0,246
Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,27	0,06*	0,27*	0,11	0,07	-0,36
	Signifikanz (2-seitig)	0,060	0,696	0,052	0,457	0,650	0,010

5.7.6.2 Zusammenhang zwischen Differenzen der Adipokine und Differenzen anthropometrischer und kardiometabolischer Parameter ein Jahr nach Interventionsbeginn

Ein Jahr nach Interventionsbeginn korrelierte eine Abnahme des Chemerin-Spiegels in der Interventionsgruppe signifikant mit einer Abnahme des BMI-Werts ($r = 0,43$; $p < 0,001$) sowie des BMI-SDS-Werts ($r = 0,43$; $p = 0,003$). Eine Abnahme des Chemerin-Spiegels war weiterhin gering mit einer Abnahme des HOMA-IR assoziiert ($r = 0,49$; $p < 0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter geringer Zusammenhang zwischen einer Abnahme des Chemerin-Spiegels und einer Abnahme des Cholesterin- und LDL-Spiegels ($r = 0,30$; $p = 0,030$, $r = 0,33$; $p = 0,018$) (Tabelle 5.32). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang konnte in der Interventionsgruppe zwischen der Abnahme des Chemerin-Spiegels und der Abnahme des Insulin- und Leptin-Spiegels beobachtet werden ($r = 0,50$; $p < 0,001$, $r = 0,39$; $p = 0,005$) (Tabelle 5.34).

Hinsichtlich des Adipokins Leptin war in der Interventions- sowie Kontrollgruppe eine Abnahme des Leptin-Spiegels signifikant mit einer Abnahme des BMI-Werts assoziiert ($r = 0,56$; $r = 0,54$; $p < 0,001$). Weiterhin bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Abnahme des Leptin-Spiegels in der Interventionsgruppe und einer Abnahme der Cholesterin- und LDL-Spiegels sowie des HOMA-IR ($r = 0,37$; $p = 0,007$, $r = 0,48$; $p < 0,001$, $r = 0,53$; $p < 0,001$) (Tabelle 5.32).

Eine Reduktion des Insulin-Spiegels war in der Interventionsgruppe mit einer Reduktion aller anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter, mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks und des HDL-Werts, assoziiert (Tabelle 5.30; Tabelle 5.32).

Tabelle 5.30: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der **Interventionsgruppe** und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman *.

Anthropometrie und Blutdruck Δ Variable V4/V1		Δ Insulin V4/V1 [mU/l]	Δ Leptin V4/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V4/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V4/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V4/V1 [ng/ml]
Δ BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient	0,28*	0,56*	-0,09	0,19	0,43
	Signifikanz (2-seitig)	0,046	< 0,001	0,538	0,183	0,001
Δ BMI-SDS	Korrelationskoeffizient	0,31*	0,48*	-0,21	0,10	0,43
	Signifikanz (2-seitig)	0,037	0,001	0,161	0,498	0,003
Δ Bauchumfang [cm]	Korrelationskoeffizient	0,30*	0,40*	-0,27	0,34	0,25
	Signifikanz (2-seitig)	0,031	0,003	0,055	0,016	0,071
Δ WHtR	Korrelationskoeffizient	0,31*	0,44*	-0,25	0,36	0,26
	Signifikanz (2-seitig)	0,029	0,001	0,080	0,010	0,063
Δ RR syst [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,21*	0,19*	-0,04	0,04	0,27
	Signifikanz (2-seitig)	0,131	0,181	0,803	0,754	0,057
Δ RR dias [mmHg]	Korrelationskoeffizient	0,30*	0,35*	0,09	0,17	0,15
	Signifikanz (2-seitig)	0,035	0,011	0,542	0,224	0,301

Tabelle 5.31: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der **Kontrollgruppe** und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; BMI = body mass index; BMI-SDS = BMI-standard deviation score; RR syst = systolischer Blutdruck; RR dias = diastolischer Blutdruck; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman *.

Anthropometrie und Blutdruck Δ Variable V4/V1		Δ Insulin V4/V1 [mU/l]	Δ Leptin V4/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V4/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V4/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V4/V1 [ng/ml]
Δ BMI [kg/m ²]	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,35* 0,012	0,54* < 0,001	0,17 0,234	-0,32 0,022	0,04 0,794
Δ BMI-SDS	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,33* 0,017	0,54* < 0,001	0,17 0,224	-0,37 0,007	0,00 0,990
Δ Bauchumfang [cm]	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,28* 0,047	0,38* 0,006	0,14 0,326	-0,33 0,018	-0,03 0,863
Δ WHtR	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,37* 0,008	0,49* < 0,001	0,08 0,601	-0,35 0,012	0,03 0,839
Δ RR syst [mmHg]	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,22* 0,129	0,07* 0,639	0,02 0,914	-0,04 0,758	0,17 0,235
Δ RR dias [mmHg]	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,09* 0,521	0,03* 0,814	0,18 0,194	0,05 0,720	-0,02 0,888

Tabelle 5.32: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der **Interventionsgruppe** und den Differenzen der kardiometabolischen Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman *.

Kardiometabolische Risikofaktoren		Δ Insulin	Δ Leptin	Δ Adiponektin	Δ Omentin-1	Δ Chemerin
Δ Variable V4/V1		V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1
		[mU/l]	[ng/ml]	[μ g/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
Δ Triglyzeride [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,30*	0,13*	0,07*	-0,27*	0,20*
	Signifikanz (2-seitig)	0,030	0,358	0,634	0,058	0,151
Δ Cholesterin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,33*	0,37*	0,08	-0,18	0,30
	Signifikanz (2-seitig)	0,020	0,007	0,586	0,208	0,030
Δ LDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,33*	0,48*	0,03	-0,09	0,33
	Signifikanz (2-seitig)	0,017	< 0,001	0,833	0,550	0,018
Δ HDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,02*	0,07*	-0,01	-0,11	0,06
	Signifikanz (2-seitig)	0,899	0,629	0,933	0,423	0,679
Δ Glucose [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,42*	0,23*	-0,03	-0,01	0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	0,106	0,810	0,943	0,624
Δ HOMA-IR	Korrelationskoeffizient	0,98*	0,53*	-0,14*	0,00*	0,49*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	0,314	0,983	< 0,001

Tabelle 5.33: Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der **Kontrollgruppe** und den Differenzen der kardiometabolischen Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment-insulin resistance; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman *.

Kardiometabolische Risikofaktoren		Δ Insulin V4/V1 [mU/l]	Δ Leptin V4/V1 [ng/ml]	Δ Adiponektin V4/V1 [μ g/ml]	Δ Omentin-1 V4/V1 [ng/ml]	Δ Chemerin V4/V1 [ng/ml]
Δ Variable	V4/V1					
Δ Triglyzeride [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,08*	0,16*	0,21*	-0,20*	0,37*
	Signifikanz (2-seitig)	0,583	0,263	0,130	0,156	0,008
Δ Cholesterin [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,32*	0,37*	0,17	-0,24	0,19
	Signifikanz (2-seitig)	0,022	0,008	0,241	0,083	0,183
Δ LDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,23*	0,26*	0,14	-0,15	0,14
	Signifikanz (2-seitig)	0,112	0,062	0,335	0,301	0,320
Δ HDL [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	-0,09*	-0,01*	-0,09	0,09	-0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,538	0,962	0,513	0,530	0,639
Δ Glucose [mg/dl]	Korrelationskoeffizient	0,10*	-0,24*	-0,28	0,01	0,00
	Signifikanz (2-seitig)	0,478	0,089	0,046	0,939	0,993
Δ HOMA-IR	Korrelationskoeffizient	0,98*	0,22*	0,06*	-0,13*	0,27*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,117	0,678	0,362	0,061

Tabelle 5.34: Zusammenhang der Adipokin-Differenzen in der **Interventionsgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Adipokine		Δ Insulin	Δ Leptin	Δ Adiponektin	Δ Omentin-1	Δ Chemerin
Δ Variable V4/V1		V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1
		[mU/l]	[ng/ml]	[μ g/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
Δ Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	1	0,52*	-0,15*	0,01*	0,50*
	Signifikanz (2-seitig)		< 0,001	0,285	0,924	< 0,001
Δ Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,52*	1	-0,08*	0,27*	0,39*
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001		0,580	0,053	0,005
Δ Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,15*	-0,08*	1	0,05	0,02
	Signifikanz (2-seitig)	0,285	0,580		0,731	0,869
Δ Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,01*	0,27*	0,05	1	-0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,924	0,053	0,731		0,629
Δ Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,50*	0,39*	0,02	-0,07	1
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	0,005	0,869	0,629	

Tabelle 5.35: Zusammenhang der Adipokin-Differenzen in der **Kontrollgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: Visit 1 (= V1) = vor Interventionsbeginn; Visit 4 (= V4) = ein Jahr nach Interventionsbeginn; n = 51 Kinder; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman*.

Adipokine		Δ Insulin	Δ Leptin	Δ Adiponektin	Δ Omentin-1	Δ Chemerin
Δ Variable V4/V1		V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1	V4/V1
		[mU/l]	[ng/ml]	[μ g/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
Δ Insulin [mU/l]	Korrelationskoeffizient	1	0,29*	0,09*	-0,16*	0,24*
	Signifikanz (2-seitig)		0,041	0,534	0,266	0,092
Δ Leptin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,29*	1	0,02*	-0,24*	0,08*
	Signifikanz (2-seitig)	0,041		0,904	0,091	0,599
Δ Adiponektin [μ g/ml]	Korrelationskoeffizient	0,09*	0,02*	1	-0,06	0,13
	Signifikanz (2-seitig)	0,534	0,904		0,657	0,358
Δ Omentin-1 [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	-0,16*	-0,24*	-0,06	1	-0,14
	Signifikanz (2-seitig)	0,266	0,091	0,657		0,333
Δ Chemerin [ng/ml]	Korrelationskoeffizient	0,24*	0,08*	0,13	-0,14	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,092	0,599	0,358	0,333	

5.8 Partielle Korrelation der Adipokine Chemerin, Omentin-1 und Leptin mit der BMI-Veränderung im Follow-up ein Jahr nach Therapiebeginn

Für die Entwicklung der Regressionsmodelle wurden zuerst partielle Korrelationen bezüglich der Zusammenhänge der Adipokine Leptin, Omentin-1 und Chemerin mit der BMI-Differenz ein Jahr nach Interventionsbeginn erstellt. Dabei zeigten hohe Chemerin-Ausgangswerte in der Interventionsgruppe eine Assoziation mit einer größeren BMI-Reduktion ein Jahr nach Interventionsbeginn ($r = -0,31$; $p = 0,028$). Dieser geringe Zusammenhang bestand auch nach Adjustierung für den BMI-Ausgangswert, das Alter und das Geschlecht ($r = -0,36$; $p = 0,013$) (Tabelle 5.36).

Tabelle 5.36: Partielle Korrelation der Adipokine mit der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn: r = Korrelationskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); * = Adjustierung für BMI bei Visit 1, Alter [Jahre] und Geschlecht; BMI = body mass index [kg/m^2]; Leptin (ln) = logarithmierter Leptin-Wert.

Korrelation zwischen Adipokinen und BMI Differenz V4-V1		Interventionsgruppe n = 51	Kontrollgruppe n = 51
Leptin (ln) [ng/ml] bei Visit 1	r	0,06	-0,07
	p	0,667	0,615
Leptin (ln) [ng/ml] bei Visit 1 (adjustiert*)	r	-0,05	0,08
	p	0,722	0,568
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	r	0,01	0,21
	p	0,932	0,147
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1 (adjustiert*)	r	0,02	0,11
	p	0,895	0,439
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	r	-0,31	0,27
	p	0,028	0,060
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1 (adjustiert*)	r	-0,36	0,26
	p	0,013	0,072

5.9 Einfluss der Adipokine Leptin, Chemerin und Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Therapiebeginn

Mithilfe von Regressionsmodellen wurde der Einfluss der Adipokine Leptin, Chemerin und Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn untersucht. Zu den unabhängigen Variablen der Regressionsmodelle zählten die Adipokin- und BMI-Ausgangswerte sowie das Geschlecht und das Alter der Kinder.

