

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. med. H. Einsele

Einfluss von Ernährungs- und Bewegungstherapie auf die Parameter

Adiponectin und Leptin bei

Beschäftigten mit metabolischem Syndrom

im Rahmen einer innerbetrieblichen Gesundheitsförderung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Britta Jentsch

aus Veitshöchheim

Würzburg, Januar 2010

Referent: Prof. Dr. med. M. Scheurlen

Koreferent: Prof. Dr. med. F. Schardt

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

14.06.2010

Die Promovendin ist Ärztin

für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Das Metabolische Syndrom	1
1.1.1.	Definition und Diagnosekriterien	1
1.1.2.	Pathogenese und Epidemiologie.....	2
1.1.3.	Das metabolische und kardiovaskuläre Risiko	4
1.1.4.	Nutzen von Präventionsprogrammen im Stadium des Metabolischen Syndroms	6
1.2.	Adipozytokine und Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms	8
1.2.1.	Das viszerale Fett	9
1.2.2.	Adiponectin	11
1.2.2.1.	Adiponectin-Rezeptoren	11
1.2.2.2.	High Molecular Weight (HMW) und Low Molecular Weight (LMW) ...	11
1.2.2.3.	Funktionen von Adiponectin	12
1.2.3.	Leptin	14
1.2.3.1.	Funktionen von Leptin	15
1.3.	Innerbetriebliche Gesundheitsfürsorge	19
1.3.1.	Gesundheitszustand in Deutschland	20
1.3.2.	Volkswirtschaftliche Auswirkungen	21
1.3.3.	Betriebliche Gesundheitsförderung in Unternehmen	23
1.4.	Fragestellung	24
2.	Material und Methoden	25
2.1.	Studienverlauf	26
2.1.1.	Untersuchungen T0, T1 und T2	27
2.1.2.	Ablauf der Interventionen	27
2.1.3.	Zeitplan	28
2.2.	Untersuchungsverfahren	29
2.2.1.	Testungen T0, T1 und T2.....	29
2.2.1.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	29

2.2.1.2.	Orale Glucose-Toleranz-Test	30
2.2.1.3.	Laborparameter	31
2.2.1.4.	Ergospirometrie	32
2.3.	Interventionen	32
2.3.1.	Gerätetraining	33
2.3.2.	Ausdauertraining	33
2.3.3.	Ernährungsberatung	34
2.3.4.	Bioelektrische-Impedanz-Analyse (BIA)	35
2.4.	Laboranalyse.....	36
2.4.1.	Bestimmung von Insulin und c-Peptid	36
2.4.2.	Bestimmung der Adipozytokine.....	36
2.4.2.1.	Adiponectin-ELISA	37
2.4.2.2.	Leptin-RIA	37
2.5.	Bestimmung von Insulinresistenz und Insulinsensitivität	38
2.6.	Datenanalyse	40
3.	Ergebnisse	41
3.1.	Anthropometrische Daten	41
3.2.	Auswertungen der Fragebögen.....	45
3.2.1.	Fragebogen bei T0.....	45
3.2.2.	Fragebogen nach Absolvierung von T1	47
3.2.3.	Fragebogen nach Absolvierung von T2	48
3.2.4.	Zusammenfassung der Fragebogenauswertung.....	49
3.3.	Lipide	50
3.4.	Adiponectin und Leptin.....	56
3.5.	Insulinresistenz und Insulinsensitivität	58
3.6.	Bioelektrische-Impedanz-Analyse (BIA)	66
3.7.	Kriterien des Metabolischen Syndroms.....	67

4.	Diskussion	69
4.1.	Vorbemerkung.....	69
4.2.	Auswirkungen der Durchführung und der systematischen Evaluation einer betrieblichen Gesundheitsförderung im Hinblick auf die Surrogat-Parameter des Metabolischen Syndroms.....	69
4.3.	Auswirkungen eines regelmäßigen Bewegungsprogramms und Ernährungsumstellung auf Insulinsensitivität, Adiponectin und Leptin	71
4.4.	Praktikabilität eines intensiven innerbetrieblichen Präventionsprogramms über einen Zeitraum von drei Monaten.....	76
4.5.	Ausmaß des Langzeiterfolgs nach einem anschließenden Zeitraum von sechs Monaten ohne Interventionen	77
5.	Schlussfolgerung	79
6.	Zusammenfassung.....	80
7.	Verzeichnisse.....	81
7.1.	Literaturverzeichnis	81
7.2.	Abbildungsverzeichnis	95
7.3.	Tabellenverzeichnis	97
8.	Anhang	98
8.1.	Anamnesebogen T0.....	98
8.2.	Anamnesebogen T1.....	100
8.3.	Anamnesebogen T2.....	102

Dank

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Das Metabolische Syndrom

1.1.1. Definition und Diagnosekriterien

Das Metabolische Syndrom beschreibt eine „Konstellation von miteinander in Verbindung stehenden Risikofaktoren metabolischen Ursprungs“ [17]. Nach neuesten Definitionen der *International Diabetes Federation* [18] sowie der American Heart Association gemeinsam mit dem *National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) wird der abdominalen und speziell der viszeralen Adipositas, der gestörten Glukosetoleranz, atherogenen Dyslipoproteinämie und arteriellen Hypertonie eine entscheidende Rolle zugesprochen [19]. Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn der Bauchumfang bei Männern mehr als 94 cm und bei Frauen mehr als 80 cm beträgt [18] und mindestens zwei weitere der in *Tabelle 1-1* aufgezählten Kriterien zutreffen. Der Nachweis eines metabolischen Syndroms signalisiert ein erhöhtes Diabetes- und Gefäßerkrankungsrisiko.

Folgende Parameter fließen in die Definition mit ein:

- Insulinresistenz mit/ohne Glukosestoffwechselstörung
 - o IFG (*impaired fasting glucose*), IGT (*impaired glucose tolerance*), Diabetes mellitus Typ II
- Viszerale Adipositas
 - o Stammfettsucht
- Atherogene Dyslipoproteinämie
 - o Triglyceride ↑, HDL-C ↓, ApoB ↑, small dense LDL-C
- Arterielle Hypertonie
- Hyperkoagulabilität
 - o PAI-1 ↑
- Inflammation
 - o hsCRP ↑

Tabelle 1-1: Definitionen des Metabolischen Syndroms nach WHO [9], NCEP-ATP_{III} [20] und IDF [17]. m = Männer, w = Frauen.

WHO (1999)	NCEP ATP _{III} (2002)	IDF (2005)
NGT: 2 der folgenden Kriterien + Insulinresistenz (höchste Quartile des HOMA-IR-Index) IFG/IGT: 2 der folgenden Kriterien	3 oder mehr der folgenden Kriterien	Zentrale Adipositas: definiert als Taillenumfang 94 (m) bzw. 80 (w) cm + 2 der folgenden Kriterien
Dyslipidämie TG: ≥ 150 mg/dl und/oder HDL-C: < 35 mg/dl (m) < 40 mg/dl (w)	Hypertriglyzeridämie ≥ 150 mg/dl	Hypertriglyzeridämie ≥ 150 mg/dl <i>od. Therapie</i>
Hypertonie $\geq 130/85$ mmHg	HDL-C < 40 mg/dl (m) < 50 mg/dl (w)	HDL-C < 40 mg/dl (m) <i>od. Therapie</i> < 50 mg/dl (w) <i>od. Therapie</i>
Adipositas BMI: > 30 kg/m ² WHR: $> 0,9$ (m); $> 0,85$ (w)	Hypertonie $\geq 130/85$ mmHg	Hypertonie $\geq 130/85$ mmHg <i>od. Therapie</i>
Mikroalbuminurie ≥ 20 µg/min	Zentrale Adipositas Bauchumfang > 102 cm (m) > 88 cm (w)	Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl (OGTT empfohlen)
	Nüchtern glukose ≥ 110 mg/dl	

HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IFG, *impaired fasting glucose*; IGT, *impaired glucose tolerance*; TG, Triglyceride; BMI, *body mass index*; WHR, *waist to hip ratio*; OGTT, *oral Glukose Toleranz Test*.

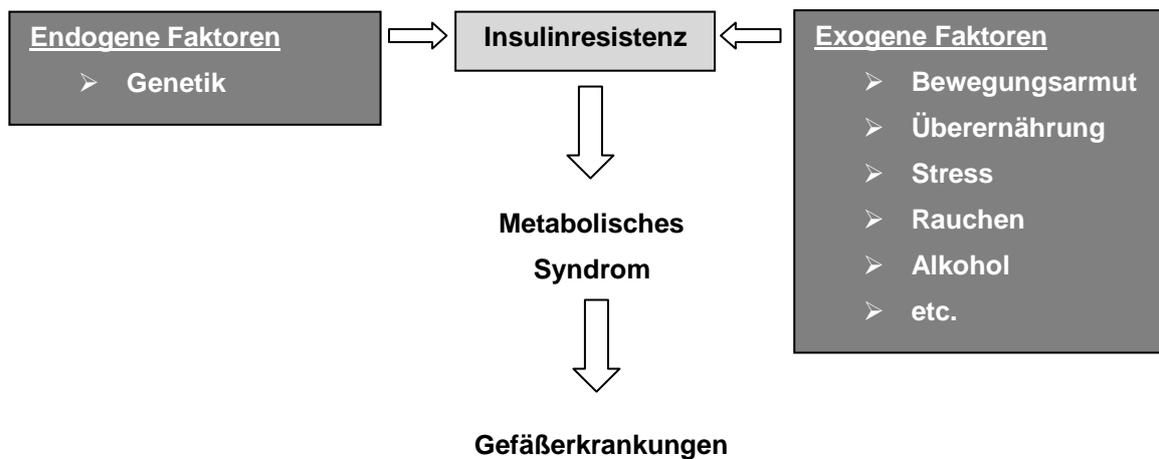
1.1.2. Pathogenese und Epidemiologie

Endogene Faktoren, wie genetische Prädisposition, in Kombination mit exogenen Faktoren, wie Bewegungsmangel, Fehl- und Überernährung, Stress, Alkohol- und Nikotinkonsum, bedingen die Entstehung einer Insulinresistenz (*Abbildung 1-1*) [14-15]. Insbesondere die Insulinresistenz steht im Zentrum des

metabolischen Syndroms und so in enger Assoziation zu viszeraler Adipositas bzw. dem Bauchumfang.

Nahrungsmittel-Überfluss und körperliche Inaktivität akzeleriert die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der westlichen Welt. Man vermutet, dass 30-40 % der westeuropäischen erwachsenen Bevölkerung Komponenten des metabolischen Syndroms aufweisen [19]. Bei über 75% aller Personen mit einem Prädiabetes besteht gleichzeitig ein metabolisches Syndrom, über 85% sind es bei manifesten Typ-II-Diabetikern.

Somit gewinnt das metabolische Syndrom in den letzten Jahren als einer der Risikofaktoren für die Gesamtsterblichkeit immer mehr Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass sich die schon jetzt erheblich hohe Prävalenz von etwa einem Viertel der Bevölkerung in den nächsten zwanzig Jahren verdoppeln wird. Auch unter Kindern und Jugendlichen erwartet man eine starke Zunahme.



Häufigkeit der Insulinresistenz bei Metabolischen Syndrom:	
IFG/IGT	Diabetes mell. Typ II
59-66%	84-88%

Abbildung 1-1: Insulinresistenz im Zentrum des Metabolischen Syndroms. Endogene und exogene Faktoren führen zur Entstehung der Insulinresistenz. Die Insulinresistenz stellt für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und dessen kardiovaskulären Folgen einen entscheidenden pathogenen Faktor dar [14-15].

1.1.3. Das metabolische und kardiovaskuläre Risiko

Das metabolische Syndrom wird heute als der entscheidende Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen und eines Diabetes mellitus Typ II angesehen. Die Summe der Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms steigert das Risiko einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung um das Doppelte, das Diabetes mellitus Typ II - Risiko sogar um das Vierfache [21]. Je nach Progressionsstadium liegt das relative Risiko zwischen 1,5% und 3,0%. Prospektive epidemiologische Studien kamen übereinstimmend zu der Erkenntnis, dass die Koronare Herzkrankheit und Typ-II-Diabetes parallele Entstehungswege haben und auch die Risikofaktoren für beide Erkrankungen die gleichen sind. Je schlechter ein manifester Diabetes eingestellt ist, desto schneller kommt es zu einer instabilen Plaquesbildung, aus der arteriosklerotische Gefäßveränderungen resultieren.

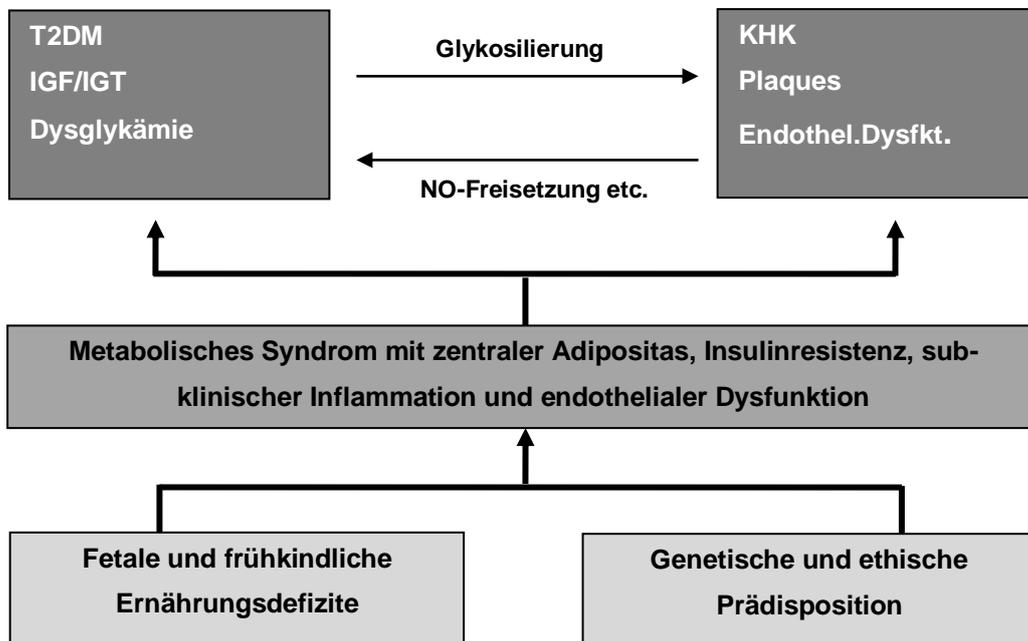


Abbildung 1-2: *Common soil* von Diabetes und Arteriosklerose. Beide Krankheitsbilder entwickeln sich durch frühkindliche Ernährungsstörungen, die zu Insulinresistenz und viszeraler Adipositas mit nachfolgenden vaskulären Komplikationen führen. Das Vollbild eines metabolischen Syndroms entsteht [4].

Die sogenannte *common soil* beschreibt diese gemeinsamen Ursachen und stellt vor allen Dingen den Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas, subklinischer Inflammation und koronarer Herzkrankheit in den Vordergrund (Abbildung 1-2) [4, 22-23].

Als sogenannte Vorstufe des Diabetes mellitus Typ II wurde der Begriff des Prä-Diabetes geprägt [19]. Dieses Stadium, d.h. die Phase vor Manifestation eines Typ-II-Diabetes, ist charakterisiert durch eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz mit Störung der Nüchtern glukose und Glukosetoleranz. Somit stellt bereits das Stadium des Prädiabetes einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung und Progression von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen dar (Abbildung 1-3).

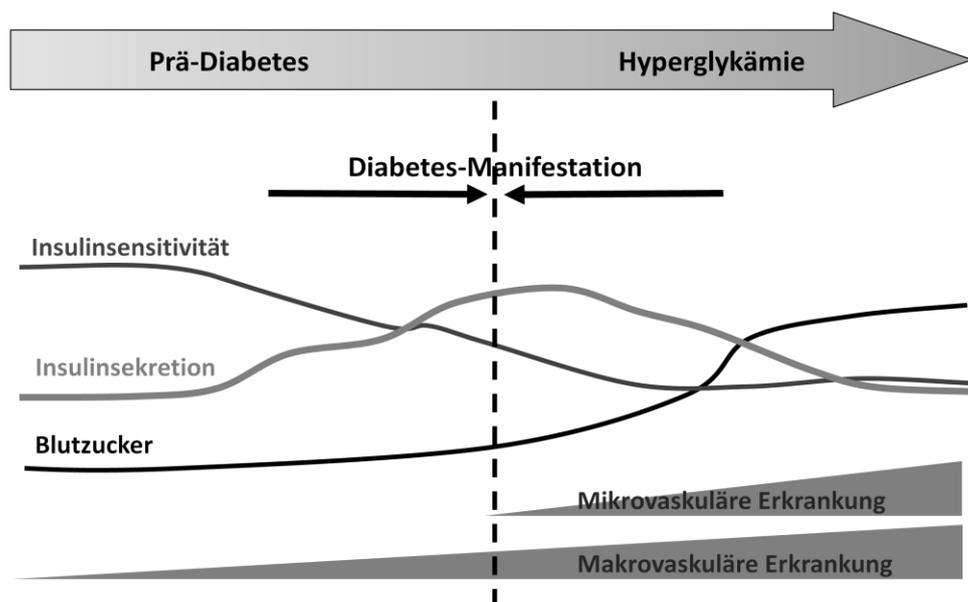


Abbildung 1-3: Entwicklung des Typ-II-Diabetes. Vorstufe ist der sogenannte Prä-Diabetes, bei dem Störungen der Insulinsensitivität und -sekretion, sowie der Nüchtern glukose und der Glukosetoleranz vorliegen, die sich zu einem manifesten Diabetes mellitus mit folgenden mikro- und makrovaskulären Erkrankungen entwickeln können.

So konnte in der ARIC-Studie (*Atherosclerosis Risk in Communities*) gezeigt werden, dass Personen, die weder unter einem Diabetes mellitus Typ II noch einer kardiovaskulären Erkrankung litten, jedoch Kriterien des Metabolischen Syndroms erfüllten, innerhalb elf Jahren ein signifikant höheres Risiko für die

Ausbildung einer Koronaren-Herz-Krankheit oder eines akuten zerebralen Ischämie-Geschehens aufwiesen [24]. Das gemeinsame Auftreten von Hypertonie und erniedrigten HDL-Cholesterin-Werten korrelierten am stärksten mit der Entwicklung der Koronaren Herzkrankheit. In Kontrollgruppen, die Interventionsprogramme zur Veränderung der Lebensgewohnheiten durchliefen, kam es sehr viel seltener zu kardiovaskulären Ereignissen. Somit können frühzeitige Präventionsmaßnahmen zur Reduzierung der Risikofaktoren und somit zur Vermeidung von Folgeerkrankungen des Metabolischen Syndroms entscheidend beitragen.

