

**Universität Ulm**

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K-M. Debatin**

**Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie**

**Leiter: Prof. Dr. med. Martin Wabitsch**

**Leptin- und Adiponektingehalt im Nabelschnurblut und die  
Auswirkungen auf die Körperfettmasse sowie die  
Körperfettverteilung der Kinder**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Ina Karen Alberts (geb. Boruschek)

geboren in Heidenheim an der Brenz

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Wabitsch

2.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Tag der Promotion: 13.01.2017

*Meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
2. Material und Methoden .....	4
2.1 Studiendesign .....	4
2.2 Ethikkommission .....	5
2.3 Datenerhebung .....	5
2.4 Datenberechnungen .....	13
2.5 Statistische Analyse .....	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Deskriptive Beschreibung der Kohorte.....	16
3.2 Korrelationen .....	21
3.3 Assoziationen.....	27
4. Diskussion .....	34
4.1 Deskriptive Daten .....	34
4.2 Assoziationen zu Adiponektin .....	43
4.3 Assoziationen zu Leptin.....	49
4.4 Biologische Plausibilität .....	57
4.5 Stärken und Schwächen .....	77
5. Zusammenfassung .....	78
6. Literaturverzeichnis .....	80
Danksagung .....	93
Lebenslauf .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

ACRP30	adipocyte complement-related protein of 30 kDA
AGA	appropriate for gestational age
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
ApM1	adipose most abundant gene transcript 1
$\beta$	linearer Regressionskoeffizient
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
DM 1/2	Diabetes mellitus Typ 1/2
ECOG	European Childhood Obesity Group
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
FGR	fetal growth restriction (fetale Wachstumsrestriktion)
GBP 28	gelatin binding protein of 28 kDa
HFD	Hautfaltendicke
HMW	high-molecular weight
ID	Identifikation
IOTF	International Obesity Task Force
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents
KOPS	Kiel Obesity Prevention Study
LepR	Leptinrezeptor

LGA	large for gestational age
LMW	low-molecular weight
MMW	middle-molecular weight
n	Anzahl
ob	obese
OBR	Obese Receptor
p	Signifikanzkoeffizient
PEP	Prevention Education Program
PPAR $\alpha$	Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor $\alpha$
P 38 MAPK	P 38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase
r	Korrelationskoeffizient
REF	Referenzgruppe
SGA	small for gestational age
UBCS	Ulm Birth Cohort Study
URMEL-ICE	Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle in Children
WHO	World Health Organization
WHtR	Waist-to-Height-Ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Das Thema Übergewicht und Adipositas bei Kindern sowie seine Folgen stellt eine immer größer werdende Herausforderung dar. In den letzten Jahren hat die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zugenommen. Groß angelegte Studien zu diesem Thema zeigen, dass in Deutschland zwischen 12 % und 17 % der Kinder und Jugendlichen von Übergewicht betroffen sind (Rosario et al., 2010; Danielzik et al., 2005; Nagel et al., 2009).

Neben Umwelt- und Ernährungsfaktoren, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Übergewicht und Adipositas stehen, gibt es Hinweise auf Zusammenhänge mit intrauterinen Faktoren, die bereits in der Perinatalzeit das Risiko für Übergewicht im Kindesalter erhöhen können (Alexe et al., 2006; Briana et Malamitsi-Puchner et al., 2009). Die von Adipozyten sekretierten Hormone Adiponektin und Leptin scheinen eine wichtige Rolle u. a. in der Energiehomöostase und in der Insulinsensitivität zu spielen (Leininger et al., 2009; Farooqi et al., 2009; Berg et al., 2001; Fruebis et al., 2001). Ihre Rolle in der Fetal- und Neonatalzeit in Bezug auf das fetale bzw. neonatale Wachstum ist jedoch noch weitgehend unbekannt.

Adiponektin wird fast ausschließlich im weißen Fettgewebe gebildet (Matsuzawa et al., 1999). Übergewichtige Kinder und Erwachsene weisen niedrigere Adiponektinkonzentrationen als Normalgewichtige auf (Arita et al., 1999; Rigamonti et al., 2013). Eine Gewichtsreduktion führt zu einem signifikanten Anstieg der Adiponektinkonzentration (Reinehr et al., 2004; Gajewska et al., 2011). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Variationen im Adiponektin das genetische Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) und andere Komponenten des metabolischen Syndroms modulieren (Vasseur et al., 2006; Yang et al., 2007). Darüber hinaus wird angenommen, dass Adiponektin antiinflammatorische und antithrombotische Eigenschaften besitzt (Gustafsson et al., 2013; Han et al., 2009). Die Beobachtungen, dass Adiponektin in einer Vielzahl fetaler Gewebe produziert wird und Neugeborene signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen als Erwachsene aufweisen, lassen vermuten, dass Adiponektin eine zentrale Rolle bei der Regulation des fetalen Wachstums spielt (Corbetta et al., 2005; Mantzoros et al., 2004; Sivan et al., 2003).

Leptin, ein weiteres Fettgewebshormon, ist an der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase des Körpers beteiligt, indem es Appetit, Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch aufeinander abstimmt (Leinninger et al., 2009; Farooqi et al., 2009). Bereits im Jahre 1995 konnte bei Mäusen, die aufgrund einer Mutation im Leptingen unter einer Leptindefizienz litten, eine gewichtsreduzierende Wirkung des Leptins beobachtet werden (Halaas et al., 1995). Neben der Regulation der Energiehomöostase wurden für Leptin noch weitere Funktionen aufgedeckt. Es ist anzunehmen, dass Leptin neben antidiabetischen Effekten einen Einfluss u. a. auf die Immunfunktion und auf den Knochenmetabolismus hat (Wang et al., 2010; Sun et al., 2013; Gordaledze et al., 2002). Es wird vermutet, dass Leptin bereits pränatal wichtige biologische Funktionen hat (Hoggard et al., 1997; Alexe et al., 2006). Beispielsweise lassen das frühe Erscheinen von Leptin während der fetalen Entwicklung und die Entdeckung der Placenta als Ort der Leptinproduktion vermuten, dass Leptin eine wichtige Rolle beim fetalen Wachstum spielt (Atanossova et al., 2000; Henson et al., 1998).

Es liegen Studien vor, die sowohl einen positiven als auch einen negativen Zusammenhang zwischen der Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern bei Kindern in verschiedenen Altersgruppen zeigen. Somit ist die aktuelle Studienlage nicht eindeutig (Mantzoros et al., 2009; Inami et al., 2007; Boeke et al., 2013; Valuniene et al., 2009).



## 1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut sowie im Serum der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung mit der Gewichtsentwicklung der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie mit der Körperfettmasse und der Körperfettverteilung der Kinder im Alter von 8 Jahren assoziiert ist. Die Fragestellung soll anhand von Daten aus der Ulmer Geburtskohortenstudie (Ulm Birth Cohort Study=UBCS) untersucht werden.

Adiponektin fördert die Glucoseaufnahme in die Zellen sowie die Fettsäureoxidation und erhöht die Insulinsensitivität. In Studien konnte gezeigt werden, dass ein Adiponektinmangel mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Adipositas, eines Diabetes mellitus und anderen Komponenten des Metabolischen Syndroms assoziiert ist (Rigamonti et al., 2013; Marques-Vidal et al., 2012; Klünder-Klünder et al., 2013).

Basierend auf diesen Beobachtungen wird die Hypothese aufgestellt, dass die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut negativ assoziiert ist mit der Gewichtsentwicklung der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren sowie mit den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren.

Die Aktivierung bestimmter Leptinrezeptoren im Hypothalamus führt über verschiedene Signaltransduktionswege zu einer Appetithemmung (Elias et al., 1999). Außerdem stimuliert Leptin durch Aktivierung der Gluconeogenese und Hemmung der Glycogenolyse den Glucosemetabolismus in der Leber und weist somit antidiabetische Effekte auf (Rossetti et al., 1997). In Studien konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, die bei der Geburt vergleichsweise niedrige Leptinkonzentrationen aufweisen, später häufig zu zentralen Fettverteilungsmustern neigen (Valuniene et al., 2009).

Ausgehend von diesen Beobachtungen wird die Hypothese aufgestellt, dass die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut negativ assoziiert ist mit der Gewichtsentwicklung der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren sowie mit den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Ulmer Kinderstudie (Ulm Birth Cohort Study= UBCS; Bezeichnung bis zum 8-Jahres-Follow-up: Ulmer Säuglingsstudie) ist eine prospektive Geburtskohortenstudie, die im Oktober 2000 von Prof. Dr. med. H. Brenner (derzeit in der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung des Deutschen Krebsforschungszentrums tätig) gestartet wurde. In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder, die als gesunde Säuglinge im Erhebungszeitraum 22. 11. 2000 bis 09. 11. 2001 in der Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm entbunden wurden sowie deren Eltern. Ausschlusskriterien waren eine nicht vollendete 32. Schwangerschaftswoche, ein Geburtsgewicht, das weniger als 2500 g betrug sowie die medizinische Notwendigkeit einer Verlegung des Neugeborenen in die Kinderklinik. Alle Mütter wurden während ihres Klinikaufenthalts nach umfassender schriftlicher und mündlicher Aufklärung durch einen Arzt der Abteilung nach einer freiwilligen Teilnahme an der Studie gefragt. Im genannten Rekrutierungszeitraum wurden 2137 Kinder in der Universitätsklinik zur Welt gebracht, von denen 1593 Kinder die Einschlusskriterien erfüllten. Insgesamt wurden 1066 Mütter mit ihren neugeborenen Kindern in die Studie eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie erfolgte eine Basisuntersuchung (=Baseline-Untersuchung) sowie wiederholte Nacherhebungen (6-Wochen-, 6-Monats-, 1-, 2-, 3-, 4-, 6- und 8-Jahres-Follow-ups) bei den Teilnehmern. Eine Übersicht über Parameter, die in den einzelnen Follow-ups erhoben wurden ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Inhalte der Follow-ups der Ulmer Kinderstudie

Baseline	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	6 Jahre	8 Jahre
Elternfragebogen Daten aus dem Mutterpass	Telefoninterview (Mutter) Muttermilchprobe	Telefoninterview (Mutter) Muttermilchprobe	Elternfragebogen Kinderarztfragebogen	Elternfragebogen Kinderarztfragebogen	Elternfragebogen Kinderarztfragebogen	Elternfragebogen Kinderarztfragebogen	Elternfragebogen Information Schuleingangsuntersuchung	Elternfragebogen Kinderarztfragebogen
Serumblutprobe (Mutter)			Stuhlprobe (Kind)	Stuhlprobe (Kind)	Stuhlprobe (Kind)	Stuhlprobe (Kind, Eltern, Geschwister)	Speichelprobe (Kind)	Anthropometrische und klinische Untersuchung (Kind, Eltern)
Stuhlprobe (Kind, Eltern)							Urinprobe (Kind)	Serum- und Plasma-Blutprobe (Kind und Eltern)
Speichelprobe (Eltern)								Urinprobe (Kind)
13C-Atemtest (Mutter)								Psychologische Untersuchung (Kind)
Nabelschnurblutprobe								

Die UBCS ist eine Familienstudie, die Daten von Kindern und deren Eltern erhebt und analysiert. Das primäre Ziel der Ulmer Säuglingsstudie war es, Erkenntnisse zur Bedeutung und Übertragung des Magenkeims *Helicobacter pylori* innerhalb der Familie zu gewinnen. Im Rahmen des 8-Jahres-Follow-ups erfolgte die Umbenennung der Ulmer Säuglingsstudie in Ulmer Kinderstudie. Ziel des 8-Jahres-Follow-ups war es Faktoren zu identifizieren, die für die gesundheitliche Entwicklung von Kindern von Bedeutung sind.

## **2.2 Ethikkommission**

Das Studiendesign wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Ulm und Heidelberg sowie den Landesärztekammern von Baden-Württemberg und Bayern geprüft und genehmigt.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Interne Identifikationsnummern**

Bei der Basisuntersuchung wurde allen Studienteilnehmern eine 4-stellige Identifikationsnummer (ID) zugeteilt (pro Familie eine ID). Um die verschiedenen Familienmitglieder voneinander unterscheiden zu können wurde, basierend auf der 4-stelligen ID, zusätzlich eine 5-stellige ID erzeugt. Dabei war die 5. Ziffer der ID bei den Studienkindern eine 0, bei den Müttern eine 2 und bei den Vätern eine 1. Bei Zwillingspaaren endeten die ID des erstgeborenen Zwillings mit einer 8 und die des zweitgeborenen Zwillings mit einer 9.

### **2.3.2 Einverständniserklärungen**

#### Baseline-Untersuchung

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung erfolgte ca. einen Tag nach der Geburt die mündliche Aufklärung der Mütter über die Inhalte und Ziele der Studie durch eine Studienassistentin. Es erfolgte die Einholung der schriftlichen Einwilligung der Mütter zur freiwilligen Teilnahme an der Studie und zur Befreiung der die Probanden betreuenden Ärzte von ihrer Schweigepflicht für die Weitergabe notwendiger, anonymisierter Daten an

das Studienpersonal. Die Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen werden kann.

Für folgende Bioproben wurden Übereignungsverträge eingeholt:

- Nabelschnurprobe bei Geburt
- Serumblutprobe der Mutter
- Stuhlproben von Eltern und Kind
- Speichelproben der Eltern
- Muttermilchproben

Eine Einwilligungserklärung lag für die Durchführung des 13C-Atemtests der Mutter sowie für die Verwendung der Daten aus dem Baseline-Fragebogen vor.

#### Follow-ups zwischen 6 Wochen und 6 Jahren nach Geburt

Für alle Follow-ups wurde die schriftliche Einwilligungserklärung für die nachfolgend aufgelisteten Bioproben und Datenerhebungen eingeholt.

Für folgende Proben wurden Übereignungsverträge eingeholt:

- Stuhlproben der Kinder im 1-, 2- und 3-Jahres Follow-up
- Stuhlproben der Kinder, Eltern und Geschwister beim 4-Jahres-Follow-up
- Speichel- und Urinproben beim 6-Jahres Follow-up

Eine schriftliche Einwilligungserklärung lag vor für:

- die Durchführung von Telefoninterviews beim 6-Wochen- und 6-Monats-Follow-up
- die Verwendung der Daten aus den Elternfragebögen bei den 1-Jahres- bis 6-Jahres-Follow-ups
- die Kontaktierung des Kinderarztes bei den 1-Jahres- bis 4-Jahres-Follow-ups
- die Einholung von Daten aus der Einschulungsuntersuchung des Gesundheitsamtes beim 6-Jahres-Follow-up

## 8-Jahres-Follow-up

Für folgende Bioproben wurden Übereignungsverträge eingeholt: Nüchternblutproben von Kind, Mutter und Vater; Nüchternurinprobe Kind.

Eine Einwilligungserklärung lag vor für die Verwendung der Daten aus dem Elternfragebogen sowie die anthropometrische und klinische Untersuchung von Kind, Mutter und Vater.

### **2.3.3 Baseline und Follow-up Untersuchungen**

#### Baseline-Untersuchung

Im Rahmen der Basiserhebung, die von November 2000 bis November 2001 in der Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Uniklinik Ulm durchgeführt wurde, wurden 1045 Mütter mit ihren neugeborenen Kindern in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte das Ausfüllen eines Fragebogens in Interviewform durch die Mutter, die Erfassung von Daten aus dem Mutterpass, das Ausfüllen eines Atemtest-Erhebungsbogens sowie die Durchführung eines <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtests bei jeder teilnehmenden Mutter, das Sammeln von Speichel und Stuhl der Mutter und nach Möglichkeit auch des Vaters, eine Blutabnahme bei der Mutter, Sammeln einer Stuhlprobe des Kindes und die Asservierung einer Nabelschnurblutprobe. Bei stillenden Müttern wurden zusätzlich 6 Wochen und 6 Monate nach Geburt Muttermilchproben gesammelt. Zu diesen beiden Zeitpunkten wurden ebenfalls Telefoninterviews mit den Müttern durchgeführt, die die Stillgewohnheiten und den bisherigen Gesundheitszustand der Kinder erfragten.

#### 1- bis 6- Jahres-Follow-ups

Regelmäßige Nachbeobachtungen der Kohorte erfolgten zum 1., 2., 3., 4. und 6. Geburtstag des Studienkindes. Anhand von postalisch durchgeführten Follow-ups wurden durch das Ausfüllen von Fragebögen durch die Eltern regelmäßig Daten erfasst und damit Informationen gewonnen über Körperhöhe und Körpergewicht des Kindes, Ernährungsgewohnheiten, Raucherverhalten der Eltern, Bewegungsverhalten und Medienkonsum der Kinder sowie über andere Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit Übergewicht stehen. Bei den Nacherhebungen nach 1, 2, 3 und 4 Jahren wurden zusätzlich Informationen zur gesundheitlichen Entwicklung der Kinder beim betreuenden Kinderarzt

erfragt. Bei der Nacherhebung nach 6 Jahren bedurfte es der Einverständniserklärung der Eltern, um Informationen zur Schuleingangsuntersuchung einholen zu dürfen. Des Weiteren wurden bei den Nacherhebungen biologische Materialien gesammelt. Es erfolgte das Sammeln von Stuhlproben der Kinder 1, 2, 3 und 4 Jahre nach der Geburt, Stuhlproben der Eltern und Geschwister 4 Jahre nach der Geburt sowie Speichel und Urin der Kinder 6 Jahre nach der Geburt. Darüber hinaus wurde der Infektionsstatus mit *Helicobacter pylori* untersucht, Fettsäuremuster in den Muttermilchproben nach 6 Wochen und 6 Monaten sowie die Adipokinkonzentration in den Muttermilchproben, dem Nabelschnurblut und den Serumproben der Mutter gemessen. Zusätzlich wurde in den Muttermilchproben die Konzentration des Glycoproteins CD14 und im Nabelschnurblut die Konzentration von Cotinin, einem Abbauprodukt des Nikotins gemessen.

### 8-Jahres-Follow-up

In Kooperation mit der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Universität für Kinder- und Jugendmedizin Ulm (Leiter Prof. Dr. med. M. Wabitsch) und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen (Leiter Prof. Dr. med. J. Hebebrand) sollten im 8-Jahres-Follow-up der Ulmer Kinderstudie Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas und ihre frühmanifesten Folgestörungen untersucht werden. Die Studienteilnehmer wurden hierzu um den 8. Geburtstag des Studienkindes herum postalisch angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen und bei Einverständnis eine Einwilligungserklärung inklusive Schweigepflichtbefreiung des Kinderarztes auszufüllen. Dieser wurde schriftlich kontaktiert und um das Ausfüllen eines Fragebogens zur gesundheitlichen Entwicklung des Kindes gebeten. Gleichzeitig wurden die Studienkinder und deren Eltern zu einer anthropometrischen und klinischen Untersuchung in die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm eingeladen. Diese Nacherhebungen erfolgten ab Dezember 2008 und erstreckten sich über einen Zeitraum von ca. einem Jahr. Im Rahmen dieser Datenerhebungen waren mehrere Doktoranden und Hilfskräfte beteiligt, denen zuvor eine Einweisung zu den Untersuchungsabläufen und -techniken gegeben wurde. Neben anthropometrischen Messungen (Körpergewicht, Körperhöhe und Bauchumfang bei Kind und Eltern sowie Hautfaltendicke über dem Trizeps und subskapular) wurden bei allen Studienteilnehmern Nüchtern-Blutproben (2 Plasma- und 1 Serumprobe) abgenommen sowie die Blutdruckwerte bestimmt. Die Studienkinder wurden zusätzlich noch um eine Nüchtern-Urinprobe gebeten. Eine sich daran anschließende psychologische Untersuchung

diente dazu, psychiatrische und Verhaltens- Risikofaktoren für die Entstehung von Adipositas aufzudecken.

### **2.3.4 Fragebögen**

Die bei der Auswertung der Fragestellung verwendeten Variablen entstammen folgenden Fragebögen:

#### Baseline-Elternfragebogen

Beim Baseline-Fragebogen wurden die Mütter gebeten, folgende Fragen zu beantworten:

- Alter der Mutter und des Vaters bei Geburt des Kindes (Jahre)
- Geschlecht des Kindes
- Körperhöhe (cm) und Körpergewicht (kg) des Vaters
- Schulabschluss der Eltern (keinen Abschluss, Volksschule/Hauptschule, Mittlere Reife/Realschule, Abitur/Fachhochschulreife)
- Raucherverhalten der Mutter während der Schwangerschaft (aktiv, passiv, nicht geraucht)

#### Mutterpass

Folgende Informationen wurden dem Mutterpass entnommen:

- Körperhöhe (cm) und Körpergewicht (g) des Kindes bei der Geburt
- Schwangerschaftsdauer (Wochen/Tage)
- Körpergewicht der Mutter vor der Schwangerschaft (kg)

#### Atemtest-Erhebungsbogen

Im Atemtest-Erhebungsbogen sollten die Mütter folgende Angabe machen:

- Körperhöhe der Mutter (cm)

### Follow-up-Elternfragebögen

Mit den Follow-up-Fragebögen wurden folgende Informationen gewonnen:

- Körperhöhe (cm) und Körpergewicht (g) der Kinder nach dem 1., 2., 3., 4. und 6. Lebensjahr

### 8-Jahres-Follow-up-Elternfragebogen

Beim 8-Jahres-Elternfragebogen wurden die Eltern gebeten, zu folgenden Items Angaben zu machen:

- TV-Konsum der Kinder (Stunden pro Woche)
- Sportliche Aktivitäten der Kinder im Sportverein (> 3 Stunden pro Woche)
- Ernährungsgewohnheiten der Kinder (> 3 der folgenden Risikofaktoren: kein täglicher Verzehr von Salat/Gemüse, kein täglicher Verzehr von Obst, öfter als ein mal Fleisch pro Woche, täglich Wurst als Brotbelag, Snacks)

### Berechnete Werte aus den Fragebögen

- BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) der Kinder bei der Baselineuntersuchung
- Ponderal-Index ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )
- Prozentualer Anteil übergewichtiger Kinder bei der Baselineuntersuchung
- BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und Körpergewichtszunahmen ( $\text{kg}/\text{Monat}$ ) der Kinder
- BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) der Mütter vor der Schwangerschaft
- Prozentanteil übergewichtiger Mütter vor der Schwangerschaft (definiert nach WHO)
- BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) der Väter bei der Baselineuntersuchung



### **2.3.5 Bestimmung der Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und mütterlichen Serum**

Das Nabelschnurblut wurde direkt nach der Geburt gesammelt und sofort zentrifugiert. Das Nabelschnurserum und die mütterlichen Serumproben wurden gesammelt und bei -80 Grad bis zur Analyse gelagert. Mit Hilfe von ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA) wurden die Adiponektin- und Leptinkonzentrationen in den Nabelschnurblutproben und mütterlichen Serumproben bei der Geburt gemessen.

### **2.3.6 Anthropometrische Messungen**

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung des Kindes innerhalb des 8-Jahres-Follow-ups wurden bei den Kindern folgende anthropometrische Messdaten erhoben:

#### Körperhöhe

Die Messung der Körperhöhe erfolgte mittels eines an der Wand angebrachten Stadiometers (Busse Design, Ulm, Germany). Die Kinder wurden gebeten, die Schuhe auszuziehen, aufrecht und gerade zu stehen und sich nicht anzulehnen. Die Füße standen dabei parallel und die Fersen, das Gesäß und die Schultern sollten die Wand berühren. Die Beine waren durchgestreckt und die Arme hingen locker seitlich herab. Der Blick sollte gerade nach vorne ausgerichtet sein. Die Messung der Körperhöhe erfolgte drei Mal und aus diesen Werten wurde der Mittelwert gebildet. Die Daten der Körperhöhenmessung wurden mit einer Genauigkeit von 0,1 cm auf dem Erhebungsbogen notiert.