Die Regressionsmodelle wurden jeweils getrennt für die Interventions- und Kontrollgruppe erstellt. Aufgrund von nicht normalverteilten Leptin-Ausgangswerten in der Stichprobe wurden logarithmierte Leptin-Werte für die Regressionsmodelle verwendet.

5.9.1 Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn

In der Interventions- und Kontrollgruppe zeigte sich ein nicht signifikanter Einfluss des logarithmierten Leptin-Ausgangswerts auf die BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn. Durch ein Modell bestehend aus dem Leptin- und BMI-Ausgangswert sowie dem Geschlecht und Alter konnten ein Jahr nach Interventionsbeginn 9,1 % der Varianz der BMI-Entwicklung in der Interventionsgruppe und 13,2 % in der Kontrollgruppe erklärt werden (Tabelle 5.37; Tabelle 5.38).

Tabelle 5.37: Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung in der **Interventionsgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R² = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); Leptin* bei Visit 1 = logarithmierter Leptin-Wert bei Visit 1; BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> (R ² = 0,004)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,265	(-0,963; 1,492)	0,667
<i>Modell 2</i> (R ² = 0,006)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,156	(-1,287; 1,600)	0,828
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,024	(-0,138; 0,185)	0,770
<i>Modell 3</i> (R ² = 0,064)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,532	(-2,166; 1,101)	0,515
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,069	(-0,098; 0,237)	0,408
Geschlecht	1,501	(-0,270; 3,272)	0,095
<i>Modell 4</i> (R ² = 0,091)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,298	(-1,975; 1,379)	0,722
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,003	(-0,200; 0,205)	0,980
Geschlecht	1,385	(-0,391; 3,162)	0,123
Alter [Jahre]	0,315	(-0,277; 0,856)	0,248

Tabelle 5.38: Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung in der **Kontrollgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R² = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit α ≤ 0,05; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); Leptin* bei Visit 1 = logarithmierter Leptin-Wert bei Visit 1; BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> (R ² = 0,005)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,090	(-0,447; 0,267)	0,615
<i>Modell 2</i> (R ² = 0,103)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,082	(-0,292; 0,457)	0,661
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,213	(-0,399; -0,026)	0,026
<i>Modell 3</i> (R ² = 0,104)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,055	(-0,493; 0,604)	0,840
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,213	(-0,401; -0,024)	0,028
Geschlecht	0,061	(-0,831; 0,953)	0,891
<i>Modell 4</i> (R ² = 0,132)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,164	(-0,410; 0,738)	0,568
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,212	(-0,400; -0,024)	0,028
Geschlecht	-0,089	(-1,011; 0,833)	0,846
Alter [Jahre]	0,263	(-0,169; 0,694)	0,227

5.9.2 Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn

In der vorliegenden Studie konnten durch den Chemerin-Ausgangswert in der Interventionsgruppe 9,5 % und in der Kontrollgruppe 7,1 % der Varianz der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn erklärt werden. Ein Modell bestehend aus Chemerin- und BMI-Ausgangswert sowie Geschlecht und Alter konnte in der Interventionsgruppe 20,4 % und in der Kontrollgruppe 18,6 % der Varianz der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn erklären (Tabelle 5.39; Tabelle 5.40).

Tabelle 5.39: Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der **Interventionsgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R^2 = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> ($R^2 = 0,095$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	-0,058	(-0,110; -0,007)	0,028
<i>Modell 2</i> ($R^2 = 0,099$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	-0,058	(-0,110; -0,006)	0,029
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,031	(-0,101; 0,162)	0,642
<i>Modell 3</i> ($R^2 = 0,157$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	-0,060	(-0,111; -0,010)	0,021
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,036	(-0,093; 0,165)	0,575
Geschlecht	1,306	(-0,153; 2,766)	0,078
<i>Modell 4</i> ($R^2 = 0,204$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	-0,065	(-0,115; -0,014)	0,013
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,032	(-0,183; 0,120)	0,677
Geschlecht	1,327	(-0,109; 2,762)	0,069
Alter [Jahre]	0,402	(-0,092; 0,897)	0,108

Tabelle 5.40: Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der **Kontrollgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder aus der Kontrollgruppe; R^2 = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> ($R^2 = 0,071$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	0,023	(-0,001; 0,047)	0,060
<i>Modell 2</i> ($R^2 = 0,165$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	0,022	(-0,001; 0,045)	0,059
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,191	(-0,356; -0,026)	0,024
<i>Modell 3</i> ($R^2 = 0,165$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	0,022	(-0,002; 0,046)	0,068
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,191	(-0,367; -0,015)	0,034
Geschlecht	0,001	(-0,609; 0,611)	0,997
<i>Modell 4</i> ($R^2 = 0,186$)			
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	0,022	(-0,002; 0,046)	0,072
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,182	(-0,358; -0,006)	0,043
Geschlecht	-0,015	(-0,625; 0,595)	0,961
Alter [Jahre]	0,214	(-0,183; 0,611)	0,284

5.9.3 Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn

Der Einfluss des Omentin-1-Ausgangswerts auf die BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn erwies sich sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe als nicht signifikant. Mithilfe des Omentin-1- und BMI-Ausgangswerts sowie des Geschlechts und des Alters der Kinder konnten in der Kontrollgruppe 13,7 % und in der Interventionsgruppe 8,8 % der Varianz der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn erklärt werden (Tabelle 5.41; Tabelle 5.42).

Tabelle 5.41: Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung in der **Interventionsgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R^2 = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); BMI = body mass index; aufgrund des geringen Bestimmtheitsmaß R^2 erfolgte die Angabe in Modell 1 mit vier Dezimalstellen; die Angabe des Regressionskoeffizient β des Omentin-1-Werts in Modell 3 mit fünf Dezimalstellen.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> ($R^2 = 0,0001$)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,001	(-0,014; 0,015)	0,932
<i>Modell 2</i> ($R^2 = 0,006$)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,002	(-0,014; 0,017)	0,810
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,038	(-0,108; 0,183)	0,603
<i>Modell 3</i> ($R^2 = 0,055$)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,00003	(-0,015; 0,015)	0,997
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	0,038	(-0,106; 0,181)	0,598
Geschlecht	1,213	(-0,348; 2,775)	0,125
<i>Modell 4</i> ($R^2 = 0,088$)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,001	(-0,014; 0,016)	0,895
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,017	(-0,183; 0,149)	0,839
Geschlecht	1,210	(-0,341; 2,761)	0,123
Alter [Jahre]	0,341	(-0,188; 0,870)	0,200

Tabelle 5.42: Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung in der **Kontrollgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R² = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> (R ² = 0,042)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,003	(-0,001; 0,007)	0,147
<i>Modell 2</i> (R ² = 0,115)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,002	(-0,002; 0,006)	0,372
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,174	(-0,351; 0,003)	0,054
<i>Modell 3</i> (R ² = 0,117)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,002	(-0,002; 0,006)	0,385
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,185	(-0,372; 0,003)	0,053
Geschlecht	0,115	(-0,497; 0,727)	0,707
<i>Modell 4</i> (R ² = 0,137)			
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,002	(-0,002; 0,006)	0,439
BMI [kg/m ²] bei Visit 1	-0,178	(-0,366; 0,010)	0,062
Geschlecht	0,098	(-0,515; 0,712)	0,748
Alter [Jahre]	0,210	(-0,200; 0,620)	0,309

5.10 Unterschiede im Einfluss der Adipokine Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung im Follow-up ein Jahr nach Interventionsbeginn

Ein Regressionsmodell bestehend aus den Ausgangswerten der Adipokine Leptin, Omentin-1 und Chemerin diente zur Darstellung der unterschiedlichen Einflüsse der einzelnen Adipokine auf die BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn. Dabei wurde die Interventions- und Kontrollgruppe jeweils getrennt voneinander untersucht. In der Interventionsgruppe konnte das vorliegende Modell 11,0 % der Varianz der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn erklären, in der Kontrollgruppe 17,0 %. Im Gegensatz zu den Omentin-1- und Leptin-Ausgangswerten zeigten die Chemerin-Ausgangswerte den größten Einfluss auf die BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn auf (Tabelle 5.43; Tabelle 5.44).

Tabelle 5.43: Einfluss von Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der **Interventionsgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R² = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); Leptin (ln)* bei Visit 1 = logarithmierter Leptin-Wert bei Visit 1; BMI = body mass index; aufgrund des geringen Regressionskoeffizienten β des Omentin-1-Werts erfolgte die Angabe in Modell 2 mit vier Dezimalstellen.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> (R ² = 0,004)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,265	(-0,963; 1,492)	0,667
<i>Modell 2</i> (R ² = 0,004)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,262	(-0,990; 1,515)	0,676
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,0002	(-0,015; 0,015)	0,978
<i>Modell 3</i> (R ² = 0,110)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	0,485	(-0,727; 1,697)	0,425
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,002	(-0,012; 0,016)	0,801
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	-0,063	(-0,116; -0,009)	0,022

Tabelle 5.44: Einfluss von Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der **Kontrollgruppe** ein Jahr nach Interventionsbeginn: n = 51 Kinder; R^2 = Bestimmtheitsmaß; β = Regressionskoeffizient; p = p-Wert mit $\alpha \leq 0,05$; Visit 1 = vor Interventionsbeginn; BMI-Differenz V4-V1 = BMI-Differenz Visit 4 (ein Jahr nach Interventionsbeginn) - Visit 1 (vor Interventionsbeginn); Leptin (ln)* bei Visit 1 = logarithmierter Leptin-Wert bei Visit 1; BMI = body mass index.

Modell	BMI-Differenz V4-V1		
	β	95 %-Konfidenzintervall	p
<i>Modell 1</i> ($R^2 = 0,005$)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,090	(-0,447; 0,267)	0,615
<i>Modell 2</i> ($R^2 = 0,046$)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,080	(-0,434; 0,274)	0,651
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,003	(-0,001; 0,007)	0,156
<i>Modell 3</i> ($R^2 = 0,170$)			
Leptin (ln)* [ng/ml] bei Visit 1	-0,191	(-0,535; 0,153)	0,270
Omentin-1 [ng/ml] bei Visit 1	0,004	(0,000; 0,008)	0,039
Chemerin [ng/ml] bei Visit 1	0,033	(0,008; 0,057)	0,011

6 Diskussion

In dieser Dissertation wurden zusammenfassend die Unterschiede hinsichtlich des kardiometabolischen Risikoprofils und der Adipokine zwischen normal- und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen analysiert. Zusätzlich wurden bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen die kurz- und langfristigen Auswirkungen eines vier- bis sechswöchigen stationären Lebensstil-Interventions-Programms auf die anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter sowie die Adipokine untersucht.

Für die Unterschiede hinsichtlich des kardiometabolischen Risikoprofils und der Adipokine zwischen normal- und übergewichtigen Kindern wurden die Daten von 169 im Mittel 14,4-jährigen übergewichtigen Kindern im Vergleich zu 152 im Mittel 13,8-jährigen normalgewichtigen Kindern ausgewertet. Dabei konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Kinder ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern aufweisen. Zudem zeigten übergewichtige Kinder im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Adipokinen sowie erniedrigte Spiegel an antiinflammatorischen Adipokinen.

Bezüglich der kurzfristigen Therapieeffekte wurden von anfangs 169 übergewichtigen Kindern 161 Kinder vier Wochen nach Interventionsbeginn untersucht. Dabei zeigte sich, dass durch ein stationäres Lebensstil-Interventions-Programm das kardiometabolische Risikoprofil sowie das Profil der proinflammatorischen Adipokine (Leptin, Chemerin) und der antiinflammatorischen Adipokine (Adiponektin, Omentin-1) bei übergewichtigen Kindern vier Wochen nach Interventionsbeginn signifikant verbessert werden kann.

Zur Untersuchung der langfristigen Therapieeffekte wurden 51 übergewichtige Kinder ein Jahr nach Beginn des Lebensstil-Interventions-Programms im Vergleich zu 51 normalgewichtigen Kindern betrachtet. Langfristig zeigte sich bei übergewichtigen Kindern ein signifikanter Interventionseffekt bezüglich der Anthropometrie (BMI und Bauchumfang), des systolischen Blutdrucks und der antiinflammatorischen Adipokine (Omentin-1 und Adiponektin). Bezüglich der Parameter des Lipid- und Glucosemetabolismus sowie bezüglich Leptin, Chemerin und Insulin konnten langfristig allerdings keine signifikanten Interventionseffekte beobachtet werden.