1.1.4. Nutzen von Präventionsprogrammen im Stadium des Metabolischen Syndroms

Die Finnische Diabetes Studie zeigte, dass bei Patienten mit Metabolischem Syndrom durch intensive Interventionsprogramme mit Veränderungen der Lebensgewohnheiten nach einem Jahr Studiendauer eine signifikante Verbesserung der metabolischen Parameter erreicht werden konnte [8]. Eine Untersuchung nach mehreren Studienjahren zeigte zudem, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ II auch nach mehreren Jahren noch um über 50% hinter dem der Kontrollgruppe blieb (*Abbildung 1-4*). Lifestyle-Veränderungen können somit Risikopatienten vor einem manifesten Diabetes bewahren.

Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ II profitierten in der Steno-II-Studie von intensiven multifaktoriellen Interventionen hinsichtlich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen in einem Studienzeitraum von acht Jahren (*Abbildung 1-5*) [6].

Auch eine Primärprävention durch die Gabe von Metformin kann die Manifestation eines Typ-II-Diabetes aufhalten, allerdings weniger stark als eine Veränderung des Lifestyles (*Abbildung 1-6*) [5].

Intensive Interventionsprogramme zur Veränderung von Lebensgewohnheiten zeigen somit einen nachhaltigen Nutzen hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer und metabolischer Folgeerkrankungen bei Patienten mit und ohne manifesten Diabetes mellitus Typ II, aber mit Parametern des

metabolischen Syndroms. Die Studien haben nachgewiesen, dass dieser präventive Effekt auch noch nach Jahren anhält.

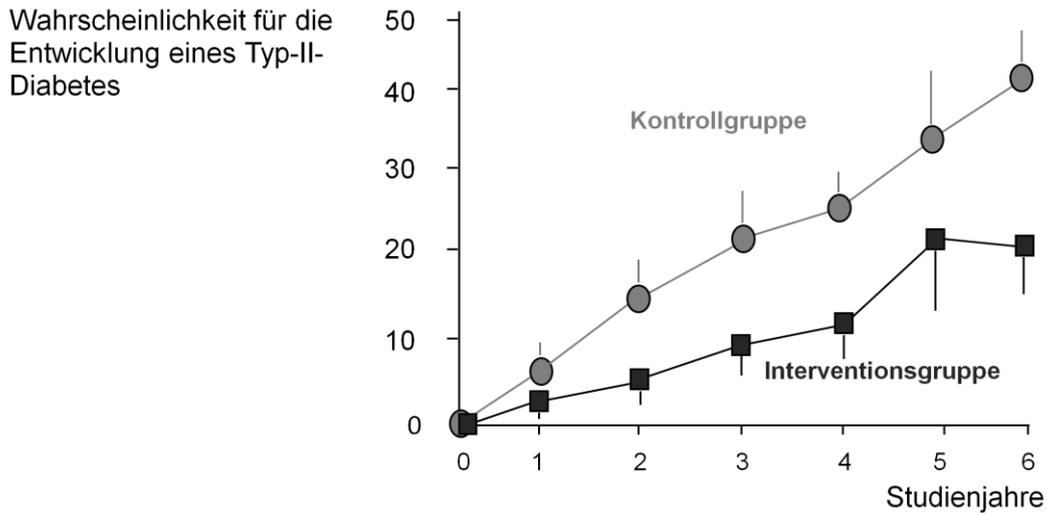


Abbildung 1-4: Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Typ II Diabetes. Das Risiko ein Typ-II-Diabetes zu entwickeln reduzierte sich um 58 % in der Interventionsgruppe. Veränderungen der Lebensgewohnheiten reduzieren somit die Wahrscheinlichkeit einer Diabetes-Typ-II Entstehung [8].

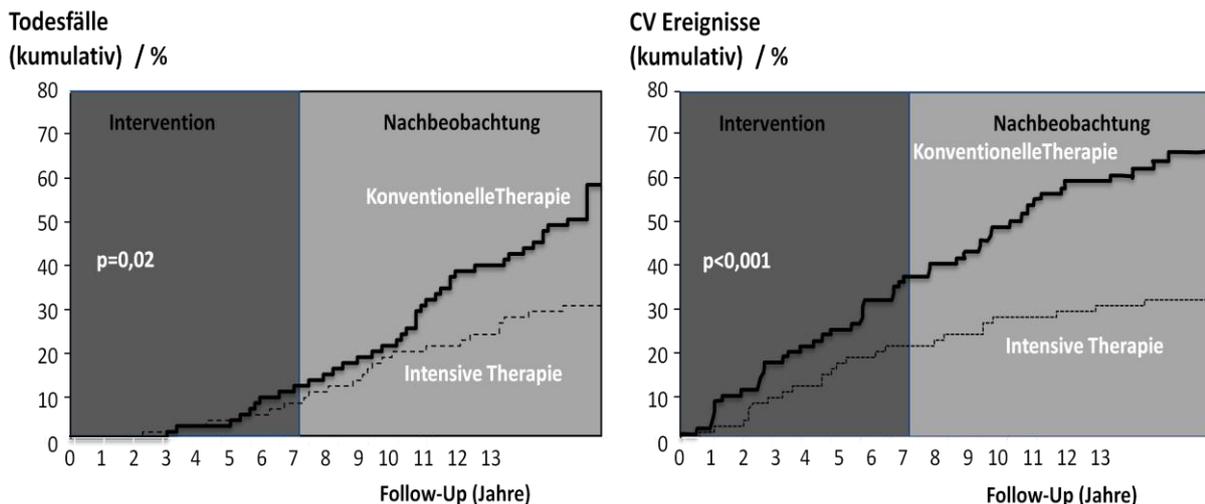


Abbildung 1-5: Steno-II-Studie: Senkung der Sterblichkeit durch die multifaktorielle Intervention bei Typ-II-Diabetes: Nachhaltiger Nutzen einer intensiven, multifaktoriellen Kombinationstherapie bzgl. vaskulärer Komplikationen und Tod [6].

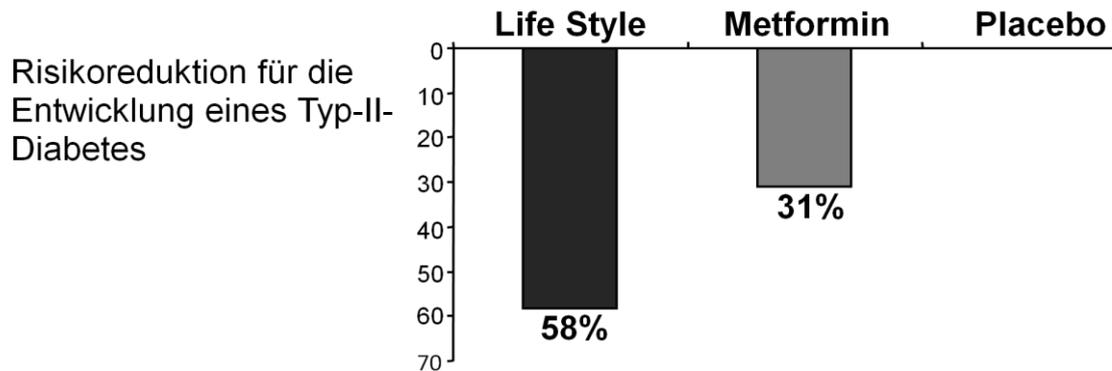


Abbildung 1-6: Risikoreduktion für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes durch Life-Style-Veränderung, wie regelmäßige Ernährungsberatung (Ziel: Gewichtsverlust min. 7 %) und Steigerung der körperlichen Aktivität (min. 150 Min./Woche) und durch Gabe von Metformin (2x850 mg/d) bzw. eines Placebos [5].

1.2. Adipozytokine und Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms

Das Fettgewebe dient vor allem als Energiereservoir und als Kohlenhydrat-Quelle entsprechend den momentanen Anforderungen. Zudem kommt dem Fettgewebe eine weitere Rolle im Energiehaushalt als endokrines Organ zuteil, das Adipozytokine sezerniert [2, 11, 25], die die Insulinresistenz maßgeblich beeinflussen. Zu den Adipozytokinen gehören unter anderem die Hormone Adiponectin, Leptin und Resistin sowie TNF- α und Plasminogen-Activator-Inhibitor-1 (PAI-1) [2, 26] (*Abbildung 1-7*). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Genexpression, der Produktion oder Sekretion.

Die Adipozytokine IL-6, TNF- α und Resistin rufen eine Insulinresistenz hervor, während Adiponectin als endogener Insulinsensitizer erscheint. Leptin reguliert den Appetit. Somit stellen sie ein mögliches Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz dar.

Die Funktion der Adipozytokin-Sekretion ist dynamisch reguliert durch den Ernährungszustand [27]. Bei Normalgewichtigen garantieren Adipozytokine die Homöostase zwischen Glucose- und Lipid-Stoffwechsel. Bei Übergewichtigen hingegen kommt es zu einer Dysregulation bzw. Dysproduktion der Adipozytokine mit negativen Auswirkungen auf Insulinresistenz, entzündlichen sowie atherosklerotischen Ereignissen [28]. Somit ist die dysregulierte

Produktion von Adipozytokinen mitverantwortlich für die mit Übergewicht verbundenen Faktoren des metabolischen Syndroms [29]. Als Präventionsmaßnahme erhofft man sich in Zukunft durch die Entwicklung neuer Medikamente, die Stimulation der sekretorischen Funktion der Fettzellen beeinflussen zu können [30].

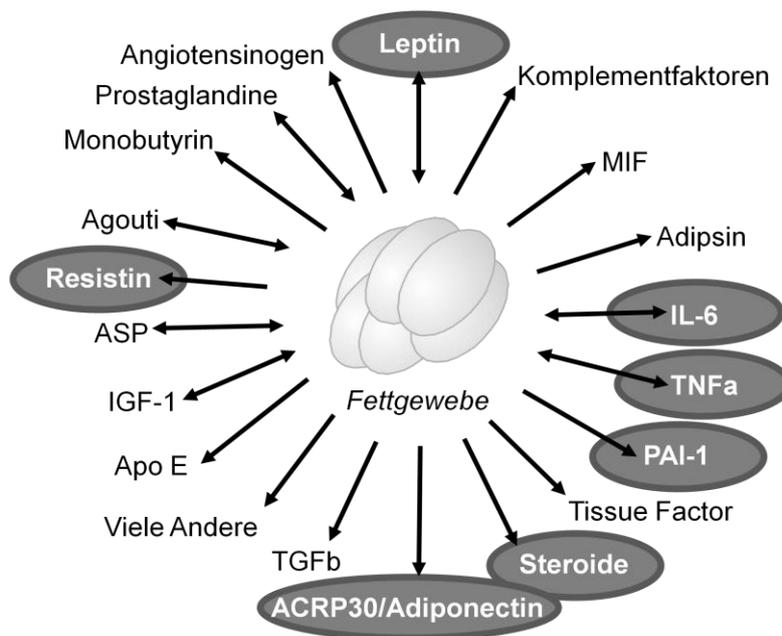


Abbildung 1-7: Das Fettgewebe als endokrines Organ. Es sezerniert sog. Adipokine, die den Energiestoffwechsel und die Insulinempfindlichkeit beeinflussen [2].

1.2.1. Das viszerale Fett

Mehrere epidemiologische Studien sind im Konsens darüber, dass die viszerale Adipositas einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [31] und Diabetes Typ II [32] darstellt. Die viszeralen Fettdepots sind in bis zu 50% der Fälle genetisch determiniert, die subkutanen nur zu 5%. Zusätzlich zur genetischen Disposition nehmen Alter, Geschlecht, die Gesamtfettmasse sowie die Energiebilanz Einfluss auf die viszerale Fettmasse und -verteilung [33].

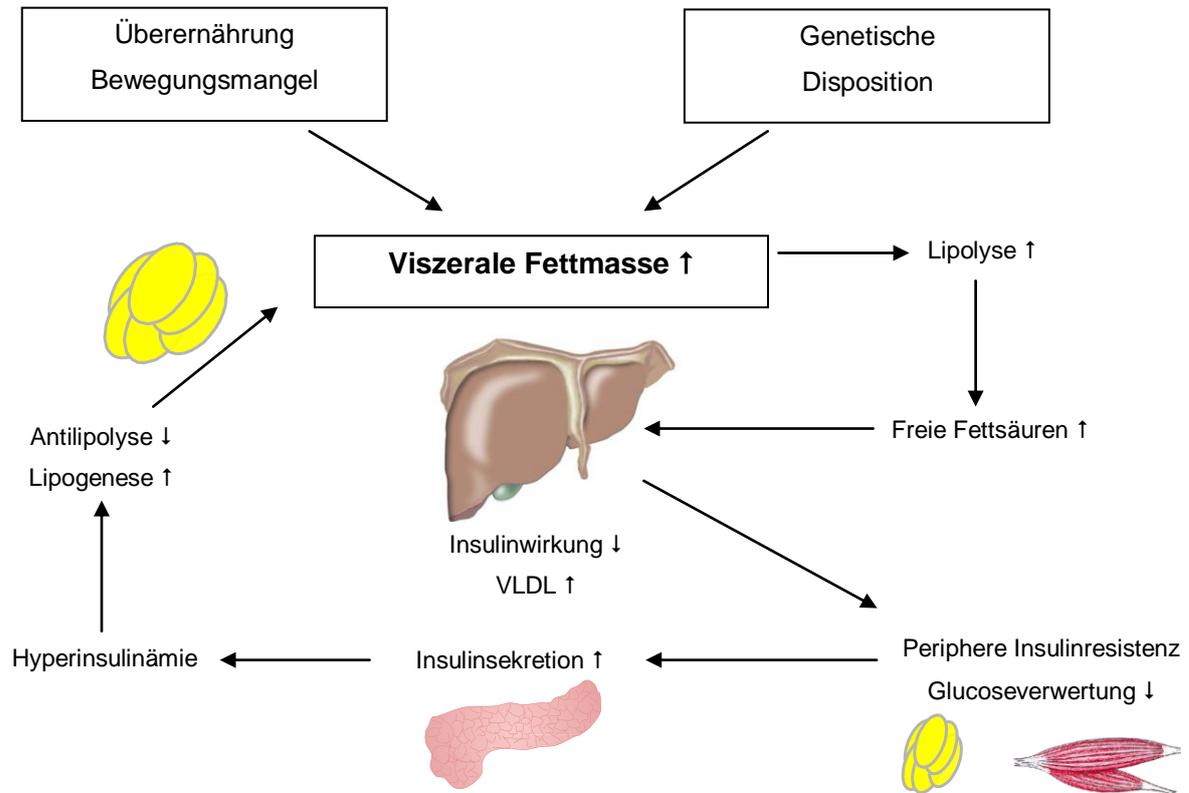


Abbildung 1-8: Faktoren, die die intraabdominelle Fettakkumulation beeinflussen und zu metabolischen Veränderungen bei viszeraler Adipositas führen [1].

Das viszerale Fettgewebe besitzt bestimmte biologische Eigenschaften, die das subkutane Fett nicht aufweist, und die dem viszeralen Fett die entscheidende Rolle als Risikofaktor metabolischer Erkrankungen zusprechen. Zum einen können Metabolite und Adipokine des viszeralen Fettes direkt in das Pfortadersystem freigesetzt werden und wirken so unverdünnt in der Leber [33]. Zum anderen weist das viszerale Fett eine niedrigere Insulinsensitivität [34], die Sekretion eines atherogenen Adipokinprofils von Adipozyten, eine höhere Katecholaminempfindlichkeit [35] und damit eine höhere Lipolyserate, die zur verstärkten Freisetzung von Freien Fettsäuren führt, auf. Die verstärkte Lipolyse resultiert über eine verminderte hepatische Insulinsensitivität und eine verringerte periphere Glukoseaufnahme wiederum in einer vermehrten viszeralen Fettakkumulation (*Abbildung 1-8*).

Therapeutisch kann jedoch aufgrund höherer lipolytischer Kapazität auf die viszerale Fettmasse mehr Einfluss genommen werden, denn bei Gewichtreduktion verliert man überproportional mehr an viszeralen als an subkutanen Fettdepots [36].

1.2.2. Adiponectin

Adiponectin, entdeckt im Jahre 1995 [37], wird von Adipozyten synthetisiert und sezerniert [38]. Mit einem Anteil von 0,01% (500-30000 µg/l) am humanen Gesamtplasma protein ist Adiponectin das häufigste Adipozytokin [39-40].

1.2.2.1. Adiponectin-Rezeptoren

Adiponectin bindet an zwei verschiedenen sieben-Transmembran-Domänen-Rezeptoren, AdipoR1 und AdipoR2 [41], die beide am Energiestoffwechsel beteiligt sind. Während AdipoR1 vorwiegend im Skelettmuskel exprimiert wird, findet man AdipoR2 vor allem in der Leber [42]. Die Korrelation zwischen erhöhten Adiponectin-Spiegeln und erniedrigten Triglyceride- und VLDL-Cholesterin-Konzentrationen unterstützt die wichtige Rolle von AdipoR2 im Fettstoffwechsel [43].

Adiponectin-Rezeptoren wurden auch in pankreatischen β -Zellen gefunden, deren Expression durch Fettsäuren reguliert wird [44]. Man vermutet dort eine negative Korrelation zwischen der Insulinkonzentration und der Expression von AdipoR1/R2 mRNA [13].

Ein achtwöchiges Ausdauertraining bei Mäusen erhöhte sogar die Anzahl der Adiponectin-Rezeptoren und verbesserte dadurch die Insulinsensitivität [13].

1.2.2.2. High Molecular Weight (HMW) und Low Molecular Weight (LMW)

In der Zirkulation existiert Adiponectin mit verschieden großen Molekulargewichten [42, 45]. Die HMW hat protektiven Einfluss auf das atherosklerotische Geschehen am Gefäßendothel, wohingegen die LMW vermutlich proatherosklerotisch wirkt. Es scheint, als bestünde ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen der Menge an HMW-Komplex und Insulin. Somit ist nicht die Gesamt-Adiponectin-Konzentration sondern die Menge am

HMW-Komplex entscheidend für eine Thiazolidinedione-vermittelte Verbesserung der Insulinsensitivität [46]. Frauen haben eine um 50% höhere Adiponectin-Serumkonzentration als Männer [39, 47].