#### Körpergewicht

Die Messung des Körpergewichts erfolgte mit einer digitalen Waage der Firma Seca-scales (Hamburg, Germany). Vor jeder Messung wurde die Waage justiert. Dabei sollten die Kinder keine Schuhe und möglichst nur Unterwäsche tragen. Das Ergebnis der einmaligen Messung wurde mit einer Genauigkeit von 0,1 kg auf dem Erhebungsbogen angegeben.

#### Bauchumfang

Zur Messung des Bauchumfangs wurde das Maßband horizontal in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und dem Beckenkamm angelegt. Die Messung erfolgte am Ende der Expiration und es wurde darauf geachtet, dass die Haut dabei nicht zusammengepresst

wurde. Bei jedem Kind erfolgten 2 Messungen des Bauchumfanges. Die Messwerte wurden in den Erhebungsbogen eingetragen und der Mittelwert aus diesen berechnet.

#### Hautfaltendicke (HFD) über dem Trizeps

Zunächst wurde die Mitte des Oberarmes ermittelt. Dazu wurde mit dem Maßband der Abstand zwischen Akromion und Olekranon gemessen und danach die Hälfte der Länge mit einer Linie markiert. Für die Messung der HFD wurde der Ellenbogen um 90° angewinkelt und die Hautfalte mittels Daumen und Zeigefinger ca. 1 cm über der markierten Linie von der Muskulatur abgehoben. Mittels eines Lange-Hautfalten-Kalipers wurde die Hautfalte bei konstantem Druck gemessen. Diese Messung wurde drei Mal durchgeführt und der Mittelwert aus diesen für die statistischen Auswertungen verwendet.

#### Hautfaltendicke subskapular

Bei dieser Messung diente die Linie entlang der Skapula, vor dem Angulus inferior als Orientierungspunkt. Die Hautfalte wurde zwischen Daumen und Zeigefinger entlang der Skapula diagonal 10 cm unterhalb des Angulus inferior von der Muskulatur abgehoben und gemessen. Diese Messung wurde drei Mal durchgeführt und der Mittelwert aus diesen für die statistischen Auswertungen verwendet.

#### Variablen der 8-jährigen Kinder (berechnet aus den anthropometrischen Messwerten)

- BMI (die Einheit beträgt  $\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Prozentanteil übergewichtiger Kinder
- Waist-to-Height-Ratio (WHtR)
- Summe Hautfaltendicken (Trizeps und subskapular) (mm)

## **2.4 Datenberechnungen**

### **Ponderal Index**

Der Ponderal Index wurde wie folgt berechnet:

Ponderal Index= Körpergewicht/Körperhöhe<sup>3</sup> (die Einheit beträgt kg/m<sup>3</sup>)

### **BMI und Definition von Übergewicht im Kindesalter sowie bei Erwachsenen**

Der BMI (Body Mass Index) ist definiert als Körpergewicht (kg) dividiert durch die quadrierte Körperhöhe (m<sup>2</sup>). Der BMI eines Kindes unterliegt alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen. Der BMI eines Kindes wird basierend auf den alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen nach Kromeyer-Hausschild et al. eingeteilt. Kinder mit einem Individualwert größer dem 90. Perzentile gelten als übergewichtig (Empfehlung der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter) (Wabitsch M, Kunze D, 2008)

Die Einteilung des Gewichtsstatus von Erwachsenen erfolgt anhand der WHO (Weltgesundheitsorganisation) Referenzwerte (World Health Organisation). Ein BMI kleiner 18,5 kg/m<sup>2</sup> wird als Untergewicht, ein BMI zwischen 18,5 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> als Normalgewicht, ein BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> als Übergewicht und ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als Adipositas definiert.

### **Waist-to-Height-Ratio (WHtR) der Kinder (8 Jahre)**

Die Berechnung erfolgte durch die Formel WHtR= Bauchumfang (cm)/Körperhöhe (cm).

### **Hautfaldendicken (HFD)-Summen der Kinder (8 Jahre)**

Berechnet wurden die Summen der HFD am Trizeps und subskapular.

Die Einheit beträgt mm.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen beziehen sich auf n=483 Kinder, von denen gemessene Leptin- und Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut sowie der BMI-Wert im Alter von 8 Jahren vorliegen. Die deskriptive Beschreibung der Kohorte erfolgte mittels des interquartile range (IQR) für stetige Variablen und in % für kategorielle Variablen. Der Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Test.

Für die Beantwortung der definierten Fragestellung wurden im ersten Schritt Korrelationsanalysen (spearman correlation) verwendet um Korrelationen zwischen:

- der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und Geburtsparametern
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Gewichtszunahme im Kindesalter (0-8 Jahre)
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern im Alter von 8 Jahren
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und Geburtstparametern
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Gewichtszunahme im Kindesalter (0-8 Jahre)
  - der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern im Alter von 8 Jahren
- zu untersuchen.

Im zweiten Schritt wurden lineare Regressionsanalysen genutzt, um die Assoziationen zwischen:

- der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern im Alter von 8 Jahren
- der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern im Alter von 8 Jahren

zu berechnen. Es wurden zunächst unadjustierte Modelle berechnet. Nachfolgend wurden die Modelle schrittweise für ausgewählte potentielle Confounder adjustiert: Geschlecht, BMI bei Geburt, Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut, mütterlicher und väterlicher Bildungsstatus, mütterliches Raucherverhalten während der

Schwangerschaft; Körperhöhe, TV-Konsum, Aktivität im Sportverein (>3h/Woche), Ernährungsgewohnheiten im Alter von 8 Jahren.

Ein p-Wert <0,05 gilt als signifikant.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Beschreibung der Kohorte

##### Anthropometrische Parameter der Mädchen und Jungen zum Zeitpunkt der Geburt (Baseline-Untersuchung der UBCS)

Bei der Baseline-Untersuchung wiesen die neugeborenen Jungen eine größere Körperhöhe, ein höheres Körpergewicht sowie einen höheren BMI im Vergleich zu den neugeborenen Mädchen auf. Der Anteil übergewichtiger Jungen (7%) bei Geburt war höher als der Anteil übergewichtiger Mädchen (4%). Im Gegensatz dazu zeigten sich nur sehr geringe Geschlechterunterschiede beim Ponderal Index und beim Gestationsalter (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Deskriptive Daten der Mädchen (n=255) und Jungen (n=228) zum Zeitpunkt der Geburt bei der Baseline-Untersuchung der UBCS (n=483) (n=Anzahl, IQR=Interquartilsabstand, p=Signifikanzkoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study, Geschlechterunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet)

	Median [IQR] Mädchen (n=255)	Median [IQR] Jungen (n=228)	p-Wert
Körperhöhe (cm)	51 [50,53]	52 [51, 53]	<0.0001
Körpergewicht (kg)	3.28 [3.02,3.6]	3.48 [3.23,3.83]	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	12.6 [11.9,13.3]	12.9 [12.2,13.6]	0.002
Übergewicht (%)	4	7	0.12
Ponderal Index (kg/m <sup>3</sup> )	24.6 [23.3,26.2]	24.7 [23.5,26.2]	0.48
Gestationsalter (Wochen)	40.1 [39.0,40.7]	39.9 [39.0,40.7]	

##### Alter und anthropometrischen Daten der Mütter bei der Baseline-Untersuchung der UBCS

Der durchschnittliche BMI der Mütter vor der Schwangerschaft betrug 22.3 kg/m<sup>2</sup>. Nach der Einteilung der WHO lag bei 24% der Mütter vor der Schwangerschaft Übergewicht vor (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Deskriptive Daten der Mütter (n=483) bei der Baseline-Untersuchung der UBCS. (n=Anzahl, IQR= Interquartilsabstand, BMI=body mass index, UBCS= Ulm Birth Cohort Study)

	Median [IQR]
Alter (Jahre)	32.5 [29.7,35.6]
Körperhöhe (cm)	167 [162,170]
Körpergewicht (kg)*	62 [57,71]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	22,3 [20.6,25.2]
Übergewicht (%)*/**	24

\* vor der Schwangerschaft

\*\* nach WHO

**Adiponektin- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut und in den mütterlichen Serumproben bei der Baseline-Untersuchung der UBCS.**

Die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut war bei den Mädchen mit 10.2 µg/l signifikant höher als bei den Jungen (6.0 µg/l). Für die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut ließ sich kein signifikanter Geschlechterunterschied nachweisen (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik der Adiponektin- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut bei Mädchen (n=255) und Jungen (n=228) und in den mütterlichen Serumproben (n=483) bei der Baseline-Untersuchung der UBCS. (n=Anzahl, IQR=Interquartilsabstand, UBCS=Ulm Birth Cohort Study). Geschlechtsunterschiede wurden mit dem Whitney-U-Test getestet.

	Median [IQR] Mädchen (n=255)	Median [IQR] Jungen (n=228)	Median [IQR] Mütter (n=483)	p-Wert
<b>Konzentration im Nabelschnurblut</b>				
Adiponektin (mg/l)	29.5 [21.3,39.6]	30.6 [21.0,41.2]	-	0.76
Leptin (µg/l)	10.2 [5.6,16.9]	6.0 [3.7,10.7]	-	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Konzentration im mütterlichen Serum</b>				
Adiponektin (mg/l)	-	-	8.4 [6.1,11.5]	
Leptin (µg/l)	-	-	12.8 [6.1,26.2]	

**BMI-Werte und Gewichtszunahmen der Mädchen und Jungen bei den einzelnen Follow-up Untersuchungen der UBCS**

Die durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen waren bei beiden Geschlechtern in den ersten beiden Lebensjahren am stärksten ausgeprägt. Die Jungen nahmen im ersten Lebensjahr durchschnittlich mehr an Gewicht zu als die Mädchen (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik der BMI-Werte und Gewichtszunahmen der Mädchen (n=255) und Jungen (n=228) bei den Follow-ups der UBCS (n=483) (n=Anzahl, IQR=Interquartilsabstand, UBCS=Ulm Birth Cohort Study). Geschlechtsunterschiede wurden mit dem Whitney-U-Test getestet.

	Median (IQR) Mädchen (n=255)	Median (IQR) Jungen (n=228)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) der Kinder beim		
1-Jahres-Follow-up	16.4 [15.4,17.1]	16.7 [15.6,17.7]
2-Jahres-Follow-up	16.6 [14.8,16.6]	16.2 [15.2,17.2]
3-Jahres-Follow-up	15.2 [14.4,15.9]	15.5 [14.8,16.4]
4-Jahres-Follow-up	15.1 [14.4,15.9]	15.4 [14.6,16.3]
6-Jahres-Follow-up	14.9 [14.1,15.8]	15.4 [14.5,16.1]
8-Jahres-Follow-up	15.6 [14.6,16.8]	15.8 [14.8,17.3]
Gewichtszunahmen (kg/Monat) der Kinder im Alter von		
0-1 Jahr	0.47 [0.42,0.53]	0.51[0.46,0.58]
1-2 Jahren	0.23 [0.19,0.28]	0.23 [0.19,0.27]
2-3 Jahren	0.18 [0.14,0.23]	0.18 [0.14,0.25]
3-4 Jahren	0.17 [0.13,0.22]	0.17 [0.13,0.21]
4-6 Jahren	0.18 [0.15,0.21]	0.19 [0.16,0.23]
6-8 Jahren	0.23 [0.18,0.29]	0.25 [0.19,0.31]



## Anthropometrische Daten der Mädchen und Jungen beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS

Die anthropometrischen Messungen beim 8-Jahres-Follow-up zeigten, dass beim BMI sowie beim Bauchumfang der Kinder keine signifikanten Geschlechterunterschiede bestanden. Die Summe der Hautfaltendicken (Trizeps + subskapular) war bei den Mädchen signifikant höher (17.3mm) als bei den Jungen (14.3mm). Im Alter von 8 Jahren wiesen 16% der Mädchen und 24% der Jungen Übergewicht auf (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Deskriptive Daten der Mädchen (n=255) und Jungen (n=228) beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS (n=483)  
(n=Anzahl, IQR=Interquartilsabstand, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study). Geschlechtsunterschiede wurden mit dem Whitney-U-Test getestet

	Median [IQR] Mädchen (n=255)	Median [IQR] Jungen (n=228)	p-Wert
Körperhöhe (cm)	131 [127,134]	132 [128,136]	0.06
Körpergewicht (kg)	26.5 [24.4,29.3]	27.5 [24.8,31.2]	<b>0.02</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.6 [14.6,16.8]	15.8 [14.8,17.3]	0.13
Übergewicht (%)	16	24	<b>0.03</b>
Bauchumfang (cm)	57 [54.3,60.5]	57.5 [54.4,61.2]	
Waist-to-Height-Ratio	0.44 [0.42,0.46]	0.44 [0.42,0.46]	
Hautfaltendicken-Summe (mm)*	17.3 [14.7,21.3]	14.3 [12.7,19]	

\* Trizeps und subskapular

## Charakteristika der Studienteilnehmer der UBCS

Der durchschnittliche TV-Konsum der Kinder betrug 5.5 h/Woche. Mehr als die Hälfte der untersuchten Kinder (57%) hatten in ihren Ernährungsgewohnheiten mehr als drei Risikofaktoren für Übergewicht. Für 22% der Kinder wurde seitens der Eltern angegeben, mehr als 3 h/Woche in einem Sportverein aktiv zu sein. 43% der Mütter gaben an, Abitur zu haben, 40% die Mittlere Reife und 13% einen Hauptschulabschluss. Der durchschnittliche BMI der Väter betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung 24.7 kg/m<sup>2</sup>. 50% der Väter hatten das Abitur absolviert, 25% die Mittlere Reife und 20% hatten einen Hauptschulabschluss (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Charakteristika der Studienteilnehmer der UBCS (n=483)  
(n=Anzahl, IQR=Interquartilsabstand, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

<b>Kindliche Verhaltensfaktoren beim 8-Jahres-Follow-up</b>		
TV-Konsum (h/Woche) (Median [IQR])		5.5 (3.5, 10.5)
Ernährungsgewohnheiten (>3 Risikofaktoren*) [n (%)]		274 (57)
Aktivität im Sportverein (>3 h/Woche) [n (%)]		107 (22)
<b>Mütterliche Charakteristika bei der Baseline-Untersuchung</b>		
Raucherverhalten während der Schwangerschaft [n (%)]	Nichtraucher	309 (64)
	Passivraucher	132 (27)
	Aktivraucher	42 (9)
Bildungsstatus [n (%)]	< 10 Jahre	65 (13)
	10 Jahre	191 (40)
	> 10 Jahre	208 (43)
<b>Väterliche Charakteristika bei der Baseline-Untersuchung</b>		
Alter (Jahre) [Median (IQR)]		34 (31.1, 37.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Median (IQR)]		24.7 (23.1, 26.3)
Bildungsstatus [n (%)]	< 10 Jahre	98 (20)
	10 Jahre	122 (25)
	> 10 Jahre	240 (50)

\* Risikofaktoren: kein täglicher Verzehr von Salat/Gemüse, kein täglicher Verzehr von Obst, Fleischverzehr > 1 mal/Woche, täglich Wurst als Brotbelag, Snacks

## 3.2 Korrelationen

### 3.2.1 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den kindlichen Parametern bei Geburt sowie der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum

Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Körperhöhe, dem Körpergewicht sowie dem BMI des Kindes bei der Geburt beobachtet werden. Dabei zeigten sich die stärksten Korrelationen zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Körpergewicht sowie dem BMI der Kinder bei Geburt ( $r=0.4$ ). Die Leptin- sowie die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut waren positiv mit dem Gestationsalter sowie mit der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum korreliert (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den kindlichen Parametern bei Geburt sowie der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum (UBCS) (n=483)  
(n=Anzahl, r=Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im Nabelschnurblut	Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut
	r	r
Gestationsalter	<b>0.27</b>	<b>0.17</b>
Körperhöhe	<b>0.24</b>	<b>0.13</b>
Körpergewicht	<b>0.4</b>	<b>0.15</b>
BMI	<b>0.4</b>	<b>0.1</b>
Leptinkonzentration mütterliches Serum	<b>0.17</b>	-
Adiponektinkonzentration mütterliches Serum	-	<b>0.18</b>

### 3.2.2 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen sowie den BMI-Werten der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren

Die Korrelationskoeffizienten zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den Gewichtszunahmen der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren zeigten lediglich einen mäßigen negativen Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr ( $r=-0.32$ ). Im Gegensatz zum BMI der Kinder bei Geburt konnten zwischen den BMI-Werten der Kinder nach Geburt und den Leptin- und Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut keine Zusammenhänge beobachtet werden (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen sowie den BMI-Werten der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren (UBCS) (n=483)  
(n=Anzahl, r=Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im Nabelschnurblut r	Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut r
<b>Gewichtszunahmen im Alter von</b>		
0 bis 1 Jahr	<b>-0,32</b>	-0.07
1 bis 2 Jahren	-0,04	0.02
2 bis 3 Jahren	-0,07	0.001
3 bis 4 Jahren	-0.003	-0.01
4 bis 6 Jahren	-0.11	0.009
6 bis 8 Jahren	0.02	0.005
<b>BMI im Alter von</b>		
1 Jahr	-0.03	-0.05
2 Jahren	-0.06	-0.008
3 Jahren	-0.09	-0.01
4 Jahren	-0.09	-0.01
6 Jahren	-0.06	-0.02
8 Jahren	-0.03	0.04

### 3.2.3 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren

Zwischen der Leptin- und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Messwerten (BMI, Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio, Summe Hautfaltendicke) der Kinder im Alter von 8 Jahren konnten keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (n=483) (n=Anzahl, r=Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im Nabelschnurblut	Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut
	r	r
Anthropometrie Kind 8 Jahre		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.03	0.04
Körperhöhe (cm)	-0.05	0.04
Körpergewicht (kg)	-0.04	0.06
Bauchumfang (cm)	-0.03	0.03
Waist-to-Height-Ratio	-0.007	0.01
Hautfaltendickensumme (mm)*	0.08	0.01

\* Trizeps + subskapular

### 3.2.4 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den kindlichen Parametern bei Geburt

Die Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum korrelierte schwach negativ mit dem BMI des Kindes bei der Geburt ( $r = -0.1$ ). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Gestationsalter beobachtet werden (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den kindlichen Parametern bei Geburt (UBCS) (n=483)  
(n=Anzahl, r=Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im mütterlichen Serum	Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum
	r	r
Gestationsalter (Wochen)	0.06	0.01
Körperhöhe (cm)	-0.06	0.02
Körpergewicht (kg)	-0.06	-0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.04	<b>-0.1</b>

### 3.2.5 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen sowie den BMI-Werten der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren

Schwache negative Korrelationen konnten zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und der Gewichtszunahme der Kinder im 4. Lebensjahr ( $r = -0.1$ ) sowie zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Gewichtszunahme der Kinder im 2. Lebensjahr ( $r = -0.14$ ) beobachtet werden. Ein schwacher positiver Zusammenhang bestand zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Gewichtszunahme der Kinder im 3. Lebensjahr ( $r = 0.12$ ). Kein Zusammenhang konnte festgestellt werden zwischen der Adiponektin- und Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den BMI-Werten der Kinder im Alter von 1 bis 8 Jahren (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen sowie den BMI-Werten der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren (UBCS) ( $n=483$ )  
( $n$ =Anzahl,  $r$ =Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im mütterlichen Serum r	Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum r
Gewichtszunahmen (kg/Monat) im Alter von		
0 bis 1 Jahr	-0.04	0.01
1 bis 2 Jahren	-0.09	<b>-0.14</b>
2 bis 3 Jahren	0.05	<b>0.12</b>
3 bis 4 Jahren	<b>-0.1</b>	-0.06
4 bis 6 Jahren	-0.001	0.02
6 bis 8 Jahren	-0.06	-0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) im Alter von		
1 Jahr	-0.05	-0.09
2 Jahren	-0.09	-0.09
3 Jahren	-0.04	0.006
4 Jahren	-0.04	-0.09
6 Jahren	-0.06	-0.05
8 Jahren	-0.006	-0.08

### 3.2.6 Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren

Die Korrelationskoeffizienten zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren ließen einen schwachen negativen Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Waist-to-Height-Ratio erkennen ( $r = -0.11$ ). Keine Korrelation bestand zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Parametern des Kindes im Alter von 8 Jahren (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Korrelation zwischen der Leptin- und Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (n=483) (n=Anzahl, r=Spearman Korrelationskoeffizient, BMI=body mass index, UBCS= Ulm Birth Cohort Study)

	Leptinkonzentration im mütterlichen Serum	Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum
	r	r
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.006	-0.08
Körperhöhe (cm)	-0.05	0.04
Körpergewicht (kg)	-0.03	-0.05
Bauchumfang (cm)	0.6	-0.07
Waist-to-Height-Ratio	0.002	<b>-0.11</b>
Hautfaltendickensumme (mm)*	-0.004	-0.07

\* Trizeps + subskapular



### **3.3 Assoziationen**

#### **3.3.1 Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren**

Eine signifikante Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI der 8-jährigen Kinder konnte erst im adjustierten Modell (Modell C) beobachtet werden. Kinder mit einer höheren Leptinkonzentration im Nabelschnurblut (Leptinkonzentration  $>5.4 \mu\text{g/l}$ ) im Vergleich zu Kindern aus der Referenzgruppe (Leptinkonzentration im Nabelschnurblut  $<5.4 \mu\text{g/l}$ ) tendierten zu einem niedrigeren BMI im Alter von 8 Jahren. Der Zusammenhang war bei einer Leptinkonzentration von  $5.4\text{-}11.4 \mu\text{g/l}$  stärker als bei einer Leptinkonzentration von  $>11.4 \mu\text{g/l}$  ( $\beta=-0.55 \text{ kg/m}^2$  vs.  $\beta=-0.49 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe (Tabelle 14).

Im Vergleich zu Kindern mit einer Leptinkonzentration  $<5.4 \mu\text{g/l}$  (Referenzgruppe) zeigten Kinder mit einer höheren Leptinkonzentration im Nabelschnurblut ( $5.4\text{-}11.4 \mu\text{g/l}$ ) einen geringeren Bauchumfang ( $\beta=-1.21 \text{ cm}$ ) im Alter von 8 Jahren. Dieser Zusammenhang war im unadjustierten Modell nicht signifikant. Nach dem Adjustieren für ausgewählte Faktoren (Modell C) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $\beta=-1.21 \text{ cm}$ ) zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Bauchumfang der Kinder im Alter von 8 Jahren.

Eine weitere Assoziation bestand zwischen einer höheren Leptinkonzentration im Nabelschnurblut ( $5.4\text{-}11.4 \mu\text{g/l}$ ) und einer niedrigeren Waist-to-Height-Ratio ( $\beta=-0.01$ ) im Alter von 8 Jahren im Vergleich zu Kindern aus der Referenzgruppe (Leptinkonzentration  $<5.4\mu\text{g/l}$ ). Dieser Zusammenhang konnte ebenfalls nur im adjustierten Modell (Modell C) beobachtet werden.

Es konnte keine Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Summe der Hautfaltendicken der 8-jährigen Kinder weder im unadjustierten noch im adjustierten Modell beobachtet werden.