6.1 Unterschiede im anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofil sowie im Adipokin-Profil von übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen

Im Allgemeinen wiesen übergewichtige Kinder in der vorliegenden Studie im Durchschnitt einen um 1,8-fach höheren BMI ($34,5 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $19,6 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern auf ($p < 0,001$). Übergewichtige Kinder besaßen dabei ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil. Zum einen zeigten sich um 19,0 mmHg (95 %-KI 16,6; 21,4) höhere systolische sowie um 11,4 mmHg (95 %-KI 9,7; 13,2) höhere diastolische Blutdruckwerte und zum anderen ein ungünstiges Profil der Lipid- und Glucoseparameter im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern ($p < 0,001$).

Insgesamt wies in der vorliegenden Studie mindestens jedes zweite übergewichtige Kind (62,7 %) gemäß Zimmet erhöhte Blutdruckwerte auf [Zimmet 2007]. Im Vergleich dazu verzeichnete lediglich jedes elfte normalgewichtige Kind (9,2 %) erhöhte Blutdruckwerte. Hierzu zeigte Catli bei im Mittel 11-jährigen Kindern vergleichbare Ergebnisse. 49 untersuchte übergewichtige Kinder zeigten gemäß Catli signifikant höhere systolische ($119,2 \pm 16,0 \text{ mmHg}$ vs. $103,9 \pm 13,2 \text{ mmHg}$; $p = 0,003$) und diastolische ($78,1 \pm 10,5 \text{ mmHg}$ vs. $65 \pm 10,7 \text{ mmHg}$) Blutdruckwerte im Gegensatz zu 30 normalgewichtigen Kindern [Catli 2013]. Sukhonthachit untersuchte 693 thailändische Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren und beobachtete eine signifikante Assoziation zwischen den BMI- und Blutdruckwerten. Dabei zeigte sich nach Adjustierung für das Geschlecht, das Alter, die Lipid- und Glucosewerte ein zehnfach höheres Risiko für erhöhte Blutdruckwerte bei Übergewicht im Vergleich zu Normalgewicht (OR: 10,60 (95 %-KI 3,75; 30,00); $p < 0,001$) [Sukhonthachit 2014]. In Hinblick auf die Zukunft von übergewichtigen Kindern und die Bedeutsamkeit von erhöhten Blutdruckwerten im Kindesalter zeigte Lauer bei 2445 untersuchten Kindern von sieben bis 18 Jahren, dass 16-jährige Kinder mit systolischen Blutdruckwerten über der 90. Perzentile ein dreifach höheres Risiko für hohe systolische Blutdruckwerte im Erwachsenenalter im Vergleich zu Kindern mit systolischen Blutdruckwerten auf der 50. Perzentile haben (Daten nicht als Zahlenwerte angegeben) [Lauer 1993].

Neben den erhöhten Blutdruckwerten hatten die übergewichtigen Kinder in der vorliegenden Studie im Mittel ein ungünstiges Glucose- und Lipidprofil mit signifikant höheren Cholesterin-, LDL-, Glucose- sowie HOMA-IR-Werten und signifikant niedrigeren HDL-Werten im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern. Entscheidend dabei war, dass bereits die Hälfte aller Kinder in der vorliegenden Studie gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen erhöhte Cholesterin-Werte (62,1 %) sowie erhöhte LDL-Werte (47,9 %) aufwiesen [AGA 2015]. Diese signifikanten Unterschiede im kardiometabolischen Risikoprofil

zwischen normal- und übergewichtigen Kindern stimmen auch mit den Ergebnissen von Zhang überein. Gemäß Zhang zeigten 89 übergewichtige Kinder signifikant höhere HOMA-IR- ($2,55 \pm 1,03$ vs. $1,74 \pm 0,43$; $p < 0,01$), Triglyzerid- ($1,14 \pm 0,43$ mM vs. $0,95 \pm 0,31$ mM; $p < 0,05$), Cholesterin- ($4,08 \pm 0,72$ mM vs. $3,47 \pm 0,74$ mM; $p < 0,01$) und LDL-Werte ($2,47 \pm 0,76$ mM vs. $1,91 \pm 0,61$ mM; $p < 0,01$) sowie signifikant niedrigere HDL-Werte ($1,21 \pm 0,24$ mM vs. $1,47 \pm 0,30$ mM; $p < 0,01$) im Vergleich zu 55 normalgewichtigen Kindern auf [Zhang 2017]. Skinner bestätigte diese Aussage bei der Untersuchung von 8579 übergewichtigen und adipösen Kindern ($\text{BMI} \geq 85$. Perzentile) im Alter von drei bis 19 Jahren. Hierbei beobachtete Skinner eine Abhängigkeit der kardiometabolischen Risikofaktoren vom Schweregrad der Adipositas. Je schwerer die Ausprägung der Adipositas bei Mädchen und Jungen war, desto höher war das Risiko für niedrige HDL-Werte sowie hohe Triglyzerid- und hohe systolische und diastolische Blutdruckwerte. Insbesondere zeigte sich dies hinsichtlich der systolischen Blutdruckwerte. Kinder mit einer Adipositas Grad III ($\text{BMI} \geq 40$ kg/m²) zeigten eine fast dreifach höhere Prävalenz für erhöhte systolische Blutdruckwerte im Vergleich zu übergewichtigen Kindern (11,10 % (95 %-KI 6,10; 16,09) vs. 3,22 % (95 %-KI 2,27; 4,18); $p < 0,001$) [Skinner 2015].

Lediglich hinsichtlich der Triglyzerid-Werte wiesen sowohl normal- als auch übergewichtige Kinder in der vorliegenden Studie im Mittel Normwerte gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen auf, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern bestand ($73,0$ mg/dl (33,0–362,0) vs. $79,0$ mg/dl (33,0–268,0); $p = 0,001$) [AGA 2015].

Neben dem zuvor dargestellten ungünstigen kardiometabolischen Risikoprofil zeigten die übergewichtigen Kinder in der vorliegenden Studie in Abhängigkeit des BMI-Werts zusätzlich eine signifikante Erhöhung der proinflammatorischen Adipokine und eine Erniedrigung der antiinflammatorischen Adipokine im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern. Besonders hervorzuheben ist dabei, ein fast siebenfach höherer Leptin-Spiegel bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern ($48,2$ ng/ml (6,0–193,0) vs. $7,2$ ng/ml (0,2–46,1); $p < 0,001$). Hohe Leptin-Werte waren mit hohen BMI-Werten assoziiert und wiesen die höchste Korrelation aller untersuchten Adipokine mit dem BMI-Wert auf ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Bereits Hassink zeigte diese Ergebnisse bei im Mittel 12-jährigen Kindern und beobachtete einen fünffach höheren Leptin-Wert bei 77 übergewichtigen im Vergleich zu 30 normalgewichtigen Kindern ($38,6 \pm 21$ ng/ml vs. $7,8 \pm 6,5$ ng/ml; $p < 0,001$). Zudem wies Hassink einen starken positiven Zusammenhang zwischen Übergewicht und den Leptin-Spiegeln nach ($r = 0,88$; $p < 0,001$) [Hassink 1996]. Diese Assoziation konnte ebenso Siegrist im Rahmen der LOGIC-Studie bei 402 im Mittel 14-jährigen übergewichtigen Kindern bestätigen ($r = 0,60$; $p < 0,001$) [Siegrist 2013].

Hervorzuheben hinsichtlich der Adipokine ist zusätzlich der Omentin-1-Spiegel, welcher in der vorliegenden Studie bei übergewichtigen Kindern fast dreifach niedriger im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern war ($177,7 \pm 65,1$ ng/ml vs. $316,0 \pm 89,9$ ng/ml; $p < 0,001$). Dabei waren hohe Omentin-1-Spiegel mit einem geringeren BMI-Wert assoziiert ($r = -0,63$; $p < 0,001$). Dies konnte auch Catli bei 49 im Mittel elfjährigen übergewichtigen Kindern bestätigen ($r = -0,435$; $p = 0,002$) [Catli 2013]. Jedoch handelte es sich gemäß Bühl bei Catli lediglich um einen geringen Zusammenhang [Bühl 2011].

Zusammenfassend stellte sich in der vorliegenden Studie in Abhängigkeit vom BMI-Wert ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil sowie ein ungünstigeres Adipokin-Profil bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern dar. Mit zunehmendem Übergewicht zeigten sich deutlich höhere Spiegel an proinflammatorischen Adipokinen sowie niedrigere Spiegel an antiinflammatorischen Adipokinen. Dabei ist zu erwähnen, dass ein ungünstiges Adipokin-Profil die Stoffwechselwege wie beispielsweise den Lipid- und Glucosemetabolismus direkt negativ beeinflussen [Sell 2009]; [Cohen 2002] und eine Inflammation des Fettgewebes begünstigen kann [Skurk 2007]. Die Folge eines ungünstigen Adipokin-Profiles und eines ungünstigen kardiometabolischen Risikoprofils kann eine Entstehung von Adipositas assoziierten Komorbiditäten sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter sein [Weiss 2004].

Ein therapeutischer Ansatzpunkt für die Kinder- und Jugendadipositas sind Lebensstil-Interventions-Programme. Eine Gewichtsreduktion durch Lebensstil-Interventions-Programme kann die Inflammation des Fettgewebes reduzieren [Cancello 2005] und zu einer Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen führen [Garanty-Bogacka 2011]. Weiterführend wurden in der vorliegenden Dissertation diese Auswirkungen von Lebensstil-Interventions-Programmen auf das kardiometabolische Risikoprofil sowie das Adipokin-Profil von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen untersucht.

6.2 Kurzfristige Therapieeffekte bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen vier Wochen nach Interventionsbeginn

Vier Wochen nach Beginn des Lebensstil-Interventions-Programms zeigte sich in der vorliegenden Studie bei übergewichtigen Kindern eine signifikante Verbesserung aller anthropometrischer Parameter. Dabei wiesen die Kinder im Mittel eine BMI-Abnahme um $2,1$ kg/m² (95 %-KI $-2,2$; $-2,0$) beziehungsweise eine BMI-SDS-Reduktion um $0,23$ (95 %-KI $-0,25$; $-0,22$) auf ($p < 0,001$). Die Mehrheit der Kinder ($86,1$ %) verzeichnete sogar eine BMI-SDS-Reduktion von $\geq 0,2$ vier Wochen nach Interventionsbeginn und damit gemäß der in dieser Studie verwendeten Definition einen kurzfristigen Therapieerfolg.

Eine Vielzahl an Studien mit unterschiedlich langen Interventionszeiträumen bestätigte die Verbesserung der anthropometrischen Parameter bei übergewichtigen Kindern durch ein Lebensstil-Interventions-Programm. Beispielsweise beobachtete Gately nach einer sechswöchigen Lebensstil-Intervention eine vergleichbare BMI-Reduktion von $33,5 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$ auf $31,2 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ bei 185 Kindern im Alter von neun bis 18 Jahren ($p < 0,05$) [Gately 2005]. Weiterhin zeigte Reinehr nach einer einjährigen ambulanten Therapie („Obeldicks“) bei 288 im Mittel 12,5-jährigen Kindern eine mit dieser Studie vergleichbare BMI-SDS-Reduktion von im Mittel 0,22 (95 %-KI $-0,18$; $-0,26$) auf ($p < 0,001$) [Reinehr 2009b]. Folglich konnte in dieser Dissertation hinsichtlich der Anthropometrie gezeigt werden, dass mittels eines vier- bis sechswöchigen Lebensstil-Interventions-Programms eine signifikante Verbesserung der gesamten anthropometrischen Parameter von übergewichtigen Kindern erreicht werden kann.