1.2.2.3. Funktionen von Adiponectin

Adiponectin werden vor allem Insulin-sensitivierende sowie den Lipid- und Glukosemetabolismus regulierende Effekte zugesprochen [48-49]. Es konnte gezeigt werden, dass Adiponectin die Insulin-induzierte Inhibition der Glukoseseekretion aus der Leber verstärkt (*Abbildung 1-9*). Im Skelettmuskel wirkt Adiponectin ebenfalls Insulin-sensitivierend und stimuliert die Fettsäureoxidation, wodurch der Plasmaglukosespiegel und dadurch das Körpergewicht sinken [50]. Diese Aspekte verleihen dem Hormon eine bedeutende Rolle in der Prävention und Therapie der Insulinresistenz bzw. des Diabetes Typ II.

Ist der Insulinspiegel akut erhöht kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Adiponectin. Chronische Hyperinsulinämie führt jedoch zu einer Hemmung der Adiponectinexpression und -sekretion [51]. Adipöse mit hohem viszeralen Fettgehalt und Anzeichen für metabolische Folgeerkrankungen weisen demnach eine signifikant geringere Adiponectin-Gen-Expression auf als gesunde Normalgewichtige [52]. Es resultiert eine Sekretion-Hemmung insulinsensitivierender sowie eine Stimulation insulinresistenter Hormone [11]. Die Folge ist die Ausbildung einer Insulinresistenz. Verlieren diese Personen an Körpergewicht steigt der Adiponectin-Plasma-Spiegel wieder an [53].

Ursächlich für die Hypoadiponectinämie kann zum einen die Hypertrophie der Fettzellen sein, woraus ein Absinken der Adiponectinsekretion resultiert [11]. Diskutiert wird zudem eine negative Regulation der Adiponectinexpression durch TNF- α und anderen Entzündungsmediatoren, die bei Adipositas verstärkt exprimiert werden [38, 54]. Auch wird vermutet, dass die Hyperinsulinämie der prädiabetischen Phase zur Suppression der Adiponectinkonzentration sowie von AdipoR1/R2 führt, welches wiederum die Adiponectin-Sensitivität herabsetzt [13, 25, 55]. Dem niedrigen Serumspiegel an Adiponectin folgt die

Zunahme der Insulinresistenz [47], die wiederum eine Verstärkung der Adipositas nach sich zieht. Ein *Circulus vitiosus* entsteht (Abbildung 1-10).

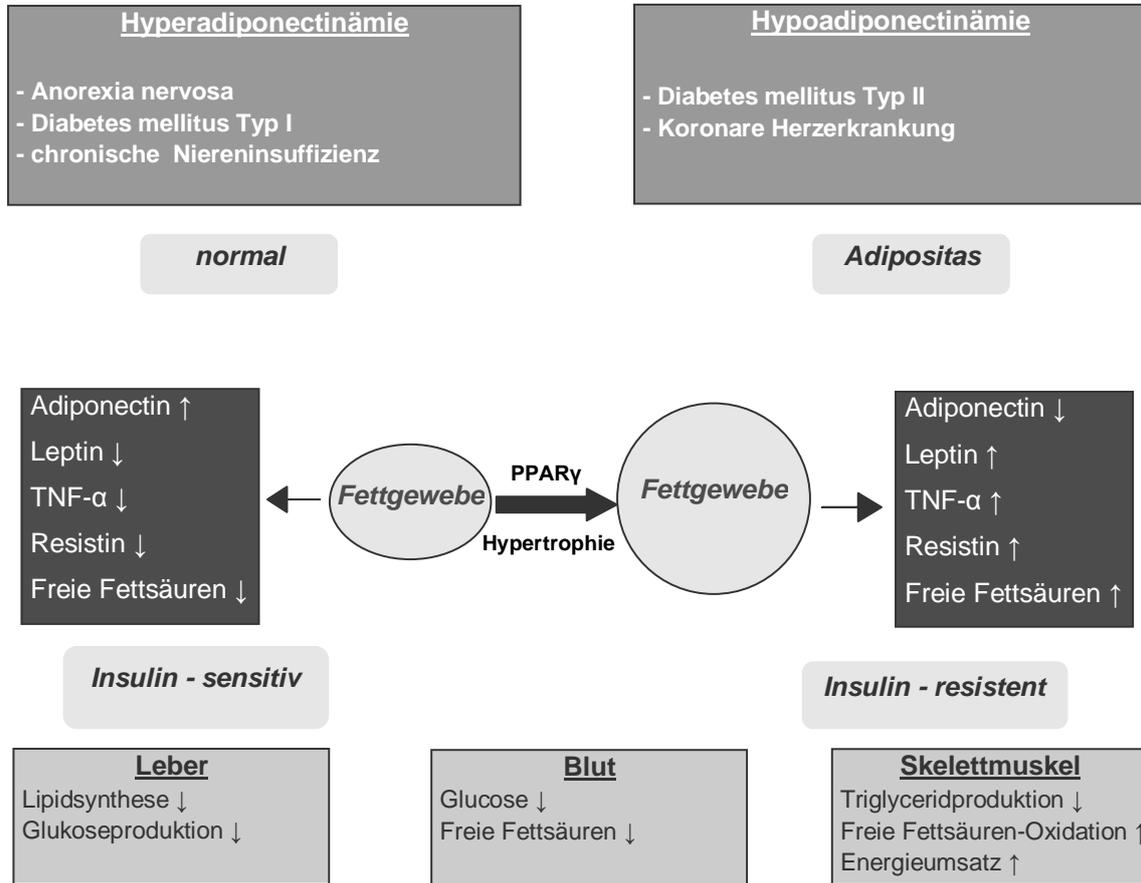


Abbildung 1-9: Adiponectin-Wirkung auf das Fettgewebe und periphere Organe (Leber, Blut und Skelettmuskel). Kleine Adipozyten produzieren Insulin-sensitivierende Hormone, hypertrophierte Adipozyten bei Adipositas reduzieren die Produktion dieser Hormone. Es kommt zur Ausbildung einer Insulinresistenz. Adiponectin erhöht die Lipidsynthese und Glukoseproduktion in der Leber und reduziert den Anteil an Glukose und Freien Fettsäuren im peripheren Blut. Die Triglyceridproduktion und der Energieumsatz sind erhöht, die Fettsäuren-Oxidation erniedrigt. [11].

Adiponectin gilt zudem als endothelprotektiver Faktor [25, 56], indem es zum einen durch Inhibition von Entzündungsmediatoren und Adhäsionsmolekülen die Intima-Neubildung direkt unterdrückt [25] und es zum anderen indirekt über eine Reduzierung der Risikofaktoren der Arteriosklerose entgegenwirkt.

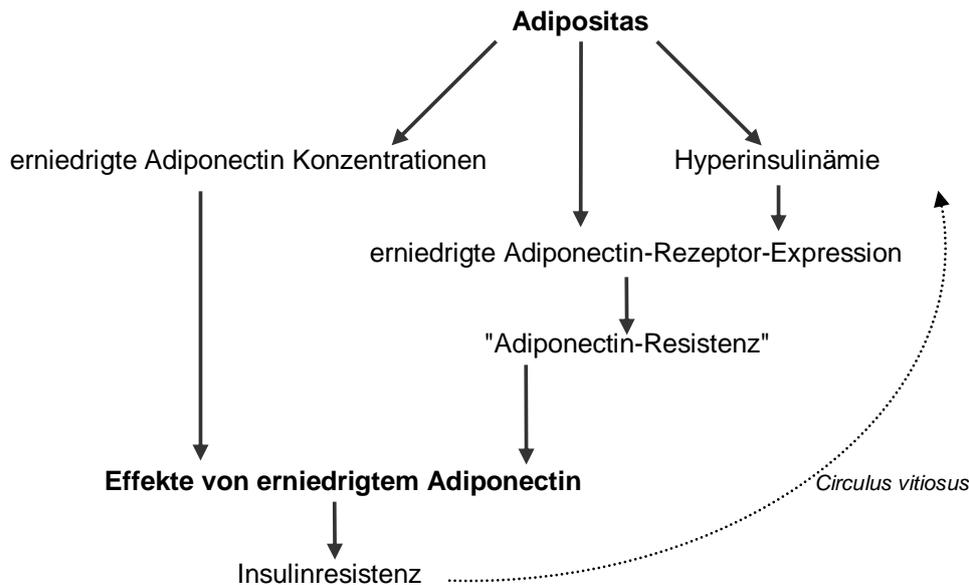


Abbildung 1-10: Adipositas, Adiponectin-Resistenz und Insulinresistenz. Erhöhte Plasma-Adiponectinspiegel bei Adipositas führen zur Ausbildung einer Insulinresistenz. Adipositas reduziert zudem die Adiponectin-Rezeptor-Expression. Dadurch kommt es zur Reduktion der Adiponectin-Sensitivität, was auch zu Insulinresistenz führt. Es entsteht ein „Circulus vitiosus“. Somit stellt eine AdipoR1/R2-Zunahme eine Behandlungsmöglichkeit der Insulinresistenz und Typ-II-Diabetes dar [13].

Patienten mit Vorliegen einer Koronarerkrankung wiesen erniedrigte Adiponectin-Werte auf [57]. Somit ist es möglich, anhand der Höhe der Adiponectin-Serum-Konzentration, Rückschlüsse darauf zu ziehen, inwiefern der Patient gefährdet ist, die koronare Herzkrankheit auszubilden [58] bzw. einen Herzinfarkt zu erleiden [59].

Die Hypoadiponectinämie steht demnach im engen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II, sowie mit dem metabolischen Syndrom [37], kardiovaskulären Erkrankungen [57] und Hypertonie [60].

1.2.3. Leptin

Im Jahre 1994 entdeckte der Molekularbiologe Jeffrey Friedmann [61] das Proteohormon Leptin (griech.: *leptos* = dünn). Es ist ein 16 kDa großes Protein, das aus 167 Aminosäuren besteht. Leptin wird vor allem von Adipozyten produziert [62], daher auch die Zusatzbezeichnung Adipozytokin. Die Serumspiegel von Leptin korrelieren positiv mit der Masse des Fettgewebes.

Kodiert wird Leptin durch das "obese-Gen" (*ob*) [62]. Rezeptoren für Leptin wurden erstmalig im Plexus choroideus gefunden. Es werden fünf Splicevarianten unterschieden, wobei nur die lange Form des Rezeptors, Ob-Rb, für den gewichtsregulierenden Effekt des Hormons entscheidend zu sein scheint [63]. Nachdem Leptin die Blut-Hirn-Schranke überschritten hat kann es an seinen Rezeptor binden. Es erfolgt eine Erhöhung des Sympathikotonus sowie eine Steigerung der Lipolyse mit nachfolgender Gewichtsreduktion. Die Erkenntnis, dass es nach Ausschaltung von Ob-Rb zu Übergewicht kommt, bekräftigt die Hypothese, dass die Gewichts-reduzierenden Eigenschaften von Leptin zentral gesteuert werden [64].

1.2.3.1. Funktionen von Leptin

Über spezielle Regionen des Hypothalamus hemmt Leptin die Nahrungsaufnahme und steigert den Energieverbrauch [62, 65-68]. Bei adipösen Menschen mit erhöhten Leptinserumspiegeln scheint dieser Mechanismus jedoch nicht wirksam zu sein, was auf eine Leptinresistenz bzw. einen Postrezeptordefekt hinweist [69-70], da Adipositas-assoziierte Mutationen im Leptingen bzw. Leptinrezeptor sehr selten sind [71-72] und eine Leptin-Gabe bei Adipösen keine Gewichtsabnahme erbracht hat.

Bei Normgewichtigen liegt die Leptinplasmakonzentration bei bis zu 10 ng/ml, bei Adipösen deutlich höher bei etwa 30 ng/ml [73]. Bei Frauen liegt der Leptinspiegel unabhängig vom Alter 1,5 bis dreimal höher als bei Männern [74], wohingegen bei Männern höhere Leptin-Rezeptor-Konzentrationen gemessen wurden [11]. Bei Kindern und Jugendlichen unterliegt der Leptinplasmaspiegel altersabhängigen Schwankungen [75], er ist aber unabhängig vom Geschlecht. Jungs wiesen jedoch eine höhere Konzentration von Leptin-Rezeptoren auf [11].

Leptin wirkt nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern erfüllt auch wichtige Aufgaben bei der Reproduktion [76], der Angiogenese [77], der Hämatopoese [78], dem Knochenstoffwechsel [79] und an den β -Zellen des endokrinen Pankreas [80]. Das Mitwirken von Leptin im Glukosestoffwechsel konnte durch Studien an dem Tiermodell der *ob/ob* Maus mit Mutation im Leptingen, und der

db/ob Maus mit Mutation im Leptinrezeptor gezeigt werden. Beide Mausmodelle bildeten einen Typ-II-Diabetes Phänotyp aus und waren gekennzeichnet durch Adipositas, Hyperphagie und Hyperinsulinämie. Die intraperitoneale Leptin-Gabe führte bei der *ob/ob* Maus zu einem Verschwinden des Diabetes mellitus Typ II Phänotyps [68, 81-82]. Daraus kann man schließen, dass Leptin direkte Effekte an Insulin produzierenden β -Zellen des endokrinen Pankreas hat. Untersuchungen belegten die Expression von Leptinrezeptoren in den β -Zellen des endokrinen Pankreas. Leptin hemmt dort im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus die Insulinbiosynthese und -sekretion [83-84], Insulin, als adipogenes Hormon, hemmt wiederum im Fettgewebe die Bildung von Leptin [85-88]. Es existiert somit eine hormonelle Signalvermittlung zwischen endokrinen Pankreas und dem Fettgewebe, die als eine durch die Hormone Leptin und Insulin regulierte Adipoinsuläre Hormonachse bezeichnet werden kann [89-90] (*Abbildung 1-11*).

Bei Adipösen scheint dieser Leptin-Insulin-Regelkreis gestört zu sein (*Abbildung 1-12*). Es besteht eine Hyperleptinämie mit resultierender Leptinresistenz in den β -Zellen des endokrinen Pankreas, die eine chronische Hyperinsulinämie zur Folge hat. Diese Konstellation wiederum verstärkt die Adipogenese und die Insulinresistenz und führt somit zu einem weiteren Anstieg der Plasmaleptinspiegel. Es resultiert ein *Circulus vitiosus* zwischen Fettgewebe und endokrinem Pankreas, der letztendlich in einer β -Zell-Dysfunktion und einem Diabetes mellitus Typ II mündet.

Insulinresistenz und abdominale Adipositas sind assoziiert mit erniedrigten Leptin-Rezeptor-Konzentrationen sowie einem erniedrigten Verhältnis von gebundenen zu freien Leptin unabhängig von der Fettmasse [91]. Zudem sind niedrige Konzentrationen des Leptin-Rezeptors sowie von gebundenen Leptin Kennzeichen einer Leptinresistenz. Diese Erkenntnis erklärt den Einfluss auf die Entstehung eines metabolischen Syndroms. Die Entstehung von Glucose-Intoleranz sowie Insulinresistenz kann somit mit der Messung der Leptin-Blutkonzentration vorhergesagt werden [92].

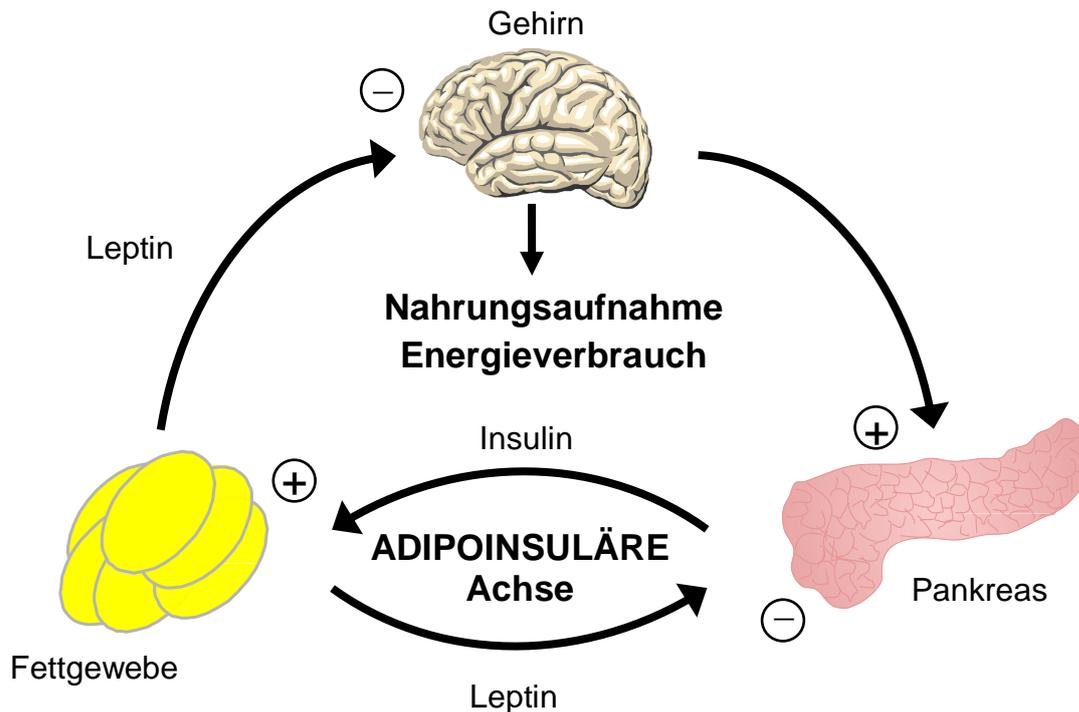


Abbildung 1-11: Modell der Adipoinsulären Hormonachse: Insulin stimuliert die Leptinsynthese und -sekretion durch das Fettgewebe. Leptin hemmt, im Sinne eines negativen "feed-back" die Insulinbiosynthese und -sekretion in β -Zellen des endokrinen Pankreas. Diese Signalübertragung integriert die Koppelung von Glukosehomöostase und Fettgewebsstatus in den Regelkreis der Steuerung des Energiehaushaltes durch Leptin. Leptin hemmt im Hypothalamus die Nahrungsaufnahme und stimuliert den Energieverbrauch. Modifiziert nach Seufert [10].

In Studien an Ratten mit Diabetes oder anderen metabolischen Erkrankungen wurde eine erhöhte Konzentration des appetitstimulierenden Neuropeptid Y beobachtet [93]. Zudem wird angenommen, dass bei Adipösen die Inhibitionsfunktion von Leptin auf die Neuropeptid Y-Synthese und Sekretion im Hypothalamus gestört ist [94]. Diese Erkenntnisse können eine Erklärung für die gesteigerte Nahrungsaufnahme mit Gewichtszunahme im Rahmen metabolischer Erkrankungen sein.