**Tabelle 14:** Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (n=483) (BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study,  $\beta$ =linearer Regressionskoeffizient, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Ref=Referenzgruppe)

	Leptinkonzentration im Nabelschnurblut ( $\mu\text{g/l}$ )		
	< 5.4 (n=161)	5.4-11.4 (n=161)	> 11.4 (n=161)
	$\beta$ [95% KI]		$\beta$ [95% KI]
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>			
Modell A	Ref	-0.08 [-0.5,0.35]	-0.25 [-0.67,0.17]
Modell B	Ref	0.007 [-0.44,0.45]	-0.23 [-0.65,0.19]
Modell C	Ref	<b>-0.55 [-0.98,-0.13]</b>	<b>-0.49 [-0.88,-0.11]</b>
<b>Bauchumfang (cm)</b>			
Modell A	Ref	-0.34 [-1.63,0.95]	-0.54 [-1.80,0.72]
Modell B	Ref	-0.23 [-1.54,1.08]	-0.51 [-1.78,0.75]
Modell C	Ref	<b>-1.21 [-2.39,-0.04]</b>	-0.99 [-2.04,0.07]
<b>Waist-to-Height-Ratio</b>			
Modell A	Ref	-0.0004 [-0.009,0.008]	-0.004 [-0.012,0.004]
Modell B	Ref	-0.0007 [-0.009,0.008]	-0.004 [-0.012,0.008]
Modell C	Ref	<b>-0.009 [-0.018,-0.001]</b>	-0.008 [-0.016,0.0002]
<b>Hautfaltendicke (mm)</b>			
Modell A	Ref	0.96 [-0.43,2.34]	0.55 [-0.80,1.90]
Modell B	Ref	0.26 [-1.15,1.67]	0.35 [-0.99,1.69]
Modell C	Ref	-0.83 [-2.26,0.61]	-0.14 [-1.46,1.11]

Modell A= unadjustiert

Modell B= adjustiert für Geschlecht

Modell C= adjustiert für Geschlecht, BMI bei Geburt, mütterlicher und väterlicher Bildungsstatus, mütterliches Raucherverhalten während der Schwangerschaft, Körperhöhe, TV-Konsum, Aktivität im Sportverein (>3h/Woche), Ernährungsgewohnheiten (beschrieben in Tab. 7) im Alter von 8 Jahren

### 3.3.2 Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren

Sowohl im unadjustierten als auch im adjustierten Modell konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den ausgewählten anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren gezeigt werden (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (n=483) (BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study,  $\beta$ =linearer Regressionskoeffizient, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Ref= Referenzgruppe)

	Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut (mg/l)		
	< 24 (n=161)	24-36 (n=161)	> 36 (n=161)
		$\beta$ [95% KI]	$\beta$ [95% KI]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Modell A	Ref	0.29 [-0.13,0.71]	-0.11 [-0.54,0.32]
Modell B	Ref	0.28 [-0.14,0.7]	-0.11 [-0.53,0.31]
Modell C	Ref	0.06 [-0.13,0.44]	-0.15 [-0.53,0.23]
<b>Bauchumfang (cm)</b>			
Modell A	Ref	0.65 [-0.60,1.90]	-0.54 [-1.81,0.73]
Modell B	Ref	0.64 [-0.63,1.83]	-0.53 [-1.80,0.74]
Modell C	Ref	-0.04 [-1.06,0.98]	-0.62 [-1.66,0.41]
<b>Waist-to-Height-ratio</b>			
Modell A	Ref	0.003 [-0.005,0.011]	-0.005 [-0.013,0.004]
Modell B	Ref	0.003 [-0.005,0.011]	-0.004 [-0.013,0.004]
Modell C	Ref	-0.0003 [-0.008,0.007]	-0.006 [-0.015,0.003]
<b>Hautfaltendicke (mm)</b>			
Modell A	Ref	0.64 [-0.72,1.99]	-0.44 [-1.81,0.93]
Modell B	Ref	0.69 [-0.64,2.02]	-0.49 [-1.84,0.85]
Modell C	Ref	0.36 [-0.89,1.60]	-0.51 [-1.76,0.74]

Modell A= unadjustiert

Modell B= adjustiert für Geschlecht

Modell C= adjustiert für Geschlecht, BMI bei Geburt, mütterlicher und väterlicher Bildungsstatus, mütterliches Raucherverhalten während der Schwangerschaft, Körperhöhe, TV-Konsum, Aktivität im Sportverein (>3h/Woche), Ernährungsgewohnheiten (beschrieben in Tab. 7) im Alter von 8 Jahren

### 3.3.3 Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren

Eine signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI, dem Bauchumfang, sowie der Waist-to-Height-Ratio des Kindes im Alter von 8 Jahren. Kinder mit einer höheren Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum (7-8 mg/l) im Vergleich zu Kindern aus der Referenzgruppe (Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum <7mg/l) tendierten zu einem niedrigeren BMI ( $\beta=-0,5$  kg/m<sup>2</sup>), einem geringeren Bauchumfang ( $\beta=-1,39$  cm) sowie einer niedrigeren Waist-to-Height-Ratio ( $\beta=-0,011$ ) im Alter von 8 Jahren (Tabelle 16).

Die stärksten Zusammenhänge zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI der Kinder im Alter von 8 Jahren konnten im unadjustierten Modell A ( $\beta=-0.49$  kg/m<sup>2</sup>) sowie im an das Geschlecht des Kindes adjustierten Modell B ( $\beta=-0.50$  kg/m<sup>2</sup>) beobachtet werden. Durch das Adjustieren für weitere ausgewählte Confounder (Modelle C und D) verringerte sich der Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI der 8-jährigen Kinder ( $\beta$  Modell C=-0,36;  $\beta$  Modell D=-0,37).

Auch bei der Betrachtung der  $\beta$ -Werte für die Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Bauchumfang der Kinder im Alter von 8 Jahren zeigten sich im unadjustierten (Modell A) und im an das Geschlecht des Kindes adjustierten Modell (Modell B) höhere Regressionskoeffizienten ( $\beta=-1.39$ ) als in den Modellen C ( $\beta=-1,19$  cm) und D ( $\beta=-1,21$  cm).

Eine vergleichbare Beobachtung konnte für die Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Waist-to-Height-Ratio der Kinder im Alter von 8 Jahren gemacht werden.

Im Gegensatz zu den beobachteten Zusammenhängen zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI, dem Bauchumfang sowie der Waist-to-Height-Ratio des Kindes im Alter von 8 Jahren zeigte sich weder im unadjustierten Modell A noch im adjustierten Modell (Modelle B-D) eine Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Summe der Hautfaldendicke der 8-jährigen Kinder.

**Tabelle 16:** Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (n=483)  
(BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study,  $\beta$ =linearer Regressionskoeffizient, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, n=Anzahl, Ref=Referenzgruppe)

	Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum (mg/l)		
	< 7 (n=161)	7-8 (n=161)	>8 (n=161)
		$\beta$ [95% KI]	$\beta$ [95% KI]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Modell A	Ref	<b>-0.49 [-0.87,-0.11]</b>	-0.42 [-1.01,0.16]
Modell B	Ref	<b>-0.5 [-0.88,-0.12]</b>	-0.4 [-0.98,0.18]
Modell C	Ref	<b>-0.36 [-0.70,-0.03]</b>	-0.24 [-0.76,0.28]
Modell D	Ref	<b>-0.37 [-0.71,-0.04]</b>	-0.26 [-0.78,0.27]
<b>Bauchumfang (cm)</b>			
Modell A	Ref	<b>-1.39 [-2.52,-0.26]</b>	-1.70 [-3.47,0.07]
Modell B	Ref	<b>-1.39 [-2.52,-0.26]</b>	-1.66 [-3.45,0.10]
Modell C	Ref	<b>-1.19 [-2.12,-0.26]</b>	-0.97 [-2.42,0.49]
Modell D	Ref	<b>-1.21 [-2.14,-0.27]</b>	-0.99 [-2.46,0.48]
<b>Waist-to-Height-ratio</b>			
Modell A	Ref	<b>-0.011 [-0.018,-0.004]</b>	-0.008 [-0.02,0.003]
Modell B	Ref	<b>-0.011 [-0.018,-0.003]</b>	-0.008 [-0.02,0.003]
Modell C	Ref	<b>-0.009 [-0.016,-0.002]</b>	-0.007 [-0.018,0.004]
Modell D	Ref	<b>-0.009 [-0.016,-0.002]</b>	-0.007 [-0.019,0.004]
<b>Hautfaltendicke (mm)</b>			
Modell A	Ref	-1.19 [-2.47,0.10]	-0.54 [-2.43,1.36]
Modell B	Ref	-1.16 [-2.40,0.09]	-0.76 [-2.63,1.12]
Modell C	Ref	-0.76 [-1.91,0.39]	-0.38 [-2.14,1.36]
Modell D	Ref	-0.81 [-1.97,0.35]	-0.47 [-2.23,1.29]

Modell A= unadjustiert

Modell B= adjustiert für Geschlecht

Modell C= adjustiert für Geschlecht, BMI bei Geburt, mütterlicher und väterlicher Bildungsstatus, mütterliches Raucherverhalten während der Schwangerschaft, Körperhöhe, TV-Konsum, Aktivität im Sportverein (>3h/Woche), Ernährungsgewohnheiten (beschrieben in Tab. 7) im Alter von 8 Jahren

Modell D= adjustiert für Modell C und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut

### 3.3.4 Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren

Eine signifikante negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI des Kindes im Alter von 8 Jahren zeigte sich bei einer Leptinkonzentration im mütterlichen Serum bei der Geburt des Kindes  $> 19.5 \mu\text{g/l}$  ( $\beta = -0.4 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zu Kindern aus der Referenzgruppe. Dieser Zusammenhang war nur im adjustierten Modell C signifikant. Durch weitere Adjustierung (Modell D) wurde der beobachtete Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI der Kinder mit 8 Jahren schwächer ( $\beta$  Modell C  $= -0.4 \text{ kg/m}^2$  vs.  $\beta$  Modell D  $= -0.35 \text{ kg/m}^2$ ) (Tabelle 17).

Eine weitere negative Assoziation konnte zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Bauchumfang der Kinder im Alter von 8 Jahren gezeigt werden. Kinder von Müttern mit einer höheren Leptinkonzentration im Serum ( $> 19.5 \mu\text{g/l}$ ) tendierten zu einem niedrigeren Bauchumfang im Alter von 8 Jahren im Vergleich zu Kindern der Referenzgruppe (Leptinkonzentration im mütterlichen Serum  $< 8 \mu\text{g/l}$ ). Der Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Bauchumfang der 8-jährigen Kinder war im an das Geschlecht des Kindes adjustierten Modell (Modell B) am stärksten und verringerte sich durch weitere Adjustierung ( $\beta$  Modell B  $= -1.33 \text{ cm}$  vs.  $\beta$  Modell C  $= -1.23 \text{ cm}$  vs.  $\beta$  Modell D  $= -1.13 \text{ cm}$ ).

Ebenfalls negativ assoziiert mit der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum war die Waist-to-Height-Ratio des Kindes im Alter von 8 Jahren. Dieser Zusammenhang zeigte sich bei einer Leptinkonzentration im mütterlichen Serum von  $> 19.5 \mu\text{g/l}$  im Vergleich zur Referenzgruppe (Leptinkonzentration  $< 8 \mu\text{g/l}$ ) und war nur in den adjustierten Modellen C und D signifikant ( $\beta$  Modell C  $= -0.01$ ,  $\beta$  Modell D  $= -0.009$ ).

Im Gegensatz dazu konnte zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und der Summe der Hautfaltendicke der Kinder im Alter von 8 Jahren weder im unadjustierten noch im adjustierten Modell ein Zusammenhang gezeigt werden.

**Tabelle 17:** Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren (UBCS) (BMI=body mass index, UBCS=Ulm Birth Cohort Study,  $\beta$ =linearer Regressionskoeffizient, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, n=Anzahl, Ref=Referenzgruppe)

	Leptinkonzentration im mütterlichen Serum ( $\mu\text{g/l}$ )		
	< 8 (n=161)	8-19.5 (n=161)	>19.5 (n=161)
		$\beta$ [95% KI]	$\beta$ [95% KI]
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>			
Modell A	Ref	0.02 [-0.42,0.45]	-0.28 [-0.72,0.15]
Modell B	Ref	0.03 [-0.40,0.47]	-0.30 [-0.73,0.14]
Modell C	Ref	-0.25 [-0.66,0.16]	<b>-0.40 [-0.79,-0.005]</b>
Modell D	Ref	-0.16 [-0.57,0.26]	-0.35 [-0.74,0.04]
<b>Bauchumfang (cm)</b>			
Modell A	Ref	0.03 [-1.25,1.31]	<b>-1.30 [-2.59,-0.02]</b>
Modell B	Ref	0.07 [-1.22,1.35]	<b>-1.33 [-2.62,-0.04]</b>
Modell C	Ref	-0.52 [-1.61,0.57]	<b>-1.23 [-2.29,-0.16]</b>
Modell D	Ref	-0.32 [-1.42,0.78]	<b>-1.13 [-2.19,-0.06]</b>
<b>Waist-to-Height-ratio</b>			
Modell A	Ref	0.001 [-0.007,0.009]	-0.007 [-0.015,0.002]
Modell B	Ref	0.001 [-0.007,0.009]	-0.007 [-0.015,0.002]
Modell C	Ref	-0.004 [-0.012,0.004]	<b>-0.01 [-0.018,-0.002]</b>
Modell D	Ref	-0.003 [-0.011,0.005]	<b>-0.009 [-0.017,-0.001]</b>
<b>Hautfaltendicke (mm)</b>			
Modell A	Ref	0.39 [-1.07,1.84]	-0.10 [-2.52,0.32]
Modell B	Ref	0.23 [-1.17,1.63]	-0.98 [-2.37,0.42]
Modell C	Ref	-0.38 [-1.77,1.02]	-1.09 [-2.41,0.23]
Modell D	Ref	-0.27 [-1.69,1.14]	-1.04 [-2.37,0.28]

Modell A= unadjustiert

Modell B= adjustiert für Geschlecht

Modell C= adjustiert für Geschlecht, BMI bei Geburt, mütterlicher und väterlicher Bildungsstatus, mütterliches Raucherverhalten während der Schwangerschaft, Körperhöhe, TV-Konsum, Aktivität im Sportverein (>3h/Woche), Ernährungsgewohnheiten (beschrieben in Tab. 7) im Alter von 8 Jahren

Modell D= adjustiert für Modell C und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut

## **4. Diskussion**

### **4.1 Deskriptive Daten**

#### **4.1.1 Vergleich der Geburtskohorte der UBCS mit Ergebnissen vorheriger Studien**

##### a) Parameter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt

Bei der Baseline-Untersuchung der UBCS wiesen die neugeborenen Jungen eine größere Körperhöhe, ein höheres Körpergewicht sowie einen höheren BMI im Vergleich zu den neugeborenen Mädchen auf. Diese Beobachtung konnte auch bei anderen Geburtskohorten gemacht werden (Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Rosario et al., 2010). Unter Heranziehung von bereits durchgeführten Untersuchungen erstellten Kromeyer-Hauschild et al. Perzentilkurven für Körperhöhe, Körpergewicht und BMI für Kinder und Jugendliche nach 1985. Diese basieren auf Querschnittsdaten von 17.147 Jungen und 17.275 Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren aus verschiedenen Regionen Deutschlands. Wie in der UBCS wiesen die untersuchten Jungen leicht höhere Werte für Körperhöhe, Körpergewicht und BMI bei Geburt auf (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Eine weitere groß angelegte Untersuchung zu diesem Thema, die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS=The German Health Interview and Examination Survey for Children), ist eine Langzeitstudie des Robert-Koch-Instituts zum Gesundheitszustand der Kinder und Jugendlichen in Deutschland. Insgesamt wurden zwischen 2003 und 2006 von über 17.000 Mädchen und Jungen im Alter von 0 bis 17 Jahren Daten erhoben und analysiert. Die ersten anthropometrischen Messungen fanden im Alter von 3 Monaten statt und auch hier zeigten die Jungen geringfügig höhere Werte für Körperhöhe, Körpergewicht und BMI im Vergleich zu den gleichaltrigen Mädchen (Rosario et al., 2010).

##### b) Prävalenz von Übergewicht der Mütter vor der Schwangerschaft

Der durchschnittliche BMI der Mütter, die an der UBCS teilgenommen haben, betrug vor der Schwangerschaft 22.3 kg/m<sup>2</sup>. Entsprechend der Einteilung der WHO lag bei 24 % der Mütter vor der Schwangerschaft Übergewicht vor. Beyerlein et al. untersuchten anhand von drei deutschen Geburtskohorten, darunter auch die UBCS und die KOPS (Kiel Obesity Prevention Study), deren Design unter Punkt 4.1.1e) beschrieben ist, einen Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme der Mütter in der Schwangerschaft und dem BMI der Kinder im Alter von 5 bis 6 Jahren. Die Studie schloss insgesamt über 6.000 Mutter-Kind-



Paare ein und es wurden unter anderem die BMI-Werte der Mütter vor der Schwangerschaft und die Prävalenz von Übergewicht in den drei Geburtskohorten verglichen. In allen drei Studien konnten ähnliche BMI-Werte der Mütter ermittelt werden. Der Anteil übergewichtiger Mütter war bei der UBCS etwas höher (ca. 22%) als in den beiden anderen Studien, in denen Prävalenzraten von ca. 18% übergewichtiger Mütter ermittelt werden konnten (Beyerlein et al., 2012).

c) Durchschnittliche monatliche Gewichtszunahmen der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren

Die durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahmen der Kinder der UBCS waren bei beiden Geschlechtern im ersten Lebensjahr am stärksten ausgeprägt. Die Jungen nahmen durchschnittlich mehr an Gewicht zu als die Mädchen. Diese Beobachtung trifft auch für andere Studienpopulationen zu (Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Rosario et al., 2010).

d) Anthropometrische Parameter der Kinder beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS

Beim Vergleich der BMI-Werte der 8-jährigen Jungen und Mädchen der UBCS konnte kein signifikanter Geschlechterunterschied nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der UBCS zeigen die Perzentile nach Kromeyer-Hauschild sowie die KiGGS-Referenzperzentile ebenfalls nur minimal höhere BMI-Werte für Jungen als für Mädchen in diesem Alter.

Die beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS gemessenen Bauchumfänge waren bei den Jungen nicht signifikant höher als bei den Mädchen. Im Rahmen der KiGGS, deren Design unter Punkt 4.1.1 a) beschreiben ist, fand eine Messung der Bauchumfänge nur bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 18 Jahren statt. Dabei konnten in allen Altersklassen bei den Jungen größere Bauchumfänge gemessen werden als bei den Mädchen (Kromeyer-Hauschild et al., 2011). Neben den KiGGS-Daten existieren in Deutschland bisher nur wenige Referenzwerte für den Bauchumfang bei Kindern aus relativ kleinen regionalen Querschnittsstudien, die Kinder ähnlichen Alters wie bei der UBCS einschlossen. Schwandt et al. erstellten aus einer Studienpopulation von über 3.000 3- bis 11-jährigen deutschen Kindern, die an der "Prevention Education Program (PEP) Family Heart Study" teilnahmen, Referenzkurven, u. a. für den Bauchumfang. Dabei wiesen Jungen in allen Altersklassen und auf allen Perzentilen größere Bauchumfänge auf als Mädchen (Schwandt et al., 2008). Eine weitere deutsche Studie, deren Ziel die Erstellung von Bauchumfang-Perzentilkurven für Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren war, kam zu

ähnlichen Ergebnissen. Untersucht wurden über 2.500 Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren. In allen Altersklassen waren die Werte für den Bauchumfang bei den Jungen höher als bei den Mädchen (Kromeyer-Hauschild et al., 2008). Möglicherweise ist der im Vergleich zu den anderen Studien eher geringe Stichprobenumfang der UBCS dafür verantwortlich, dass dieser Geschlechterunterschied hier nicht gezeigt werden konnte.

In der UBCS konnten bei den Mädchen signifikant höhere Hautfaltendicken-Summen (Trizeps und subskapular) gemessen werden als bei den Jungen. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien getätigt. Die Analyse der KiGGS-Daten zeigt, dass Mädchen nach dem ersten Lebensjahr signifikant dickere Hautfalten (Trizeps und subskapular) und Hautfaltendicken-Summen haben als Jungen. Perzentile für Hautfaltendicken sind in Deutschland aus lokalen Studien verfügbar. Schwandt et al. untersuchten über 22.000 deutsche Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren, die an der ``PEP Family Heart Study Nuremberg`` teilnahmen. Ziel war u. a. die Erstellung von Perzentilen für den prozentualen Körperfettanteil, der unter Heranziehung der Hautfaltendicken berechnet werden kann. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der UBCS wurden bei den Mädchen höhere Hautfaltendicken gemessen als bei den Jungen (Schwandt et al., 2012). Im Rahmen einer Querschnittsstudie aus Jena wurden aus den Daten von über 2.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 Jahren Perzentilkurven für Hautfaltendicken (Trizeps und subskapular) erstellt. Dabei wiesen ebenfalls die Mädchen höhere Hautfaltendicken auf als die Jungen (Kromeyer-Hauschild et al., 2012).

#### e) Prävalenz von Übergewicht beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS

Beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS wurde anhand der berechneten BMI-Werte die Prävalenz für Übergewicht bei den 8-jährigen Kindern bestimmt. Der Anteil übergewichtiger Jungen war höher als der Anteil übergewichtiger Mädchen (24% vs. 16%). Im Rahmen der KiGGS-Studie, deren Design unter Punkt 4.1.1 a) beschrieben ist, lagen von n=14.747 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren BMI-Werte vor, die von Kurth und Rosario (Kurth und Rosario, 2007) nach den Referenzwerten von Kromeyer-Hauschild ausgewertet wurden. Demnach sind in Deutschland 15% der Kinder und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren übergewichtig und 6.3% adipös. In der Altersgruppe der 7 bis 10-Jährigen sind 15.4% übergewichtig und 6.4% adipös. Nur bei den adipösen Kindern war ein Geschlechterunterschied festzustellen. Die Übergewichtsprävalenz war bei den Jungen höher als bei den Mädchen (Kurth und Rosario et al., 2007). Die Kieler Adipositaspräventionsstudie (KOPS= Kieler Obesity Prevention

Study) ist eine Interventionsstudie, deren Ziel die Identifikation von Risikofaktoren für Adipositas bei Kindern war. Im Zeitraum von 1996 bis 2001 wurden n=4.997 Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren im Rahmen der schulärztlichen Einganguntersuchung erfasst. In dieser Altersgruppe wiesen 12.4% der Kinder Übergewicht auf, wobei Mädchen in geringem Maße häufiger betroffen waren als Jungen. Auch diesen Zahlen liegen die Referenzwerte nach Kromeyer-Hauschild zu Grunde (Danielzik et al., 2005). Eine weitere Studie, die die Übergewichtsprävalenz deutscher Schulkinder untersuchte, ist die URMEL-ICE (Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle Intervention in Children). Der Schwerpunkt dieser Interventionsstudie, die n=1.079 Kinder im Alter von 6 bis 9 Jahren einschloss, lag in der Adipositasprävention. 16.5% der untersuchten Jungen und 17.3% der untersuchten Mädchen wiesen Übergewicht auf, der Anteil adipöser Kinder betrug 3.5% bzw. 3.6% (nach International Obesity Task Force= IOTF) (Nagel et al., 2009). Ein Vergleich der Ergebnisse der UBCS mit diesen Studien ist schwierig. Des Weiteren unterscheiden sich die Studien im Hinblick auf das Alter der teilnehmenden Kinder. Dieses lag bei der KiGGS im Durchschnitt über und bei der KOPS im Durchschnitt unter dem Alter der UBCS. Ein Vergleich der Übergewichtsprävalenz bei Kindern aus den Jahren 1985-1999 zeigt, dass heute 50% mehr Kinder und Jugendliche übergewichtig und doppelt so viele adipös sind. Eine Zunahme des Anteils adipöser Kinder ist zu verzeichnen. Während bei den 3-6-Jährigen 9% der Kinder von Übergewicht betroffen sind, sind es bei den 7-10-Jährigen bereits 15% und bei den 14-17-Jährigen 17%. Auffällig bei der Datenanalyse ist die Beobachtung, dass der Anteil übergewichtiger Kinder im Vergleich zu Jüngeren im Grundschulalter am deutlichsten zunimmt. Es scheint, dass Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund und aus sozial benachteiligten Familien ein besonders hohes Risiko für Übergewicht und Adipositas haben (Kurth und Rosario, 2007). Kleiser et al. bestimmten mit Hilfe des KiGGS-Datensatzes die wichtigsten Einflussfaktoren für Übergewicht und Adipositas in diesem Alter. Dabei stellten sich ein niedriger Sozialstatus und elterliches Übergewicht als stärkste Prädiktoren für die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen heraus (Kleiser et al., 2009). Untersuchungen deutscher Schulanfänger haben gezeigt, dass innerhalb Deutschlands teilweise erhebliche Unterschiede bezüglich der Übergewichtsprävalenz bestehen, wobei ein Nord-Süd-Gefälle erkennbar ist. Des Weiteren wurde deutlich, dass Jugendliche doppelt so häufig von Übergewicht betroffen sind als Kinder beim Eintritt in die Schule (Moss et al., 2007). Aktuelle Zahlen, die auf Schuleingangsdaten aus dem Jahre 2008 von über 600.000 deutscher Schulanfänger basieren, verzeichnen einen Rückgang der