Neben der Verbesserung der anthropometrischen Parameter zeigten die Kinder in der vorliegenden Studie eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks um 8,0 mmHg (95 %-KI $-9,3$; $-6,6$) und des diastolischen Blutdrucks um 5,8 mmHg (95 %-KI $-7,1$; $-4,6$) ($p < 0,001$). Während zu Beginn der Studie 37,9 % der Kinder als normotensiv eingestuft wurden, wiesen vier Wochen nach Interventionsbeginn 72,0 % der Kinder Blutdruckwerte im Normbereich auf. Diese signifikanten Verbesserungen der Blutdruckwerte nach Lebensstil-Interventionen konnten in ähnlicher Weise andere Studien bestätigen. Beispielsweise zeigte Gately eine vergleichbare Reduktion der systolischen- ($119 \pm 8 \text{ mmHg}$ vs. $112 \pm 9 \text{ mmHg}$; $p < 0,05$) und diastolischen Blutdruckwerte ($71 \pm 6 \text{ mmHg}$ vs. $66 \pm 8 \text{ mmHg}$; $p < 0,05$) [Gately 2005]. Yin konnte sogar eine signifikante Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte nach einer sechsmonatigen Lebensstil-Intervention bei 89 im Mittel zwölfjährigen übergewichtigen Kindern mit bekannter arterieller Hypertonie beobachten (RR sys: $114,0 \pm 10,0 \text{ mmHg}$ vs. $109,0 \pm 8,2 \text{ mmHg}$; $p < 0,001$ und RR dias: $80,0 \pm 8,0 \text{ mmHg}$ vs. $73,0 \pm 7,0 \text{ mmHg}$; $p = 0,032$) [Yin 2016]. Damit zeigte sich in der vorliegenden Studie eindrucklich, dass neben den anthropometrischen Parametern auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte von übergewichtigen Kindern durch ein vier- bis sechswöchiges stationäres Lebensstil-Interventions-Programm signifikant verbessert werden können.

Eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Lipid- und Glucoseprofils vier Wochen nach Interventionsbeginn zeigte sich für die Cholesterin- und LDL-Werte. Der Cholesterin-Spiegel konnte um 27,7 mg/dl (95 %-KI $-31,7$; $-23,6$) und der LDL-Spiegel um 25,1 mg/dl (95 %-KI $-28,6$; $-21,6$) signifikant gesenkt werden ($p < 0,001$). Folglich wiesen deutlich weniger Kinder vier Wochen nach Interventionsbeginn Cholesterin- und LDL-Werte im von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen definierten Risikobereich auf (62,1 % vs. 27,3 %; 47,5 % vs. 12,7 %) [AGA 2015]. Sothorn bestätigte die vorliegenden Ergebnisse und zeigte für 50 Kinder, die im Mittel zwölf Jahre alt waren, eine signifikante Reduktion der Cholesterin- ($170,82 \pm 29,33 \text{ mg/dl}$ vs. $150,62 \pm 29,33 \text{ mg/dl}$; $p < 0,011$) und LDL-Werte ($124,20 \pm 23,57 \text{ mg/dl}$ vs. $103,60 \pm 23,78 \text{ mg/dl}$; $p < 0,004$) nach einer zehnwöchigen

ambulanten Lebensstil-Intervention [Sothorn 2000]. Ebenso beobachtete Garanty-Bogacka bei 50 übergewichtigen Kindern im Alter von acht bis 18 Jahren nach einer sechsmonatigen Therapie eine signifikante Reduktion der Cholesterin-Werte um $10,9 \pm 8,4$ mg/dl ($p = 0,002$) sowie der LDL-Werte um $15,0 \pm 12,7$ mg/dl ($p < 0,001$) [Garanty-Bogacka 2011].

Trotz einer signifikanten Gewichtsreduktion wurde in der vorliegenden Studie eine signifikante Erhöhung der Triglyzerid- ($7,0$ mg/dl (95 %-KI $3,0; 11,0$)) und Glucose-Werte ($1,1$ mg/dl (95 %-KI $0,1; 2,1$)) sowie eine signifikante Reduktion der HDL-Werte ($-2,7$ mg/dl (95 %-KI $-3,7; -1,6$)) beobachtet. Hinsichtlich der klinischen Relevanz ist dabei jedoch entscheidend, dass im Gegensatz zu den LDL- und Cholesterin-Werten die Triglyzerid-, Glucose- und HDL-Werte bereits zu Beginn der Intervention bei den meisten übergewichtigen Kindern normwertig waren und auch vier Wochen nach Interventionsbeginn größtenteils im Normbereich lagen.

Weiterführend konnte das in der vorliegenden Studie untersuchte Adipokin-Profil mittels der vorliegenden Lebensstil-Intervention signifikant verbessert werden. Dabei zeigte sich vier Wochen nach Interventionsbeginn eine signifikante Reduktion der proinflammatorischen Adipokine wie Leptin und Chemerin sowie eine signifikante Erhöhung der antiinflammatorischen Adipokine wie Omentin-1 und Adiponektin ($p < 0,001$). Die Veränderung der Adipokin-Werte vier Wochen nach Interventionsbeginn war dabei nicht mit dem BMI-Ausgangswert oder einer Veränderung des BMI-Werts assoziiert ($p > 0,05$).

Besonders hervorzuheben ist unter den Adipokinen die hohe Reduktion der Leptin-Spiegel um $18,8$ ng/ml (95 %-KI $-21,6; -16,1$) vier Wochen nach Interventionsbeginn ($p < 0,001$). Diese signifikante Reduktion des Leptin-Spiegels zeigte ebenso Zhang bei der Untersuchung von 25 übergewichtigen Kindern nach einem sechsmonatigen Lebensstil-Interventions-Programm ($42,67 \pm 5,16$ ng/ml vs. $28,87 \pm 6,03$ ng/ml; $p < 0,001$) [Zhang 2017]. Pilcova zeigte bei 99 übergewichtigen und adipösen Kindern, die im Mittel 13 Jahre alt waren, eine signifikante Reduktion der Leptin-Spiegel nach einer fünföchigen Lebensstil-Intervention für Mädchen ($20,79 \pm 9,61$ ng/ml vs. $13,50 \pm 8,65$ ng/ml) und Jungen ($12,25 \pm 10,09$ ng/ml vs. $5,18 \pm 3,56$ ng/ml) ($p < 0,0001$) [Pilcova 2003]. Weiterhin wurde im Rahmen der LOGIC-Studie bei 402 im Mittel 14-jährigen übergewichtigen Kindern eine signifikante Reduktion der Leptin-Spiegel durch Siegrist beobachtet ($34,4$ ng/ml ($2,1-125,0$) vs. $14,0$ ng/ml ($0,7-80,2$); $p < 0,001$) [Siegrist 2013].

Bezüglich den Adipokinen der neuen Generation konnte in der vorliegenden Studie vier Wochen nach Interventionsbeginn eine signifikante Reduktion der Chemerin-Spiegel um $10,7$ ng/ml (95 %-KI $-13,0; -8,4$) sowie eine signifikante Erhöhung der Omentin-1-Spiegel um $52,3$ ng/ml (95 %-KI $38,8; 65,9$) festgestellt werden ($p < 0,001$). Studien mit einer relativ geringen Teilnehmeranzahl bestätigen hinsichtlich der Generation der neuen Adipokine die vorliegenden Ergebnisse. Beispielsweise stellte Zehsaz nach einem 16-wöchigen Trainings-

programm bei 16 im Mittel zehnjährigen übergewichtigen Kindern eine signifikante Erhöhung der Omentin-1-Werte fest ($24,5 \pm 8,4$ ng/ml vs. $35,9 \pm 9,3$ ng/ml; $p < 0,001$) [Zehsaz 2016]. Zudem zeigte Zehsaz für diese Kohorte eine signifikante Reduktion der Chemerin-Werte ($174,8 \pm 12,8$ ng/ml vs. $168,9 \pm 12,6$ ng/ml; $p < 0,001$) [Zehsaz 2017]. Auffallend in der vorliegenden Studie war, dass eine Reduktion der Chemerin-Spiegel vier Wochen nach Interventionsbeginn gering mit einer Reduktion des HOMA-IR sowie aller Lipid-Parameter ($r \geq 0,34$; $p < 0,001$) mit Ausnahme von HDL ($r = -0,09$; $p = 0,278$) assoziiert war. Damit könnte eine Reduktion der Chemerin-Spiegel kurzfristig mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität sowie des Lipidprofils assoziiert sein.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die Kombination aus Verhaltenstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Diät nach einer vierwöchigen Lebensstil-Intervention zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung aller anthropometrischen Parameter, des Adipokin-Profiles sowie einiger kardiometabolischer Risikofaktoren führte. Folglich kann eine vierwöchige Lebensstil-Intervention zu einer Reduktion der Risikofaktoren von Adipositas assoziierten Komorbiditäten führen und in der Therapie der Kinder- und Jugendadipositas von großer Bedeutung sein.

6.3 Langfristige Therapieeffekte bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ein Jahr nach Interventionsbeginn

Ein Jahr nach Interventionsbeginn verzeichneten 70,6 % ($n = 36$) der übergewichtigen Kinder in der vorliegenden Studie eine signifikante BMI-Abnahme im Mittel um $2,5$ kg/m² (95 %-KI $-3,2$; $-1,7$) sowie eine BMI-SDS-Reduktion um $0,27$ (95 %-KI $-0,42$; $-0,11$) ($p < 0,001$). Im Vergleich dazu zeigten die normalgewichtigen Kinder eine wachstumsphysiologische Zunahme des BMI-Werts um $0,8$ kg/m² (95 %-KI $0,5$; $1,1$) ($p < 0,001$). Vergleichbar zur vorliegenden Studie beobachtete Reinehr bei der Untersuchung von 1060 im Mittel 13-jährigen Kindern aus unterschiedlichen Behandlungszentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, zwei Jahre nach einer mindestens sechsmonatigen Lebensstil-Intervention eine Reduktion des Übergewichts bei 76 % der Kinder [Reinehr 2009a]. Rank zeigte weiterhin im Rahmen der LOGIC-Studie für eine Kohorte aus 404 Kindern im Alter von sieben bis 20 Jahren nach der vier- bis sechswöchigen Lebensstil-Intervention eine langfristige Reduktion des BMI-Werts ($-2,0$ kg/m² (95 %-KI $-2,34$; $-1,74$; $p < 0,001$) [Rank 2014]. Zudem beobachtete Reinehr bei 81 im Mittel elfjährigen Kindern ein Jahr nach einer einjährigen Lebensstil-Intervention („Obeldicks“) eine BMI-SDS-Reduktion von im Mittel $0,30$ ($-2,10$ – $0,46$) ($p < 0,001$) [Reinehr 2003]. Damit bestätigen einige andere Studien die vorliegenden Ergebnisse.

Im Gegensatz dazu, wiesen in dieser Studie 29,4 % der Kinder ($n = 15$) eine signifikante BMI-Zunahme von im Mittel $1,5 \text{ kg/m}^2$ (95 %-KI 0,4; 2,5) ein Jahr nach Interventionsbeginn auf ($p = 0,009$). Diesbezüglich zeigte Reinehr, dass 48 Kinder ohne eine BMI-SDS-Reduktion nach einer einjährigen Lebensstil-Intervention („Obeldicks“) im Vergleich zu 126 Kindern mit einer BMI-SDS-Reduktion signifikant älter waren (11,5 Jahre (95 %-KI 10,9; 12,1) vs. 9,9 Jahre (95 %-KI 9,5; 10,3); $p < 0001$) [Reinehr 2006]. Dies konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht als Grund für eine fehlende Gewichtsreduktion bestätigt werden. Es bestand in dieser Studie kein Unterschied hinsichtlich der Verteilung des Geschlechts ($p = 0,912$), des BMI-Ausgangswerts ($35,3 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ vs. $34,4 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,604$) oder des Alters ($15,1 \pm 2,0$ Jahre vs. $14,5 \pm 1,6$ Jahre; $p = 0,283$) zwischen Kindern mit und ohne langfristiger BMI-Reduktion.