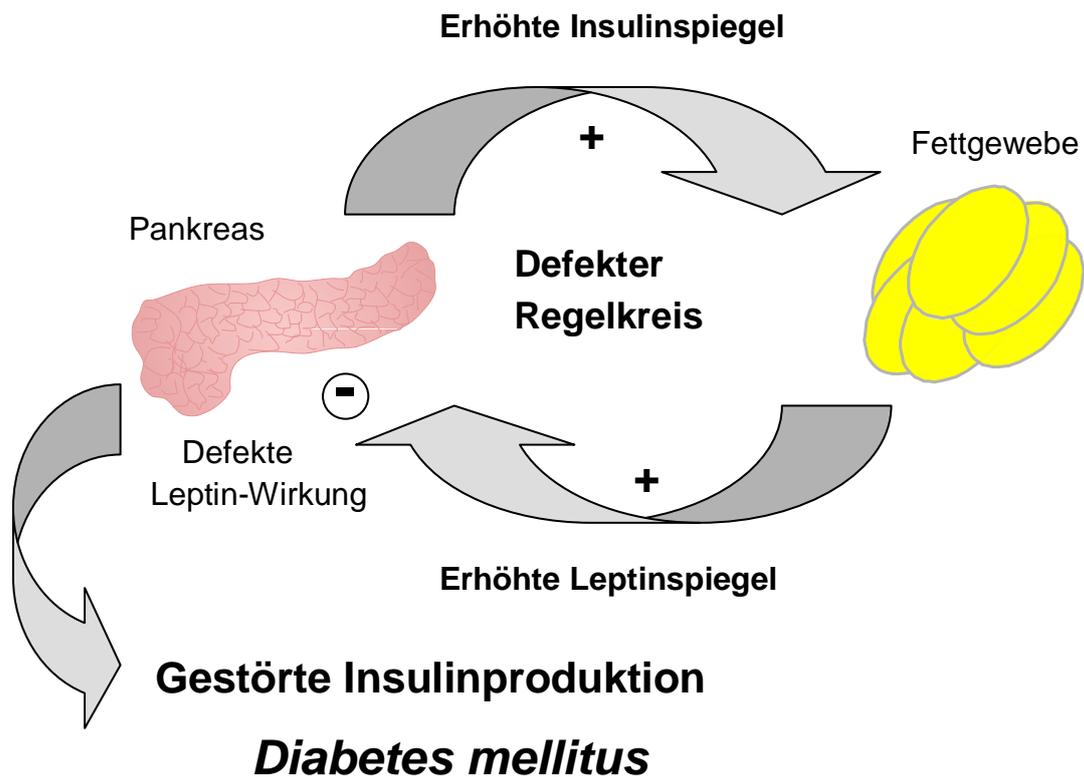


Abbildung 1-12: Modell der Dysregulation der Adipoinsulären Hormonachse: Fehlende Leptinwirkung an der β -Zelle führt zu Hyperinsulinämie, die durch Induktion von Adipogenese zur Vermehrung des Fettgewebes und zur Entwicklung einer Insulinresistenz führt. Vermehrung des Fettgewebes führt umgekehrt zur Hyperleptinämie, die zu einer Desensibilisierung der Leptin-Signalübertragung führt. Am Ende dieses *circulus vitiosus* steht die β -Zell-Dysfunktion mit gestörter Insulinproduktion und konsekutivem Auftreten eines Diabetes mellitus. Modifiziert nach Seufert [10].

Ein weiterer Grund für Übergewicht kann sein, dass Leptin die Ausschüttung von α -MSH (α -Melanozyten-stimulierendes Hormon = Melanotropin/-cortin), das im Hypothalamus als Ligand für MC3R und MC4R (Melanocortin-Rezeptor 3 und 4) wirkt, nicht auslöst [95]. MC4R fungiert als Schlüsselrezeptor, MC3R spielt eher eine untergeordnete Rolle. Das Melanocortin-System (MC-System) ist für die Down-Regulation des Appetits zuständig, hat demnach die gegenteilige Wirkung vom Neuropeptid Y. Die Synthese von Leptin und Insulin wird durch das MC-System inhibiert. Mutationen des MC-4-Rezeptors resultieren in Adipositas, Hyperinsulinämie und -glykämie sowie Diabetes mellitus Typ II, da es so zu einer Störung der NPY Expression kommen kann

[95]. In monogenen Varianten der Adipositas wurde eine Vielzahl solcher MC4R-Mutationen gefunden.

Zur Vermeidung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen spielt die Bestimmung von Leptin demnach eine wichtige Rolle.

1.3. Innerbetriebliche Gesundheitsfürsorge

Betriebliches Gesundheitsmanagement ist „die bewusste Steuerung und Integration aller betrieblichen Prozesse mit dem Ziel der Erhaltung und Förderung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Beschäftigten“ [96]. Aufgrund des demographischen Wandels mit wachsenden Anforderungen an die Beschäftigten durch Einführung neuer Managementkonzepte und der Kosteneinsparungen in Wirtschaft und Verwaltung wird die Gesundheit der Mitarbeiter immer mehr als ein strategischer Faktor angesehen, der die Leistungsfähigkeit, die Kultur und das Image der Institution beeinflussen soll. Die Mitarbeitergesundheit ist damit zu einem wichtigen Element einer erfolgreichen Unternehmensführung bezüglich betrieblicher Produktivität und Qualität geworden. Die Erweiterung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes, der Bedeutungszuwachs von Suchtprävention und Gesundheitsförderung in Betrieben und Verwaltungen sowie die Durchsetzung neuer Managementstrategien, z.B. des Qualitäts-Managements und des Human-Ressource-Managements unterstreichen diesen Aspekt.

Die Luxemburger Deklaration zur betrieblichen Gesundheitsförderung in der Europäischen Union wurde vom ENWHP (*European Network for Workplace Health Promotion*) zur Stärkung aller gemeinsamen Maßnahmen von Arbeitgebern, Arbeitnehmern und Gesellschaft zur Verbesserung von Gesundheit und Wohlbefinden am Arbeitsplatz formuliert [97]:

Das betriebliche Gesundheitsmanagement orientiert sich somit an den zwei Leitprinzipien Integration und Partizipation [96]. Es unterstützt zum einen die Integration betrieblicher Aktivitäten zur gesundheitsförderlichen Gestaltung von Arbeitsinhalten und –bedingungen sowie zur Arbeitsalltagsbewältigung. Zum anderen gibt es Anregungen dafür, wie Sicherheit, Gesundheit und Wohlbefinden vor allem der Führungskräfte begünstigt werden können.

Diese Förderungsprogramme sollen aber nicht nur auf das Handlungsfeld Bewegung beschränkt sein, sondern auch Informationsveranstaltungen, Fehlzeitengespräche, Maßnahmen zur familiengerechten Arbeitsorganisation, Führungskräftebildungen oder Sozial- und Ernährungsberatung sowie andere Angebote beinhalten [98]. Die betriebliche Gesundheitsförderung sollte immer verbunden werden mit umfassenden Qualitätsmanagementsystemen.

Das Interesse einer erfolgreichen Durchführung dieser Programme liegt auch auf Seiten der Bundes- und Länderpolitik, da hohe volkswirtschaftliche Kosten verursachende Volkskrankheiten und chronische Erkrankungen damit reduziert oder sogar verhindert werden können [99].

1.3.1. Gesundheitszustand in Deutschland

Der Gesundheitszustand und die Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung haben sich in den letzten Jahren insgesamt verbessert [7]. Obwohl Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiterhin auf der Todesursachenliste weit oben stehen, ist ihr Anteil an der Gesamtsterblichkeit rückläufig. Auch werden Arbeitnehmer aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zu vor zehn Jahren seltener arbeitsunfähig oder vorzeitig verrentet. Das Krankheitsspektrum verschiebt sich indes mehr in Richtung psychischer und neurodegenerativer Erkrankungen. Die Ausgaben für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind jedoch weiterhin am höchsten. Parallel zur steigenden Lebenserwartung nehmen trotz des positiven Gesundheitstrends die Inzidenz von chronischen Erkrankungen und somit die wirtschaftlichen Gesamtkosten zu.

Laut *International Association for the Study of Obesity* (IASO) belegt Deutschland mit steigender Anzahl an übergewichtigen oder adipösen Männern und Frauen europaweit den ersten Rang [3] (*Abbildung 1-13*). Die KiGGs-Studie (*Kinder- und Jugendgesundheitsurvey*) verzeichnete einen Anstieg der Prävalenz von Übergewicht bzw. Adipositas unter Kinder und Jugendlichen bis 17 Jahre um 50% auf 15% bzw. 6% [100]. Insgesamt bewegen sich die Deutschen mit weniger als zwei Stunden pro Woche aufgrund sitzender Tätigkeiten und einer veränderten Freizeitgestaltung im Alltag zu wenig [3].

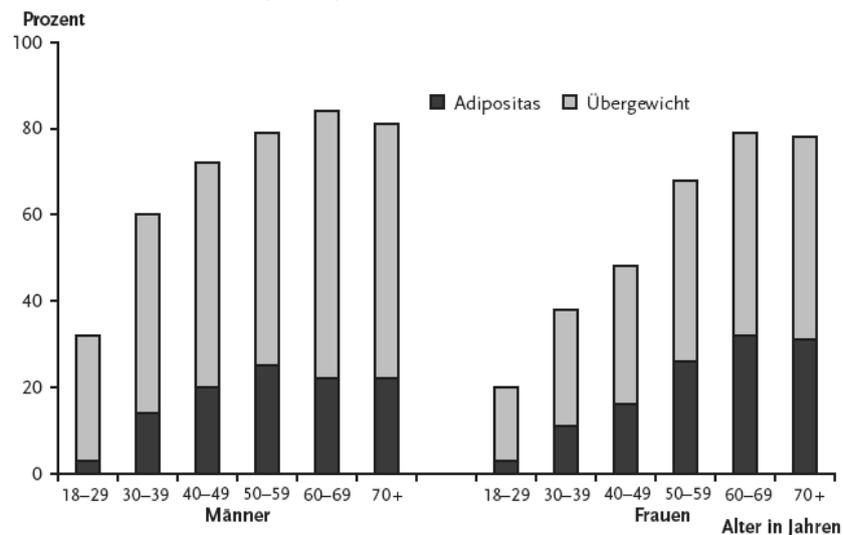


Abbildung 1-13: Verbreitung von Übergewicht und Adipositas in der 18jährigen und älteren Bevölkerung Deutschlands. Rund 67% der Männer und 54% der Frauen sind übergewichtig. Davon sind 17% der Männer und 20% der Frauen adipös. Dabei ist ein starker Anstieg der Prävalenz beim Übergang vom jungen ins mittlere Erwachsenenalter festzustellen [3].

Seit den neunziger Jahren werden von der deutschen Bevölkerung die Präventionsangebote immer besser angenommen [101]. Vor allem Menschen mit geringerem Sozial- und Bildungsniveau, deren Gesundheitszustand im allgemeinen schlechter ist als der der Oberschicht, können durch solche Programme besser erreicht und so die Individualprävention gestärkt werden [99]. 2006 nahmen mit über 1,4 Millionen doppelt soviel Bundesbürger an Präventionskursen und –seminaren teil als 2004 [102]. Im Koalitionsvertrag vom November 2005 ist ein Präventionsgesetz verankert, welches Vorsorge- und Gesundheitsförderungsmaßnahmen verstärkt unterstützen und damit die Lebenserwartung und –qualität steigern soll.

1.3.2. Volkswirtschaftliche Auswirkungen

Die Ausgaben im deutschen Gesundheitssystem sind zwischen 1993 und 2003 aus mehreren Gründen kontinuierlich angewachsen und betragen damit 11,1% des Bruttoinlandsprodukts [7]. Knapp die Hälfte der Kosten fällt auf ärztliche und pflegerisch-therapeutische Leistungen. Die Ausgaben für präventive

Maßnahmen sind mit 5% nahezu gleichgeblieben. Der Anteil der Behandlungskosten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegt dabei mit 35 Milliarden Euro auf dem ersten Rang (*Abbildung 1-14*). Im europäischen Vergleich liegen die Pro-Kopf-Ausgaben in Deutschland ähnlich wie in der Schweiz und in den Niederlanden überdurchschnittlich hoch.

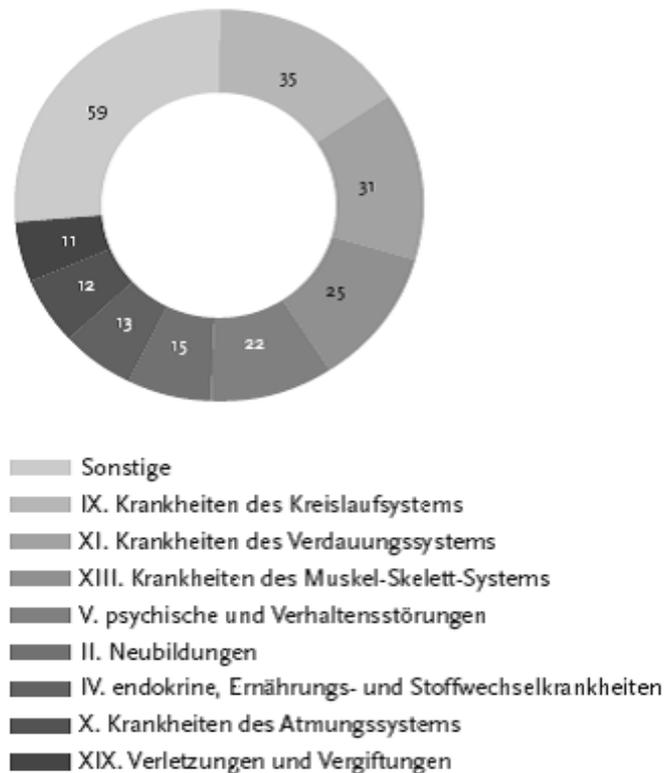


Abbildung 1-14: Krankheitskosten 2002 in Milliarden Euro nach ausgewählten Krankheitsklassen. Die meisten Kosten werden durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht. Die Krankheitskosten variieren erheblich in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht (Die römischen Ziffern stellen die Nummerierung der Krankheitsklassen der ICD-10 dar) [7].

Nach Schätzung der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin im Jahr 2002 lag die Kostenbelastung der deutschen Wirtschaft durch krankheitsbedingte Fehlzeiten mit 440 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen bei etwa 35 Milliarden Euro. Insgesamt aber hat der Krankenstand 2006 mit 3,3% einen neuen Tiefstand erreicht [103]. Dies ist einmal damit zu begründen, dass

viele Arbeitnehmer aus Angst um ihren Arbeitsplatz, aus Pflichtgefühl oder aus Rücksicht auf ihre Kollegen trotz gesundheitlicher Beschwerden ihrer Arbeit nachgegangen sind. Eine Reduktion des Krankenstandes und damit der Kosten durch Arbeitsausfall konnten Unternehmen aber auch dadurch verzeichnen, dass sie verstärkt die betriebliche Gesundheitsvorsorge sowie die Verbesserung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes förderten.

Modellprojekte belegen die positive wirtschaftliche Auswirkung betrieblicher Gesundheitsförderungsprogramme: Der Investition von 1 € stand die Ersparnis krankheitsbedingter Ausfallkosten von bis zu 4,80 € gegenüber [104].

1.3.3. Betriebliche Gesundheitsförderung in Unternehmen

20% der deutschen Betriebe unterstützten nach Angaben der Arbeitgeber im IAB-Betriebspanel 2004 Aktionen zum Schutz oder zur Förderung der Gesundheit der Beschäftigten auf freiwilliger Basis [105]. Die betriebliche Gesundheitsförderung ist abhängig vom Bundesland, aber auch von der Größe des Konzerns. Zwischen 2002 und 2004 boten 6% der Betriebe Kurse zum gesundheitsgerechten Verhalten an, etwa 4% führten Gesundheitszirkel ein und 5% trafen weitere Maßnahmen zur Förderung der Gesundheit ihrer Beschäftigten. 2006 nahmen 936.000 Mitarbeiter an innerbetrieblichen Gesundheitsaktionen teil, dies sind ein Drittel mehr als ein Jahr zuvor [102].

Das Deutsche Netzwerk für Betriebliche Gesundheitsförderung (DNBGF) hat es sich zur Aufgabe gemacht, jedem Konzern die Möglichkeit zu geben, durch gesunde, leistungsorientierte und motivierte Beschäftigte volkswirtschaftliche Vorteile ziehen zu können [106]. Die Kampagne *Move Europe* strebt seit 2007 europaweit die Besserung der Arbeitnehmergesundheit durch betriebliche Präventionsprogramme an [104]. Gefördert wird sie von der Europäischen Kommission. Viele deutsche Unternehmen, darunter die Deutsche Bahn AG, IBM, Deutsche Post AG und die Bertelsmann AG unterstützen diese Initiative. Über 65% aller Unternehmen werden von Krankenkassen, wie die AOK, die BKK's oder die IKK's, in ihren Programmen zur Verbesserung der Mitarbeitergesundheit finanziell unterstützt [107].

1.4. Fragestellung

In Deutschland führen kardiovaskuläre Erkrankungen immer noch die Liste der häufigsten Todesursachen an. Entsprechend hoch sind die volkswirtschaftlichen Kosten für deren Therapie. Einer der entscheidenden Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und eines Diabetes mellitus Typ II ist das Metabolische Syndrom. Im Zeitalter unserer Überflussgesellschaft weisen immer mehr Menschen diesen Krankheitskomplex auf. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass vom Fettgewebe verschiedene Faktoren, wie z.B. die Adipozytokine Adiponectin und Leptin, produziert und sezerniert werden und den Energiestoffwechsel sowie die Insulinsensitivität beeinflussen. Sie könnten somit ein Bindeglied zwischen Adipositas und reduzierter Insulinsensitivität darstellen und demnach im Entstehungsprozess eines metabolischen Syndroms eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund des demographischen Wandels mit höherem Wettbewerbs- und Leistungsdruck am Arbeitsplatz bieten immer mehr Unternehmen innerbetriebliche Präventionsprogramme an. Gesunde motivierte Mitarbeiter steigern die Produktivität und Qualität der Betriebe und Konzerne und können so krankheitsbedingte Ausfallkosten einsparen. Durch leistungsgestärkte Beschäftigte können zudem die gesamtwirtschaftlichen Kosten über die Senkung der Behandlungskosten von „Volkskrankheiten“ wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II reduziert werden.

In der vorliegenden Studie soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Welche Auswirkungen haben die Durchführung und die systematische Evaluation einer betrieblichen Gesundheitsförderung im Hinblick auf die Surrogat-Parameter des Metabolischen Syndroms?
2. Welche Auswirkungen haben regelmäßige Bewegungsprogramme und Ernährungsumstellung auf Insulinsensitivität, Adiponectin und Leptin?
3. Ist ein intensives innerbetriebliches Präventionsprogramm über einen Zeitraum von drei Monaten praktikabel?
4. Wie hoch ist der Langzeiterfolg nach einem anschließenden Zeitraum von sechs Monaten ohne Interventionen?