Übergewichtsprävalenz in den letzten vier Jahren in nahezu allen Bundesländern (Moss et al., 2012). Ein Vergleich von Deutschland mit anderen europäischen Ländern ist aufgrund der Vielzahl von Definitionen und Grenzwerten, die zur Definition von Übergewicht und Adipositas herangezogen werden, schwierig. Die verfügbaren Prävalenzdaten zeigen, dass Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in ganz Europa zunehmen, jedoch mit teilweise beträchtlichen Unterschieden in den verschiedenen geographischen Regionen. Im Jahre 1999 wurden von der ECOG (European Childhood Obesity Group) Übergewichtsprävalenzen für verschiedene europäische Länder nach 1990 veröffentlicht. Die Zahlen wurden nach IOTF-Kriterien berechnet und beziehen sich auf Kinder im Alter von 6-17 Jahren. Beim Vergleich dieser Zahlen lässt sich ein Nord-Süd-Effekt erkennen mit teilweise mehr als einer doppelt so hohen Übergewichtsprävalenz in den Mittelmeerländern als in Nordeuropa (Lehingue et al., 1999). Wang et al. erhoben und verglichen im Zeitraum von 1980-2005 in über 60 WHO-Mitgliedsländern weltweit die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas bei Kindern. Aufgrund unterschiedlicher Klassifikationssysteme für Übergewicht und Adipositas ist ein internationaler Vergleich schwierig. Falls IOTF-Grenzwerte zur Auswertung der Daten verfügbar waren, orientierte man sich an diesen. Zusammenfassend ist ein Anstieg der Übergewichtsprävalenz in allen untersuchten Ländern zu erkennen, mit Ausnahme von Russland und Polen, die als "globale Epidemie" bei Kindern bezeichnet wird (Wang et al., 2006).

f) Verhaltensfaktoren der Kinder beim 8-Jahres Follow-up der UBCS

#### TV-Konsum

Beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS wurden anhand von Fragebögen Risikofaktoren erfragt, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Übergewicht bei Kindern vermutet werden, darunter auch der Fernsehkonsum. Dieser lag bei den 8-jährigen Kindern durchschnittlich bei 5.5 Stunden pro Woche. Im Rahmen der URMEL-ICE, deren Design unter Punkt 4.1.1 e) beschrieben ist, wurden ausgewählte Verhaltensfaktoren erfragt, unter anderem auch der Fernsehkonsum der Kinder. Bei 43.8 % der 6- bis 9-jährigen Kinder wurde dieser mit >1 h/Tag an einem Wochentag angegeben. An Wochenendtagen gaben 77.6 % der Kinder an, > 1 h/Tag fern zu sehen. Dabei konnte in der Studie gezeigt werden, dass ein täglicher TV-Konsum von >1 h mit häufigerem Auftreten von Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert war (Nagel et al., 2009). Kleiser et al. identifizierten in der KiGGS-Studie (Design beschrieben unter Punkt 4.1.1 a) mögliche Determinanten, die an der Entstehung von kindlichem Übergewicht beteiligt sind. Unter anderem wurde der tägliche

Fernsehkonsument der Kinder erfragt. Dabei stieg der Anteil übergewichtiger bzw. adipöser Kinder mit der Dauer des täglichen Medienkonsums (Kleiser et al., 2009). Ziel einer Studie von Kuepper-Nybelen et al. war unter anderem die Erfassung von Faktoren, die im Zusammenhang mit gehäuftem Auftreten von Übergewicht bei Kindern stehen. Im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung wurden n=1.979 Kinder aus dem Raum Aachen/Deutschland erfasst, darunter besaß ca. ein Viertel der Kinder eine andere Nationalität als deutsch. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Kinder anderer Nationalitäten öfter fernsehen als deutsche Kinder und doppelt so häufig von Übergewicht betroffen waren. Die multivariate Analyse zeigte, dass der Unterschied der Übergewichtsprävalenz zwischen den verschiedenen Nationalitäten größtenteils durch das Vorhandensein bekannter Risikofaktoren erklärt werden kann. Als bedeutendste Risikofaktoren wurden der Bildungsstatus der Mutter und der TV-Konsum der Kinder identifiziert (Kuepper-Nybelen et al., 2005).

#### Sportliche Aktivität

22% der Eltern, deren Kinder an der UBCS teilnahmen, gaben an, dass ihr Kind >3h/Woche in einem Sportverein aktiv ist. In der der URMEL-ICE-Studie (Design beschrieben unter Punkt 4.1.1e) wurde neben anderen Verhaltensfaktoren, die in Zusammenhang mit körperlicher Inaktivität stehen, die körperliche Betätigung in einem Sportverein erfragt. Dabei gaben 28.3% der Eltern an, dass ihr Kind < 1 Mal/Woche in einem Sportverein aktiv ist. In der Studie konnte die Beobachtung gemacht werden, dass Kinder, die nicht in einem Sportverein sind, signifikant öfter von Übergewicht und Adipositas betroffen sind, als im Sportverein aktive Kinder (Nagel et al., 2009). Um effektive Strategien zur Bekämpfung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern erstellen zu können, wurden in der KiGGS-Studie (Design beschrieben unter Punkt 4.1.1 a) mögliche Risikofaktoren für Übergewicht ermittelt. Neben elterlichem Übergewicht und niedrigem sozioökonomischen Status, die sich als Hauptrisikofaktoren für Übergewicht herausstellten, konnte in der Studie gezeigt werden, dass eine geringe körperliche Aktivität der Kinder mit einem gehäuftem Auftreten von Übergewicht und Adipositas assoziiert ist (Kleiser et al., 2009).

## Ernährungsgewohnheiten

Beim 8-Jahres-Follow-up der UBCS wurden die Ernährungsgewohnheiten der Kinder anhand von Fragebögen analysiert. Als Risikofaktoren für Übergewicht galten kein täglicher Verzehr von Salat/Gemüse, kein täglicher Verzehr von Obst, ein Fleischkonsum >1Mal/Woche, ein täglicher Verzehr von Wurst sowie Snacks. Dabei wiesen mehr als die Hälfte (57%) der 8-jährigen Kinder mehr als drei dieser Risikofaktoren auf. Neben dem TV-Konsum und der körperlichen Aktivität wurden im Rahmen der Datenerhebung der KiGGS (Design beschrieben unter Punkt 4.1.1 a) Angaben zu den Ernährungsgewohnheiten der Kinder ausgewertet. Verwendet wurde hierfür ein Fragebogen mit 54 Angaben zum Ess- und Trinkverhalten der Kinder. Dabei war die Aufnahme kalorienreicher Nahrung und hochkalorischer Getränke mit einem gehäuften Auftreten von Übergewicht und Adipositas assoziiert. Außerdem war ein Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und dem Verzehr von Wurst und Fleisch sowie der Gesamtnahrungs- und –getränkeaufnahme zu erkennen. Darüber hinaus war Übergewicht positiv mit dem Verzehr von Fastfood und Softdrinks assoziiert (Kleiser et al., 2009). Im Rahmen der URMEL-ICE (Design beschrieb unter Punkt 4.1.1 e) wurden Faktoren ausgewählt, die die derzeitigen Lebensgewohnheiten der Kinder beschreiben. Dabei galten der häufige Verzehr von Softdrinks sowie ein fehlendes Frühstück vor der Schule als Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass beide Faktoren mit einer höheren Übergewichtsprävalenz assoziiert sind (Nagel et al., 2009). In der Studie von Kuepper-Nybelen (Design beschrieben unter Punkt 4.1.1 f) wurden in den Fragebögen neben soziodemographischen Faktoren die Ernährungsgewohnheiten der Kinder erfasst. Auffällig bei der Datenanalyse war, dass sich nicht-deutsche Kinder im Vergleich zu deutschen Kindern häufiger ungesund ernährten. Dabei erwiesen sich ein hoher Konsum von Softdrinks und häufige Besuche in Fastfood-Restaurants als Hauptrisikofaktoren für Übergewicht und Adipositas, was die Ernährungsgewohnheiten der Kinder betrifft (Kuepper-Nybelen et al., 2005).

#### **4.1.2 Leptinkonzentration im Nabelschnurblut**

Die zum Zeitpunkt der Geburt gemessenen Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut betragen 10.2 µg/l bei den neugeborenen Mädchen und 6 µg/l bei den neugeborenen Jungen. Dieser Geschlechterunterschied konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (Karakosta et al., 2012; Kayemba-Kay's et al., 2008). Karakosta et al. verwendeten Daten der prospektiven Mutter-Kind-Kohortenstudie ``Rhea`` (Griechenland). Von n=398 gesunden Neugeborenen lagen Angaben über die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut vor. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen aus der UBCS hatten neugeborene Mädchen höhere Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut als neugeborene Jungen (Karakosta et al., 2012). Jahan et al. verglichen die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut von n=105 Neugeborenen von Müttern mit Diabetes mellitus Typ 2, Müttern mit Gestationsdiabetes sowie nicht-diabetischen Müttern. In allen drei Gruppen konnten bei den Mädchen höhere Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut gefunden werden im Vergleich zu den Jungen (Jahan et al., 2009). In einer anderen Studie, die unter anderem den Zusammenhang zwischen dem Raucherverhalten der Mütter während der Schwangerschaft und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut untersuchte, konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Gemessen wurden die Leptinkonzentrationen von n=1.215 neugeborenen Kindern. In dieser Studie wurden ebenfalls bei den Mädchen höhere Leptinkonzentrationen gemessen als bei den Jungen (Kayemba-Kay's et al., 2008).

#### **4.1.3 Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut**

Innerhalb der UBCS konnten keine signifikanten Geschlechterunterschiede bei den im Nabelschnurblut gemessenen Adiponektinkonzentrationen festgestellt werden. Ein Vergleich dieses Ergebnisses mit der Literatur zeigt, dass diese Beobachtung auch in anderen Studien gemacht werden konnte (Sivan et al., 2003; Pardo et al., 2004). Sivan et al. untersuchten bei n=51 Neugeborenen die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut und deren Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht. In dieser Studie ließen sich ebenfalls keine Geschlechterunterschiede bezüglich der Adiponektinkonzentrationen feststellen (Sivan et al., 2003). In einer anderen Studie wurden bei n=132 Neugeborenen die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut gemessen und ein möglicher Zusammenhang mit den anthropometrischen Parametern (Geburtsgewicht, Ponderal Index) der Kinder bei der Geburt untersucht. Auch diese Studie beobachtete, dass bezüglich der Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut keine Geschlechterunterschiede bestehen (Pardo et al., 2004). Im Gegensatz zu diesen

Ergebnissen sind in der Literatur auch Studien zu finden, die geschlechtsspezifische Unterschiede für die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut festgestellt haben. Basu et al. verglichen die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut bei n=121 neugeborenen Mädchen und Jungen und konnten dabei bei den Mädchen signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen beobachten als bei den Jungen (Basu et al., 2009). Ibanez et al. untersuchten in einer Studie, die n=96 Neugeborene einschloss (n=48 Small-for-gestational-age=SGA, n=48 Appropriate-for-gestational-age=AGA), ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut gibt. Dieser konnte bei den AGA-Kindern nicht festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurden in der Gruppe der SGA-Kinder signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut bei den neugeborenen Mädchen gemessen als bei den Jungen (Ibanez et al., 2008).



## **4.2 Assoziationen zu Adiponektin**

### **4.2.1 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den Geburtsparametern, der Schwangerschaftsdauer und der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum in der UBCS mit Ergebnissen vorheriger Studien**

In der UBCS konnte eine positive Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Körperlänge, dem Geburtsgewicht sowie dem BMI der Kinder bei der Geburt beobachtet werden. Die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut war positiv mit dem Gestationsalter sowie mit der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt der Geburt assoziiert.

Mantzoros et al. beobachteten in einer prospektiven Geburtskohortenstudie (Project Viva, beschrieben unter Punkt 4.3.1) einen Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht der Kinder. Neben einer positiven Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht korrelierte die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut positiv mit dem Gestationsalter (Mantzoros et al., 2009). Ziel einer weiteren Geburtskohortenstudie, die n=52 gesunde Neugeborene einschloss, war die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Wachstum der Kinder in der frühen Neonatalzeit. Die Adiponektinkonzentrationen wurden zum Zeitpunkt der Geburt im Nabelschnurblut sowie im Alter von einem Monat im Blutserum der Kinder bestimmt. Des Weiteren wurden verschiedene anthropometrische Parameter der Kinder (Körpergewicht und -höhe, Hautfaldendicke Trizeps, Bizeps, subskapular, suprailiakkal) bei der Geburt und einen Monat postpartum erhoben. Es konnte eine signifikante positive Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht, der Körperlänge sowie der Summe der Hautfaldendicken der Kinder bei der Geburt beobachtet werden. In der Regressionsanalyse erwies sich die Geburtslänge als einzige signifikante Determinante der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut (Inami et al., 2007). In einer Studie von Mazaki-Tovi et al. wurden Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht untersucht. Die Studie schloss n=81 gesunde Neugeborene ein, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden (n=20 large-for-gestational-age=LGA-, n=61 appropriate-for-gestational-age=AGA-Kinder). Die LGA-Kinder wiesen signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut auf als die AGA-

Kinder. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien zeigte sich weder in der Gruppe der AGA-Kinder noch in der Gruppe der LGA-Kinder eine Korrelation der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut mit dem Geburtsgewicht (Mazaki-Tovi et al., 2005). In einer weiteren Studie, die n=25 gesunde Mutter-Kind-Paare einschloss, wurden bei der Geburt die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut, im mütterlichen Serum und im Kolostrum gemessen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut beobachtet werden. In dieser Studie konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und den anthropometrischen Parametern der Neugeborenen (Körpergewicht, -länge, BMI) beobachtet werden (Dündar et al., 2010). Eine weitere Studie, die n=100 Frauen und deren Neugeborene einschloss, untersuchte die Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern (Geburtsgewicht, -länge, BMI) der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt. Bei n=40 gesunden Schwangeren (Kontrollgruppe), n=30 Frauen, die ein makrosomes Kind zur Welt gebracht haben und n=30 Frauen, deren Kinder eine fetale Wachstumsrestriktion (FGR=fetal growth restriction) aufwiesen, wurden bei der Geburt die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut, mütterlichen Serum sowie in der Placenta gemessen. Es zeigte sich, dass FGR-Kinder signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut aufwiesen im Vergleich zu den Kindern der Kontrollgruppe. Kinder, die makrosom geboren wurden, hatten signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut als Kinder der Kontrollgruppe. Die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut korrelierte negativ mit dem Geburtsgewicht und dem BMI der Neugeborenen. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen war die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut weder mit der Geburtslänge noch mit der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter assoziiert (Wang et al., 2010).

#### **4.2.2 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter und den Geburtsparametern sowie der Schwangerschaftsdauer in der UBCS mit Ergebnissen vorheriger Studien**

In der UBCS konnte keine Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt der Geburt und den Geburtsparametern (Körpergewicht, -länge, BMI) der Neugeborenen beobachtet werden. Die Schwangerschaftsdauer war nicht mit der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter assoziiert.

Retnakaran et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie (beschrieben unter Punkt 4.3.2) den Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Serum schwangerer Frauen am Ende des zweiten oder zu Beginn des dritten Schwangerschaftsdrittels mit dem Geburtsgewicht des Kindes. Dabei konnte eine signifikante negative Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Geburtsgewicht beobachtet werden (Retnakaran et al., 2012). In der Studie von Wang et al. (beschrieben unter Punkt 4.3.1) wurden bei n=100 Frauen die Adiponektinkonzentrationen im Blutserum zum Zeitpunkt der Geburt gemessen. Es zeigte sich, dass die Adiponektinkonzentrationen im Blutserum bei Frauen der Kontrollgruppe signifikant höher waren als bei Frauen, die ein makrosomes Kind geboren hatten. Die Adiponektinkonzentration im Blutserum waren signifikant niedriger als bei Frauen, deren Kinder unter einer FGR litten. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Geburtsgewicht sowie dem BMI der Neugeborenen beobachtet werden (Wang et al., 2010). Ziel einer Fall-Kontroll-Studie war es herauszufinden, ob die Bestimmung der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum im ersten Schwangerschaftstrimester geeignet ist, um eine neonatale Makrosomie vorherzusagen. In die Studie eingeschlossen wurden n=50 Schwangere, die ein makrosomes Kind geboren hatten (Makrosomie-Gruppe) und n=300 Schwangere, die ein AGA-Kind zur Welt brachten (Kontrollgruppe). Die Adiponektinkonzentrationen im Serum der Mütter wurden in der 11. -13. Schwangerschaftswoche gemessen. Dabei zeigten Frauen der Makrosomie-Gruppe signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen im Serum als Frauen der Kontrollgruppe. Die Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter ist ein Biomarker in der Vorhersage der kindlichen Makrosomie (Nanda et al., 2011).

### **4.2.3 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den Gewichtszunahmen bzw. dem BMI der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren**

In der UBCS zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der prozentualen Gewichtszunahme der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren. Im Gegensatz zum BMI der Kinder bei der Geburt konnten zwischen dem BMI der Kinder im Alter von 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Jahren und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden. Weder in der einfachen Korrelation noch in der multiplen Regressionsanalyse (nach Adjustierung für verschiedene Variablen) ließ sich zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Parametern der 8-jährigen Kinder (BMI, Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio, Hautfaltendicken) ein signifikanter Zusammenhang feststellen.

Anlässlich der 6-Monats-Nacherhebung der prospektiven Geburtskohortenstudie ‘‘Project Viva’’ (beschrieben unter Punkt 4.3.1) wurde eine Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den durchschnittlichen Gewichtszunahmen der Kinder in den ersten sechs Lebensmonaten untersucht. Es zeigte sich, dass die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut negativ mit der Gewichtszunahme der Kinder in den ersten 6 Lebensmonaten assoziiert war. Im Rahmen der 3-Jahres-Nacherhebung wurden anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körperhöhe, HFD Trizeps + subscapular) bei den Kindern bestimmt und die Adiponektinkonzentration in entnommenen Plasmaproben der Kinder gemessen. In der multivariaten Analyse (nach Adjustierung für verschiedene Variablen) zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Hautfaltendicke (subskapular/Trizeps) der Kinder im Alter von 3 Jahren. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI sowie der Adiponektinkonzentration im Serum der Kinder im Alter von 3 Jahren beobachtet werden. Die Adiponektinkonzentration im Serum der 3-jährigen Kinder war negativ mit der Hautfaltendicke (subskapular/Trizeps) assoziiert (Mantzoros et al., 2009). Ziel einer weiteren Studie von Nakano et al. war die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Wachstum in der frühen Kindheit. Die anthropometrischen Vermessungen der Kinder (n=45) im Alter von 3

Jahren fanden im Rahmen der allgemeinen kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung statt. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass die BMI-Veränderungen der Kinder zwischen der Geburt und dem dritten Geburtstag negativ mit dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter korreliert waren. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den BMI-Veränderungen der Kinder im Kindesalter. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI der Kinder im Alter von 6 und 12 Monaten und im Alter von 3 Jahren beobachtet werden. Das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftsdauer und die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut stellten sich als signifikante Prädiktoren der BMI-Veränderungen der Kinder in den ersten 3 Lebensjahren heraus (Nakano et al., 2012). Im Rahmen der Geburtskohortenstudie von Inami (beschrieben unter 4.3.1) wurden bei den Kindern im Alter von einem Monat die Adiponektinkonzentrationen im Serum bestimmt und ein Zusammenhang mit den anthropometrischen Parametern (Körperhöhe, -länge, Hautfaltendicke über dem Trizeps/subskapular oder beides) in diesem Alter untersucht. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den ausgewählten Parametern und der Adiponektinkonzentration im Serum der Kinder. Im ersten Lebensmonat korrelierten die individuellen Veränderungen der Adiponektinkonzentrationen negativ mit dem Geburtsgewicht. Die Adiponektinkonzentrationen im Serum im Alter von einem Monat waren signifikant höher im Vergleich zu der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut (Inami et al., 2007). Iniguez et al. untersuchten in einer weiteren prospektiven Geburtskohortenstudie den Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Serum und postnatalen Wachstumsmustern der Kinder zwischen der Geburt und dem Alter von zwei Jahren. In die Studie eingeschlossen wurden n=85 Kinder (n=65 SGA- und n=20 AGA-Kinder). Neben der Bestimmung der Adiponektinkonzentration im Serum im Alter von ein und zwei Jahren fanden anthropometrische Vermessungen (Körpergewicht, Körperlänge) bei der Geburt sowie im Alter von ein und zwei Jahren statt. Es zeigte sich, dass die Adiponektinkonzentrationen im Serum der Kinder im Alter von ein und zwei Jahren höher waren im Vergleich zu den Adiponektionkonzentrationen im Serum bei Erwachsenen. Zwischen dem ersten und dem zweiten Lebensjahr wurde eine Abnahme der Adiponektinkonzentration im Serum beobachtet. Die Reduktion der Adiponektinkonzentrationen im Serum unterschied sich nicht zwischen SGA- und AGA-Kindern. Die Adiponektinkonzentrationen im Alter von ein und zwei Jahren standen nicht im Zusammenhang mit dem aktuellen Körpergewicht, der Körperhöhe sowie dem BMI im

Alter von einem oder zwei Jahren. Nur in der Gruppe der SGA-Kinder war ein Abfall der Adiponektinkonzentration im Serum in den ersten beiden Lebensjahren mit erhöhten Gewichtszunahmen in diesem Zeitraum assoziiert (Iniguez et al., 2004).

#### **4.2.4 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter und den Gewichtszunahmen bzw. dem BMI der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren**

In der UBCS konnte eine negative Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und der prozentualen Gewichtszunahme der Kinder im zweiten Lebensjahr sowie eine positive Korrelation im dritten Lebensjahr beobachtet werden. Zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den BMI-Werten der Kinder im Alter von 1, 2, 3, 4 und 6 Jahren konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In Korrelationsanalysen ließ sich zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren (BMI, Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio, Hautfaltendicken) ein geringer negativer Zusammenhang mit der Waist-to-Height-Ratio erkennen. Innerhalb der multiplen Regressionsanalyse zeigten sich signifikant negative Assoziationen zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI, Bauchumfang sowie der Waist-to-Height-Ratio der Kinder im Alter von 8 Jahren. Nach dem Adjustieren für das Geschlecht des Kindes verstärkte sich der negative Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichem Serum und dem BMI der Kinder im Alter von 8 Jahren im Vergleich zu dem unadjustierten Modell. Dies deutet darauf hin, dass der Zusammenhang für Mädchen im Vergleich zu Jungen stärker ist.

Bisher wurden keine vergleichbaren Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen der Adiponektinkonzentration im mütterlichem Serum zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes und anthropometrischen Parametern im Kindesalter publiziert. Aus diesem Grund ist das Vergleichen der Beobachtungen aus der UBCS mit ähnlichen Studien nicht möglich.

## **4.3 Assoziationen zu Leptin**

### **4.3.1 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und den Geburtsparametern, der Schwangerschaftsdauer und der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum in der UBCS mit Ergebnissen vorheriger Studien**

In der UBCS konnte eine positive Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Körperhöhe, dem Körpergewicht sowie dem BMI der Kinder bei der Geburt beobachtet werden. Die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut korrelierte positiv mit dem Gestationsalter sowie mit der Leptinkonzentration im Serum der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt.