Hinsichtlich der systolischen Blutdruckwerte zeigte sich ein signifikanter langfristiger Interventionseffekt für übergewichtige Kinder. Dabei zeigten normalgewichtige Kinder im Gegensatz zu übergewichtigen Kindern eine signifikante physiologische Zunahme der systolischen Blutdruckwerte ($107,6 \pm 12,1 \text{ mmHg}$ vs. $112,1 \pm 10,6 \text{ mmHg}$; $p = 0,006$), wohingegen übergewichtige Kinder keine signifikante Änderung aufzeigten ($126,9 \pm 11,4 \text{ mmHg}$ vs. $124,4 \pm 11,2$; $p = 0,108$). Diesen Interventionseffekt konnte Vos bei der Untersuchung von 32 Kindern mit einer dreimonatigen Lebensstil-Intervention im Vergleich zu 35 Kindern einer Kontrollgruppe nicht bestätigen (Differenz der mittleren Änderung des systolischen Blutdrucks zwischen den Gruppen: $2,8 \text{ mmHg}$ (95 %-KI $-7,0$; $1,5$)) [Vos 2011]. Der langfristige Interventionseffekt auf den systolischen Blutdruck in der vorliegenden Studie ist jedoch von großer Bedeutung, da vor allem erhöhte systolische Blutdruckwerte als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten [Mancia 2002]. Folglich könnte bei übergewichtigen Kindern durch die vorliegende Lebensstil-Intervention langfristig das Risiko für eine Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen reduziert werden.

Im Gegensatz zur langfristigen Verbesserung der systolischen Blutdruckwerte zeigten sich in dieser Studie keine langfristigen Interventionseffekte hinsichtlich der Parameter des Lipid- und Glucosemetabolismus. Dies beobachtete auch Vos. Trotz einer längeren Interventionsdauer von drei Monaten konnte Vos keine langfristigen Interventionseffekte auf die HDL-, Triglyzerid-, und Glucose-Werte von übergewichtigen Kindern zeigen (Differenz der mittleren Änderung zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe für die HDL-Werte: $-0,03 \text{ mmol/l}$ (95 %-KI $-0,11$; $0,06$), die Triglyzerid-Werte: $-0,04 \text{ mmol/l}$ (95 %-KI $-0,3$; $0,2$) und die Glucose-Werte: $0,1 \text{ mmol/l}$ (95 %-KI $-0,1$; $0,3$)) [Vos 2011].

Ein Grund für die fehlende langfristige Verbesserung der Glucose- und Lipidparameter in dieser Studie könnte eine unzureichende BMI-SDS-Reduktion ein Jahr nach Interventionsbeginn sein. Grundsätzlich zeigten 46,6 % aller übergewichtigen Kinder eine BMI-SDS-Reduktion $\geq 0,2$ und damit einen langfristigen Therapieerfolg auf. Dieses Ergebnis ist unter anderem

mit der EvAKuJ-Studie (Evaluation der Adipositas therapie bei Kindern und Jugendlichen) von Hoffmeister vergleichbar. 47 % der 875 im Mittel zwölfjährigen Kinder wiesen gemäß Hoffmeister eine langfristige BMI-SDS-Reduktion $\geq 0,2$ ein Jahr nach einer im Durchschnitt fünf Wochen andauernden Lebensstil-Intervention auf [Hoffmeister 2011]. Dennoch konnte Nascimento beispielsweise nur für 17 Kinder, die eine BMI-standard deviation-score (BMI-z-score)-Reduktion von mindestens 0,3 ein Jahr nach einer Lebensstil-Beratung verzeichneten, eine signifikante Reduktion der Triglyzerid- (0,87 mmol/l (0,64–1,30) vs. 0,63 mmol/l (0,50–0,90); $p = 0,003$), Cholesterin- (4,24 mmol/l (3,80–4,70) vs. 4,00 mmol/l (3,58–4,24); $p = 0,009$) und LDL-Werte (2,69 mmol/l (2,30–3,24) vs. 2,42 mmol/l (2,06–2,69); $p = 0,007$) feststellen [Nascimento 2012]. Reinehr beobachtete diesbezüglich erst bei einer Reduktion des BMI-SDS-Werts von $\geq 0,5$ nach einer einjährigen Lebensstil-Intervention („Obeldicks“) eine Verbesserung der kardiometabolischen Risikofaktoren sowie der Insulinresistenz [Reinehr 2004]. Damit könnte die in dieser Studie vorliegende BMI-SDS-Reduktion von 0,2 nicht ausreichend sein um eine langfristige signifikante Verbesserung aller Lipid- und Glucoseparameter zu erreichen.

Hinsichtlich der Adipokine zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Jahr nach Interventionsbeginn ein signifikanter Interventionseffekt für die antiinflammatorischen Adipokine Omentin-1 und Adiponektin. Während bei normalgewichtigen Kindern langfristig kein signifikanter Unterschied für die Omentin-1-Werte beobachtet wurde ($292,0 \pm 74,5$ ng/ml vs. $289,9 \pm 60,8$ ng/ml; $p = 0,756$), zeigten die übergewichtigen Kinder eine signifikante Erhöhung der Omentin-1-Spiegel von $164,4 \pm 53,1$ ng/ml auf $264,1 \pm 73,4$ ng/ml auf ($p < 0,001$). Andere Studien hinsichtlich langfristiger Interventionseffekte auf Omentin-1-Spiegel bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen nach Lebensstil-Interventionen existieren bislang nicht.

Bezüglich der Adiponektin-Werte zeigten normalgewichtige Kinder ein Jahr nach Interventionsbeginn eine signifikante pubertätsbedingte Reduktion auf ($11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $9,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$), während übergewichtige Kinder trotz eines signifikant größeren Anteils an postpubertären Kindern eine signifikante Erhöhung um 1,0 $\mu\text{g/ml}$ (95 %-KI 0,4; 1,5) aufwiesen. Dahingegen konnte Vos ein Jahr nach einer dreimonatigen Lebensstil-Intervention keine Interventionseffekte auf den Adiponektin-Spiegel feststellen (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen: 0,2 ng/ml (95 %-KI –0,9; 1,4)) [Vos 2011].

Im Gegensatz zu den antiinflammatorischen Adipokinen zeigten sich für die proinflammatorischen Adipokine Chemerin und Leptin langfristig keine Interventionseffekte. Interessant hierbei ist, dass vor allem übergewichtige Kinder ohne einen langfristigen Therapieerfolg (BMI-SDS-Reduktion $< 0,2$) eine Zunahme des Leptin- und Chemerin- sowie des Insulin-Spiegels verzeichneten, während die Kinder mit einem Therapieerfolg eine Abnahme zeigten (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen mit und ohne langfristigem Therapieerfolg: Leptin: $-20,9$ ng/ml (95 %-KI $-38,5$; $-3,9$); Insulin: $-6,7$ mU/l (95 %-KI $-14,4$;

–0,1); Chemerin: –11,7 ng/ml (95 %-KI –21,6; –1,7)). Folglich scheint für eine langfristige Verbesserung des Adipokin-Profiles eine BMI-SDS-Reduktion von 0,2 ein Jahr nach einer vier- bis sechswöchigen Lebensstil-Intervention ausreichend zu sein, wohingegen für die signifikante Verbesserung der Parameter des Lipid- und Glucosemetabolismus eine höhere BMI-SDS-Reduktion erforderlich sein könnte.

Zusammenfassend gibt es in der aktuellen Forschung nur sehr wenige Studien, welche langfristige Therapieeffekte nach Lebensstil-Interventionen auf kardiometabolische Risikofaktoren und Adipokine von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen untersuchen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch ein vier- bis sechswöchiges stationäres Lebensstil-Interventions-Programm die anthropometrischen Parameter, der systolische Blutdruck sowie die antiinflammatorischen Adipokine von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen langfristig signifikant verbessert werden können. Kein langfristiger Interventionseffekt zeigte sich in der vorliegenden Studie hinsichtlich der proinflammatorischen Adipokine sowie hinsichtlich der Parameter des Glucose- und Lipidmetabolismus.

Ein Grund für die fehlende signifikante Verbesserung aller untersuchter Parameter ein Jahr nach Interventionsbeginn könnte die Interventionsdauer sein. Nach Abschluss der stationären Therapie erhielten die Kinder im familiären Umfeld keine ambulante Nachbetreuung. Der Einfluss der Lebensbedingungen im familiären Umfeld auf die Ernährung und das Bewegungsverhalten der Kinder könnte eine Ursache für die fehlenden langfristigen Interventionseffekte in der vorliegenden Studie sein. Ein möglicher Ansatzpunkt, welcher in weiteren Forschungsarbeiten untersucht werden sollte, wäre die Auswirkung einer ambulanten individualisierten Nachbehandlung. Diese Nachbehandlung könnte eine langfristige Gewichtsstabilisierung unterstützen, die Einflussfaktoren im familiären Umfeld reduzieren und die Therapieerfolge bezüglich der Parameter des Lipid- und Glucosemetabolismus sowie hinsichtlich der proinflammatorischen Adipokine auch langfristig aufrecht erhalten. Wie in der vorliegenden Studie konnte auch Meyer bei 289 Grundschulkindern drei Jahre nach einer neunmonatigen Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität zeigen, dass günstige Therapieeffekte, mit Ausnahme der Fitness (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen: 0,373 (95 %-KI 0,157; 0,590); $p = 0,001$), ohne eine Weiterführung der Intervention langfristig nicht bestehen [Meyer 2014].

6.4 Limitationen und Stärken der Studie

Als Limitation der vorliegenden Dissertation ist die Konzeption der LOGIC-Studie zu erwähnen. Die LOGIC-Studie stellt eine Beobachtungsstudie (prospektive Kohortenstudie) dar und wurde nicht als eine randomisiert kontrollierte Studie konzipiert. Für dieses Studiendesign wäre eine Kontrollgruppe aus übergewichtigen Kindern nötig, welche über zehn Jahre hinweg keine Intervention erhalten würde. Dies ist ethisch nicht vertretbar.

Einschränkend für diese Studie ist ebenso die Rekrutierung einer selektionierten Kohorte an übergewichtigen Kindern. Kinder, welche an der LOGIC-Studie teilnahmen, suchten aktiv Hilfe und Unterstützung. Folglich könnten diese Kinder eine größere Motivation und ein größeres Durchhaltevermögen bei der Gewichtsreduktion im Vergleich zum Gesamtkollektiv an Kindern, die keine Therapie aufsuchten, aufzeigen.

Im Gegensatz zur LOGIC-Studie zeigte die JuvenTUM-Studie das Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie. Allerdings mussten die Eltern, Kinder und die Hauptkoordinatoren der Studie über die Einteilung in die Kontroll- und Interventionsgruppe informiert werden. Folglich konnte die Studie nicht verblindet werden. Das Personal für die Erhebung der Daten erhielt jedoch keine Information über die Einteilung.

Weiterhin ist als Limitation dieser Studie die erstellte Kontrollgruppe an Kindern aus der JuvenTUM-Studie zu erwähnen. Da die Anzahl der Kinder in der Kontrollgruppe der JuvenTUM-Studie für die Bildung der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie nicht ausreichend war, wurden auch Kinder aus der Interventionsgruppe der JuvenTUM-Studie in die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie eingeschlossen. Diese Kinder erhielten folglich eine Intervention. Allerdings wurden diese Kinder nach strengen Kriterien selektiert und lediglich Kinder, welche zu einem späten Zeitpunkt in die JuvenTUM-Studie aufgenommen wurden, ausgewählt (Kapitel 4.1.2).

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie normalgewichtige und übergewichtige Kinder mit einem vergleichbaren Alter ausgewählt. Dennoch waren abschließend die übergewichtigen Kinder im Gegensatz zu den normalgewichtigen Kindern signifikant älter ($14,4 \pm 2,0$ Jahre vs. $13,8 \pm 0,6$ Jahre; $p < 0,001$).

Eine große Stärke dieser Studie ist hingegen die geschützte Umgebung, in welcher die stationäre Therapie stattfand. Damit erhielt jedes Kind eine ähnliche Intervention und störende Umweltfaktoren konnten während der Intervention reduziert werden. Die Ergebnisse und Therapieeffekte lassen sich folglich auf eine standardisierte Intervention zurückführen. Dies ist in einem ambulanten Setting nicht gegeben.