2. Material und Methoden

In der vorliegenden Studie wurde von der Betriebsärztlichen Untersuchungsstelle der bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg im Rahmen einer betrieblichen Gesundheitsförderung der Würzburger Versorgungs- und Verkehrs-GmbH (WVV) sowie der gesetzlichen Krankenkasse AOK untersucht, welchen Einfluss körperliche Bewegung und Ernährungsumstellung bei Angestellten mit Metabolischem Syndrom auf die Adipozytokine Adiponectin und Leptin sowie auf weitere Risikofaktoren wie Cholesterin, LDL, Triglyceride und Insulinresistenz haben. Die leistungsdiagnostische Untersuchung mittels Spiroergometrie sowie die Bodyplethysmographie wurden im Rahmen einer weiteren Dissertation durchgeführt und ausgewertet.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aufgrund einer Selektion bei den arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen von Beschäftigten der WVV (Würzburger Versorgungs- und Verkehrs-GmbH) sowie über einen Beitrag in der Zeitschrift der WVV im November 2006. Zudem wurden Mitarbeiter der Universität Würzburg mit in das Programm aufgenommen. Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie war, dass die Probanden Faktoren des Metabolischen Syndroms aufwiesen. Das bedeutet, dass der Body-Mass-Index¹ (BMI) bei über 25 kg/m² liegen sollte und/oder eine Hypertonie, Hyperlipidämie oder eine gestörte Glukosetoleranz diagnostiziert wurde (*Tabelle 2-1*).

¹ *Body-Mass-Index* (Körper-Massen-Index) = Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²]. Übergewicht ist definiert über das sog. Normalgewicht oder den normalen Körper-Massen-Index. Dieser beträgt 23 kg/m² bei Frauen bzw. 24 kg/m² bei Männern (Normbereich 20-24,9 kg/m²). Ein BMI über 27,3 (Frau) bzw. 27,8 (Mann) gilt allein, d.h. ohne begünstigende Begleiterkrankungen, als gesundheitlich bedenklich. BMI < 17,5: Untergewicht, > 25: Adipositas I, > 30: Adipositas II, > 40: Adipositas III [9].

Tabelle 2-1: Einschlusskriterien

Parameter	Wert
BMI	>25 kg/m ²
Blutdruck	>130/85 mmHg
Cholesterin	>200 mg/dl
Nüchtern glukose	>100 mg/dl

2.1. Studienverlauf

Die Untersuchungen teilten sich in drei Abschnitte (*Abbildung 2-1*):

- Eingangsuntersuchung: T0
- Zwischenuntersuchung: T1
- Abschlussuntersuchung: T2

Zwischen den Untersuchungen T0 und T1 erfolgte ein Interventionszeitraum von drei Monaten, der körperliche Bewegung sowie Ernährungsberatung unter Aufsicht von geschultem Fachpersonal beinhaltete. Nach einem Zeitraum von sechs Monaten mit selbständig durchgeführtem Training und Ernährungsumstellung wurde die abschließende Untersuchung T2 durchgeführt.

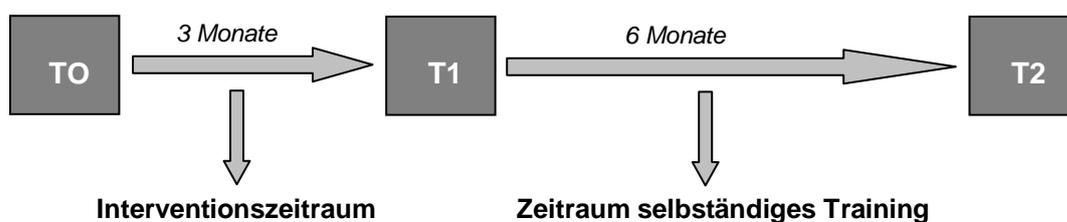


Abbildung 2-1: Studienverlauf

2.1.1. Untersuchungen T0, T1 und T2

Vor Beginn der Interventionen (T0) unterzog sich jeder Proband einer Gesundheits- und Leistungsdiagnostik mit körperlicher Untersuchung, Ergospirometrie, Bodyplethysmographie sowie einem dreistündigen oralen Glucose-Toleranztest (OGTT) in der betriebsärztlichen Untersuchungsstelle der Universität Würzburg (*Abbildung 2-2*). Eine allgemeine Anamnese wurde erhoben. Nach Abschluss des betreuten Trainings sowie der Ernährungsberatung nach drei Monaten erfolgte die Zwischenuntersuchung T1, die sich aus denselben Messungen zusammensetzte wie die Eingangsuntersuchung T0. Die Abschlussuntersuchung T2 nach weiteren sechs Monaten bestand ebenfalls aus den identischen Untersuchungen wie zum Zeitpunkt T0.

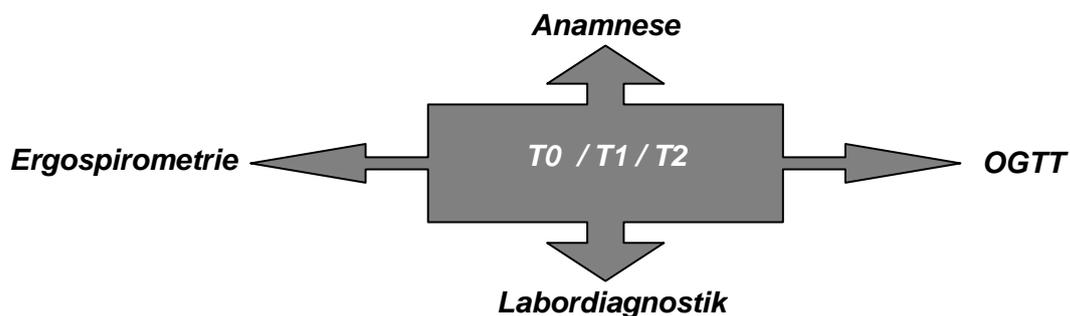


Abbildung 2-2: Inhalte von T1, T2 und T3

2.1.2. Ablauf der Interventionen

Der Interventionszeitraum beinhaltete regelmäßiges Geräte- und Gruppentraining sowie Ernährungsberatungen inklusive BIA²-Messungen, die vom Institut Predia – Gesellschaft für Prävention und Diagnostik mbH durchgeführt wurden (*Abbildung 2-3*).

² Bio-Impedanz-Analyse, FormConcept®

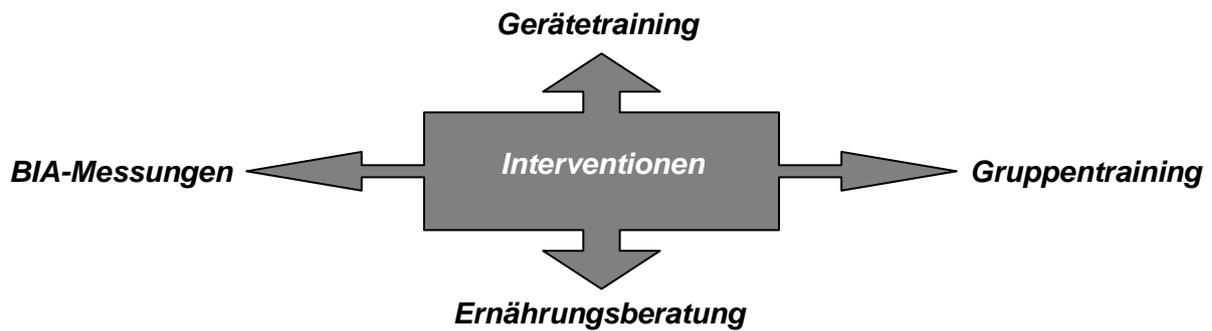


Abbildung 2-3: Inhalte des Interventionszeitraums

Auf der Basis der Eingangsuntersuchung wurde für jeden Probanden ein persönlicher Trainingsplan erstellt, der alle vier Wochen der individuellen Entwicklung nach trainingsmethodischen Prinzipien angepasst wurde. Das Gerätetraining umfasste zwölf Trainingseinheiten, die als Einzeltermine nach individueller Planung und unter Aufsicht von entsprechendem Fachpersonal (Sporttherapeut, Physiotherapeut) einmal pro Woche durchgeführt wurden. Das Training in der Gruppe, das die Teilnehmer motivieren sollte selbständig die Bewegungsform ihrer Wahl durchführen zu können (Nordic Walking I, Nordic Walking II, Walking, Jogging) erfolgte insgesamt sechsmal und fand jeweils montags alle zwei Wochen statt. Nach einem Einzelgespräch mit der Ernährungsberaterin, zudem auch der/die Ehe-/Lebenspartner/-partnerin zugegen waren, folgten fünf Gruppentermine, die ebenfalls in jeder zweiten Woche stattfanden.

2.1.3. Zeitplan

Die Eingangsuntersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von zehn Monaten (November 2006 bis August 2007). Die Testungen T1 und T0 folgten nach den oben beschriebenen entsprechenden zeitlichen Abständen. Die Gruppenkurse in Ernährung und Ausdauertraining fanden als rollierendes System statt, so dass neu einsteigende Probanden jederzeit in das Programm mit aufgenommen werden konnten.

2.2. Untersuchungsverfahren

2.2.1. Testungen T0, T1 und T2

2.2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die systematisch dokumentierte Anamnese beinhaltete Fragen nach anthropometrische Daten sowie Auskünfte über Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese (*siehe Kapitel 8*). Die Probanden sollten zudem ihre derzeitige Leistungsfähigkeit, ihr momentanes Befinden sowie Stressaufkommen auf einer Skala von eins bis sechs einschätzen (1 = sehr gut/nicht hoch; 6 = sehr schlecht/sehr hoch). Aktuelle Fragen bezüglich Medikamenteneinnahme, Nikotin- und/oder Alkoholkonsum sowie des gegenwärtigen Sportaufkommens wurden ebenfalls gestellt.

Die körperliche Untersuchung begann jeweils mit der Auskultation der Lunge sowie des Herzens. Dabei wurde durch Inspektion des Oberkörpers auf Auffälligkeiten bezüglich des Körperbaus oder der Haut geachtet. Als nächstes wurden mit Hilfe eines Maßbandes der Bauch- und Hüftumfang der Probanden gemessen. Bei der Messung des Bauchumfanges wurde beim stehenden Patienten das Maßband horizontal in der Mitte zwischen Unterrand der untersten Rippe und Oberrand des Beckenkammes auf Höhe des Bauchnabels angelegt. Der Hüftumfang wurde als größter Umfang auf Höhe des Trochanter major bestimmt. Danach schloss sich die Messung des Blutdruckes an, die mittels eines elektrischen Messgerätes durchgeführt wurde, um eine maximale Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten. Anschließend erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Laborparameter. Um möglichst repräsentative Blutdruckwerte zu erhalten, wurde nach beendeter Blutentnahme ein zweites Mal der Blutdruck der Probanden bestimmt. Falls sich die beiden gemessenen Blutdruckwerte unterschieden, wurden die Werte gemittelt.

Vor der Untersuchung T1 wurden ebenfalls die anthropometrischen Daten (Körpergewicht, Hüft- und Bauchumfang) erhoben. Per Fragebogen wurde das subjektive Empfinden, die momentane Leistungsfähigkeit sowie das derzeitige Stressaufkommen erneut erfragt. Dazu kamen Fragen nach dem subjektiv empfundenen Erfolg des Bewegungs- und Ernährungstrainings sowie der positiven oder negativen Beurteilung des gesamten Trainingsprogramms. Art

und Umfang des wöchentlichen Sportaufkommens sollte dokumentiert werden. Auch wurden die Probanden dazu angeleitet ihre Ziele in puncto Gewichtsverlust und/oder sportlicher Aktivität für das nächste halbe Jahr zu definieren. Erneut sollten Fragen nach momentanen Trink- und Rauchgewohnheiten sowie nach der aktuellen Medikation beantwortet werden. Fragebogen T2 erfragte, in wie weit die Probanden das in der Studie Erlernte in den letzten sechs Monaten umsetzten und in den Alltag integrieren konnten und wie sich ihr Leben seither verändert hatte. Zudem sollten die Probanden einschätzen, welche Erfolge sich bezüglich des eigenen Körpergefühls sie an sich bemerkt haben. Fragen nach dem subjektiven Empfinden, der momentanen Leistungsfähigkeit sowie dem derzeitigen Stressaufkommen wiederholten sich. Art und Umfang des wöchentlichen Sportaufkommens sollte erneut dokumentiert werden. Ebenfalls sollte wieder Auskunft über die momentanen Trink- und Rauchgewohnheiten sowie über die aktuelle Medikamenteneinnahme gegeben werden.

2.2.1.2. Orale Glucose-Toleranz-Test

Zur Beurteilung des präinterventionellen Glukosestoffwechsels sowie dessen Veränderung nach Abschluss der Trainings- und Ernährungseinheiten unterzog sich jeder Proband vor und nach den Interventionen (T0, T1) sowie nach dem definierten Zeitraum des selbständigen Trainings (T2), einem oralen Glucose-Toleranz-Test (Dextro[®] O.G-T.) mit 75 g Glukose.

Die Untersuchung erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Stunden, in denen in definierten Zeitabständen dem Probanden Blut aus einer Verweilkanüle (Braunüle) in der Ellenbeuge entnommen wurde (*Abbildung 2-4*).



Abbildung 2-4: Zeitpunkte der Blutentnahmen im OGTT

Die Probanden wurden aufgefordert, zehn Stunden vor dem Testzeitpunkt keine Nahrung mehr zu sich genommen zu haben. Zum Zeitpunkt null Minuten wurde den Probanden eine Verweilkanüle in die Ellenbeuge angelegt, sowie daraus vier Serum-Röhrchen Blut entnommen. Bei den folgenden Blutentnahmen wurde jeweils ein Serum-Röhrchen abgenommen. Das Blut wurde direkt zentrifugiert, aliquotiert und bei minus zwanzig Grad eingefroren. Die Aufarbeitung des Serums fand im Zentrallabor sowie im endokrinologischen Labor der Universität Würzburg statt (*siehe Kapitel 2.4*). Nach erfolgter Blutentnahme zum Zeitpunkt null Minuten nahmen die Probanden einen Belastungstrunk für die Durchführung des Zuckerbelastungstests bei Verdacht auf Diabetes mellitus zu sich (Dextro[®] O.G-T., Roche). Danach wurde die Zeit für die folgenden Blutentnahmen gestoppt. Die darauf folgenden Blutentnahmen erfolgten in der ersten Stunde jede 15 Minuten, in der zweiten Stunde jede 30 Minuten und in der dritten Stunde nach 60 Minuten. Die zu bestimmenden Blutwerte zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt können aus *Tabelle 2-2* entnommen werden.

2.2.1.3. Laborparameter

Im Zentrallabor sowie im endokrinologischen Labor der Universität Würzburg wurden ein kleines und großes Blutbild, das Differentialblutbild, das Lipoproteinprofil sowie Nieren- und Leberwerte bestimmt (*Tabelle 2-2*). Außerdem wurde eine Serumelektrophorese durchgeführt. Zusätzlich dazu wurden die Serumwerte von Insulin, c-Peptid, Lipoprotein (a), ApoA1 sowie die Adipozytokine Adiponectin und Leptin erhoben (*siehe Kapitel 2.4*).

Tabelle 2-2: Blutwerte und deren Messungszeitpunkte

Messungszeitpunkt	Blutwert
0 min.	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Leptin</i> ● <i>Adiponectin</i> ● <i>Triglyceride</i> ● <i>Cholesterin</i> ● <i>HDL</i> ● <i>LDL</i> ● <i>Apo A1</i> ● <i>Lp a</i> ● <i>Glucose</i> ● <i>Insulin</i> ● <i>c-Peptid</i>
15 / 30 / 45 / 60 / 90 / 120 / 180 min.	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Glucose</i> ● <i>Insulin</i> ● <i>c-Peptid</i>

2.2.1.4. Ergospirometrie

Die präinterventionelle Leistungsfähigkeit eines jeden Probanden konnte durch die Aufzeichnung eines Ruhe- sowie eines Belastungs-EKG auf dem Fahrrad (Jaeger[®]) eingeordnet werden. Die Fahrradergometrie erfolgte in sitzender Position. Während der Belastungsuntersuchung wurden mittels eines Spirometriegerätes (Oxygon Pro, Jaeger[®]) die respiratorischen Parameter erfasst sowie die Herzfrequenz und Blutdruck mittels eines 12-Kanal-EKG mit Saugknöpfen und einer Blutdruckmanschette registriert. Zusätzlich dazu wurde in bestimmten Abständen Blut zur Bestimmung des Laktat-Stoffwechsels aus dem hyperämisierten Ohrläppchen abgenommen. Im Vorfeld wurde eine Bodyplethysmographie durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden im Rahmen einer weiteren Dissertation ausgewertet.

2.3. Interventionen

Die Interventionen bestanden aus Geräte- und Ausdauertraining sowie einer Ernährungsberatung und regelmäßigen BIA-Messungen.

2.3.1. Gerätetraining

Jeder Proband unterzog sich nach Abschluss der Eingangsuntersuchungen einer Einweisung an den Trainingsgeräten durch Fachpersonal des Institut Predia. Der Trainingsplan umfasste eine Aufwärmphase, das Kraftausdauertraining sowie ein abschließendes Ausdauertraining auf dem Fahrrad-Ergometer. Das Kraftausdauertraining wurde als Zirkel- oder Satztraining an sieben verschiedenen Geräten durchgeführt. Jeder Proband wurde dazu angeleitet, im Kraftausdauerbereich zu trainieren. Das Gerätetraining beinhaltete v.a. Übungen für die Bein- und Rumpfmuskulatur und wurde durch Koordinationsübungen mit dem Staby-Stab[®] ergänzt. Der Trainingsumfang sollte bei etwa einer Stunde pro Woche liegen.

2.3.2. Ausdauertraining

Eine Trainingseinheit dauerte im Schnitt eine Stunde und fand alle zwei Wochen in der Gruppe statt. Vor Aufnahme des Ausdauertrainings wurde für jeden Probanden anhand der Ergebnisse seines Leistungsdiagnostik-Tests die individuelle Herzfrequenz für den Fettstoffwechselbereich während des Ausdauertrainings festgelegt.

Das Gruppentraining fand unter Anleitung eines Walking-Instructor statt. Jeder Proband erhielt einen Polar[®]-Pulsgurt zur Überwachung seiner Herzfrequenz. Jede Stunde begann mit einem zehnmütigem Aufwärmprogramm, das aus lockerem Einlaufen und Dehnungen bestand. Es folgte ein 45-minütiges Training mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Die Stunden endeten jeweils mit einem fünfminütigem Cool-down mit Lockerungen und Dehnungsübungen.