Ein Vergleich der Ergebnisse der UBCS mit der Literatur zeigt, dass diese Beobachtungen auch in weiteren Studien gemacht werden konnten (Mantzoros et al., 2009; Schubring et al., 1999, 1997; Karakosta et al., 2011; Oktem et al., 2004). Mantzoros et al. und Boeke et al. untersuchten in einer prospektiven Geburtskohortenstudie (Project Viva), die n=588 Kinder einschloss, einen Zusammenhang zwischen den Leptin- und Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut sowie im mütterlichen Serum mit verschiedenen anthropometrischen Parametern (BMI, Bauchumfang, Hautfaltendicke) der Kinder in den ersten 7 Lebensjahren. Unmittelbar nach der Geburt wurden Nabelschnurblutproben und eine mütterliche Serumprobe abgenommen und die Konzentrationen von Leptin und Adiponektin in diesen bestimmt. Weitere Untersuchungen der Studienteilnehmer fanden 6 Monate sowie 3 und 7 Jahre postpartum statt. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Leptin- und der Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut. Die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut war positiv assoziiert mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen (Mantzoros et al., 2009; Boeke et al., 2013). Ziel einer Studie von Schubring et al. (1999) war es, eine Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Messwerten der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen (Körpergewicht, Körperhöhe, Hautfaltendicken) zu analysieren. N=51 gesunde Neugeborene wurden in die prospektive Studie eingeschlossen. Nabelschnurblutproben wurden direkt nach der Geburt gewonnen und die Leptinkonzentrationen in diesen bestimmt. Des Weiteren wurden bei den Neugeborenen in den ersten Lebenstagen kapilläre Blutproben entnommen und die Konzentrationen von Leptin bestimmt. Dabei konnte eine signifikante Assoziation zwischen der

Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht sowie mit den Hautfaltendicken (Bizeps, Trizeps, subscapular, iliakal) der Neugeborenen beobachtet werden (Schubring et al., 1999). In einer groß angelegten Metaanalyse, die n=44 Studien zwischen 1994 und 2009 einschloss, wurde der Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern gesunder Neugeborener untersucht. In den einbezogenen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht ermittelt werden, wobei die Ergebnisse bei männlichen und weiblichen Neugeborenen ähnlich waren und in verschiedenen Populationsgruppen beobachtet wurden. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte auch für die Geburtslänge und den Ponderal Index gezeigt werden (Karakosta et al., 2011). Schubring et al. bestimmten bei n=27 Schwangeren die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut und im Blutserum zum Zeitpunkt der Geburt. Es wurde untersucht, ob die ausgewählten Parameter miteinander assoziiert sind. Zusätzlich wurde untersucht, ob die einzelnen Parameter mit dem Geburtsgewicht, dem Placentagewicht sowie dem Körpergewicht der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt korreliert sind. In dieser Studie konnten zum Zeitpunkt der Geburt signifikant höhere Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum im Vergleich zum Nabelschnurblut beobachtet werden. Es ließ sich keine Korrelation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut feststellen. Eine signifikante positive Korrelation konnte für die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut mit dem Geburtsgewicht sowie dem Placentagewicht gezeigt werden (Schubring et al., 1997). Ziel einer Studie von Oktem et al. war die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem fetalen Gewicht und der Leptinkonzentration im Serum der Mütter, im Fruchtwasser sowie im Nabelschnurblut. In die Studie eingeschlossen wurden n=40 gesunde schwangere Frauen. Bei der Geburt wurden mütterliche Blutproben und Nabelschnurblutproben entnommen und die Leptinkonzentrationen in diesen gemessen. Die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut korrelierte signifikant mit dem Geburtsgewicht der Kinder. Im Gegensatz dazu konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum beobachtet werden (Oktem et al., 2004). Kayemba-Kay's et al. (Studie beschrieben unter 4.1.2) identifizierten in ihrer Studie unter anderem das Geschlecht und das Geburtsgewicht des Kindes sowie die Schwangerschaftsdauer als bedeutende Faktoren, die mit der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut assoziiert sind. Die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut waren bei den neugeborenen Mädchen höher



als bei den Jungen und korrelierten positiv mit der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht (Kayemba-Kay's et al., 2008). Papadopoulou et al. bestimmten die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut und mütterlichen Serum bei n=85 Schwangeren direkt nach der Geburt. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI der Neugeborenen (Papadopoulou et al., 2000).

#### **4.3.2 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Leptinkonzentration im Serum der Mütter und den Geburtsparametern sowie der Schwangerschaftsdauer in der UBCS mit Ergebnissen vorheriger Studien**

In der UBCS konnte weder eine Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt der Geburt und den Geburtsparametern (Körpergewicht, Körperlänge und BMI) der Neugeborenen noch mit der Schwangerschaftsdauer beobachtet werden.

Schubring et al. konnten in ihrer Studie (beschrieben unter Punkt 4.3.1) ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Blutserum der Mütter bei der Geburt und dem Geburtsgewicht des Kindes beobachten (Schubring et al., 1997). Verhaeghe et al. untersuchten in einer prospektiven Studie, die n=289 Schwangere einschloss, den Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Geburtsgewicht der Kinder. Im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztests, der zwischen der 24. und 29. Schwangerschaftswoche stattfand, wurden der mütterliche BMI sowie die Leptinkonzentrationen im Serum gemessen. Dabei zeigte sich keine Assoziation zwischen der mütterlichen Leptinkonzentration und dem Geburtsgewicht des Kindes. Der mütterliche BMI stellte sich als stärkster Faktor heraus, der mit der mütterlichen Leptinkonzentration assoziiert ist (Verhaeghe et al., 2002). In der Studie von Oktem et al. (Studie beschrieben unter 4.3.1) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt der Geburt und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen beobachtet werden (Oktem et al., 2004). In einer Studie, die n=85 Mütter und deren Neugeborene einschloss, wurde die Korrelation zwischen der mütterlichen Leptinkonzentration im Serum zum Zeitpunkt der Geburt und dem BMI der Neugeborenen analysiert. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der UBCS konnte kein Zusammenhang zwischen beiden Parametern beobachtet werden (Papadopoulou et al., 2000). Ziel einer weiteren prospektiven Kohortenstudie war unter

anderem die Untersuchung eines Einflusses der Leptin- und Adiponektinkonzentration im Serum Schwangerer auf das Geburtsgewicht des Kindes. In die Studie eingeschlossen wurden n=472 gesunde Schwangere, deren Leptinkonzentrationen im Serum am Ende des zweiten oder zu Beginn des dritten Schwangerschaftsdrittels im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztests gemessen wurden. Dabei konnte eine signifikante negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Geburtsgewicht beobachtet werden (Retnakaran et al., 2012).

#### **4.3.3 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und den Gewichtszunahmen bzw. dem BMI der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren**

In der UBCS zeigte sich ein mäßig negativer Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der prozentualen Gewichtszunahme der Kinder im ersten Lebensjahr. Zwischen den BMI-Werten der Kinder im Alter von 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Jahren und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut konnten keine Zusammenhänge beobachtet werden. In der einfachen Korrelation ließ sich zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Parametern der 8-jährigen Kinder (BMI, Bauchumfang, WHtR und Hautfaltendicken) kein Zusammenhang beobachten. Innerhalb der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich eine negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren (BMI, Bauchumfang und WHtR). Diese Zusammenhang wurde erst nach Adjustierung für verschiedene Variablen (Modell C, beschrieben im Ergebnisteil) signifikant. Es wird angenommen, dass die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut keine Determinante für die ausgewählten anthropometrischen Parameter der Kinder im Alter von 8 Jahren ist. Es wird davon ausgegangen, dass die Faktoren, die als potentielle Confounder ausgewählt wurden, in einem stärkeren Zusammenhang mit den anthropometrischen Parametern eines 8-jährigen Kindes stehen, als die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut.

Im Rahmen der 6-Monats-Nacherhebung der prospektiven Geburtskohortenstudie ‘‘Project Viva’’ (beschrieben unter Punkt 4.3.1) wurde eine mögliche Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der durchschnittlichen Gewichtszunahme der

Kinder in den ersten 6 Lebensmonaten untersucht. Es zeigte sich, dass eine höhere Leptinkonzentration im Nabelschnurblut mit einer geringeren Gewichtszunahme der Kinder in diesem Alter assoziiert war. Anlässlich der 3-Jahres-Nacherhebung fand eine anthropometrische Untersuchung (Körpergewicht, Körperhöhe, Hautfaltendicke Trizeps und subskapular) der Kinder statt. Zusätzlich wurden die Konzentrationen von Leptin und Adiponektin in entnommenen Plasmaproben der Kinder bestimmt. Es zeigte sich nach multivariater Analyse (nach Adjustierung für verschiedene Variablen) eine negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI der Kinder im Alter von 3 Jahren. Höhere Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut waren mit höheren Leptinkonzentrationen im Plasma im Alter von 3 Jahren assoziiert. Zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Hautfaltendicke der 3-jährigen Kinder ließ sich kein Zusammenhang beobachten. Die Leptinkonzentrationen im Serum der 3-jährigen Kinder waren positiv assoziiert mit den Gewichtszunahmen in den folgenden Lebensjahren sowie mit der Entwicklung einer Adipositas im Alter von 7 Jahren (Mantzoros et al., 2009; Boeke et al., 2013). In einer Studie, an der insgesamt n=348 Kinder teilnahmen, wurden u. a. Wachstumsmuster für SGA (small-for-gestational-age)- und AGA (appropriate-for-gestational-age)-Kinder ausgewertet. N=109 SGA- und n=239 AGA-Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Eine anthropometrische Vermessung der Kinder erfolgte direkt nach der Geburt, nach 2, 5, 9, 12, 18 und 24 Monaten sowie im Alter von 6 Jahren. Die Konzentrationen von Leptin im Nabelschnurblut wurden direkt nach der Geburt gemessen. Das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut waren bei den SGA-Kindern niedriger als bei den AGA-Kindern. Im Vergleich zu den AGA-Kindern wiesen die SGA-Kinder eine stärkere Zunahme des BMI im Alter zwischen 1 und 6 Jahren und eine höhere Waist-to-hip-Ratio im Alter von 6 Jahren auf. Das mütterliche Gewicht vor der Schwangerschaft und die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut stellten sich als stärkste Faktoren heraus, die mit der kindlichen Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr assoziiert waren (Valuniene et al., 2009). Ziel einer weiteren Geburtskohortenstudie war es, den Einfluss eines mütterlichen Diabetes mellitus Typ 1 während der Schwangerschaft auf die Entwicklung einer Adipositas sowie einer Glucoseintoleranz der Kinder im Alter von 7 Jahren zu untersuchen. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Leptin- und Insulinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern (BMI, Bauchumfang, Hautfaltendicke Trizeps und subskapular) sowie der Glucosetoleranz der 7-jährigen Kindern analysiert. In die Studie eingeschlossen wurden

n=100 Kinder von Müttern mit DM 1 und n=45 Kinder gesunder Mütter (Kontrollgruppe, kein diagnostizierter DM 1). Direkt nach der Geburt wurden Nabelschnurblutproben abgenommen und die Leptinkonzentrationen bestimmt. Dabei korrelierte in der Gruppe der Kinder, deren Mütter an DM 1 erkrankt waren, der BMI im Alter von 7 Jahren positiv mit der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut. Im Gegensatz dazu ließ sich in der Kontrollgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen den anthropometrischen Messwerten (BMI, Bauchumfang, Hautfaldendicke Trizeps und subskapular) der 7-jährigen Kinder und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut feststellen (Lindsay et al., 2010). Um herauszufinden, ob die Leptin- und Insulinkonzentrationen im Nabelschnurblut das kindliche Wachstum beeinflussen, untersuchten Ong et al. n=197 gesunde Kinder einer repräsentativen Geburtskohorte zum Zeitpunkt der Geburt sowie 4, 8, 12 und 24 Monate postpartum. Bei der Geburt wurden Nabelschnurblutproben entnommen sowie anthropometrische Messwerte (Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang, Ponderal Index) der Neugeborenen erhoben. Die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut standen in einem negativen Zusammenhang mit den Gewichtszunahmen der Kinder in den ersten 4 Lebensmonaten. Der Effekt der Leptinkonzentration auf die Gewichtszunahmen war unabhängig vom Geburtsgewicht und bestand auch noch im Alter von 24 Monaten (Ong et al., 1999).

#### **4.3.4 Vergleich der beobachteten Assoziationen zwischen der Leptinkonzentration im Serum der Mütter bei der Geburt und den Gewichtszunahmen bzw. dem BMI der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren**

In der UBCS konnten schwach negative Korrelationen zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den Gewichtszunahmen der Kinder im 4. Lebensjahr beobachtet werden. Zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den BMI-Werten der Kinder im Alter von 1, 2, 3, 4 und 6 Jahren konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In der einfachen Korrelation ließ sich zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren (BMI, Bauchumfang, WHtR und Hautfaldendicke) kein Zusammenhang erkennen. Innerhalb der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich eine negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und den anthropometrischen Parametern (BMI, Bauchumfang und WHtR) der Kinder im Alter von

8 Jahren. Die negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem BMI sowie der WHtR der 8-jährigen Kinder war erst nach Adjustierung für verschiedene Variablen (Modell C, beschrieben im Ergebnisteil) signifikant. Die negative Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Bauchumfang im Alter von 8 Jahren war im an das Geschlecht des Kindes adjustierten Modell B am stärksten und verringerte sich durch weitere Adjustierung (Modelle C und D). Es wird angenommen, dass die Leptinkonzentration im mütterlichen Serum keine Determinante für die anthropometrischen Parameter der Kinder im Alter von 8 Jahren darstellt, sondern der beobachtete signifikant negative Zusammenhang durch die adjustierten Variablen zu erklären ist.

Im Rahmen der 3-Jahres-Nachuntersuchung der Geburtskohortenstudie "Project Viva" (beschrieben unter Punkt 4.3.1) wurde ein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Serum der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt und anthropometrischen Parametern (BMI, Bauchumfang, Hautfaltendicke) der Kinder im Alter von 3 Jahren untersucht. Es waren hohe Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum mit einem geringeren BMI und einem geringeren Bauchumfang der Kinder im Alter von 3 Jahren assoziiert (Boeke et al., 2013). Schuster et al. untersuchten in einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum sowie in der Muttermilch und der prozentualen Gewichtszunahme der Kinder in den ersten 6 Monaten. N=23 gesunde Mütter und deren Neugeborene wurden in die Studie eingeschlossen. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden Muttermilchproben und mütterliche Serumproben gewonnen und die prozentuale Gewichtszunahme der Kinder dokumentiert. Es zeigte sich im gesamten Untersuchungszeitraum eine positive Korrelation der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum mit der in der Muttermilch, wobei die Leptinkonzentrationen in der Muttermilch signifikant niedriger waren. Die Leptinkonzentrationen, die in der ersten Woche postpartum in der Muttermilch gemessen wurden, waren negativ mit den kindlichen Gewichtszunahmen in den ersten 6 Lebensmonaten assoziiert (Schuster et al., 2011). Ziel einer Familienstudie war es, familiäre Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern zu identifizieren. Insgesamt nahmen n=124 Familien mit ihren 7-jährigen Kindern an der Querschnittsstudie teil. Neben einer anthropometrischen Vermessung (Körpergewicht, Körperhöhe, BMI, Bauch- und Hüftumfang) und der Erfassung von Lebensgewohnheiten der Studienteilnehmer fand eine Bestimmung der Leptinkonzentration im Serum statt. Dabei erwies sich Übergewicht beider Elternteile als

stärkster Risikofaktor für die Entwicklung kindlichen Übergewichts im Alter von 7 Jahren. Übergewichtige Kinder zeigten höhere Leptinkonzentrationen im Vergleich zu Normalgewichtigen im Alter von 7 Jahren. Darüber hinaus erhöhte sich das Risiko der Kinder, übergewichtig zu sein, wenn ihre Eltern erhöhte Leptinkonzentrationen im Serum aufwiesen (Kim et al., 2010).

## 4.4 Biologische Plausibilität

### 4.4.1 Adiponektin allgemein

#### Entdeckung, Struktur und Beschreibung des Adiponektin- Gens

Das Hormon Adiponektin wurde in der Mitte der neunziger Jahre erstmals durch vier unabhängige Arbeitsgruppen beschrieben (Scherer et al., 1995; Nakano et al., 1996; Hu et al., 1996; Maeda et al., 1996). Deshalb existieren für Adiponektin in der Literatur vier verschiedenen Namen: ApM1 (adipose most abundant gene transcript 1), AdipoQ, ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa) und GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa). Das humane Adiponektin besteht aus 244 Aminosäuren und lässt sich in vier Domänen unterteilen. Die Grundstruktur des Adiponektins ist ein Homotrimer, das durch drei Monomere gebildet wird (Berg et al., 2002). Die Untersuchung von Adiponektin in Mausmodellen hat gezeigt, dass das Protein im Serum in verschiedenen Formen existiert. Als Trimer (LMW-A=low molecular weight-A), Hexamer (MMW-A=middle molecular weight-A) sowie in hochmolekularer Form, bestehend aus 12-18 Adiponektinmolekülen (HMW-A=high molecular weight-A) (Pajvani et al., 2003). Das Adiponektin befindet sich auf Chromosom 3q27. Das Gen hat eine Länge von ca. 16 kb (Kilobasen) und enthält 3 Exons, die durch 2 Introns unterbrochen sind (Saito et al., 1999). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Variationen im Adiponektin das genetische Risiko für Diabetes mellitus (DM) Typ 2 und andere Komponenten des metabolischen Syndroms modulieren (Vasseur et al., 2006; Yang et al., 2007). Adiponektin wird verschiedenen posttranslationalen Modifikationen unterzogen, die für die Bildung von HMW-Komplexen erforderlich sind (Wang et al., 2006).

#### Expressionsorte, Rezeptoren und Signalwege

Adiponektin wird fast ausschließlich im weißen Fettgewebe gebildet (Matsuzawa et al., 1999). Die Konzentration von Adiponektin im Serum ist geschlechtsabhängig. Frauen haben signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zu Männern (Yang et al., 2001). Bisher sind zwei Adiponektinrezeptoren bekannt. Der Adiponektinrezeptor 1 (AdipoR1) wird primär im Skelettmuskel exprimiert und der Adiponektinrezeptor 2 (AdipoR2) kann in der Leber nachgewiesen werden (Yamauchi et al., 2003). Neben AdipoR1 und -R2 existiert T-Cadherin als Rezeptor für hexamere und HMW-Isoformen des Adiponektins (Kadowaki et al., 2006). Die Bindung von Adiponektin an seine Rezeptoren führt zur Aktivierung verschiedener Signalmoleküle, wie dem AMPK

(Adenosinmonophosphat aktivierte Proteinkinase), dem PPAR alpha (Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor  $\alpha$ ) und der p38 MAPK (p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase). Die Aktivierung der Signalmoleküle fördert die Glucoseaufnahme in die Zellen und führt zu einer gesteigerten Fettsäureoxidation (Kadowaki et al., 2006) sowie zu einer Hemmung der Gluconeogenese (Berg et al., 2001).

### Primäre Funktionen des Adiponektins

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und dem Auftreten von Fettleibigkeit lieferte die Beobachtung, dass die Adiponektinexpression im Fettgewebe fettleibiger Mäuse und Menschen signifikant vermindert ist (Hu et al., 1996). Die Beobachtung, dass adipöse Individuen niedrigere Adiponektinkonzentrationen im Serum haben im Vergleich zu Normalgewichtigen, konnte in Studien gezeigt werden (Arita et al., 1999; Rigamonti et al., 2013). Diese Beobachtung bestätigte sich auch für Kinder (Gherlan et al., 2012; Klünder-Klünder et al., 2013). Gherlan et al. verglichen die Konzentrationen von Biomarkern, die im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risikoprofil gesehen werden, bei adipösen und normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen. Es wurden signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen in der Gruppe der adipösen Kinder beobachtet. Die Adiponektinkonzentration war negativ mit dem Bauchumfang der Kinder korreliert (Gherlan et al., 2012). Reinehr et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einer Gewichtsabnahme und der Adiponektinkonzentration bei adipösen Kindern. Es zeigte sich, dass eine Gewichtsreduktion mit einem signifikanten Anstieg der Adiponektinkonzentration und einer Verbesserung der Insulinresistenz assoziiert war (Reinehr et al., 2004). Die Beobachtung, dass eine Gewichtsreduktion bei adipösen Individuen mit einer Erhöhung der Adiponektinkonzentration einhergeht (Reinehr et al., 2004; Gajewska et al., 2011), weist auf einen negativen Rückkoppelungsmechanismus des Fettgewebes auf die Adiponektinproduktion hin (Mazaki-Tovi et al., 2005).

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern konnte eine negative Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration und Komponenten des metabolischen Syndroms beobachtet werden (Boyras et al., 2013; Klünder-Klünder et al., 2013; Chen et al., 2012). Gilardini et al. verglichen den Nutzen von Biomarkern, um übergewichtige Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom zu identifizieren. In ihrer Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Hypoadiponektinämie mit einem erhöhten Risiko für



das metabolische Syndrom assoziiert ist und die Adiponektinkonzentration der beste Prädiktor für dieses bei Kindern und Jugendlichen ist (Gilardini et al., 2006).

Studien zeigen, dass die Adiponektinkonzentrationen bei Patienten, die an DM erkrankt sind, niedriger sind, als bei nicht Erkrankten (Abdelgadir et al., 2013; Li et al., 2012). Niedrige Adiponektinkonzentrationen stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, später an DM 2 zu erkranken (Jee et al., 2013; Marques-Vidal et al., 2012). Studien zu diesem Thema an Kindern und Jugendlichen, die an Diabetes erkrankt sind, zeigen kontroverse Ergebnisse. Ali et al. verglichen die Adiponektinkonzentrationen im Serum von Kindern mit DM Typ 1 und Typ 2 mit der Adiponektinkonzentration gesunder Kinder (Kontrollgruppe). Kinder mit DM 1 und DM 2 zeigten signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe (Ali et al., 2013). Im Gegensatz dazu kam eine andere Studie zu dem Ergebnis, dass Jugendliche, die an DM 2 erkrankt sind, signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen aufweisen, als gesunde Kinder (Stringer et al., 2009).

Es wird angenommen, dass Adiponektin antiinflammatorische und antithrombotische Eigenschaften besitzt. In Studien konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und Entzündungsparametern gezeigt werden (Gustafsson et al., 2013; Hung et al., 2008). Es wurde beobachtet, dass eine Hypoadiponektinämie mit dem Auftreten von Atherosklerose, arteriellem Hypertonus sowie einer koronaren Herzkrankheit assoziiert ist (Han et al., 2009).

#### Adiponektin und Insulinresistenz

Das Auftreten einer Insulinresistenz ist negativ mit der Adiponektinkonzentration im Serum assoziiert (Arita et al., 1999; Abdelgadir et al., 2013; Boyraz et al., 2013), jedoch konnte ein kausaler Zusammenhang bisher noch nicht gezeigt werden (Cook et al., 2010). Die insulinsensitivierende Wirkung des Adiponektins wurde bereits im Jahre 2001 durch drei verschiedene Gruppen beschrieben. Die Injektion von Adiponektin führte bei Mäusen zu einer Verminderung der Konzentration von Glucose und freier Fettsäuren im Plasma und zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität (Berg et al., 2001; Fruebis et al., 2001; Yamauchi et al., 2001). Einen weiteren Hinweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und dem Auftreten einer Insulinresistenz lieferten Studien an Rhesusaffen, bei denen ein Abfall der Adiponektinkonzentration mit der Entwicklung einer Insulinresistenz einherging (Hotta et al., 2001).