Ferner stellt die relativ große Anzahl an Probanden sowie die Untersuchung der Kinder nach vier Wochen und einem Jahr eine große Stärke dieser Studie dar. Durch die Nachbeobachtungen einer relativ großen Anzahl an Probanden konnten die kurz- und langfristigen Auswirkungen des Lebensstil-Interventions-Programms auf die anthropometrischen und kardiometabolischen Risikofaktoren sowie die Adipokine untersucht werden. Bisher existieren in der Forschung nur sehr wenige Studien hinsichtlich langfristiger Therapieeffekte im Kindes- und Jugendalter. Die vorliegende Studie analysierte zudem erstmals langfristige Therapieeffekte auf die Generation der neuen Adipokine wie Omentin-1 und Chemerin bei Kindern und Jugendlichen. Durch die vorhandene Kontrollgruppe aus normalgewichtigen Kindern konnten außerdem wachstumsphysiologische Effekte bei der Analyse des langfristigen Therapieerfolgs berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ist diese Dissertation im Rahmen der LOGIC-Studie die erste Auswertung, die in einem großen Maße im direkten Vergleich normalgewichtige und übergewichtige Kinder sowie die langfristigen Therapieeffekte auf das Adipokin-Profil dieser Kinder untersuchte. Insgesamt leistet diese Arbeit und damit die Studie einen wissenschaftlichen Beitrag, um Bedeutung und Zusammenhang zwischen einer Gewichtsreduktion und der Veränderung des kardiometabolischen Risikoprofils sowie der Veränderung der Adipokine von Kindern und Jugendlichen darzustellen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Bedeutung von Lebensstil-Interventions-Programmen nimmt im Rahmen der weltweit steigenden Prävalenz der Kinder- und Jugendadipositas zu. Durch Lebensstil-Interventions-Programme kann bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen das kardiometabolische Risikoprofil sowie das Adipokin-Profil, welches bei Übergewicht auf eine Inflammation des Fettgewebes hinweisen kann, signifikant verbessert werden. Insgesamt kann damit das Risiko für Adipositas assoziierte Erkrankungen reduziert und die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen gesteigert werden.

Die vorliegende Studie untersuchte zunächst die Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Kindern hinsichtlich des kardiometabolischen Risikoprofils sowie hinsichtlich des Adipokin-Profils. Hierfür wurden bei 152 normalgewichtigen Kindern ($13,8 \pm 0,6$ Jahre) der JuvenTUM-Studie und 169 übergewichtigen sowie adipösen Kindern ($14,4 \pm 2,0$ Jahre) der LOGIC-Studie die Anthropometrie (BMI, BMI-SDS, Bauchumfang, WHtR) und der Blutdruck nach standardisierten Protokollen erhoben sowie Laborparameter (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Nüchtern-glucose, hsCRP, Insulin) und Adipokine (Leptin, Adiponektin, Chemerin, Omentin-1) analysiert. Anschließend wurden vier Wochen ($n = 161$) sowie ein Jahr nach Interventionsbeginn ($n = 51$) die kurz- und langfristigen Therapieeffekte eines vier- bis sechswöchigen stationären Lebensstil-Interventions-Programms auf das kardiometabolische Risikoprofil und das Adipokin-Profil von übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen untersucht.

Im Wesentlichen konnte die vorliegende Studie ein signifikant schlechteres kardiometabolisches Risikoprofil sowie ein ungünstiges Adipokin-Profil bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern aufzeigen. Insbesondere zeigte sich bei zunehmendem Übergewicht eine Verschlechterung des Adipokin-Profils.

Die gesamten anthropometrischen Parameter, das ungünstige Adipokin-Profil und einige kardiometabolische Risikofaktoren konnten vier Wochen nach Interventionsbeginn durch die stationäre Lebensstil-Intervention bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen signifikant verbessert werden. Damit könnte das vorliegende Lebensstil-Interventions-Programm kurzfristig zu einer Reduktion des Risikos für Adipositas assoziierte Komorbiditäten führen.

Langfristig zeigte das stationäre Lebensstil-Interventions-Programm signifikante Interventionseffekte auf die anthropometrischen Parameter, den systolischen Blutdruck und die antiinflammatorischen Adipokine wie Adiponektin und Omentin-1. Dabei zeigten übergewichtige und adipöse Kinder mit einer BMI-SDS-Reduktion von mindestens 0,2 ein Jahr nach Interventionsbeginn eine signifikante langfristige Verbesserung des gesamten Adipokin-Profiles auf.

Bezüglich der Lipid- und Glucoseparameter sowie bezüglich der proinflammatorischen Adipokine konnten langfristig keine Interventionseffekte erzielt werden. Ursächlich hierfür könnte eine zu geringe und langfristig nicht stabile Gewichtsreduktion sein. Eine Gemeinsamkeit fast aller Lebensstil-Interventions-Programme stellt eine fehlende Langzeitbetreuung der Kinder und Jugendlichen dar. Ein Ansatzpunkt für eine langfristige Gewichtsstabilisierung bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen wäre ein weiterführendes ambulantes Nachbetreuungsangebot, welches die vielfältigen Einflussfaktoren im familiären Umfeld auf das Ernährungs- und Bewegungsverhalten von Kindern und Jugendlichen reduziert und eine individuelle langfristige Unterstützung ermöglicht. Dies könnte zu einer langfristigen Risikoreduktion für Adipositas assoziierte Komorbiditäten führen.

Zusammenfassend können stationäre Lebensstil-Interventions-Programme kurzfristig die Mehrheit der untersuchten Parameter bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen signifikant verbessern. Langfristig zeigen stationäre Lebensstil-Interventions-Programme besonders positive Auswirkungen auf die anthropometrischen Parameter, den systolischen Blutdruck und das Adipokin-Profil. Eine ambulante Nachbetreuung könnte eine Möglichkeit sein, um weitere Risikofaktoren, speziell Parameter des Lipid- und Glucosemetabolismus, langfristig zu verbessern und die Effektivität von Lebensstil-Interventions-Programmen zu steigern. Diesbezüglich müssten jedoch weiterführende Studien folgen, welche untersuchen, ob durch ein flächendeckendes Nachbetreuungsprogramm eine langfristige Risikoreduktion für Adipositas assoziierte Komorbiditäten erreicht werden kann.

Insgesamt gilt es übergewichtige und adipöse Kinder sowie deren Familien zu einer Teilnahme an Lebensstil-Interventions-Programmen zu ermutigen und weiterhin eine Sensibilisierung für das Thema der Kinder- und Jugendadipositas in Familien und Gesellschaft zu erzielen. Schließlich sind **Kinder die Generation unserer Zukunft**.

Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA). S3 Leitlinie Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. 2009. URL: <http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Leitlinie-AGA-S3-2009.pdf>. 20.12.2017.
- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA). S2-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. 2015. URL: http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf. 20.12.2017.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382,250.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366,1059–1062.
- Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25,1782–1788.
- Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A, Amor IB, Staccini-Myx A, Huet PM, Gugenheim J. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *The American journal of gastroenterology* 2006;101,1824.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105,2893–2898.
- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56,303–307.
- Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *Bmj* 1996;312,377.
- Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394,790.
- Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4,361–368.

- Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PloS one* 2012;7,42943.
- Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138,4463–4472.
- Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Goke B, Parhofer KG, Lehrke M, Broedl UC. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes* 2010;59,2898–2903.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W. Adiposity and Cardiovascular Risk Factor Variables in Childhood Are Associated With Premature Death From Coronary Heart Disease in Adults: The Bogalusa Heart Study. *The American journal of the medical sciences* 2016;352,448–454.
- Bhatia NN, Pirpiris M, Otsuka NY. Body mass index in patients with slipped capital femoral epiphysis. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2006;26,197–199.
- Blüher S, Blüher M, Kiess W, Hinney A, Nehring I, Kries R von, Ensenaer R, Langhans W, Schriever S, Yi C. Ätiologie. In: *Adipositas*. Springer, 2013,47–119.
- Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89, 4053–4061.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity & metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148,4687–4694.
- Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, Morrison S, Carless M, Dyer TD, Cole SA, Goring HH, Moses EK, Walder K, Cawthorne MA, Blangero J, Jowett JB. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95,2476–2485.
- Bühl A. SPSS 20 Einführung in die moderne Datenanalyse. 13. Auflage. München: Pearson Deutschland GmbH, 2011,420.
- Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54,2277–2286.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2004;53,2087–2094.

- Castell JV, Gómez-lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12,1179–1186.
- Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121, 595–600.
- Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental biology and medicine* 2001;226,13–26.
- Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82,513–520.
- Ciccione M, Vettor R, Pannacciulli N, Minenna A, Bellacicco M, Rizzon P, Giorgino R, De Pergola G. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *International journal of obesity* 2001;25,805.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research* 2005;46,2347–2355.
- Cinti S. The adipose organ. In: *Adipose tissue and adipokines in health and disease*. Springer, 2007,3–19.
- Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, Sicard A, Rome S, Benis A, Zucker JD. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal* 2004;18,1657–1669.
- Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hudgins LC, Ntambi JM, Friedman JM. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297,240–243.
- Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990;44,45–60.
- Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages. *Diabetes* 2004;53,1285–1292.
- da Luz PL, Favarato D, Junior J, Lemos P, Chagas ACP. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Clinics* 2008;63,427–432.
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. 2014. URL: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf. 20.12.2017.

- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56, 1655–61.
- Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *The Journal of Immunology* 1996;156,4815–4820.
- Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino acids* 2011;41,1223–1231.
- Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vascular health and risk management* 2015;11, 55.
- Comission on Ending Childhood Obesity. Report of the Comission on Ending Childhood Obesity. 2016. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-plan-executive-summary/en/>. 08.08.2017.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet* 2005;365,1415–1428.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375, 181–183.
- Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46,313–316.
- Engeli S, Skurk T, Blüher M, Klingenspor M. Fettgewebe. In: *Adipositas*. Springer, 2013, 139–172.
- Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children. *Jama* 1990;264,2519–2523.
- Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology* 2010;151,1998–2007.
- Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Ahadi MS, Abbasi M, Rashidi A. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Archives of medical research* 2008;39,803–808.
- Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, Lauer RM, Morgenstern BZ, Portman RJ, Prineas RJ. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114,555–576.
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications* 2002;290,1084–1089.

- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2009;123,750–757.
- Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of lipid research* 2005;46,1369–1379.
- Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, Syrenicz A. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska* 2011;62,499–505.
- Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Bewick BM, Radley D, Hill AJ. Children's residential weight-loss programs can work: a prospective cohort study of short-term outcomes for overweight and obese children. *Pediatrics* 2005;116,73–77.
- Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282,28175–28188.
- Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infection and immunity* 2001;69,1747–1754.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144,47–55.
- Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, Kaznowska-Bystryk I, Solski J. Omentin-a new adipokine with many roles to play. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences* 2015;28,176–180.
- Hamnvik OP, Thakkar B, Chamberland J, Aronis K, Schneider B, Mantzoros CS. Omentin-1 levels are reduced by pharmacologic doses of leptin, but remain unaffected by energy deprivation and display no day-night variation. *Int J Obes (Lond)* 2015;39,260–264.
- Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996;98, 201–203.
- Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovascular research* 2003;58,186–195.
- Hoffmeister U, Bullinger M, van Egmond-Fröhlich A, Goldapp C, Mann R, Ravens-Sieberer U, Reinehr T, Westenhöfer J, Wille N, Holl R. Übergewicht und Adipositas in Kindheit und Jugend. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 2011;54, 128–135.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry* 1996;271,10697–10703.
- International Diabetes Federation. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006. URL: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>. 12.01.2018.

- Inchley J, Currie D, Jewell J, Breda J, Barnekow V. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2017- Observation from the Health Behaviour in school-aged Children (HBSC)- WHO collaborative cross-national study. 2017.
- Indulekha K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clinical biochemistry* 2011;44,281–287.
- Iwasaki Y, Nishiyama M, Taguchi T, Asai M, Yoshida M, Kambayashi M, Terada Y, Hashimoto K. Insulin exhibits short-term anti-inflammatory but long-term proinflammatory effects in vitro. *Molecular and cellular endocrinology* 2009;298,25–32.
- Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber E, Klinger MHF, Fricke L, Steinhoff J. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *European journal of immunology* 2003;33,152–161.
- Klemm DJ, Leitner JW, Watson P, Nesterova A, Reusch JEB, Goalstone ML, Draznin B. Insulin-induced Adipocyte Differentiation Activation of creb rescues Adipogenesis from the arrest caused by Inhibition of Prenylation. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276, 28430–28435.
- Klok M, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews* 2007;8,21–34.
- Knittle J, Timmers K, Ginsberg-Fellner F, Brown R, Katz D. The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *Journal of Clinical Investigation* 1979;63,239.
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19,525–546.
- Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Nakahara T, Hara M, Chan L. Extraparaneatic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101,2458–2463.
- Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochemical and biophysical research communications* 1998;251,759–762.
- Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *Journal of Clinical Investigation* 2001;108,1533.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149,807–818.