Tabelle 2-3: Schwerpunkte der Trainingseinheiten im Gruppentraining

Trainingsstunde	Schwerpunkte
1.	Erlernen der speziellen Dehnungen für untere Extremität und Rumpf Diagonalschritt-Technik
2.	Wiederholen Diagonalschritt-Technik des Walkings
3.	ALFA-Technik (<i>A = angemessene Schrittlänge; L = Langer Arm; F = Flacher Stock; A = Aufrechte Haltung</i>)
4.	Wiederholen ALFA-Technik Stockschub-Ausführung
5.	ausgedehntes Herz-Kreislauf-Training
6.	Wiederholung der gelernten Techniken

2.3.3. Ernährungsberatung

Die Ernährungsberatung wurde von einer Diätassistentin durchgeführt.

Die erste Stunde des Ernährungskurses fand als individuelle Einzelanamnese statt. Bei Bedarf konnten die Ehe/ oder Lebenspartner an dem Erstgespräch teilnehmen. Ziel des Einzelgesprächs war es, die aktuellen Ernährungsgewohnheiten zu analysieren. Daraufhin konnte jedem Probanden konkrete und individuell abgestimmte Empfehlungen bezüglich der Ernährungsumstellung unterbreitet werden.

Jeder Proband wurde dazu angehalten, ein Ernährungstagebuch zu führen. Dies bedeutet, dass jegliche Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme schriftlich mit Angabe von Menge und Tageszeit dokumentiert werden sollte. In 14-tägigen Abständen wurden die Protokolle durch die Ernährungsberaterin kontrolliert und Verbesserungsvorschläge besprochen.

Die Ernährungsempfehlungen basieren auf Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGB). Die Probanden waren angeleitet, zuerst allgemeine Maßnahmen, wie z.B. pro Tag fünf Mahlzeiten einnehmen und zwei Liter Mineralwasser trinken, in den Alltag einzubauen. Im weiteren Verlauf sollten die Probanden auf immer feinere Umstellungen achten, so dass letztendlich auch der tägliche Bedarf an Mineralien, Vitaminen, Eiweiß und

Fettgehalt gedeckt sind. Die Gruppenstunden unterteilen sich in fünf Themenschwerpunkte (Abbildung 2-5).

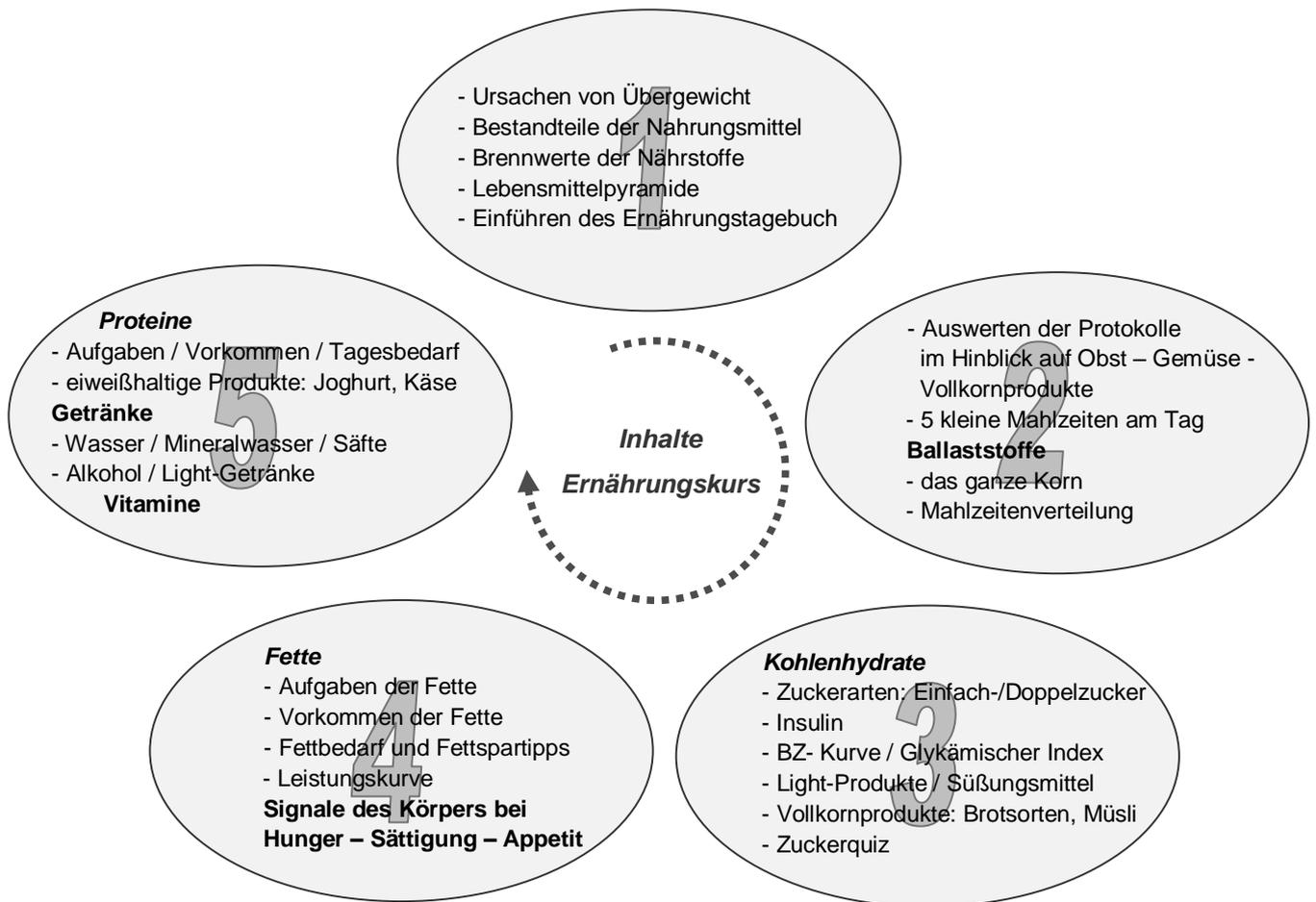


Abbildung 2-5: Themenschwerpunkte des Ernährungskurses

2.3.4. Bioelektrische-Impedanz-Analyse (BIA)

Durch die alle zwei Wochen durchgeführte Bioelektrische-Impedanz-Analyse konnten der Erfolg des Trainings sowie der Ernährungsumstellung genau protokolliert und eventuelle Konsequenzen gezogen werden. Dieses 3-Kompartiment-Modell entsteht durch die Unterteilung der Magermasse in die Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse.

2.4. Laboranalyse

2.4.1. Bestimmung von Insulin und c-Peptid

Die quantitative Messung von c-Peptid und Insulin wurde mittels des Analysegerätes IMMULITE 2000 (*Euro/DPC*) durchgeführt.

Der c-Peptid-IMMULITE-Test ist ein kompetitiver Festphasen-, Chemilumineszenz-Immunoassay. Die erforderliche Testmenge beträgt 75 µl Plasma, Serum oder Urin. Der Messbereich liegt bei 0,5 - 7 ng/ml (*kalibriert nach WHO 1st IRP 84/510*) mit einer analytischen Sensitivität von 0,3 ng/ml. Der Referenzwert liegt bei einem Median von 2,1 ng/ml bei einem 95 % Vertrauensbereich (nichtparametrische Verteilung) von 1,1 - 5,0 ng/ml. Bei einigen zu hohen Plasmaproben war eine Verdünnung um den Faktor 5 notwendig. Der Verdünnungspuffer (L2PEZ) enthält 25 ml prozessierte C-Peptid-freie humane Albumin/Puffermatrix mit Konservierungsmitteln.

Der Insulin-IMMULITE-Test ist ein Festphasen-, Zweischnitt-Chemilumineszenz-Immunometrischer Assay. Die erforderliche Testmenge beträgt 100 µl Serum oder Heparinplasma. Der Messbereich geht bis 300 µIU/ml (*WHO NIBSC 1st IRP 66/304*) mit einer analytischen Sensitivität von 2 µIU/ml. Der Referenzwert liegt bei einem Median von 9,3 µIU/ml, bei einem unteren 95 % Vertrauensbereich bis zu 29,1 µIU/ml. Zur on-board Verdünnung von Proben hoher Konzentration gibt es einen Insulin-Verdünnungspuffer (L2INZ), der 25 ml einer Insulin-freien nicht humanen Serum-Matrix (mit Konservierungsmittel) enthält. Einige zu hohe Plasmaproben wurden um den Faktor 5 verdünnt.

2.4.2. Bestimmung der Adipozytokine

Zum quantitativen Nachweis der Adipozytokine wurden immunochemische Nachweisverfahren eingesetzt. Adiponectin wurde mittels ELISA (enzym-linked immuno-sorption assay; *LINCO Research Inc.*) und Leptin wurde mittels eines Radioimmunassay (RIA; *LINCO Research Inc.*) bestimmt.

2.4.2.1. Adiponectin-ELISA

Der Adiponectin-ELISA für ist ein sogenannter Sandwich-Assay, bei dem zwei spezifische und hochaffine Antikörper verwendet werden. Durch hydrophobe Wechselwirkungen kann der monoklonale anti-Human-Adiponectin-Antikörper am Boden der Näpfe der Mikrotiterplatte gebunden werden. Gibt man nun das zu messende Antigen (hier: Adiponectin) hinzu, kann dies am Antikörper binden. Im nachfolgenden Schritt wird der zweite spezifische monoklonale Anti-Adiponectin-Antikörper hinzugegeben. Dieser ist biotinyliert und wird in einer Mischung mit einem Streptavidin-Peroxidase-Enzymkonjugat (*horseradish peroxidase*, HRP) appliziert. Der Antikörper bindet nun ein unabhängiges Epitop am Antigen. In der abschließenden Substratreaktion wird hochspezifisch der Farbumschlag katalysiert, quantitativ abhängig vom Adiponectin-Gehalt der Proben. Mit steigender Antigenkonzentration nimmt die Menge des gebundenen Antikörper-Enzym Konjugats zu. Die Enzym-Aktivität kann im Spektrophotometer bei 450 nm gemessen werden.

Die analytische Sensitivität des *Linco Human Adiponectin ELISA* liegt bei 0,78 ng/ml bei einer Proben-Größe von 20 µl.

Die Durchführung erfolgte gemäß dem Herstellerprotokoll.

2.4.2.2. Leptin-RIA

Der Radioimmunassay dient der quantitativen Bestimmung von Hormonen in biologischen Flüssigkeiten wie etwa Blutplasma. Er basiert auf dem Wettbewerbsprinzip. Dabei werden eine definierte Menge Antikörper und eine definierte Menge radioaktiv markiertes Antigen mit der Antigen enthaltenden Probe zusammengegeben. Es folgt ein Inkubationsschritt (Immunreaktion), in dem es zu einer Austauschreaktion kommt, wobei die bereits gebundenen Antigene und die radioaktiv markierten Antigene kompetitiv um die Bindungsstellen des spezifischen Antikörpers konkurrieren. Dabei verdrängt radioaktiv markiertes Antigen teilweise nicht-markiertes Antigen von den Bindungsstellen des Antikörpers. Es bilden sich nicht radioaktive und radioaktive Antigen-Antikörper-Komplexe aus. Im nächsten Schritt werden nicht gebundenes radioaktiv markiertes Antigen und restliche Bestandteile der Probe

entfernt (Trennschritt). Im Flüssigkeitsszintillationszähler kann nun das im Immunkomplex gebundenen radioaktiv markierte Marker-Antigen quantitativ bestimmt werden. Entsprechend dem Kompetitionsprinzip ist der Anteil des radioaktiv markierten Antigen-Antikörper-Komplexes umso geringer, je höher die Antigenkonzentration der zu messenden Probe ist. Das bedeutet also, dass mit steigender Antigenkonzentration die gemessene Radioaktivität abnimmt. Die Konzentrationsabhängigkeit der gebundenen Radioaktivität dient dabei der quantitativen Auswertung, die z.B. mittels einer Eichkurve erfolgen kann.

Der *Linco Research Human Leptin* benutzt 125I-gekennzeichneten Human-Leptin und Human-Leptin-Antiserum zur Bestimmung der Leptin-Konzentration im Serum mit der "double-Antibody/PEG"-Technik.

Die analytische Sensitivität des *Linco Human Leptin RIA* liegt bei 0,5 ng/ml bei einer Proben-Größe von 100 µl.

Die Durchführung erfolgte gemäß dem Herstellerprotokoll.

2.5. Bestimmung von Insulinresistenz und Insulinsensitivität

Die Berechnung des HOMA-Index (*homeostasis model assessment*) aus Nüchtern glukose und Nüchterninsulin-Konzentrationen zur exakten Erfassung der Insulinresistenz (HOMA-IR-Index) bzw. der Insulinsensitivität (HOMA-IS-Index) sowie zur Einschätzung der β -Zell-Funktion (HOMA- β Z) von Patienten hat sich in den letzten Jahren als kostengünstige und vereinfachte Methode gegenüber dem Euglykämischen-Hyperinsulinämischen-Clamp-Test bewährt (*Tabelle 2-4*) [108]. Die Berechnung des HOMA-Indexes erlaubt es, Rückschlüsse auf das Verhältnis zwischen hepatischer Glukoseproduktion und pankreatischer Insulinsekretion zu ziehen. Über einen Feedback-Mechanismus zwischen Leber und β -Zellen wird beim Gesunden diese Balance aufrecht erhalten [109], beim Diabetiker ist diese gegenseitige Inhibition jedoch gestört.

Der AUC(h) von Glukose (*area under the glucose curve per hour*) repräsentiert hepatisch produzierte sowie unverbrauchte Glukose (*Tabelle 2-4*) [110-111]. Der AUC(h)-Wert von Insulin gibt an, wie viel Insulin benötigt wird, um den Blutzuckerspiegel senken zu können. Das gleiche gilt für AUC(h)-Werte von C-Peptid.

Tabelle 2-4: Parameter der Insulinresistenz und der Insulinsensitivität und ihre Berechnungen

Parameter der Insulinresistenz

HOMA-IR <i>(Homeostasis Model Assessment for insulin resistance)</i> [108]	$\frac{\text{FPI}(\mu\text{U/ml}) \times \text{FPG}(\text{mg/dl})/18}{22,5}$
--	--

Parameter der Insulinsensitivität

HOMA-IS <i>(Homeostasis Model Assessment of insulin sensitivity)</i> [108]	$\frac{100}{\text{HOMA} - \text{IR}}$
--	---------------------------------------

HOMA-βZ (%) <i>(Homeostasis Model Assessment of β-cell-function)</i> [108]	$\frac{20 \times \text{FPI}(\mu\text{U/ml})}{[\text{FPG}(\text{mg/dl})/18 - 3,5]}$
--	--

ISI_H (hepatic insulin sensitivity index) <i>k = 405 = 22,5 x 18</i> [120]	$\frac{k}{[\text{FPG}(\text{mg/dl}) \times \text{FPI}(\mu\text{U/ml})]}$
--	--

ISI_M (index of whole-body insulin sensitivity) [120]	$\frac{10000}{\sqrt{[\text{FPG} \times \text{FPI}] \times [\text{MWGlu} \times \text{MWIns}]}}$
--	---

AUC(h) (area under the curve per hour) von Glukose, Insulin und C-Peptid [111]	$\frac{\text{AUC (min)}}{60}$
--	-------------------------------

QUICKI <i>(Quantitative Insulin-sensitivity Check Index)</i> [113]	$\frac{1}{[\log \text{FPI}(\mu\text{U/ml}) + \log \text{FPG}(\text{mg/dl})]}$
--	---

Bennett-Index [119]	$\frac{1}{[\ln \text{FPG}(\text{mg/dl}) + \ln \text{FPI}(\mu\text{U/ml})]}$
----------------------------	---

IR, Insulinresistenz; IS, Insulinsensitivität; FPI, fasting plasma insulin; FPG, fasting plasma glucose; MWGlu, Mean OGTT glucose concentration; MWIns, Mean OGTT insulin concentration.

Eine weitere akkurate reproduzierbare Methode zur Beurteilung der Insulinsensitivität stellt der „*Quantitative Insulinsensitivitäts Check Index*“ (QUICKI) dar (*Tabelle 2-4*) [112-115]. Er definiert die Insulinsensitivität als invers proportional zum Logarithmus des Produkts aus Nüchtern-glukose- und Nüchterninsulinkonzentrationen [113]. Vorteil des Indexes ist, dass er nicht nur eine sehr gute Vorhersagekraft für die Entwicklung eines Diabetes besitzt [116], sondern auch nach therapeutischen Interventionen positiv mit Veränderungen der Insulinsensitivität korreliert [117]. Er stellt somit den meist evaluierten und validierten Surrogat-Index für die Insulinsensitivität dar [118]. Die Höhe des Indexes verhält sich umgekehrt proportional zum *body mass index* [112-113].

Der Bennett-Index stellt ebenfalls einen Index zur Erfassung der Insulinsensitivität dar (*Tabelle 2-4*) [119].

Ein weiterer validierter Parameter zur Bestimmung des Insulinsensitivitäts-Status ist der *insulin sensitivity index* (ISI) (*Tabelle 2-4*). Dieser Index repräsentiert sowohl die hepatische Sensitivität (ISI-H, *hepatic insulin sensitivity index*) als auch die Sensitivität peripherer Gewebe (ISI-M, *index of whole-body insulin sensitivity*) auf Insulin [120]. Je resistenter die Leber und das periphere Gewebe auf Insulin sind, desto größer wird die mittlere Glukosekonzentration im Plasma während des OGTT's sein [121] und desto niedrigere Werte werden ermittelt. In mehreren Studien wurde die positive Korrelation zwischen dem Insulinsensitivitäts-Index und der Euglykämischen-Hyperinsulinämischen-Clamp-Test-Methode belegt [122-125]. Somit stellt ISI in der klinischen Verwendung einen validierten Surrogat-Marker der Insulinresistenz dar.

2.6. Datenanalyse

Statistische Unterschiede wurden mit dem Programm *Prism 3* von *GraphPad* (www.graphpad.com) durch einfaktorielle Varianzanalyse (*one way ANOVA*) berechnet und mittels der Post-hoc Tests von Bonferroni und Dunnett näher analysiert. Daten sind als Mittelwerte +/- Standardfehler oder als individuelle Werte mit Median dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Anthropometrische Daten

An der vorliegenden Studie beteiligten sich insgesamt 24 Probanden, wovon 10 (42%) weiblich und 14 (58%) männlich waren. Die gemessenen Parameter Alter, Körpergröße und Gewicht zu den Zeitpunkten vor (T0), nach Intervention (T1) und nach 6 Monaten selbständigem Training sind in *Tabelle 3-2* zusammengefasst und in *Abbildung 3-1* graphisch dargestellt. Mit einem mittleren *body mass index* (BMI) von $37,4 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ waren die Probanden insgesamt übergewichtig bis adipös und konnten wie in *Tabelle 3-1* ersichtlich entsprechend ihrem *body mass index* eingeordnet werden [9].