#### **4.4.2 Adiponektin in der Schwangerschaft**

Bezüglich der Plazenta als Produktionsort von Adiponektin wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einerseits existieren in der Literatur zahlreiche Studien, in denen eine Adiponektinproduktion in der Plazenta nachgewiesen werden konnte (Caminos et al., 2005; Chen et al., 2006), wohingegen andere Studien keine Adiponektinexpression in der Plazenta zeigen konnten (Corbetta et al., 2005; Haugen et al., 2006). Diskutiert wird eine Anreicherung von Adiponektin in der Plazenta aus dem mütterlichen Kreislauf, was die unterschiedlichen Studienergebnisse erklären könnte (Aye et al., 2013). Wegen seines hohen Molekulargewichts ist Adiponektin nicht in der Lage, die Plazenta zu passieren. Die mütterlichen und fetalen Adiponektinkonzentrationen sind unabhängig voneinander (Chan et al., 2004; Wang et al., 2010; D'Ippolito et al., 2012). Zahlreiche Beobachtungen sprechen für eine zentrale Rolle des Adiponektins während des fetalen Wachstums. Der Fetus produziert Adiponektin primär im Fettgewebe. Bereits in der 14. Schwangerschaftswoche konnte eine Adiponektinexpression in einer Vielzahl fetaler Gewebe nachgewiesen werden. Zu diesen zählen das braune Fettgewebe, Muskel- und Hautzellen sowie die Darmwand (Corbetta et al., 2005). Im Nabelschnurblut konnten im Vergleich zum mütterlichen Serum signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen gemessen werden (UBCS; Corbetta et al., 2005; Sivan et al., 2003). Diese Beobachtung spricht dafür, dass der Fetus während der Schwangerschaft Adiponektin produziert (Weyermann et al., 2006). Eine weitere Hypothese für die hohen Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut ist, dass beim Fetus noch kein negativer Rückkoppelungsmechanismus des Fettgewebes auf die Adiponektinproduktion existiert, wie es beim Erwachsenen angenommen wird (Sivan et al., 2003). In Studien konnte keine Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter beobachtet werden (Sivan et al., 2003; Wang et al., 2010). Sivan et al. konnten nach dem Wegfall der Placenta keinen Abfall der fetalen Adiponektinkonzentrationen feststellen (Sivan et al., 2003). Diese Beobachtungen sprechen für die Annahme, dass Adiponektin im Nabelschnurblut aus fetalen Geweben stammt und die plazentäre bzw. mütterliche Adiponektinproduktion nicht zur Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut beiträgt (Sivan et al., 2003).

## Adiponektinkonzentrationen im mütterlichen Serum während der Schwangerschaft und postpartum

In der Literatur existieren wenige Studien, die die Adiponektinkonzentrationen im Serum schwangerer Frauen mit der Adiponektinkonzentration nicht schwangerer Frauen verglichen haben. Catalano et al. beobachteten während der Schwangerschaft niedrigere Adiponektinkonzentrationen im Serum im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen (Catalano et al., 2006). Eine Studie von Nien et al. konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Adiponektinkonzentrationen im Plasma schwangerer und nicht schwangerer Frauen beobachten (Nien et al. 2007). Fuglsang et al. untersuchten bei gesunden Schwangeren potentielle Veränderungen der Adiponektinkonzentrationen im Serum während der Schwangerschaft. Bei n=11 Schwangeren wurde die Adiponektinkonzentration im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft sowie 5 bis 8 Wochen postpartum gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinkonzentrationen im Serum der Mütter in der ersten Schwangerschaftshälfte anstiegen. Das Maximum wurde in der Mitte der Schwangerschaft erreicht. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft konnte eine Abnahme der Adiponektinkonzentrationen beobachtet werden. In der Spätschwangerschaft wurden die niedrigsten Adiponektinkonzentrationen gemessen. Eine inverse Assoziation der Adiponektinkonzentration im Serum mit dem mütterlichen BMI konnte ab der 18. Schwangerschaftswoche gezeigt werden (Fuglsang et al., 2006). Aye et al. nehmen an, dass die hohen Adiponektinkonzentrationen in der Frühschwangerschaft die Anlagerung von Nährstoffen durch die Mutter verstärken. Die abnehmenden Adiponektinkonzentrationen in der Spätschwangerschaft könnten die Bereitstellung von Nährstoffen für den Feten fördern (Aye et al., 2013). Eine Querschnittsstudie von Mazaki-Tovi untersuchte die Adiponektinkonzentrationen im Serum während der Schwangerschaft und postpartum. In die Studie eingeschlossen wurden n=80 Schwangere. Es erfolgte die Messung der Adiponektinkonzentration in jedem Schwangerschaftstrimestern (n=20 Schwangere pro Trimester) sowie 4 Tage postpartum (n=20). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemessenen Adiponektinkonzentrationen in den drei Schwangerschaftstrimestern. Während der Schwangerschaft wurden signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen beobachtet im Vergleich zu postpartum. Die während der Schwangerschaft gemessenen Adiponektinkonzentrationen korrelierten nicht mit dem BMI der Schwangeren während der Schwangerschaft (Mazaki-Tovi et al., 2007). Da die Schwangerschaft einen Zustand erhöhter Insulinresistenz darstellt (Briana et al., 2009) und

sich die Adiponektinkonzentrationen im Serum während der Schwangerschaft nicht signifikant verändern, nehmen Mazaki-Tovi et al. an, dass die Regulation von Adiponektin während der Schwangerschaft verändert ist. Die erhöhten Adiponektinkonzentrationen während der Schwangerschaft im Vergleich zu postpartum könnten durch die gesteigerte Adiponektinresistenz während der Schwangerschaft hervorgerufen werden (Mazaki-Tovi et al., 2007). Zustände, die mit einer Hyperinsulinämie assoziiert sind, wie zum Beispiel die Schwangerschaft, sind mit einer verminderten Anzahl von Adiponektinrezeptoren assoziiert (Kadowaki et al., 2005) und erniedrigen dadurch die Adiponektinsensitivität. Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus die Insulinresistenz in der Schwangerschaft verstärkt (Mazaki-Tovi et al., 2007). Eine weitere Hypothese für die erhöhten Adiponektinkonzentrationen während der Schwangerschaft im Vergleich zu postpartum ist, dass die Plazenta als Quelle mütterlichen Adiponektins nach der Geburt entfällt (Mazaki-Tovi et al., 2007). Die Beobachtung, dass Schwangere mit Gestationsdiabetes oder anderen Schwangerschaftserkrankungen niedrigere Adiponektinkonzentrationen aufweisen im Vergleich zu gesunden Schwangeren (Vitoratos et al., 2008; Briana et al., 2009; Chen et al., 2006; Cseh et al., 2004), deutet auf eine zentrale Rolle von Adiponektin während der Schwangerschaft hin. Vitoratos et al. verglichen die Adiponektinkonzentrationen im Serum gesunder schwangerer Frauen mit denen, die während der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickelten. Es konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinkonzentration negativ mit dem Auftreten einer Insulinresistenz assoziiert war (Vitoratos et al., 2008). Ziel einer prospektiven Kohortenstudie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen niedrigen Adiponektinkonzentrationen in der Frühschwangerschaft und dem Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes. In die Studie eingeschlossen wurden n=445 Schwangere, von denen n=39 im weiteren Verlauf der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickelten. Es wurde beobachtet, dass niedrige Adiponektinkonzentrationen im ersten Trimester der Schwangerschaft signifikant positiv mit dem Auftreten eines Gestationsdiabetes im zweiten Trimester assoziiert waren. Es wird angenommen, dass die Adiponektinkonzentration im Serum ein Marker für die Anfälligkeit einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, ist (Lacroix et al., 2013). In der UBCS und in einer Studie von Wang et al. (beschrieben unter 4.3.1) konnte kein Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Serum der Mütter und den Geburtsparametern der Neugeborenen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien eine negative Assoziation der Adiponektinkonzentration im Serum der

Mütter mit dem Geburtsgewicht der Kinder beobachtet werden (Retnakaran et al., 2012; Nanda et al., 2011), wobei der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Es wird angenommen, dass die Regulierung der Plazentafunktion durch Adiponektin über verschiedene Signalwege einen Mechanismus darstellt, durch den die endokrinen Funktionen des mütterlichen Fettgewebes das Wachstum des Feten beeinflussen. Adiponektin verstärkte die Insulinsensitivität (Gao et al., 2013). Es wird vermutet, dass Adiponektin in der Plazenta eine gegensätzliche Wirkung besitzt und zu einer Insulinresistenz führt, die wiederum mit einer fetalen Wachstumshemmung assoziiert ist. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass bestimmte Adiponektinformen die Expression plazentärer Hormone hemmen und biologische Effekte auf primäre menschliche Trophoblasten haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Adiponektin zu einer Abschwächung von Insulinsignalwegen in der Plazenta führt (Aye et al., 2013). In der UBCS war die Schwangerschaftsdauer nicht mit der Adiponektinkonzentration im mütterlichen Serum assoziiert. Diese Beobachtung konnte auch in anderen Studien gemacht werden (Naruse et al., 2005; Suwaki et al., 2006). Im Gegensatz dazu war in einer Studie von Nien et al. die Adiponektinkonzentration im Plasma schwangerer Frauen negativ mit der Schwangerschaftsdauer assoziiert. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass die Adiponektinkonzentrationen negativ mit dem Auftreten einer Insulinresistenz assoziiert sind und die Schwangerschaft einen Zustand erhöhter Insulinresistenz darstellt. Es wird angenommen, dass das Fettgewebe einen negativen Rückkoppelungsmechanismus auf die Adiponektinproduktion ausübt (Mazaki-Tovi et al., 2005). Nien et al. vermuten, dass die Zunahme des Fettgewebes während der Schwangerschaft einen weiteren Mechanismus darstellt, der für die negative Assoziation der Adiponektinkonzentration im Serum mit der Schwangerschaftsdauer verantwortlich ist (Nien et al., 2007).

#### Fetale Adiponektinkonzentrationen in der Schwangerschaft und postpartum

Kajantie et al. bestimmten bei n=197 Neugeborenen (n=122 Frühgeborene zwischen der 22. und 32. Schwangerschaftswoche und n=75 Termingeborene) die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut direkt nach der Geburt. Ab der 24. Schwangerschaftswoche ließ sich Adiponektin im Nabelschnurblut nachweisen. Mit steigendem Gestationsalter stiegen die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut an. Diese waren bei Termingeborenen 20 Mal höher als bei Kindern, die in der 24. Schwangerschaftswoche geboren wurden (Kajantie et al., 2004). Termingeborene

Neugeborene weisen zwei bis dreimal höhere Adiponektinkonzentrationen auf als Erwachsene (Mantzoros et al., 2003; Kotani et al., 2004; Sivan et al., 2004). Die Hyperadiponektinämie der Neugeborenen könnte durch das Fehlen eines negativen Rückkoppelungsmechanismus des Fettgewebes auf die Adiponektinproduktion, welcher bei Erwachsenen vermutet wird, hervorgerufen werden (Sivan et al., 2003). Neugeborene weisen einen signifikant niedrigeren Körperfettanteil auf im Vergleich zu Erwachsenen. Eine weitere Hypothese für die hohen Adiponektinkonzentrationen der Neugeborenen könnte das Fehlen hypertropher Adipozyten sein, welche bei Erwachsenen für den negativen Rückkoppelungsmechanismus verantwortlich sind (Yamauchi et al., 2001; Sivan et al., 2003). Kajantie et al. nehmen an, dass sich die Regulation der Adiponektinsynthese bei Neugeborenen von der bei Erwachsenen unterscheidet. Neugeborene haben im Vergleich zu Erwachsenen einen höheren Anteil an braunem Fettgewebe. Im braunen Fettgewebe hat Insulin eine stimulierende Wirkung auf die Adiponektinproduktion. Im weißen Fettgewebe hat Insulin im Vergleich dazu einen hemmenden Effekt auf die Adiponektinkonzentration (Kajantie et al., 2004). Inoue et al. stellten die Hypothese auf, dass die zahlreichen Expressionsorte von Adiponektin beim Fetus für die hohen Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut verantwortlich sein könnten (Inoue et al., 2008). Es wird angenommen, dass Adiponektin beim Fetus und beim Neugeborenen wichtige biologische Funktionen übernimmt. Adiponektin könnte eine zentrale Rolle bei der Regulation des fetalen Wachstums einnehmen (Sivan et al., 2003). Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem geringen Geburtsgewicht und dem Auftreten eines metabolischen Syndroms im späteren Leben (Silveira et al., 2008). Da das fetale Wachstum durch Insulin kontrolliert ist, könnte Adiponektin als Regulator der Insulinsensitivität Effekte auf die fetale Entwicklung haben (Kajantie et al., 2004). Es wird angenommen, dass die Entwicklung einer Adipositas ihren Ursprung bereits während der fetalen Entwicklung hat. Dies wird mit dem Begriff der 'fetalen Programmierung' beschrieben. Die fetale Programmierung basiert auf der Annahme, dass der Ernährungs- und Hormonstatus während der Schwangerschaft irreversibel und lebenslang in die metabolische Kontrolle eingreift (Briana et al., 2010). Volberg et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie, die n=80 Kinder einschloss, Veränderungen der Adiponektinkonzentrationen im Plasma in der frühen Kindheit. Die Bestimmung der Adiponektinkonzentration erfolgte zum Zeitpunkt der Geburt sowie im Alter von 2, 5 und 9 Jahren. Es wurde beobachtet, dass die Adiponektinkonzentrationen im Plasma der Kinder bei der Geburt am höchsten waren. Zwischen der Geburt und dem Alter von 2 Jahren

wurde ein starker Abfall der Adiponektinkonzentrationen verzeichnet, der bis zum Alter von 5 Jahren anhielt. Zwischen 5 und 9 Jahren fanden keine wesentlichen Veränderungen der Adiponektinkonzentrationen mehr statt. Die Adiponektinkonzentration im Plasma zeigte eine zunehmende negative Assoziation mit dem BMI der Kinder im Alter von 2, 5 und 9 Jahren (Volberg et al., 2013). Iniguez et al. nehmen an, dass die Abnahme der Adiponektinkonzentration in der frühen Kindheit auf einer Zunahme der Adipositas beruht, wie es auch bei älteren Kindern und Erwachsenen gezeigt werden konnte (Iniguez et al., 2004). In Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den Geburtsparametern der Neugeborenen beobachtet werden (UBCS; Mantzoros et al., 2009; Inami et al., 2007; Sivan et al., 2003). Neugeborene haben einen Körperfettanteil von ca. 15%, welcher zum größten Teil aus subkutanem Fett besteht. Mit zunehmendem Alter nimmt das Verhältnis zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe ab. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinproduktion viszeraler Adipozyten, nicht jedoch subkutaner Adipozyten, negativ mit dem BMI korreliert ist (Sivan et al., 2003). Mantzoros et al. nehmen an, dass die Veränderungen der Körperfettverteilung mit einer Umkehr der zunächst positiven Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration und dem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt zu einer negativen Korrelation im späteren Leben assoziiert sind (Mantzoros et al., 2009). Inami et al. identifizierten die Geburtslänge als Determinante für die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut (Inami et al., 2007). Das fetale Wachstum wird durch Insulin kontrolliert, welches durch Adiponektin reguliert wird.

Es wird angenommen, dass das negative Feedback des Fettgewebes auf die Adiponektinproduktion, welches als Mechanismus beim Erwachsenen angenommen wird, beim Fetus noch nicht vorhanden ist. Möglicherweise gibt es Faktoren, welche erst ab einer definierten Fettgewebsmasse bzw. ab einer definierten Adipozytengröße wirksam werden und für den negativen Rückkoppelungsmechanismus des Fettgewebes auf die Adiponektinproduktion verantwortlich sind. Eine positive Korrelation der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut mit der Schwangerschaftsdauer konnte in Studien beobachtet werden (UBCS; Mantzoros et al., 2009; Kajantie et al., 2004; Corbetta et al., 2005; Martos-Moreno et al., 2009). Da Adiponektin nur von reifen Adipozyten produziert wird und nicht von Vorläuferzellen (Körner et al., 2005), deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Adiponektin den ersten verlässlichen Marker für die Reifung des Fettgewebes darstellen könnte (Martos-Moreno et al., 2009). Martos-Moreno et al.

vermuten, dass eine unzureichende intrauterine Ausbildung des fetalen Fettgewebes (z. B. bei Frühgeborenen) mit Veränderungen des Adiponektinprofils im Nabelschnurblut assoziiert ist. Diese Veränderungen könnten lebenslang negativ mit dem Glucosestoffwechsel assoziiert sein (Martos-Moreno et al., 2009). In der UBCS konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den prozentualen Gewichtszunahmen der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren, den BMI im Alter von 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Jahren sowie den ausgewählten anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren beobachtet werden. In Gegensatz dazu konnte in der Studie von Nakano et al. (beschrieben unter 4.2.3) eine positive Assoziation zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem BMI der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt sowie den BMI-Veränderungen in den ersten 3 Lebensjahren beobachtet werden (Nakano et al., 2012). Mantzoros et al. beobachteten einen positiven Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Auftreten einer zentralen Adipositas der Kinder im Alter von 3 Jahren (Mantzoros et al., 2009). Nakano et al. nehmen an, dass die Anzahl der Fettzellen beim Neugeborenen die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut beeinflusst. Möglicherweise zeigen niedrige Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut eine geringe Anzahl von Adipozyten zum Zeitpunkt der Geburt an. Die Anzahl der Adipozyten bei der Geburt könnte das Potential der Fettzellvergrößerung und somit BMI-Erhöhung nach der Geburt als Ergebnis einer Fettzellvermehrung anzeigen (Nakano et al., 2012).

#### **4.4.3 Leptin allgemein**

##### Entdeckung, Struktur und Beschreibung des Leptin-Gens

Im Jahre 1994 gelang es Zhang und Kollegen erstmals, das *ob* (*obese*)-Gen bei Mäusen und das menschliche Homolog zu klonen (Zhang et al., 1994). Halaas et al. beobachteten im Jahr 1995 bei Mäusen, die auf Grund einer homozygoten Mutation im *ob*-Gen (*ob/ob*-Mäuse) unter einer Leptindefizienz litten, eine gewichtsreduzierende Wirkung des OB-Proteins. Basierend auf dieser Beobachtung wurde das Protein als 'Leptin' (von griechisch 'leptos'=dünn) benannt (Halaas et al., 1995). Das 16 kDa große Protein enthält 167 Aminosäuren, deren Sequenz bei den unterschiedlichen Spezies wie Mensch und verschiedenen Tierarten zu 67% identisch ist. Leptin ist das Produkt von *LEP*, dem menschlichen Homolog des mausspezifischen *ob*-Gens (Zhang et al., 1997). Das humane Leptingen ist auf Chromosom 7q31.1 lokalisiert. Es ist ca. 20 Kilobasen groß und enthält 3



Exons, die durch 2 Introns getrennt sind (Isse et al., 1995; Geffroy et al. 1995; Gong et al., 1996).

### Expressionsorte, Rezeptoren und Signalwege

Leptin ist ein Hormon, das primär im weißen Fettgewebe produziert wird. Weitere Expressionorte sind die Skelettmuskulatur, der Magen, die Ovarien, die Plazenta und das braune Fettgewebe sowie verschiedene fetale Strukturen (Margetic et al., 2002). Die Leptinausschüttung erfolgt pulsatil mit ca 32 Pulsen pro Tag (Licinio et al., 1997). Die Leptinkonzentrationen im Blutserum unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit den höchsten Werten zwischen Mitternacht und den frühen Morgenstunden und den niedrigsten Werten um die Mittagszeit. Dies lässt vermuten, dass der nächtliche Leptinanstieg der Appetithemmung während der Nacht dient (Sinha et al., 1996). Leptin vermittelt seine Wirkungen über Leptinrezeptoren (LepR). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Produkte des ObeseReceptor (*OBR*)-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 mit dem Genlocus 1p31 sind (Tartaglia et al., 1995; Chung et al., 1996). Durch alternatives Spleißen der *OBR*-m-RNA entstehen mindestens 6 verschiedene Isoformen (Lee et al., 1996). Die kurzen Isoformen ObRa und ObRc werden in zahlreichen Geweben, u. a. im ZNS exprimiert und sollen eine zentrale Rolle beim Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke spielen. Die lange Isoform ObRb ist für die Signaltransduktion von Bedeutung. Besonders hohe Expressionsraten zeigt ObRb im ZNS, vor allem im Hypothalamus (Bjorbaek et al., 1998; Elmquist et al., 1998; Hileman et al., 2002; Tartaglia 1997). Die Aktivierung von ObRb setzt eine Kaskade verschiedener Signaltransduktionswege in Gang, was die Aktivierung unterschiedlicher Neuronenpopulationen zur Folge hat und zu einer Appetithemmung führt (Elias et al., 1999). Kurze Zeit nach der Entdeckung und Isolation des Leptinrezeptorgens durch Tartaglia et al. konnte der Nachweis erbracht werden, dass die Mutation bei *db/db*-Mäusen, die unter starker Fettleibigkeit und Diabetes leiden, auf diesem Gen lokalisiert ist (Chen et al., 1996).

### Funktionen

Die Wirkung von Leptin ist permissiv. In Zuständen eines Leptinmangels (Hypoleptinämie) entfaltet das Protein seine Wirkung stärker als bei einer Hyperleptinämie. Leptin ist an der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase des Körpers beteiligt, indem es Appetit, Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch reguliert

(Leininger et al., 2009; Rosenbaum et al., 2002; Farooqi et al., 2009). Die Gabe von Leptin führte bei Mäusen, die auf Grund einer *ob/ob*-Mutation unter einer Leptindefizienz litten und bei Mäusen, die auf Grund einer erhöhten Kalorienzufuhr fettleibig waren, zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und zu einer Gewichtsreduktion. Es konnte gezeigt werden, dass die Effekte von Leptin dosisabhängig waren. Je höher die Leptinkonzentrationen, denen die Mäuse ausgesetzt waren, desto stärker waren die gewichtsreduzierenden Effekte. Eine Leptingabe bei fettleibigen Mäusen mit einer *db/db*-Mutation, d. h. mit einem Defekt des Leptinrezeptors, zeigte keine Auswirkungen auf die Energiehomöostase (Halaas et al., 1995; Campfield et al., 1995; Pellymouther et al., 1995). Durch Untersuchungen zweier blutsverwandter adipöser Kinder fand man heraus, dass ein kongenitaler Leptinmangel mit einer schweren Fettleibigkeit assoziiert war. Bei beiden Kindern fanden sich trotz ihrer beträchtlich erhöhten Fettmassen sehr niedrige Leptinkonzentrationen. Eine Genanalyse konnte in beiden Fällen eine homozygote Mutation im Leptingen zeigen. Weder die Eltern noch die Geschwister, die alle heterozygot für die Mutation waren, zeigten ein derartiges Übergewicht (Montague et al., 1997). Transgene Mäuse mit einer Leptinüberexpression sind durch eine verminderte Nahrungsaufnahme und einen erhöhten Energieverbrauch schlanker als Wildtyp-Mäuse. Die positive Korrelation von Leptin mit dem Körperfettanteil (Maffei et al., 1995) lässt vermuten, dass Leptin als negatives Rückkoppelungssignal dem Gehirn die Energievorräte des Körpers anzeigt und bei Nahrungsüberfluss der Entwicklung von Fettleibigkeit entgegensteuert. Hungern führt zu einem raschen Abfall der Serumleptinkonzentrationen. In Folge beginnt der Körper mit dem Abbau der Körperfettspeicher. Somit stellen die verschiedenen, sich je nach Energiebilanz des Körpers variierenden Serumleptinkonzentrationen dem Gehirn ein Schlüsselsignal bezüglich der Energievorräte des Körpers dar (Ahima et al., 1996). Neben der Regulation der Energiehomöostase wurden für Leptin noch weitere Funktionen aufgedeckt. Es ist anzunehmen, dass Leptin im Glucosemetabolismus antidiabetische Effekte aufweist, da es durch die Aktivierung der Gluconeogenese und Hemmung der Glycogenolyse den Glucosemetabolismus in der Leber stimulieren kann (Rosetti et al., 1997). Wang et al. konnten bei Mäusen, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt waren, einen therapeutischen Nutzen einer Leptintherapie in Form einer Verbesserung der Glucosehomöostase erzielen (Wang et al., 2010). Hypoleptinämie ist mit einem erhöhten Infektrisiko assoziiert (Farooqi et al., 2002). Es wird vermutet, dass Leptin die Immunfunktion direkt beeinflusst, da bei einer Vielzahl von Immunzellen eine Expression von Leptinrezeptoren (ObRb) nachgewiesen werden konnte (Lord et al., 1998;

Kim et al., 2010; Sun et al., 2013). Auch aus therapeutischer Sicht gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und der Immunfunktion. Bei Kindern mit einer kongenitalen Leptindefizienz konnte bei dem Vorliegen einer gestörten Immunfunktion durch eine exogene Leptinzufuhr eine Verbesserung beobachtet werden (Farooqi et al., 2002). Leptin besitzt neuroendokrine Funktionen. Neben der Beeinflussung der Wachstumshormon- und der Sexualhormonkonzentration stehen die Schilddrüsenhormone und die Nebennierenfunktion unter der Kontrolle von Leptin (Khan et al., 2012). Ein durch Fasten verursachter Leptinmangel kann mit einer Vielzahl neuroendokriner Störungen einhergehen, die durch eine Leptingabe reversibel sind (Chan et al., 2003). In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und der Gehirnentwicklung gezeigt werden. In Tiermodellen wurde beobachtet, dass ein Leptinmangel mit einem geringeren Gehirngewicht und einer geringeren Synapsendichte assoziiert war (Ahima et al., 1999; Pinto et al., 2004). Durch seine Interaktion mit dem mesolimbischen dopaminergen System ist Leptin neben der Regulation der Nahrungsaufnahme an Belohnungsprozessen beteiligt (Figlewitz et al., 2003; Hommel et al., 2006). Des Weiteren konnte in Tiermodellen ein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und dem Knochenmetabolismus festgestellt werden. Die Effekte von Leptin auf den Knochen könnten auf eine Steigerung der Osteoblastenproliferation, der Kollagensynthese sowie des Mineralgehalts zurückzuführen sein, wie Gordaledze et al. an Mäusen zeigen konnten (Gordaledze et al., 2002). Vergleichbare Effekte wurden beim Menschen bisher nicht beobachtet.