- Kromeyer-Hauschild K, Neuhauser H, Schaffrath Rosario A, Schienkiewitz A. Abdominal obesity in German adolescents defined by waist-to-height ratio and its association to elevated blood pressure: the KiGGS study. *Obes Facts* 2013;6,165–175.
- Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109,2046–2049.
- Kurth BM, Rosario AS. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 2007;50,736–743.
- Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine* 1986;164,321–326.
- Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004;50,1762–1768.
- Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99,414.
- Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, Adams V, Kiess W, Erbs S, Korner A. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97,556–564.
- Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of endocrinology* 2005;186,457–465.
- Larsson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81,4428–4432.
- Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, Ouchi N. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circulation Journal* 2017;81,920–928.
- Lauer RM, Mahoney LT, Clarke WR, Witt J. Childhood predictors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatric clinics of North America* 1993;40,23–40.
- Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001;11,65–73.
- Li Z, Wang P, Miao C. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 2011;38,888–896.

- Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000;288,2379–2381.
- Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Negrel R, Ailhaud G, Friedman JM. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995;92,6957–6960.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Systolic blood pressure: an underestimated cardiovascular risk factor. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension* 2002;20,21–27.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry* 2001;47,426–430.
- Meyer U, Schindler C, Zahner L, Ernst D, Hebestreit H, van Mechelen W, Rocca HP, Probst-Hensch N, Puder JJ, Kriemler S. Long-term effect of a school-based physical activity program (KISS) on fitness and adiposity in children: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9,87929.
- Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, Rosato FE, Goldstein BJ. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87,5662–5667.
- Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics* 2003;111,851–859.
- Nabata A, Kuroki M, Ueba H, Hashimoto S, Umemoto T, Wada H, Yasu T, Saito M, Momomura SI, Kawakami M. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2008;196,129–135.
- Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosh C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997;109,91–95.
- Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90,528–533.
- Nascimento H, Costa E, Rocha-Pereira P, Rego C, Mansilha HF, Quintanilha A, Santos-Silva A, Belo L. Cardiovascular risk factors in portuguese obese children and adolescents: impact of small reductions in body mass index imposed by lifestyle modifications. *The open biochemistry journal* 2012;6,43.

- Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, Kelly PA, Kopchick JJ, Ormandy CJ, Ling C. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications* 2005;331,1120–1126.
- Noorjamal NA, Omar E, Kaur M, Mahmood MS, Hasmi AH, Nawawi HM. C-reactive protein is highly expressed in visceral adipose tissue of obese but not lean subjects: A post mortem study. *Atherosclerosis* 2017;263,122.
- Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;227,216–221.
- Ostlund Jr R, Yang J, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1996;81,3909–3913.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100, 2473–6.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107,671–674.
- Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang YS, Cho SY, Kim HS. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Experimental and molecular medicine* 2001;33,95.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102,2165–2168.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon R. O. 3, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith S. C. J, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. 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;107,499–511.
- Pilcova R, Sulcova J, Hill M, Blaha P, Lisa L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction, and androgens. *Physiological research* 2003;52,53–60.
- Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine* 2014;5, 927.

- Rank M, Siegrist M, Wilks DC, Haller B, Wolfarth B, Langhof H, Halle M. Long-term effects of an inpatient weight-loss program in obese children and the role of genetic predisposition-rationale and design of the LOGIC-trial. *BMC Pediatr* 2012;12,30.
- Rank M, Wilks DC, Foley L, Jiang Y, Langhof H, Siegrist M, Halle M. Health-related quality of life and physical activity in children and adolescents 2 Years after an inpatient weight-loss program. *J Pediatr* 2014;165,732–737.
- Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, Feather D, Abramov R, Wu IH, Chen K, Yamamoto-Hiraoka J, Goldenbogen J, Sotiropoulos KB. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice. *Cell metabolism* 2010;11,379–389.
- Rehfeld JF, Stadil F. The effect of gastrin on basal-and glucose-stimulated insulin secretion in man. *Journal of Clinical Investigation* 1973;52,1415.
- Reinehr T, Kersting M, Alexy U, Andler W. Long-Term Follow-Up of Overweight Children: After Training, After a Single Consultation Session, and Without Treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003;37,72–74.
- Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Archives of disease in childhood* 2004;89,419–422.
- Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL, Andler W. High-sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism* 2005;54,1155–1161.
- Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *The American journal of clinical nutrition* 2006;84,490–496.
- Reinehr T, Widhalm K, Wiegand S, Wabitsch M, Holl RW. Two-year Follow-up in 21,784 Overweight Children and Adolescents With Lifestyle Intervention. *Obesity* 2009a;17,1196–1199.
- Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis* 2009b;207,174–180.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine* 2000;342,836–843.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996;81,3424–3427.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362, 801.

- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation journal* 2004;68,975–981.
- Sahu A. Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology* 1998;139,795–798.
- Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression* 2005;1732,96–102.
- Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C, Aslanidis C, Dietmaier W, Bala M, Guralnik V, Karrasch T, Wurm S. Fettgewebisdysfunktion. In: *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Springer, 2013,175–180.
- Scheer F, Chan J, Fargnoli J, Chamberland J, Arampatzi K, Shea S, Blackburn GL, Mantzoros CS. Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions. *Diabetologia* 2010;53,2401–2405.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry* 1995;270, 26746–26749.
- Schipper HS, Nuboer R, Prop S, Ham HJ van den, Boer FK de, Kesmir C, Mombers IM, Bekkum KA van, Woudstra J, Kieft JH, Hofer IE, Jager W de, Prakken B, Summeren M van, Kalkhoven E. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. *Diabetologia* 2012;55,2800–2810.
- Schulpis KH, Papassotiriou I, Tsakiris S, Vounatsou M, Chrousos GP. Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. *Metabolism* 2005;54,1350–1355.
- Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM. Ethnic disparities of the metabolic syndrome in population-based samples of German and Iranian adolescents. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2010;8,189–192.
- Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte Jr D. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine reviews* 1992;13,387–414.
- Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, Arner P, Eckel J. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58,2731–2740.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dalla-piccola B, Manco M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica* 2016;53,251–260.

- Siegrist M, Hanssen H, Lammel C, Haller B, Halle M. A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and related early cardiovascular disease (JuvenTUM 3). *BMC Public Health* 2011;11,258.
- Siegrist M, Rank M, Wolfarth B, Langhof H, Haller B, Koenig W, Halle M. Leptin, adiponectin, and short-term and long-term weight loss after a lifestyle intervention in obese children. *Nutrition* 2013;29,851–857.
- Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1996;97,1344.
- Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine* 2015;373,1307–1317.
- Skuja I, Stukena I, Lejniaks A. Chemerin Relationship with Glucose and Lipid Metabolism in Clinically Asymptomatic Patients. *Fam Med Med Sci Res* 2015;5,2.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92,1023–1033.
- Sothorn MS, Despinasse B, Brown R, Suskind RM, Udall Jr JN, Blecker U. Lipid profiles of obese children and adolescents before and after significant weight loss: differences according to sex. *Southern medical journal* 2000;93,278–282.
- Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population—a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152,217–221.
- Stern J, Hollander N, Batchelor B, Cohn C, Hirsch J. Adipose-cell size and immunoreactive insulin levels in obese and normal-weight adults. *The Lancet* 1972;300,948–951.
- Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *New England Journal of Medicine* 1986;314,193–198.
- Sukhonthachit P, Aekplakorn W, Hudthagosol C, Sirikulchayanonta C. The association between obesity and blood pressure in Thai public school children. *BMC Public Health* 2014;14,729.
- Swallen KC, Reither EN, Haas SA, Meier AM. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics* 2005;115,340–347.
- Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Kitazawa R, Fujimoto W, Takahashi K, Zolotaryov FN. Chemerin regulates β -cell function in mice. *Scientific reports* 2011;1,123.
- Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2008;57,801–808.

- Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D, Lewandowski KC, O'Hare JP, Lehnert H, Randeve HS. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 2009;58,1971–1977.
- Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010;59, 3023–3031.
- Tanner JM. *Growth at Adolescence*. second edition. Oxford: Blackwell, 1962.
- Tawfeek HM, Maghrapy HM, Elsaid FM, Eliazeed HA. Relationship between omentin-1 and carotid intima thickness in type 2 diabetes mellitus. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 2014;26,68.
- Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine* 1930;52,561–571.
- Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *Febs Letters* 1995;368, 488–490.
- Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, Seya T. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276,23456–23463.
- Urbanova M, Dostalova I, Trachta P, Drapalova J, Kavalkova P, Haluzikova D, Matoulek M, Lacinova Z, Mraz M, Kasalicky M, Haluzik M. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiol Res* 2014;63,207–218.
- Vainas T, Lubbers T, Stassen FR, Herngreen SB, Dieijen-Visser MP van, Bruggeman CA, Kitslaar PJ, Schurink GWH. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation* 2003;107, 1103–1105.
- Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47,913–917.
- Van Harmelen V, Skurk T, Röhrig K, Lee Y, Halbleib M, Aprath-Husmann I, Hauner H. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *International journal of obesity* 2003;27,889.
- Vos RC, Wit JM, Pijl H, Houdijk EC. Long-term effect of lifestyle intervention on adiposity, metabolic parameters, inflammation and physical fitness in obese children: a randomized controlled trial. *Nutrition and diabetes* 2011;1,9.
- Wabitsch M, Kiess W, Neef M, Reinehr T. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. In: *Adipositas*. Springer, 2013,367–388.

- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Pediatric Obesity* 2006;1,11–25.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of clinical investigation* 2003;112,1796.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England journal of medicine* 2004;350,2362–2374.
- World Health Organization. Obesity and overweight. 2017a. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 13.11.2017.
- World Health Organization. Facts and figures on childhood obesity. 2017b. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>. 20.12.2017.
- Wiegand S, Keller KM, Lob-Corzilius T, Pott W, Reinehr T, Robl M, Stachow R, Tuschy S, Weidanz I, Widhalm K, Zwaan M de, Holl RW. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients. *Horm Res Paediatr* 2014;82,380–387.
- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews* 2005;26,19.
- Wilson PW, Kauppila LI, O'donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, Cupples LA. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103,1529–1534.
- Wirth A, Hauner H, Roden M, Parhofer K, May M, Jordan J, Schulz R, Schneider K, Grote V, Teucher B. Komorbiditäten. In: *Adipositas*. Springer, 2013a,173–257.
- Wirth A, Holle R, Teuner C. Epidemiologie. In: *Adipositas*. Springer, 2013b,25–46.
- Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brezillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003;198,977–985.
- Xie H, Xie PL, Luo XH, Wu XP, Zhou HD, Tang SY, Liao EY. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice. *Osteoporosis International* 2012;23,1425–1436.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112,1821–1830.
- Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJ. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280,18073–18080.
- Xu H, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Fang H, Li T, Guo H, Li Y, Xu G. Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. *BMC public health* 2012;12, 13.

- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine* 2001;7,941.
- Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature medicine* 2007;13,332.
- Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393,668–672.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* 2006;290,1253–1261.
- Yang J, Eliasson B, Smith U, Cushman SW, Sherman AS. The size of large adipose cells is a predictor of insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Obesity* 2012;20,932–938.
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain research* 2000;887,80–89.
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *The American journal of pathology* 2001;158,1039–1051.
- Yin J, Hou P, Wu Z, Nie Y. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2015;21,118.
- Yin C, Chu H, Li H, Xiao Y. Plasma Sfrp5 and adiponectin levels in relation to blood pressure among obese children. *Journal of human hypertension* 2016;advance online publication.
- Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi KM, Choi DS. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2011;10,103.
- Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280,34661–34666.
- Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman AP, Strasburger CJ, Ross RJ. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *The Journal of Immunology* 2001;167,4593–4599.
- Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- α . *The Journal of Immunology* 2004;172, 1809–1814.