Tabelle 3-1: Gewichtskriterien der Probanden zu Studienbeginn (T0)

Typ	BMI	Probanden-Anzahl
Normalgewicht	20 bis 24,9 kg/m ²	0
Übergewicht	25 bis 29,9 kg/m ²	3
Adipositas I	30 bis 34,9 kg/m ²	6
Adipositas II	35 bis 39,9 kg/m ²	7
Adipositas III	> 40 kg/m ²	8

BMI, *body mass index* [9]

Mit einem Taillen-zu-Hüft-Verhältnis (*waist to hip ratio*³, WHR,) [16] von durchschnittlich $0,98 \pm 0,07$ (*Tabelle 3-2; Abbildung 3-1*) waren die Probanden überwiegend vom androiden Typ [16].

³ Waist-To-Hip-Ratio = Taillenumfang [cm] / Hüftumfang [cm]. Androider (proximaler, stammbetonter oder abdominaler) Fettverteilungstyp: Stamm- oder bauchbetonter "Apfeltyp" mit WHR > 0,85 (w) bzw. 1,0 (m). Das Gesundheitsrisiko des androiden Typs ist höher als beim gynoiden Typ (distaler, hüftbetonter oder gluteofemorale) Fettverteilungstyp: Hüft- und Oberschenkelbetonter "Birnentyp").

Tabelle 3-2: Alter, Körpergröße, Gewicht, *body mass index* (BMI), *waist to hip ratio* (WHR) und arterieller Blutdruck (RR) Mittelwert \pm SD bei Frauen, Männern und Gesamt zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.

		Frauen	Männer	Gesamt
Alter		41,2 \pm 6 Jahre	50,1 \pm 6,5 Jahre	46,4 \pm 7,6
Körpergröße		169,2 \pm 6,9 cm	178,2 \pm 7,2 cm	1,75 \pm 0,08
Gewicht bei T0		110,8 \pm 19,1 kg	116,8 \pm 22,1 kg	114,3 \pm 20,6
	T1	106,03 \pm 16,32 kg	109,2 \pm 19,61 (***)	107,9 \pm 17,9 (***)
	T2	105,4 \pm 16,61 kg (*)	108,82 \pm 19,10 kg (***)	107,4 \pm 17,8 (***)
BMI bei	T0	38,7 \pm 5,5 kg/m ²	36,52 \pm 6,2 kg/m ²	37,4 \pm 5,9
	T1	36,9 \pm 4,6 kg/m ² (*)	34,2 \pm 5,5 kg/m ² (***)	35,3 \pm 5,2 (***)
	T2	36,8 \pm 5,3 kg/m ² (**)	34,0 \pm 5,1 kg/m ² (***)	35,1 \pm 5,3 (***)
WHR bei	T0	0,93 \pm 0,05	1,02 \pm 0,06	0,98 \pm 0,07
	T1	0,90 \pm 0,06	0,99 \pm 0,07 (*)	0,95 \pm 0,08 (**)
	T2	0,91 \pm 0,06	0,99 \pm 0,07(**)	0,96 \pm 0,07 (*)
RR bei	T0	132 \pm 12 / 84 \pm 6	148 \pm 13 / 95 \pm 8	141 \pm 15 / 90 \pm 9
	T1	131 \pm 10 / 87 \pm 6	137 \pm 13 (*) / 87 \pm 8 (***)	134 \pm 12 / 87 \pm 7
	T2	126 \pm 13 / 85 \pm 10	139 \pm 12 / 89 \pm 8 (*)	133 \pm 14 (*) / 87 \pm 9

Zeitpunkte der Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Daten angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Nach Beendigung des Interventionsprogramms (T1) hatten die Frauen im Durchschnitt 4,81 kg (- 4,3%), die Männer 7,55 kg (- 6,5%) Körpergewicht verloren (*Tabelle 3-2; Abbildung 3-1*). Über die Hälfte der Probanden reduzierte ihr Körpergewicht bis zu 5% und mehr als ein Viertel von ihnen um 5 bis 10%

(Tabelle 3-3). Ein Proband hatte sogar über 20% seines Körpergewichts verloren. Der mittlere BMI verringerte sich insgesamt um 5,6% auf $35,3 \pm 5,2$ kg/m² und die mittlere WHR um 3,1% auf $0,95 \pm 0,08$. Die Werte zum Zeitpunkt T1 blieben über die weiteren 6 Monate selbständigen Trainings (T2) unverändert. Knapp die Hälfte der Probanden konnte ihren körperlichen Zustand nach dem Interventionsprogramm auch ohne Betreuung weitgehend erhalten oder ihr Körpergewicht weiter reduzieren. Neun Probanden haben in dieser Zeit allerdings auch wieder an Gewicht zugenommen. Wie aus der Tabelle 3-2 und Abbildung 3-1 zu entnehmen ist, haben die männlichen Probanden ihr Gewicht tendenziell stärker reduzieren können als die Frauen.

Tabelle 3-3: Prozentualer Gewichtsverlust der Probanden von T0 zu T1, T0 zu T2 und T1 zu T2

	T0 – T1	T0 – T2	T1 – T2
minus 0 – 5%	13	12	11
minus 5 – 10%	6	5	3
minus 10 – 20 %	3	5	1
minus > 20%	1	-	-
Gewichtssteigerung	1	2	9

Zeitpunkte der Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training.

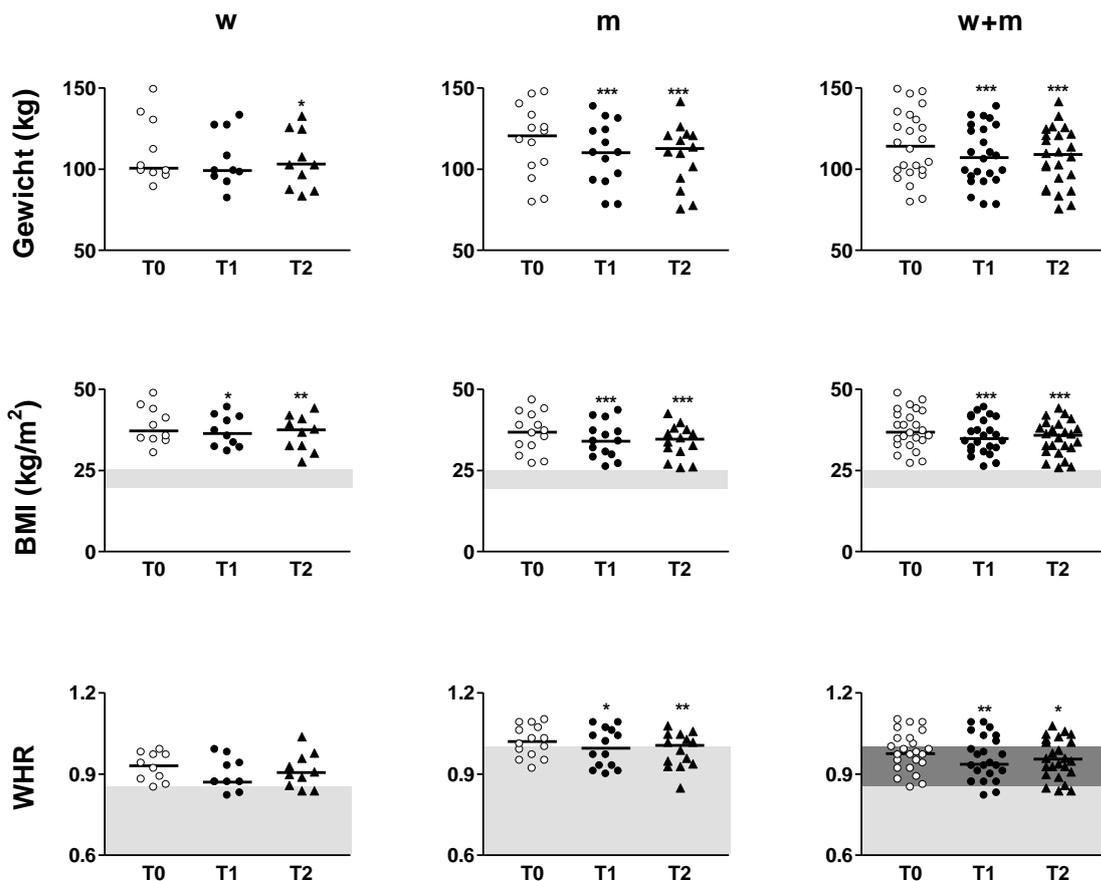


Abbildung 3-1: Körpergewicht, *body mass index* (BMI) und *waist to hip ratio* (WHR) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. Graue Flächen indizieren Referenzbereich: BMI 20 – 24,9 kg/m^2 [9]; WHR w < 0,85, m < 1,0 [16]; (bei w+m: hellgraues Feld Referenzbereich von w, hellgraues plus dunkelgraues Feld Referenzbereich von m). Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert (RR) wurde bei den Kontrollmessungen T1 und T2 niedriger gemessen als bei der Eingangsuntersuchung (T0: RR systolisch, 141 ± 15 mmHg; RR diastolisch, 90 ± 9 mmHg) (Abbildung 3-2). Der systolische Wert sank insgesamt im Vergleich zu T0 bei T1 und T2 um 5% bzw. 6% ($p < 0,05$), der diastolische Wert um 4% bzw. 3% (Tabelle 3-2). Nach der Hypertonie-Definition der WHO lagen zu Beginn der Untersuchungen vor allem die Männer mit einem durchschnittlichen Blutdruckwert von 148/90 mmHg über dem empfohlenen

Grenzwert von 139/89 mmHg und konnten somit als „leicht hyperten (Schweregrad I)“ eingestuft werden [12]. Die Frauen waren mit Werten um 132/84 mmHg noch im Normbereich. Nach Abschluss der Interventionen (T1) sowie auch nach dem Kontrollzeitraum von sechs Monaten (T2) zeigten die Frauen sowie die Männer Blutdruckwerte unterhalb der von den WHO definierten Hypertoniekriterien.

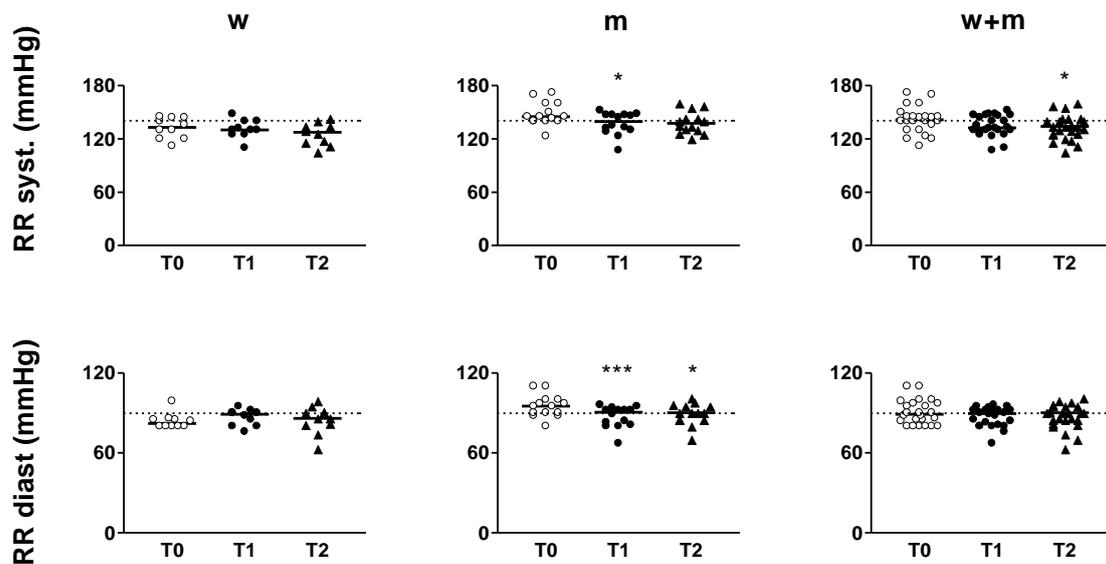


Abbildung 3-2: Blutdruck (RR) systolisch (syst) und diastolisch (diast) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; ***, $p < 0,001$. Gepunktete Linie indiziert Grenzwert, unter dem der jeweilige RR-Wert noch normal ist [12]. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

3.2. Auswertungen der Fragebögen

3.2.1. Fragebogen bei T0

Bei mehr als der Hälfte aller Probanden (51,9%) war vor Beginn des Programms eine Hypertonie (*Tabelle 3-4*) bekannt. Die Mehrzahl war medikamentös eingestellt. Jeweils vier Probanden (je 14,8%) wiesen zudem noch weitere Faktoren des metabolischen Syndroms, wie Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ II, auf, wobei jeweils nur eine Person regelmäßig

Medikamente dagegen einnahm. 60% der Studienteilnehmer klagten über Störungen des Bewegungsapparates, vor allem im Bereich der Wirbelsäule (z.B. Nucleus-pulposus-Protrusio/-Prolaps, Spondylosis deformans oder Spondylolisthesis) und/oder arthrotische Veränderungen an Hüft- oder Kniegelenken. Weitere Nebendiagnosen der Probanden können aus *Tabelle 3-4* entnommen werden.

Bei über 90 % war die Familienanamnese der Probanden bezüglich Herz-Kreislauf- oder Stoffwechsel-Erkrankungen positiv. In 67% der Fälle lag Adipositas in der nahen Verwandtschaft vor. Nahezu die Hälfte der Verwandten litt an einem erhöhten Blutdruck sowie ein Drittel an einem manifesten Diabetes mellitus Typ II. In 44% kamen Tumorerkrankungen in der Familie vor.

Tabelle 3-4: Anteil der Erkrankungen der Probanden absolut und prozentual gesehen (grau unterlegt indiziert die häufigsten Begleiterkrankungen beim Metabolischen Syndrom).

Erkrankung	absolut	%
Augen	17	63,0
Bewegungsapparat	16	59,3
Hypertonie	14	51,9
Allergien	12	44,4
Atemwege	8	29,6
Nervensystem	6	22,2
Diabetes mell. Typ II	4	14,8
Fettstoffwechselstörung	4	14,8
Schilddrüse	4	14,8
Ohren	4	14,8
Gastrointestinaltrakt	3	11,1
Haut	2	7,4
Leber	1	3,8
Harntrakt	1	3,8

Knapp die Hälfte der Probanden waren Nichtraucher. 44% der Probanden gaben an, in früheren Jahren geraucht zu haben. Nur ein Proband wurde als regelmäßiger Raucher eingestuft. 11% der Probanden gaben an zwei- bis dreimal pro Monat Alkohol zu konsumieren, 19% tranken mehrmals wöchentlich und 15% täglich. Etwa die Hälfte (52%) konsumierten Alkohol nur wenige Male im Jahr oder gar nicht.

Vor Beginn der Studie waren 66% der Probanden sportlich aktiv. Über 60% davon trainierten ein- bis dreimal wöchentlich, die restlichen Probanden nur einmal monatlich bis gelegentlich. Vor allem dem Walking (33%) und dem Fahrradfahren (33%), aber auch dem Joggen, Schwimmen oder Fitnessstraining (8-12%) wurde hier nachgegangen. Die übrigen Probanden betrieben keinen Sport.

Das aktuelle persönliche subjektive Empfinden gaben die Probanden auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 6 (sehr schlecht) mit durchschnittlich 2,8 an (*Abbildung 3-3*). Ihre momentane Leistungsfähigkeit bewerteten sie auf der gleichen Skala mit einem Wert von 3,0. Das derzeitige Stressaufkommen lag bei den Probanden im Mittel bei 3,2 (1 = gering; 6 = sehr hoch).

3.2.2. Fragebogen nach Absolvierung von T1

Das Rauchverhalten der Studienteilnehmer hat sich im Vergleich zur Erstbefragung nicht geändert. Allerdings konnte man Veränderungen bezüglich des regelmäßigen Alkoholkonsums beobachten: Somit gab nur noch ein Proband an, täglich Alkohol zu trinken; in der Eingangsuntersuchung bejahten diese Frage noch vier Teilnehmer. Insgesamt hat sich die Häufigkeit des Alkoholkonsums zugunsten des gelegentlichen Alkoholtrinkens verringert. Die Zahl der Probanden mit wöchentlichem bzw. monatlichem Alkoholkonsum ging von 30 auf 20% zurück, stieg aber beim gelegentlichen Konsum von 11 auf 29%.

Im Gegensatz zum Beginn der Studie gaben nunmehr alle Teilnehmer an, sportlich aktiv zu sein. 71% betreiben jetzt wöchentlich, 8% sogar täglich und die restlichen 21% zumindest gelegentlich Sport. Mit 42% ist das Fahrradfahren

die favorisierte Sportart. Aber auch Walking (33%), Fitnessstraining (33%) und Schwimmen (29%) sind beliebte Aktivitäten.

23 der 24 Probanden verspürten eine im Vergleich zum Beginn der Studie subjektive Verbesserung des körperlichen Befindens (*Abbildung 3-3*). Die aktuelle Leistungsfähigkeit schätzten die Studienteilnehmer nun als höher, das momentane Stressempfinden als niedriger ein. Probleme bei der Umsetzung der Ernährungsumstellung und des Sportprogramms in den Alltag bejahten nur 21%.