### Leptinresistenz

Die Hypothese, dass die Gabe von Leptin ein wirksames Mittel in der Therapie der Fettleibigkeit sein könnte, wurde nicht bestätigt. Es zeigte sich, dass eine Leptinersatztherapie bei adipösen Erwachsenen zu keiner klinisch relevanten Gewichtsabnahme führte (Blüher et al., 2009). Bei einem geringen Anteil von Patienten, wie beispielsweise Patienten mit einer kongenitalen Leptindefizienz, stellte die Leptinersatztherapie eine erfolgreiche Therapieoption dar (Paz-Filho et al., 2010). In vielen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen der Leptinkonzentration und dem Körperfettanteil beobachtet werden (Maffei et al., 1995; Considine et al., 1996). Im Gegensatz zu Individuen, die aufgrund einer autosomal rezessiven Mutation im Leptingen unter einer kongenitalen Leptindefizienz leiden, weisen eine Vielzahl fettleibiger Patienten höhere Leptinspiegel auf als Schlanke, zeigen jedoch keinen verminderten Appetit. Sie

scheinen gegenüber den Wirkungen von Leptin resistent zu sein. Dieses Phänomen wird als „Leptinresistenz“ beschrieben (Considine et al., 1996; Frederich et al., 1995). Obwohl die molekularen Mechanismen der Leptinresistenz unklar sind, wird der Nutzen von Leptinsensitizern in der Therapie der Adipositas derzeit geprüft (Gaetani et al., 2009).

#### 4.4.4 Leptin in der Schwangerschaft

Pränatal wird in dem mütterlichen und fetalen Fettgewebe Leptin produziert. Die Plazenta ist ein bedeutender Produktionsort von Leptin (Henson et al., 1998). Allerdings gelangt von dem mütterlich exprimierten Leptin nur ein geringer Anteil über die Plazenta in den Blutkreislauf des Fetus (Lepercq et al., 2001). Das hohe Molekulargewicht des Leptins verhindert das Passieren der Plazentaschranke. Die mütterlichen und fetalen Leptinkonzentrationen sind unabhängig voneinander (Alexe et al., 2006). Auch die in der Literatur beobachtete fehlende Korrelation der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut mit der mütterlichen Serumleptinkonzentration zum Zeitpunkt der Geburt (Schubring et al., 1997; Öktem et al., 2004) spricht für die Annahme, dass die beiden Kompartimente zwei separate nicht-kommunizierende Einheiten darstellen oder verschiedene Mechanismen der Leptinregulation besitzen (Öktem et al., 2004). Die Rolle des plazentaren Leptins im mütterlichen Kreislauf ist weitgehend unbekannt. Diskutiert wird u. a. ein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und dem mütterlichen Appetit während der Schwangerschaft (Öktem et al., 2004). Da Leptin eine appetithemmende Wirkung besitzt und in der Schwangerschaft ein erhöhter Energiebedarf besteht, wird der Zustand der Leptinresistenz während der Schwangerschaft diskutiert (Augustine et al., 2008; Highman et al., 1998).

#### Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum während der Schwangerschaft und postpartum

Schwangere weisen deutlich höhere Leptinkonzentrationen im Serum im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen auf (Schubring et al., 1997; Henson et al., 2006). Dies ist teilweise durch die Leptinproduktion durch die Plazenta zu erklären. Untersuchungen an Zwillingschwangerschaften haben jedoch gezeigt, dass die Anzahl der Plazentas in keinem Zusammenhang mit der mütterlichen Leptinkonzentration stand, sondern die mütterliche Adipositas der bestimmende Faktor für die Leptinkonzentration zu sein scheint. Henson et al. vermuten, dass das hormonelle Milieu während der Schwangerschaft die Leptinsynthese im mütterlichen Fettgewebe hochreguliert (Henson et al., 2006). Des Weiteren konnten Schubring et al. zum Zeitpunkt der Geburt signifikant höhere Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum im Vergleich zum Nabelschnurblut bestimmen. Es ließ sich keine Korrelation zwischen den beiden Variablen erkennen. Die

fehlende Korrelation bewerteten Schubring et al. als Hinweis dafür, dass die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut aus fetalen und/oder plazentaren Geweben stammt (Schubring et al., 1997). Um Veränderungen der Leptinkonzentration während der Schwangerschaft zu untersuchen, wurden von Schubring et al. (Schubring et al., 1998) in einer prospektiven, longitudinalen Studie die Leptinkonzentrationen im Serum der Mütter zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft sowie 6 Wochen nach der Geburt gemessen. In die Studie eingeschlossen wurden n=29 gesunde Schwangere und deren Neugeborene. Zum Zeitpunkt der Geburt wurden die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die Leptinkonzentrationen im Serum der Mütter während der Schwangerschaft kontinuierlich anstiegen. Das Maximum wurde in der 38. bis 40. Schwangerschaftswoche erreicht. Bis zum Zeitpunkt der Geburt konnte eine Abnahme beobachtet werden. Drei Tage nach der Geburt wurde ein starker Abfall der Leptinkonzentrationen beobachtet. Es wurde angenommen, dass diese Beobachtung auf den Wegfall der Plazenta als Quelle mütterlichen Leptins zurückzuführen ist (Henson et al., 2006). Die Leptinkonzentrationen stiegen 6 Wochen postpartum zu Leptinkonzentrationen an, die vor der Schwangerschaft gemessen wurden. Es konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im mütterlichen Serum und dem Körpergewicht sowie dem BMI der Mütter zu Beginn der Schwangerschaft festgestellt werden. Die Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum korrelierten positiv mit der Höhe der Hautfaltendicken der Mütter, die zu den definierten Zeitpunkten während der Schwangerschaft gemessen wurden. Die Leptinkonzentrationen waren ebenfalls bei Nicht-Schwangeren mit dem BMI und der Körperfettmasse positiv korreliert (Considine, 1996). Der Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und dem BMI sowie der Hautfaltendicke während der Schwangerschaft schwächte sich im Verlauf der Schwangerschaft ab. Es wird angenommen, dass es weitere Faktoren als die Körperfettmasse gibt, die mit der Expression des *ob*-Gens in der Schwangerschaft assoziiert sind (Schubring et al., 1998). Eine andere Erklärung für die fehlende Korrelation des mütterlichen BMI und der Leptinkonzentration im Serum der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt könnte sein, dass sich die Regulation der Leptinkonzentration und die biologischen Funktionen, die Leptin ausübt, während der Schwangerschaft von denen bei Nicht-Schwangeren unterscheiden (Schubring et al., 1997). Masuzaki et al. vermuten, dass sich die schwächere Korrelation zwischen dem mütterlichen BMI und der Leptinkonzentration im Serum der Schwangeren dadurch erklären lässt, dass das plazentare Leptin stark zum mütterlichen Leptinspiegel während der Schwangerschaft

beiträgt (Masuzaki et al., 1997). Highman et al. beobachteten die Veränderungen der Leptinkonzentrationen im mütterlichen Serum und der Körperzusammensetzung im Verlauf der Schwangerschaft. Es konnte gezeigt werden, dass es in der Frühschwangerschaft zu einem signifikanten Anstieg der Leptinkonzentration im Serum kommt bevor eine Zunahme des Körperfettanteils erfolgt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Schwangerschaft einen Zustand der Leptinresistenz darstellt (Highman et al., 1998). Die hohen Leptinkonzentrationen in der Spätschwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt könnten dem Gehirn ein wichtiges Signal darstellen, welches den Sättigungszustand und die Ausdehnung der Fettspeicher anzeigt (Blum 1997). Schubring et al. stellten die Hypothese auf, dass die hohen Leptinkonzentrationen zur Entkoppelung des Essverhaltens und zur gesteigerten Fetteinlagerung führen könnten sowie für ein relatives Nichtansprechen von Leptinrezeptoren in der Spätschwangerschaft auf Leptin verantwortlich sein könnten. Eine weitere Hypothese ist, dass die hohen Leptinkonzentrationen während der Schwangerschaft verhindern, dass die Leptinrezeptoren durch Östrogene nach unten reguliert werden. Der Körper würde durch die Bereitstellung zusätzlicher Energiedepots auf die Anstrengungen der Geburt und die bevorstehende Laktation vorbereitet werden. Der starke Abfall der Leptinkonzentration kurz nach der Geburt könnte einen Stimulus für eine erhöhte Energieaufnahme darstellen (Schubring et al., 1998). Eine weitere mögliche Funktion der erhöhten mütterlichen Leptinkonzentrationen während der Schwangerschaft könnte die verstärkte Mobilisierung mütterlicher Fettspeicher sein, um die Entwicklung des Feten durch eine adäquate Versorgung mit Lipidsubstraten zu gewährleisten (Hauguel-de Mouzon et al., 2006). In zahlreichen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Serum der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt und den Geburtsparametern der Neugeborenen beobachtet werden (Schubring et al., 1997, 1998; Öktem et al., 2004; Verhaeghe et al., 2002; Papadopoulou et al., 2000; UBCS). Öktem et al. nehmen an, dass Leptin im mütterlichen Blut keine direkte Assoziation mit dem fetalen Wachstum besitzt. (Öktem et al., 2004). Die Beobachtung, dass die Leptinkonzentrationen im fetalen und mütterlichen Kreislauf nicht assoziiert sind (Alexe et al., 2006) spricht dafür, dass die mütterlichen Leptinkonzentrationen keine signifikante Assoziation zu den Geburtsparametern des Neugeborenen zeigen.

## Fetale Leptinkonzentrationen in der Schwangerschaft und postpartum

Eine Leptinproduktion in Fettgewebszellen konnte bereits bei 6 bis 10 Wochen alten menschlichen Embryonen nachgewiesen werden (Atanossova et al., 2000). Neben dem Fettgewebe als Ursprungsort des fetalen Leptins zeigten Untersuchungen an Mäusen eine hohe Expression von Leptin und Leptinrezeptoren in weiteren fetalen Geweben, dem Knochen und Knorpel, der Lunge, dem Gehirn sowie in der Plazenta. Es wird angenommen, dass Leptin bereits pränatal wichtige biologische Funktionen hat (Hoggard et al., 1997; Alexe et al., 2006). Schubring et al. (beschrieben unter 4.3.1) analysierten bei n=51 gesunden Neugeborenen die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut direkt nach der Geburt sowie die Leptinkonzentrationen der Neugeborenen im kapillären Blut in den ersten Lebenstagen. Dabei zeigten sich im Nabelschnurblut hohe Leptinkonzentrationen, die am dritten Lebenstag schnell und stark abfielen. Schubring et al. stellten die Hypothese auf, dass die hohen Leptinkonzentrationen in der Spätschwangerschaft und bei der Geburt das Nährstoffangebot anzeigen. Es wird dem Gehirn ein Sättigungssignal vermittelt, welches bei der Geburt von Bedeutung sein könnte (Schubring et al., 1999). Das weiße Fettgewebe ist bei Neugeborenen noch nicht vollständig ausgebildet, sodass sie zur Thermogenese auf das braune Fettgewebe angewiesen sind. Das braune Fettgewebe produziert durch die Oxidation von Fettsäuren Wärme. Die hohen Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt könnten das sympathische Nervensystem stimulieren, welches das braune Fettgewebe innerviert und das Neugeborene nach der Geburt vor Kälte schützt (Schubring et al., 1998). Der rapide Abfall der Leptinkonzentrationen nach der Geburt könnte das Essverhalten stimulieren und zur Aufrechterhaltung des Energiegleichgewichts beim Neugeborenen beitragen. Hormonelle Veränderungen nach der Geburt, wie beispielsweise der Abfall der Insulin- und Cortisonkonzentrationen, könnten für den Leptinabfall verantwortlich sein. Eine andere Erklärung für das Absinken der Leptinkonzentrationen nach der Geburt könnte der Wegfall der Plazenta als Produktionsort von Leptin sein (Schubring et al., 1999).

Eine positive Korrelation zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht konnte in Studien beobachtet werden (Mantzoros et al., 2009; Schubring et al., 1997, 1999; Oktem et al., 2004; UBCS). Leptin ist beim Fetus ein Marker der neonatalen Fettmasse (Harigaya et al., 1999; Schubring et al., 1999). Harigaya et al. verglichen die Leptinkonzentrationen in den ersten Stunden nach der Geburt bei SGA- (small for gestational age), AGA- (appropriate for gestational age) und LGA- (large for



gestational age) Kindern. Die Leptinkonzentration im Serum war bei den SGA-Kindern signifikant niedriger und bei den LGA-Kindern signifikant höher im Vergleich zu den AGA-Kindern. Bei SGA-, AGA- und LGA-Kindern korrelierten die Leptinkonzentrationen positiv mit dem Geburtsgewicht. Innerhalb von 48 Stunden postpartum fielen die Leptinkonzentrationen bei den LGA- und AGA-Kinder ab und es konnte kein signifikanter Unterschied der Leptinkonzentrationen zwischen den drei Gruppen festgestellt werden (Harigaya et al., 1999). AGA-Kinder weisen eine geringere Körperfettmasse auf als LGA-Kinder und eine höhere Körperfettmasse im Vergleich zu SGA-Kindern (Enzi et al., 1981). Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass die Leptinkonzentration Neugeborener in den ersten Stunden nach der Geburt mit der Menge des Fettgewebes korreliert. Da sich die Leptinkonzentrationen jedoch in allen drei Gruppen nach 48 Stunden auf einem ähnlichem Niveau angleichen, werden weitere Faktoren angenommen, die mit der Leptinkonzentration beim Neugeborenen assoziiert sind. Postpartum werden neben dem Wegfall der Plazenta als Produktionsort von Leptin (Schubring et al., 1999) noch weitere Ursachen für den abrupten Abfall der Leptinkonzentrationen nach der Geburt diskutiert. Möglicherweise hängen die niedrigen Leptinkonzentrationen mit dem Ernährungszustand der Neugeborenen zusammen, die nach der Geburt ihren Energiebedarf für einige Tage nicht vollständig decken können. Bei Erwachsenen konnte beobachtet werden, dass während des Fastens die Leptinkonzentrationen schnell und stark sinken (Harigaya et al., 1999).

Die Beobachtung, dass die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut mit der postnatalen Gewichtszunahme sowie mit den anthropometrischen Messwerten in der frühen Kindheit negativ assoziiert ist (Mantzoros et al., 1999; Valuniene et al., 2009; Ong et al., 1999) stimmt mit den biologischen Funktionen von Leptin überein, die Nahrungsaufnahme, den Energieverbrauch und somit die Körperfettmasse zu regulieren (Mantzoros et al., 2009). Im Gegensatz zu übergewichtigen Erwachsenen, die eine Resistenz gegenüber der Wirkung des Leptins entwickeln können (Considine et al., 1996), scheinen Kinder in den ersten Lebensjahren noch keine Leptinresistenz entwickelt zu haben. Vielmehr könnte eine hohe intrauterine Leptinkonzentration das Wachstum des Fettgewebes nach der Geburt verringern. Ein verminderter Appetit und ein erhöhter Stoffwechsel im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit werden angenommen (Parker et al., 2011). Leptin ist in die Gewichtsregulation im Kindesalter involviert. Kinder, die unter einer angeborenen Leptindefizienz bzw. einer Leptinrezeptormutation litten, zeigten bei der Geburt ein normales Gewicht und nahmen in den darauf folgenden Monaten schnell und stark an Gewicht zu (Ong et al. 1999). Im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern, die

empfindlich gegenüber den gewichtsregulierenden Effekten von Leptin zu sein scheinen (Ong et al., 1999), wurden bei übergewichtigen Kindern gegensätzliche Beobachtungen gemacht. Fleisch et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie, ob die Leptinkonzentrationen im Serum übergewichtiger Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren mit dem Körpergewicht und der Körperfettmasse korrelieren und als Prädiktor für die Gewichtszunahmen in den folgenden Lebensjahren geeignet sind. Dabei konnte eine positive Assoziation zwischen der Leptinkonzentration im Serum und dem BMI sowie der Körperfettmasse beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer höheren Leptinkonzentration im Serum ein erhöhtes Risiko für eine stärkere Gewichtszunahme in den folgenden 4 Jahren hatten. Fleisch et al. vermuten, dass übergewichtige Kinder bereits in diesem Alter eine Leptinresistenz entwickelt haben könnten (Fleisch et al., 2007). Wachstumsretardierte Neugeborene, die bei der Geburt vergleichsweise niedrige Leptinkonzentrationen aufweisen, zeigen neben einem postnatalen Aufholwachstum häufig eine Neigung zu zentralen Fettverteilungsmustern (Valuniene et al., 2009). Abweichende Profile postnataler Leptinkonzentrationen stehen im Zusammenhang mit einem höheren Krankheitsrisiko im späteren Leben. Neugeborene mit vergleichsweise hohen Leptinkonzentrationen (z. Bsp. Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes (Jahan et al., 2009)) bzw. niedrigen Leptinkonzentrationen (z. Bsp. SGA-Kinder (Harigaya et al., 1999)) haben ein höheres Risiko, später eine Adipositas oder einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln im Vergleich zu Kindern mit normalen Leptinkonzentration bei der Geburt (Martin-Gronert et al., 2005).

## 4.5 Stärken und Schwächen

Eine der Stärken der UBCS ist das longitudinale Design. Die UBCS ist eine prospektive Geburtskohortenstudie, in der bestimmte Daten der Studienteilnehmer vom Zeitpunkt der Geburt an bis zum Alter von 8 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert wurden. Im Vergleich zu anderen Studien (Mantzoros et al., 2009; Nakano et al., 2012) umfasst die UBCS einen relativ langen Erhebungszeitraum mit mehreren Nacherhebungen, bei denen jeweils Daten von Mutter, Vater und Kind erhoben wurden. In der UBCS wurden potentielle Confounder, die im Zusammenhang mit den anthropometrischen Parametern eines 8-jährigen Kindes stehen, ausgewählt. Nach Adjustierung dieser Variablen konnte gezeigt werden, ob sich ein möglicher Zusammenhang zwischen den untersuchten Messwerten immer noch nachweisen ließ.

Eine Schwäche der UBCS ist der im Vergleich zu anderen Studien eher geringe Stichprobenumfang. Darüber hinaus ließ sich bei jeder Nacherhebung eine Abnahme der Teilnehmerraten verzeichnen. Ein weiteres Problem der UBCS ist eine mögliche positive Selektion hoch motivierter Studienteilnehmer mit hohem sozioökonomischen Status. Die Tatsache, dass die Teilnehmer nicht die Allgemeinbevölkerung präsentieren, könnte die Studienergebnisse beeinflusst haben. In die UBCS wurden nur gesunde Neugeborene eingeschlossen (keine Frühgeborenen < 32. SSW, < 2500 g, Verlegung in die Kinderklinik nach der Geburt). Studien konnten zeigen, dass Frühgeborene bzw. SGA-Kinder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht haben. Die UBCS ist eine Beobachtungsstudie, die lediglich mögliche Zusammenhänge verschiedener erhobener Parameter beschreibt. Es ist nicht möglich, anhand der ausgewerteten Ergebnisse von einem Einfluss zu sprechen.

## 5. Zusammenfassung

Das Thema Übergewicht und Adipositas im Kindesalter sowie seine Folgen stellt eine immer größer werdende Herausforderung dar. Neben Umwelt- und Ernährungsfaktoren, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Übergewicht stehen, scheinen intrauterine Faktoren eine Rolle zu spielen, die bereits in der Perinatalzeit das Risiko für Übergewicht im Kindesalter erhöhen können. Die von Adipozyten sekretierten Hormone Adiponektin und Leptin sind unter anderem an der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase des Körpers beteiligt. Ihre Rolle in der Fetal- und Neonatalzeit in Bezug auf das fetale bzw. neonatale Wachstum ist bisher jedoch noch kaum erforscht. Vergangene Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und anthropometrischen Parametern bei Kindern in verschiedenen Altersgruppen. Jedoch kamen diese Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Basierend auf den biologischen Funktionen, die Adiponektin und Leptin ausüben, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass die Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut negativ mit der Gewichtsentwicklung der Kinder im Alter von 0 bis 8 Jahren sowie mit den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren assoziiert ist.

Die Ulmer Kinderstudie ist eine prospektive Geburtskohortenstudie aus den Jahren 2000/2001. In die Studie eingeschlossen wurden n=1066 Mütter mit ihren neugeborenen Kindern. Im Rahmen der Studie fanden neben einer Basisuntersuchung Follow-up-Untersuchungen statt (6-Wochen, 6-Monate-, 1-, 2-, 3-, 4-, 6- und 8-Jahres-Follow-up). Die Adiponektin- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut sowie im mütterlichen Serum wurden gemessen. Beim 8-Jahres-Follow-up wurden die Studienteilnehmer (Mutter, Vater, Kind) anthropometrisch und klinisch untersucht. Es wurden Assoziationen zwischen der Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und im mütterlichen Serum mit der Gewichtsentwicklung der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren sowie den folgenden anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren untersucht: Körperhöhe, Körpergewicht, Body Mass Index, Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio und Summe der Hautfaltendicken am Trizeps und subskapular. Für die statistische Auswertung der Fragestellung wurden Korrelationsanalysen und lineare Regressionsmodelle (unadjustiert und adjustiert für potentielle Confounder) verwendet.

Nachfolgend werden die wesentlichen Ergebnisse stichpunktartig zusammengefasst:

- Die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut korrelierte negativ mit der Gewichtszunahme der Kinder im ersten Lebensjahr.
- Zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Messwerten der Kinder im Alter von 8 Jahren zeigte sich erst innerhalb der multiplen Regressionsanalyse (nach Adjustierung für verschiedene Variablen) eine negative Assoziation.
- Die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut korrelierte nicht mit der prozentualen Gewichtszunahme und dem BMI der Kinder im Alter von 1 bis 8 Jahren.
- Weder in der einfachen Korrelation noch in der multiplen Regressionsanalyse ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und den anthropometrischen Parametern der 8-jährigen Kinder feststellen.