- Zehsaz F, Farhangi N, Ghahramani M. The response of circulating omentin-1 concentration to 16-week exercise training in male children with obesity. *The Physician and sportsmedicine* 2016;44,355–361.
- Zehsaz F, Farhangi N, Ghahramani M. Exercise training lowers serum chemerin concentration in obese children. *Science and Sports* 2017;32,39–45.
- 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;372,425–432.
- Zhang M, Tan X, Yin C, Wang L, Tie Y, Xiao Y. Serum levels of omentin-1 are increased after weight loss and are particularly associated with increases in obese children with metabolic syndrome. *Acta Paediatrica* 2017.
- Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102,869.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105, 804–809.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8,299–306.

Tabellenverzeichnis

2.1	Ursachen von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	9
2.2	Definition für das Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter (IDF)	12
4.1	Einteilung des Pubertätsstatus in Kategorien	39
4.2	BMI-Kategorien für Kinder und Jugendliche [AGA 2015]	40
4.3	BMI-Kategorien für Erwachsene [DAG 2014]	40
4.4	Definition des kurz- und langfristigen Therapieerfolgs	41
4.5	Grenzwerte für kardiometabolische Risikofaktoren gemäß der Arbeitsgemein- schaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen sowie gemäß Zimmet [Zimmet 2007]	43
4.6	Anzahl der hsCRP-Werte unterhalb der Detektionsschwelle	44
4.7	Grenzwerte für hsCRP	44
5.1	Vergleich der Ausgangsparameter von Mädchen und Jungen	48
5.2	Vergleich der Ausgangsparameter von Kindern vor, in oder nach der Pubertät	49
5.3	Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe	50
5.4	Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn	51
5.5	Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn	52
5.6	Vergleich von Adipokinen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Inter- ventionsbeginn	54
5.7	Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten zwischen Visit 1 und Visit 2	55
5.8	Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Visit 1 und Visit 2	56
5.9	Vergleich von Adipokinen zwischen Visit 1 und Visit 2	58
5.10	Kurzfristiger Therapieerfolg; Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg	60
5.11	Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Anthropometrie und der Blut- druckwerte zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg	61
5.12	Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der kardiometabolischen Risiko- faktoren zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg	62
5.13	Kurzfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Adipokine zwischen Kindern mit und ohne kurzfristigem Therapieerfolg	63

5.14 Vergleich von anthropometrischen Parametern und Blutdruckwerten vor Interventionsbeginn und ein Jahr nach Interventionsbeginn	65
5.15 Vergleich von kardiometabolischen Risikofaktoren vor und ein Jahr nach Interventionsbeginn	67
5.16 Vergleich von Adipokinen vor und ein Jahr nach Interventionsbeginn	71
5.17 Vergleich der Ausgangsparameter zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg	73
5.18 Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Anthropometrie und der Blutdruckwerte zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg	74
5.19 Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der kardiometabolischen Risikofaktoren zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg	75
5.20 Langfristige Interventionseffekte; Unterschiede der Adipokine zwischen Kindern mit und ohne langfristigem Therapieerfolg	76
5.21 Zusammenhang zwischen Adipokinen und anthropometrischen Parametern sowie Blutdruckwerten vor Interventionsbeginn	79
5.22 Zusammenhang zwischen Adipokinen und kardiometabolischen Risikofaktoren vor Interventionsbeginn	81
5.23 Zusammenhang der Adipokine vor Interventionsbeginn	83
5.24 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts vier Wochen nach Interventionsbeginn	85
5.25 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte vier Wochen nach Interventionsbeginn	87
5.26 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen und den Differenzen der kardiometabolischen Parameter vier Wochen nach Interventionsbeginn	88
5.27 Zusammenhang der Adipokin-Differenzen vier Wochen nach Interventionsbeginn	89
5.28 Zusammenhang zwischen den Ausgangsparametern in der Interventionsgruppe und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts ein Jahr nach Interventionsbeginn	91
5.29 Zusammenhang zwischen den Ausgangsparametern in der Kontrollgruppe und den Differenzen der Adipokine sowie des BMI-Werts ein Jahr nach Interventionsbeginn	92
5.30 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der Interventionsgruppe und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte ein Jahr nach Interventionsbeginn	94
5.31 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der Kontrollgruppe und den Differenzen der anthropometrischen Parameter sowie der Blutdruckwerte ein Jahr nach Interventionsbeginn	95

5.32 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der Interventionsgruppe und den Differenzen der kardiometabolischen Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn	96
5.33 Zusammenhang zwischen den Adipokin-Differenzen in der Kontrollgruppe und den Differenzen der kardiometabolischen Risikofaktoren ein Jahr nach Interventionsbeginn	97
5.34 Zusammenhang der Adipokin-Differenzen in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	98
5.35 Zusammenhang der Adipokin-Differenzen in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	99
5.36 Partielle Korrelation der Adipokine mit der BMI-Entwicklung ein Jahr nach Interventionsbeginn	100
5.37 Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	102
5.38 Einfluss von Leptin auf die BMI-Entwicklung in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	103
5.39 Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	104
5.40 Einfluss von Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	105
5.41 Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	106
5.42 Einfluss von Omentin-1 auf die BMI-Entwicklung in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	107
5.43 Einfluss von Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der Interventionsgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	108
5.44 Einfluss von Leptin, Omentin-1 und Chemerin auf die BMI-Entwicklung in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Interventionsbeginn	109

Abbildungsverzeichnis

3.1 Übersicht über die übergeordneten Fragestellungen dieser Arbeit	30
4.1 Auswahl der Kinder der Interventionsgruppe	35
4.2 Auswahl der Kinder der Kontrollgruppe	38
5.1 Kinder mit erhöhten WHtR- und Blutdruckwerten bei Visit 1	51
5.2 Kinder mit erhöhtem kardiometabolischem Risikoprofil bei Visit 1	53
5.3 Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils bei Kindern aus der Interventionsgruppe zwischen Visit 1 und Visit 2	57
5.4 Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils bei Kindern aus der Interventionsgruppe zwischen Visit 1 und Visit 4	68
5.5 Vergleich des anthropometrischen und kardiometabolischen Risikoprofils bei Kindern aus der Kontrollgruppe zwischen Visit 1 und Visit 4	69

Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Martin Halle als Lehrstuhlinhaber für die Anstellung als Doktorandin, die freie Überlassung des Themas sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. phil. Monika Siegrist für die große Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Dissertation bedanken. Die konstruktiven Gespräche haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und einen besonderen Einblick in die Forschung ermöglicht.

Ein weiterer Dank gilt Frau Barbara Geilhof für die Einarbeitung in die Studie und Herrn Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die Ratschläge und Anmerkungen zur statistischen Auswertung meiner Dissertation. Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der LOGIC- und JuvenTUM-Studie, insbesondere Herrn Nicolas Vogg möchte ich für die Planung, Organisation und Erhebung der Messdaten recht herzlich danken.

Ein persönlicher Dank geht an meine Kommilitoninnen Kathrin, Stefanie, Maria und Ann-Sophie, die durch regen Austausch meine Promotion vorangetrieben haben sowie meiner Familie, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich dabei in jeglicher Hinsicht unterstützt hat.

Insbesondere möchte ich meiner Schwester Corinna Dierberger für das Korrekturlesen der Arbeit und meinem Mann Lukas Braun, für die Einarbeitung in das Textsatzsystem LaTeX, für die Anregungen und Ratschläge, vor allem aber für die beständige Motivation und Unterstützung von Herzen danken.

Zuletzt gilt mein Dank allen Kindern und Jugendlichen, die den Mut hatten an einem Lebensstil-Interventions-Programm teilzunehmen und damit diese Studie ermöglicht haben.

Leistung an der Gesamtstudie

Die Rekrutierung der LOGIC-Studie begann bereits im Jahr 2006 und endete im Jahr 2013. Die eigene Mitarbeit an der Studie begann im April 2014 und gliederte sich grundlegend in zwei Aufgabenbereiche. Zum einen wurde über ein Jahr intensiv bei der Datenerhebung im Rahmen der Nachuntersuchungen im Follow-up ein, zwei und fünf Jahre nach Beginn des Lebensstil-Interventions-Programms in der Klinik Schönsicht in Berchtesgaden mitgewirkt. Zum anderen wurde mit den bisher erhobenen Daten vor Interventionsbeginn, vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn eine Datenbank aufgebaut.

Anfangs erfolgte die Datenerhebung vor Ort in der Klinik Schönsicht in Berchtesgaden für die noch fehlenden Daten von Teilnehmern ein Jahr nach Interventionsbeginn. Hierbei wurden neben dem Tanner-Stadium, der Blutdruck sowie anthropometrische und laborchemische Parameter erhoben. Zudem wurde den Teilnehmern ein Fragebogen zur körperlichen Aktivität, zur Ernährung und zum Wohlbefinden (KINDL) ausgehändigt. Die Datenerhebung im Follow-up zwei und fünf Jahre nach Interventionsbeginn erfolgte durch eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Teilnehmern vor der jeweiligen Nachuntersuchung. Den Teilnehmern wurde postalisch der Fragebogen und den Haus- und Kinderärzten das standardisierte Untersuchungsformular zugesandt. Anschließend wurden die Fragebögen sowie die Untersuchungsformulare ausgewertet und in die LOGIC Datenbank aufgenommen. Zusätzlich wurden administrative Aufgaben im Rahmen der Datenerfassung durchgeführt.

Neben der groß angelegten Datenerhebung wurde eine neue Datenbank mit der Software IBM SPSS Statistics aufgebaut. Diese Datenbank sollte die LOGIC- und JuvenTUM-Studie vereinigen und die anthropometrischen sowie laborchemischen Parameter vor, vier Wochen und ein Jahr nach Interventionsbeginn enthalten. Hierfür wurden die Kinder beider Studien zunächst nach bestimmten Kriterien ausgewählt (Kapitel 4.1.1; 4.1.2). Da die Datenbank auch als Grundlage für weitere Arbeiten dienen sollte, wurde ein ausführlicher Leitfaden zum Aufbau der Datenbank erstellt. Anschließend erfolgte zur Überprüfung der aufgestellten Hypothesen eine eigenständige statistische Auswertung. Die Ergebnisse der Auswertung wurden in der vorliegenden Arbeit dargestellt.

Im Rahmen der LOGIC-Studie erfolgten neben dieser Dissertation noch weitere wissenschaftliche Arbeiten. Die nachfolgende Tabelle soll abschließend einen kurzen Überblick über diese Arbeiten geben.

Weitere Arbeiten im Rahmen der LOGIC-Studie: *= laufende Promotion.

Titel der Arbeit	Art der Arbeit	Verfasser der Arbeit
Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter	Sportwissenschaftliche Habilitation	Dr. phil. Monika Siegrist
Kurz- und mittelfristige Auswirkungen einer stationären Lebensstilintervention unter besonderer Berücksichtigung von körperlicher Aktivität und Lebensqualität	Sportwissenschaftliche Promotion	Melanie Rank
Kurz- und mittelfristige Effekte einer stationären Adipositas-therapie auf die retinale Mikrozirkulation (Subgruppe) (mmHg)	Sportwissenschaftliche Promotion	Nicolas Vogg *
Einfluss von genetischer Prädisposition auf den Therapieerfolg (Kandidaten-Gen-Ansatz: Polymorphismen im TNF- α G-308-A-, LEPR-GLN223-Arg- und APM1 T45-G-Locus)	Medizinische Promotion	Nathalie Göhl
Einfluss von genetischer Prädisposition auf den Therapieerfolg (Kandidaten-Gen-Ansatz: Polymorphismen im UCP2- und FTO-Locus)	Medizinische Promotion	Moritz Mayr
Einfluss des Geburtsgewichts auf den Adipositasgrad und die damit verbundenen Komorbiditäten	Medizinische Promotion	Verena Riedner

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Landsberg am Lech, im Juli 2019