In der Ulmer Kinderstudie zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der prozentualen Gewichtszunahme der Kinder im ersten Lebensjahr. Dieser Zusammenhang konnte nach dem ersten Lebensjahr nicht mehr beobachtet werden. Es wird angenommen, dass nach dem ersten Lebensjahr andere Faktoren als die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut (z.B. Umwelt- und Ernährungsfaktoren) die Gewichtsentwicklung der Kinder beeinflussen. Zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und der Gewichtsentwicklung der Kinder in den ersten 8 Lebensjahren ließ sich keine Korrelation feststellen. Die Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut war nicht mit den anthropometrischen Parametern der Kinder im Alter von 8 Jahren assoziiert. Vorherige Studien zu diesem Thema kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Möglicherweise ist der eher geringe Stichprobenumfang der Ulmer Kinderstudie im Vergleich zu anderen Studien dafür verantwortlich, dass dieser Zusammenhang hier nicht gezeigt werden konnte. Die hohen Adiponektin- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut lassen auf eine zentrale Rolle der Hormone in der Perinatalzeit schließen. Es bedarf weiterer Studien mit größeren Stichprobenzahlen, die einen Zusammenhang zwischen der Adiponektin- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und der Gewichtsentwicklung in der Kindheit untersuchen. Nur longitudinale Studien können zeigen, ob Leptin und Adiponektin bei den Mechanismen, die diesen Assoziationen zu Grunde liegen, eine Rolle spielen. Durch frühzeitiges Erkennen von Kindern mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Adipositas könnten Interventionen gezielter und effektiver durchgeführt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abdelgadir M, Karlsson AF, Berglund L, Berne C: **Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus.** *Diabetol Metab Syndr* 5: 15 (2013)
2. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS: **Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting.** *Nature* 382: 250-252 (1996)
3. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS: **Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development.** *Endocrinology* 140: 2755-2762 (1999)
4. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET: **Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes.** *Clin Med Res* 4: 326-335 (2006)
5. Ali BA, Mahrous DM, Abdallah AM, Fikri M: **A study of adiponectin in children with diabetes mellitus.** *Sultan Qaboos Univ Med J* 13: 263-268 (2013)
6. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: **Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity.** *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83 (1999)
7. Atanassova P, Popova L: **Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ.** *Cells Tissues Organs* 166: 15-19 (2000)
8. Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: **From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy.** *J Physiol* 586: 387-397 (2008)
9. Aye IL, Powell TL, Jansson T: **Review: Adiponectin-the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth?** *Placenta* 34: 40-45 (2013)
10. Basu S, Laffineuse L, Presley L, Minium J, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S: ***In utero* gender dimorphism of adiponectin reflects insulin sensitivity and adiposity of the fetus.** *Obes* 17: 1144-1149 (2009)
11. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE: **The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action.** *Nat Med* 7: 947-953 (2001)
12. Berg AH, Combs TP, Scherer PE: **ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism.** *Trends Endocrinol Metab* 13: 84-89 (2002)
13. Beyerlein A, Nehring I, Rzehak P, Heinrich J, Müller MJ, Plachta-Danielzik S, Wabitsch M, Weck M, Brenner H, Rothenbacher D, von Kries R: **Gestational weight gain and body mass index in children: results from three german cohort studies.** *PLoS One* 7: e33205 (2012)

14. Bjørbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, Flier JS: **Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels.** *Endocrinology* 139: 3485-3491 (1998)
15. Blüher S, Mantzoros CS: **Leptin in humans: lessons from translational research.** *Am J Clin Nutr* 89: 991-997 (2009)
16. Blum WF: **Leptin: the voice of the adipose tissue.** *Horm Res* 48 Suppl 4: 2-8 (1997)
17. Boeke CE, Mantzoros CS, Hughes MD, L Rifas-Shiman S, Villamor E, Zera CA, Gillman MW: **Differential associations of leptin with adiposity across early childhood.** *Obes* 21: 1430-1437 (2013)
18. Boyraz M, Cekmez F, Karaoglu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A: **Serum adiponectin, leptin, resistin and RBP4 levels in obese and metabolic syndrome children with nonalcoholic fatty liver disease.** *Biomark Med* 7: 737-745 (2013)
19. Briana DD, Malamitsi-Puchner A: **Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies.** *Reprod Sci* 16: 921-937 (2009)
20. Briana DD, Malamitsi-Puchner A: **The role of adipocytokines in fetal growth.** *Ann N Y Acad Sci* 1205: 82-87 (2010)
21. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, García-Caballero T, Casanueva FF, Diéguez C: **Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta.** *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4276-4286 (2005)
22. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P: **Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks.** *Science* 269: 546-549 (1995)
23. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S: **Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism.** *Diabetologia* 49: 1677-1685 (2006)
24. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS: **The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men.** *J Clin Invest* 111: 1409-1421 (2003)
25. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB, Su JH: **Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 83: 165-169 (2004)
26. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP: **Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice.** *Cell* 84: 491-495 (1996)
27. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeve HS: **Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines.** *Diabetologia* 49: 1292-1302 (2006)
28. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT: **Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome.** *PLoS One* 7: e45693 (2012)

29. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Leibel RL: **Mapping of the OB receptor to 1p in a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human.** *Genome Res* 6: 431-438 (1996)
30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.** *N Engl J Med* 334: 292-295 (1996)
31. Cook JR, Semple RK: **Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human "insulin resistance"?** *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1544-1554 (2010)
32. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A: **Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation.** *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2397-2402 (2005)
33. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszás E, Palik E, Winkler G: **Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance.** *Diabetes Care* 27: 274-275 (2004)
34. Danielzik S, Pust S, Landsberg B, Müller MJ: **First lessons from the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS).** *Int J Obes (Lond)* 29 Suppl 2: S78-83 (2005)
35. D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N: **Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy.** *Biofactors* 38: 14-23 (2012)
36. DüNDAR NO, DüNDAR B, Cesur G, Yilmaz N, Sütçü R, Özgüner F: **Ghrelin and adiponectin levels in colostrum, cord blood and maternal serum.** *Pediatr Int* 52: 622-625 (2010)
37. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK: **Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area.** *Neuron* 23: 775-786 (1999)
38. Elmquist JK, Ahima RS, Elias CF, Flier JS, Saper CB: **Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 741-746 (1998)
39. Enzi G, Zanardo V, Caretta F, Inelmen EM, Rubaltelli F: **Intrauterine growth and adipose tissue development.** *Am J Clin Nutr* 34: 1785-1790 (1981)
40. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S: **Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency.** *J Clin Invest* 110: 1093-1103 (2002)
41. Farooqi IS, O'Rahilly S: **Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis.** *Am J Clin Nutr* 89: 980-984 (2009)
42. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG: **Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat.** *Brain Res* 964: 107-115 (2003)
43. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, Troendle J, Yanovski SZ, Yanovski JA: **Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity.** *J Clin Endocrinol Metab* 92: 948-954 (2007)



44. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS: **Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action.** *Nat Med* 1: 1311-1314 (1995)
45. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: **Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 2005-2010 (2001)
46. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P: **A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy.** *BJOG* 113: 110-113 (2006)
47. Gaetani S: **A sideways glance: a new role for endoplasmic reticulum chemical chaperones as leptin sensitizers.** *Genes Nutr* 4: 157-159 (2009)
48. Gajewska J, Weker H, Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Więch M, Laskowska-Klita T: **Changes in concentration of serum adiponectin multimeric forms following weight reduction programme in prepubertal obese children.** *Med Wieku Rozwoj* 15: 298-305 (2011)
49. Gao H, Fall T, van Dam RM, Flyvbjerg A, Zethelius B, Ingelsson E, Hägg S: **Evidence of a causal relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity: a Mendelian randomization study.** *Diabetes* 62: 1338-1344 (2013)
50. Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B: **Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization.** *Genomics* 28: 603-604 (1995)
51. Gherlan I, Vladiou S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, Procopiuc C, Dumitrache C: **Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity.** *Maedica (Buchar)* 7: 205-213 (2012)
52. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, Invitti C: **Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents.** *Atherosclerosis* 189: 401-407 (2006)
53. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD: **Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene.** *J Biol Chem* 271: 3971-3974 (1996)
54. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE: **Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling.** *J Cell Biochem* 85: 825-836 (2002)
55. Gustafsson S, Lind L, Söderberg S, Zilmer M, Hulthe J, Ingelsson E: **Oxidative stress and inflammatory markers in relation to circulating levels of adiponectin.** *Obesity* 21: 1467-1473 (2013)
56. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM: **Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.** *Science* 269: 543-546 (1995)
57. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK: **Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies.** *Prog Cardiovasc Dis* 52: 126-140 (2009)
58. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A: **Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth.** *J Clin Endocrinol Metab* 82(10): 3281-3284 (1997)

59. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA: **Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: 326-333 (2006)
60. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P: **The known and unknown of leptin in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 194: 1537-1545 (2006)
61. Henson MC, Swan KF, O'Neil JS: **Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term.** *Obstet Gynecol* 92: 1020-1028 (1998)
62. Henson MC, Castracane VD: **Leptin in pregnancy: an update.** *Biol Reprod* 74: 218-229 (2006)
63. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM: **Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 178: 1010-1015 (1998)
64. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjørbaek C, El-Haschimi K, Banks WA, Flier JS: **Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity.** *Endocrinology* 143: 775-783 (2002)
65. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG: **Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 11073-11078 (1997)
66. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ: **Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding.** *Neuron* 51: 801-810 (2006)
67. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y: **Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys.** *Diabetes* 50: 1126-1133 (2001)
68. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: **AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity.** *J Biol Chem* 271: 10697-10703 (1996)
69. Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, Beilby JP: **Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity.** *Int J Obes (Lond)* 32: 772-779 (2008)
70. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F: **Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth.** *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2774-2778 (2008)
71. Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Harada K, Yamamoto T: **Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth.** *Pediatr Res* 61: 604-606 (2007)
72. Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V: **Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity.** *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5500-5503 (2004)

73. Inoue M, Itabashi K, Nakano Y, Nakano Y, Tobe T: **High-molecular weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth.** *Horm Res* 70: 268-272 (2008)
74. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa Y, Nishi S: **Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene.** *J Biol Chem* 270: 27728-27733. (1995)
75. Jahan S, Zinnat R, Hassan Z, Biswas KB, Habib SH: **Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mothers.** *Int J Diabetes Dev Ctries* 2: 155-158 (2009)
76. Jee SH, Ahn CW, Park JS, Park CG, Kim HS, Lee SH, Park S, Lee M, Lee CB, Park HS, Kimm H, Choi SH, Sung J, Oh S, Joung H, Kim SR, Youn HJ, Kim SM, Lee HS, Mok Y, Choi E, Yun YD, Baek SJ, Jo J, Huh KB: **Serum adiponectin and type 2 diabetes: a 6-year follow-up cohort study.** *Diabetes Metab J* 3: 252-261 (2013)
77. Kadowaki T, Yamauchi T: **Adiponectin and adiponectin receptors.** *Endocr Rev* 2: 439-451 (2005)
78. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K: **Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome.** *J Clin Invest* 11: 1784-1792 (2006)
79. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S: **Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term.** *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4031-4036 (2004)
80. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevas M: **Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 25: 150-163 (2011)
81. Karakosta P, Georgiou V, Fthenou E, Margioris A, Castanas E, Kogevas M, Kampa M, Chatzi L: **Gender-specific reference intervals for cord blood leptin in Crete, Greece.** *Eur J Pediatr* 171: 1563-1566 (2012)
82. Kayemba-Kay's S, Geary MP, Pringle J, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC: **Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants.** *Eur J Endocrinol* 159: 217-224 (2008)
83. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS: **Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans.** *Yonsei Med J* 53: 671-679 (2012)
84. Kim IK, Lee HJ, Kang JH, Song J: **Effect of parental overweight and serum leptin levels on the manifestation of overweight in 7-year-old Korean children.** *Public Health Nutr* 13: 384-392 (2010)
85. Kim SY, Lim JH, Choi SW, Kim M, Kim ST, Kim MS, Cho YS, Chun E, Lee KY: **Preferential effects of leptin on CD4 T cells in central and peripheral immune system are critically linked to the expression of leptin receptor.** *Biochem Biophys Res Commun* 394: 562-568 (2010)
86. Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GB, Prinz-Langenohl R, Kurth BM: **Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study.** *BMC Public Health* 9: 46 (2009)

87. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M: **Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components.** BMC Public Health 13: 88 (2013)
88. Körner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, Blüher M, Kratzsch J, Kiess W: **Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight.** Biochem Biophys Res Commun 337: 540-550 (2005)
89. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y: **Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight.** Clin Endocrinol (Oxf) 61: 418-423 (2004)
90. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D: **Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.** Monatsschrift Kinderheilkunde 149: 807-818 (2001)
91. Kromeyer-Hauschild K, Glaser N, Zellner K: **Waist circumference percentile in Jena children (Germany) 6- to 18-years of age.** Aktuelle Ernährungsmedizin 33: 116–122 (2008)
92. Kromeyer-Hauschild K, Dortschy R, Stolzenberg H, Neuhauser H, Rosario AS: **Nationally representative waist circumference percentiles in German adolescents aged 11.0-18.0 years.** Int J Pediatr Obes 6: e129-137 (2011)
93. Kromeyer-Hauschild K, Glässer N, Zellner K: **Percentile curves for skinfold thickness in 7- to 14-year-old children and adolescents from Jena, Germany.** Eur J Clin Nutr 66: 613-621 (2012)
94. Kuepper-Nybelen J, Lamerz A, Bruning N, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, and Brenner H: **Major differences in prevalence of overweight according to nationality in preschool children living in Germany: determinants and public health implications.** Arch Dis Child 90: 359–363 (2005)
95. Kurth BM, Schaffrath Rosario A: **The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS).** Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50: 736-743 (2007)
96. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Ménard J, Ardilouze JL, Perron P, Hivert MF: **Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus.** Diabetes Care 36: 1577-1583 (2013)
97. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM: **Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice.** Nature 379: 632-635 (1996)
98. Lehingue Y: **The European Childhood Obesity Group (ECOG) project: the European collaborative study on the prevalence of obesity in children.** Am J Clin Nutr 70: 166S-8S (1999)
99. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG, Wilson H, Opland DM, Faouzi MA, Gong Y, Jones JC, Rhodes CJ, Chua S Jr, Diano S,

- Horvath TL, Seeley RJ, Becker JB, Münzberg H, Myers MG Jr: **Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding.** *Cell Metab* 10: 89-98 (2009)
100. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S: **Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin.** *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2409-2413 (2001)
101. Li Y, Yatsuya H, Iso H, Toyoshima H, Tamakoshi K: **Inverse relationship of serum adiponectin concentration with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese workers: six-year follow-up.** *Diabetes Metab Res Rev* 28: 349-356 (2012)
102. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW: **Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function.** *Nat Med* 3: 575-579 (1997)
103. Lindsay RS, Nelson SM, Walker JD, Greene SA, Milne G, Sattar N, Pearson DW: **Programming of adiposity in offspring of mothers with type 1 diabetes at age 7 years.** *Diabetes Care* 33: 1080-1085 (2010)
104. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI: **Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.** *Nature* 394: 897-901 (1998)
105. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: **cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1).** *Biochem Biophys Res Commun* 221: 286-289 (1996)
106. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S: **Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.** *Nat Med* 1: 1155-1161 (1995)
107. Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Shetty G, Gavrilas A, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D: **Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns.** *Eur J Endocrinol* 151: 741-746 (2004)
108. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW: **Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study.** *Pediatrics* 123: 682-689 (2009)
109. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA: **Leptin: a review of its peripheral actions and interactions.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 1407-1433 (2002)
110. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Glauser J, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P: **Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study.** *PLoS One* 7: e51768 (2012)
111. Martin-Gronert MS, Ozanne SE: **Programming of appetite and type 2 diabetes.** *Early Hum Dev* 81: 981-988 (2005)
112. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J: **Influence of prematurity and growth restriction on**

- the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism.** *Eur J Endocrinol* 161: 381-389 (2009)
113. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K: **Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans.** *Nat Med* 3: 1029-1033 (1997)
  114. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: **Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances.** *Ann N Y Acad Sci* 892: 146-154 (1999)
  115. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Schiff E, Sivan E: **Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns.** *Am J Obstet Gynecol* 193: 1238-1242 (2005)
  116. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wisner A, Schiff E, Sivan E: **Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy.** *J Perinatol* 27: 77-81 (2007)
  117. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S: **Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.** *Nature* 387: 903-908 (1997)
  118. Moss A, Wabitsch M, Kromeyer-Hauschild K, Reinehr T, Kurth BM: **Prevalence of overweight and adiposity in German school children.** *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50: 1424-1431 (2007)
  119. Moss A, Klenk J, Simon K, Thaiss H, Reinehr T, Wabitsch M: **Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school.** *Eur J Pediatr* 171: 289-299 (2012)
  120. Nagel G, Wabitsch M, Galm C, Berg S, Brandstetter S, Fritz M, Klenk J, Peter R, Prokopchuk D, Steiner R, Stroth S, Wartha O, Weiland SK, Steinacker J: **Determinants of obesity in the Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle in Children (URMEL-ICE).** *Eur J Pediatr* 168: 1259-1267 (2009)
  121. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M: **Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma.** *J Biochem* 120: 803-812 (1996)
  122. Nakano Y, Itabashi K, Nagahara K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K, Tanaka D: **Cord serum adiponectin is positively related to postnatal body mass index gain.** *Pediatr Int* 54: 76-80 (2012)
  123. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaidis KH: **Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia.** *Prenat Diagn* 31: 479-483 (2011)
  124. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H: **Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia.** *J Reprod Immunol* 65: 65-75 (2005)
  125. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, Pineles BL, Gomez R, Edwin S, Mazor M, Espinoza J, Yoon BH, Hassan SS:

- Plasma adiponectin concentrations in non-pregnant, normal and overweight pregnant women.** *J Perinat Med* 35: 522-531 (2007)
126. Oktem O, Dedeoğlu N, Oymak Y, Sezen D, Köksal L, Pekin T, Gökaslan H, Kavak ZN: **Maternal serum, amniotic fluid and cord leptin levels at term: their correlations with fetal weight.** *J Perinat Med* 32: 266-271 (2004)
  127. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, Dunger DB: **Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans.** *ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood.* *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1145-1148 (1999)
  128. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: **Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity.** *J Biol Chem* 278: 9073-9085 (2003)
  129. Papadopoulou FG, Mamopoulos AM, Triantos A, Constantinidis TC, Papadimas J, Assimakopoulos EA, Koliakos G, Mamopoulos M: **Leptin levels in maternal and cord serum: relationship with fetal development and placental weight.** *J Matern Fetal Med* 9: 298-302 (2000)
  130. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA: **Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight.** *Obes Res* 12: 521-524 (2004)
  131. Parker M, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Taveras EM, Oken E, Mantzoros C, Gillman MW: **Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy.** *J Pediatr* 158: 227-233 (2011)
  132. Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T, Wong ML, Licinio J: **Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54: 690-697 (2010)
  133. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: **Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice.** *Science* 269: 540-543 (1995)
  134. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL: **Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin.** *Science* 304: 110-115 (2004)
  135. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W: **Adiponectin before and after weight loss in obese children.** *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3790-3794 (2004)
  136. Retnakaran A, Retnakaran R: **Adiponectin in pregnancy: implications for health and disease.** *Curr Med Chem* 19: 5444-5450 (2012)
  137. Retnakaran R, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hamilton JK: **Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus.** *CMAJ* 184: 1353-1360 (2012)
  138. Rigamonti AE, Agosti F, De Col A, Silvestri G, Marazzi N, Bini S, Bonomo S, Giunta M, Cella SG, Sartorio A: **Severely obese adolescents and adults exhibit a different association of circulating levels of adipokines and leukocyte expression**

- of the related receptors with insulin resistance.** *Int J Endocrinol* 2013: 565967 (2013)
139. Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H: **Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006).** *Eur J Clin Nutr* 64: 341-349 (2010)
  140. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL: **Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones.** *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2391-2394 (2002)
  141. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, Wu J, Wang J: **Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action.** *J Biol Chem* 272: 27758-27763 (1997)
  142. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M: **Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28).** *Gene* 229: 67-73 (1999)
  143. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: **A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.** *J Biol Chem* 270: 26746-26749 (1995)
  144. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF: **Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight.** *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1480-1483 (1997)
  145. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W: **Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels.** *Horm Res* 50: 276-283 (1998)
  146. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, Kiess W: **Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 51: 199-204 (1999)
  147. Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J: **Leptin in maternal serum and breast milk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation.** *Pediatr Res* 70: 633-637 (2011)
  148. Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM: **First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study.** *World J Pediatr* 4: 259-266 (2008)
  149. Schwandt P, von Eckardstein A, Haas GM: **Percentiles of percentage body fat in german children and adolescents: an international comparison.** *Int J Prev Med* 3: 846-852 (2012)
  150. Silveira VM, Horta BL: **Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis.** *Rev Saude Publica* 42: 10-18 (2008)
  151. 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.** *J Clin Invest* 97: 1344-1347 (1996)



152. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H: **Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender.** *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5656-5660 (2003)
153. Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG: **Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in First Nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus.** *Pediatr Diabetes* 10: 269-277 (2009)
154. Sun Z, Dragon S, Becker A, Gounni AS: **Leptin inhibits neutrophil apoptosis in children via ERK/NF- $\kappa$ B-dependent pathways.** *PLoS One*. 8: e55249 (2013)
155. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, Hiramatsu Y: **Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia.** *Am J Obstet Gynecol* 195: 1687-1692 (2006)
156. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI: **Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R.** *Cell* 83: 1263-1271 (1995)
157. Tartaglia LA: **The leptin receptor.** *J Biol Chem* 272: 6093-6096 (1997)
158. Valūniene M, Danylaite A, Kryžiūte D, Ramanauskaite G, Lasiene D, Lasas L, Verkauskiene R: **Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life.** *Medicina (Kaunas)* 45: 51-60 (2009)
159. Vasseur F, Meyre D, Froguel P: **Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies.** *Expert Rev Mol Med* 8: 1-12 (2006)
160. Verhaeghe J, Pintiaux A, Van Herck E, Hennen G, Foidart JM, Igout A: **Placental GH, IGF-I, IGF-binding protein-1, and leptin during a glucose challenge test in pregnant women: relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight.** *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2875-2882 (2002)
161. Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos NF, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK: **Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls.** *Gynecol Endocrinol* 24: 614-619 (2008)
162. Volberg V, Heggeseth B, Harley K, Huen K, Yousefi P, Davé V, Tyler K, Vedar M, Eskenazi B, Holland N: **Adiponectin and leptin trajectories in Mexican-American children from birth to 9 years of age.** *PLoS One* 8: e77964 (2013)
163. Wabitsch M, Kunze D: **Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter.** 7. Fassung: 1-83 (2008)
164. Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB, Unger RH: **Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 4813-4819 (2010)
165. Wang Y, Lobstein T: **Worldwide trends in childhood overweight and obesity.** *International Journal of Pediatric Obesity* 1: 11-25 (2006)
166. Wang Y, Lam KS, Chan L, Chan KW, Lam JB, Lam MC, Hoo RC, Mak WW, Cooper GJ, Xu A: **Post-translational modifications of the four**

- conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex.** *J Biol Chem.* 281: 16391-16400 (2006)
167. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, Zhang F, Xu LM, Xiao Y: **Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50: 432-438 (2010)
168. Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D: **Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk.** *Clin Chem* 52: 2095-2102 (2006)
169. **World Health Organisation**, BMI classification (Online im Internet:) URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (Stand: 09.11.2015)
170. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: **The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity.** *Nat Med* 7: 941-946 (2001)
171. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: **Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects.** *Nature* 423: 762-769 (2003)
172. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: **Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin.** *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3815-3819 (2001)
173. Yang WS, Yang YC, Chen CL, Wu IL, Lu JY, Lu FH, Tai TY, Chang CJ: **Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly.** *Am J Clin Nutr* 86: 509-513 (2007)
174. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.** *Nature* 372: 425-432 (1994)
175. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW: **Crystal structure of the obese protein leptin-E100.** *Nature* 387: 206-209 (1997)

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.