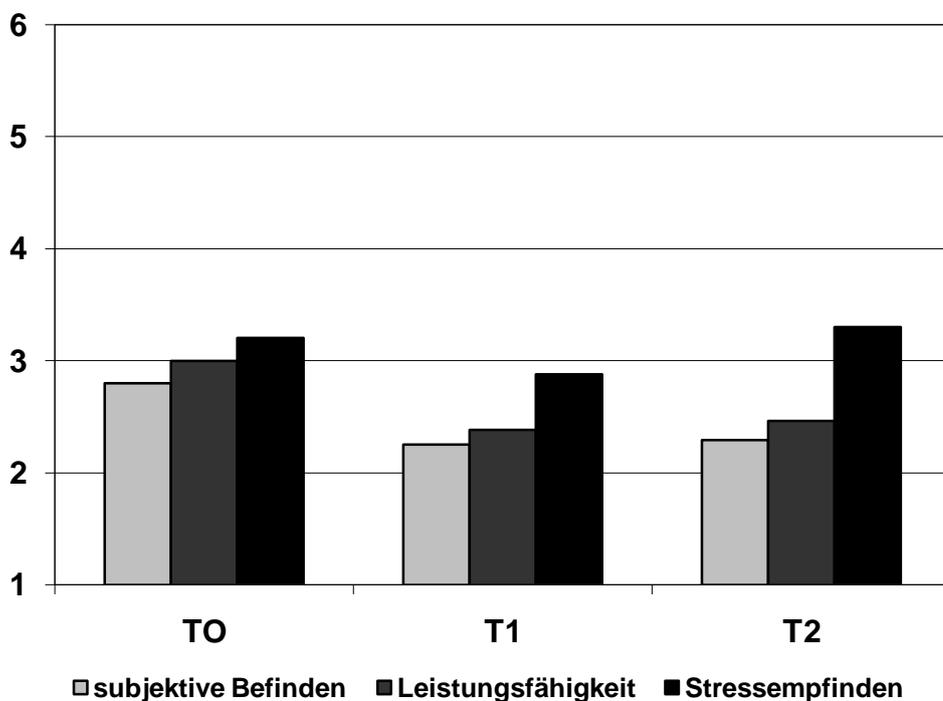


Abbildung 3-3: Veränderungen des subjektiven Befindens (1=sehr gut; 6=sehr schlecht), der Leistungsfähigkeit (1=sehr gut; 6=sehr schlecht) und des Stressempfindens (1=gering; 6=sehr hoch) bei den Testungen T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Dargestellt sind Mittelwerte.

3.2.3. Fragebogen nach Absolvierung von T2

Der Nikotinkonsum der Probanden blieb unverändert. Über die Hälfte der Probanden (13) verneinte die Frage nach Alkoholkonsum, das sind zwei mehr

als bei der Einschlussuntersuchung. Bei den anderen Teilnehmern hat sich das Alkoholverhalten auf gelegentlichen Konsum verringert.

Bei der Frage nach sportlicher Betätigung gehen 14 Probanden (58%) einmal wöchentlich dem Sport nach. Dies sind weniger als zum Zeitpunkt T1 (71%), aber immer noch mehr als zum Zeitpunkt T0 (42%). 21% sind monatlich bis gelegentlich sportlich aktiv. Die häufigsten Sportarten sind Fahrradfahren (37,5%), Walking (33,3%) und Fitness-Training (29,2%). Nur 12,5% gaben an, keinen Sport mehr zu betreiben.

Die selbständige Umsetzung der Bewegungs- und Ernährungsanleitungen in den Alltag gelang über den langen Zeitraum 50% sehr gut, 33% gut und 17% eher schlechter. Mit dem Erfolg bezüglich der weiteren Gewichtsabnahme waren nach T2 nur noch 10 Probanden zufrieden, 11 Probanden gaben einen mittleren Erfolg an, 3 Teilnehmer waren mit dem Langzeitergebnis nicht zufrieden.

Das aktuelle subjektive Befinden beurteilten die Probanden im Mittel wieder etwas schlechter als zum Zeitpunkt T1, aber besser als zu Beginn (T0) (*Abbildung 3-3*). Das Gleiche gilt für die aktuelle Leistungsfähigkeit. Das momentane Stressempfinden bewerteten die Probanden höher ein wie zu T0 und T1.

3.2.4. Zusammenfassung der Fragebogenauswertung

Eine zusammenfassende Darstellung der Auswertung der Fragebögen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2 ist aus der *Tabelle 3-5* zu entnehmen.

Tabelle 3-5: Zusammenfassende Darstellung der Auswertung der Fragebögen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.

	T0	T1	T2
Sportlich aktiv	66%	100%	87,5
Aktuelle Raucher	2%	2%	2%
Regelmäßiger Alkoholkonsum	58%	50%	37,5%
Sehr gutes bis gutes subjektive Befinden	42%	62,5%	75%
Sehr gute bis gute Leistungsfähigkeit	42%	50%	62,5%
Geringes Stressempfinden	29%	50%	25%

Zeitpunkte der Befragung: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training.

3.3. Lipide

Die Triglyceridwerte konnten durch das Interventionsprogramm um 26,2 mg/dl (16,6%) von 157,8 mg/dl (T0) auf 131,6 mg/dl (T1) gesenkt werden (*Abbildung 3-4*). Das Ergebnis war bei den Frauen deutlicher als bei den Männern. Die Werte blieben über den Zeitraum T1 bis T2 nahezu konstant. Der Median lag zu allen drei Testzeitpunkten unter 150 mg/dl und damit im Normbereich. Allerdings lagen bei ca. 25% der Probanden die Triglyceridwerte trotz Interventionsprogramm und selbständigem Training zu den Zeitpunkten T1 und T2 oberhalb des Normbereichs.

Das Gesamt-Cholesterin lag vor Beginn der Studie (T0) mit durchschnittlich $208,5 \pm 36,2$ mg/dl oberhalb des Referenzbereichs von 200 mg/dl (*Abbildung 3-4*). Mit einer signifikanten Reduktion des Durchschnittswerts um 34,2 mg/dl (16,4%) zeigten nach den Interventionen (T1) 75% der Teilnehmer Normwerte ($p < 0,01$). Die Cholesterin-Werte waren bei der zweiten Kontrolluntersuchung

(T2) zwar wieder leicht erhöht, blieben jedoch insgesamt noch signifikant unterhalb des Ausgangswertes ($p < 0,05$).

Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von Triglycerid- und Cholesterin-Serumwerten können aus *Tabelle 3-6* entnommen werden.

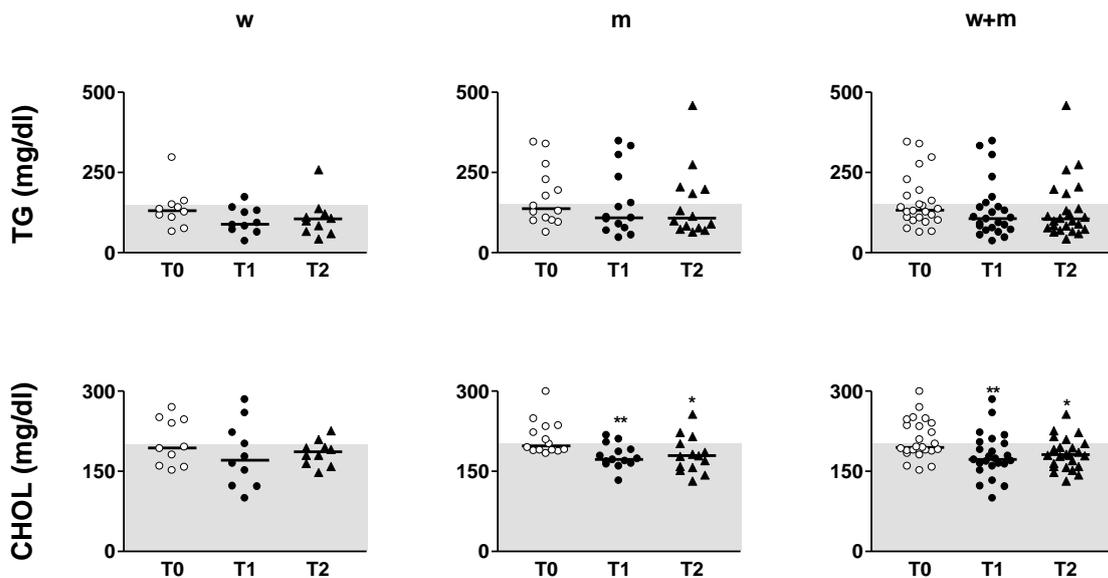


Abbildung 3-4: Triglyceride (TG) und Gesamt-Cholesterin (CHOL) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. Graue Felder indizieren Referenzbereich: TG < 150 mg/dl; CHOL < 200 mg/dl. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Nach den Definitionskriterien der International Diabetes Federation (IDF) für das metabolische Syndrom [17] lagen vor Beginn der Interventionen 40% der Frauen und 57% der Männer mit einem HDL-Wert von unter 50 bzw. unter 40 mg/dl im kritischen Bereich (*Abbildung 3-5*). Bei den Kontrolluntersuchungen T1 und T2 erhöhte sich die Anzahl auf jeweils 70% der Frauen bzw. 64% der Männer. Die Veränderungen waren nicht signifikant.

Das LDL-Cholesterin konnte von einem Ausgangswert von $130,8 \pm 29,9$ mg/dl vor allem bei den Männern signifikant um durchschnittlich 19% reduziert werden

(Abbildung 3-5). Zum Zeitpunkt T2 stiegen die Werte bei beiden Geschlechtern wieder leicht an, blieben jedoch noch deutlich unter den eingangs gemessenen Werten (T0). Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sollten einen LDL-Cholesterinwert von unter 130 mg/dl aufweisen (ohne Risikofaktoren unter 160 mg/dl). Bei T0 lagen noch elf, bei T1 nur noch drei und bei T2 fünf Probanden über diesem Referenzwert.

Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von HDL- und LDL-Serumwerten können aus *Tabelle 3-6* entnommen werden.

Die Veränderung des HDL/LDL-Quotienten blieb bei allen drei Zeitpunkten statistisch irrelevant sowie unterhalb des Referenzbereichs (*Abbildung 3-5*).

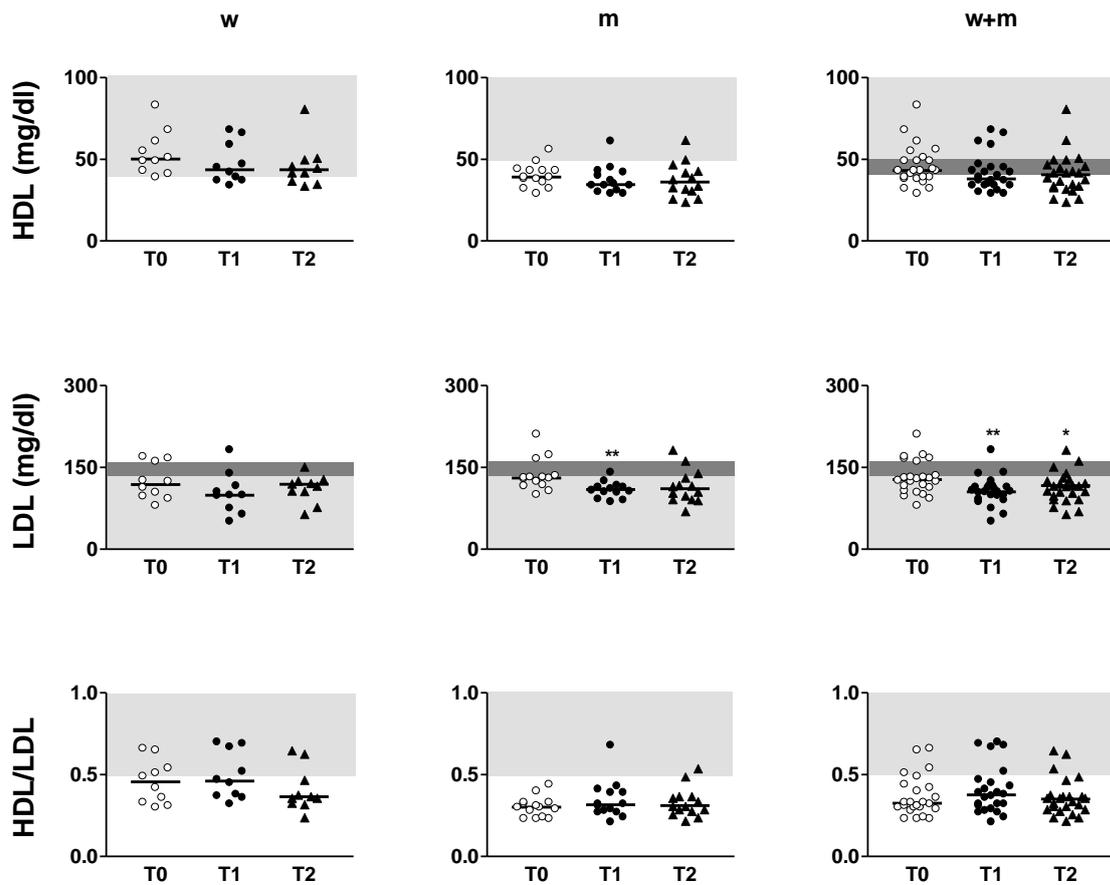


Abbildung 3-5: HDL-Cholesterin (A), LDL-Cholesterin (B) und HDL/LDL-Quotient (C) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. Graue Felder indizieren Referenzbereich: HDL $w > 40$ mg/dl, $m > 50$ mg/dl (bei w+m: hellgraues Feld Referenzbereich von m, hellgraues plus dunkelgraues Feld Referenzbereich von w); LDL < 160 mg/dl (hellgraues plus dunkelgraues Feld indiziert Therapieziel in der Primärprävention von Patienten ohne Risikofaktoren für Atherosklerose), LDL < 130 mg/dl (hellgraues Feld indiziert Therapieziel in der Primärprävention von Patienten mit Risikofaktoren für Atherosklerose); HDL/LDL $> 0,5$. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Apo A1 als Hauptprotein des HDL-Komplexes wies im Mittel entsprechend dem HDL-Cholesterin reduzierte Werte auf (*Abbildung 3-6*). Diese lagen aber dennoch stetig im Normbereich von 110-220 mg/dl. Die Unterschiede im Vergleich T0-T1 bzw. T0-T2 waren nur bei beiden Geschlechtern zusammen statistisch signifikant ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$).

Das Lipoprotein (a), eine Untergruppe des LDL-Cholesterins, ist wahrscheinlich genetisch determiniert. Der individuelle Serumspiegel verändert sich grundsätzlich kaum. Jedoch bestehen erhebliche Unterschiede zwischen zwei Menschen. Mit einem erhöhten Blutspiegel (> 30 mg/dl) verbindet man besonders im Zusammenhang mit einer LDL-Cholesterinerhöhung, ein deutlich erhöhtes Arteriosklerose-Risiko. Nur drei Probanden lagen mit Werten über 30 mg/dl bei allen drei Messzeitpunkten oberhalb des Normbereichs (*Abbildung 3-6*). Einer dieser drei Probanden wies dabei jeweils LDL-Werte von über 150 mg/dl auf, was ein erhöhtes Atheroskleroserisiko indiziert. Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von Apo A1- und Lp(a)-Serumwerten können aus *Tabelle 3-6* entnommen werden.

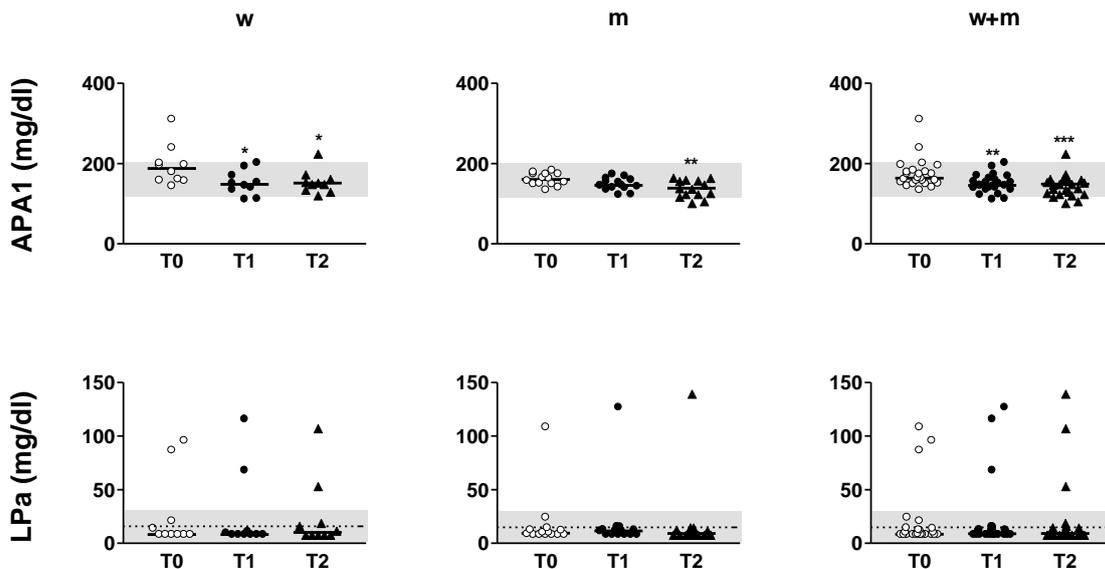


Abbildung 3-6: Apolipoprotein A1 (APA1) und Lipoprotein a (LPa) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. Graue Felder indizieren Referenzbereich: APA1 110-200 mg/dl; LPa 0-30 mg/dl. Gepunktete Linie, unteres Detektionslimit. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Tabelle 3-6: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$), Median und Variationsbereich (*Range*) von Triglyceriden, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein A1 und Lipoprotein (a) in mg/dl von Frauen und Männern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2

		T0	T1	T2
Triglyceride	<i>M\pmSD</i>	158 \pm 81	132 \pm 88	136 \pm 93
	<i>Median</i>	132	106	105
	<i>Range</i>	63 – 344	35 – 347	45 – 461
Cholesterin	<i>M\pmSD</i>	209 \pm 37	179 \pm 42 (**)	184 \pm 30 (*)
	<i>Median</i>	195	172	181
	<i>Range</i>	151 – 299	99 – 284	133 – 258
HDL-Cholesterin	<i>M\pmSD</i>	46 \pm 12	42 \pm 11	41 \pm 12
	<i>Median</i>	43	38	41
	<i>Range</i>	29 – 83	29 – 68	24 – 81
LDL-Cholesterin	<i>M\pmSD</i>	131 \pm 31	107 \pm 26 (**)	115 \pm 28 (*)
	<i>Median</i>	128	106	117
	<i>Range</i>	80 – 211	51 – 182	65 – 183
Apolipoprotein A1	<i>M\pmSD</i>	174 \pm 37	149 \pm 22 (**)	145 \pm 26 (***)
	<i>Median</i>	164	146	149
	<i>Range</i>	134 – 310	111 – 202	102 – 225
Lipoprotein (a)	<i>M\pmSD</i>	21 \pm 30	22 \pm 33	22 \pm 33
	<i>Median</i>	8,35	8,85	8,95
	<i>Range</i>	8,1 _(oder niedriger) –108,5	8,1 _(oder niedriger) –127,1	8,1 _(oder niedriger) –139,9

Zeitpunkte der Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

3.4. Adiponectin und Leptin

Der Median des Serumwertes von Adiponectin stieg durch die Intervention von T0 zu T1 bei Frauen (T0, 15,25 ng/ml; T1, 16,1 ng/ml) und Männern (T0, 9,55 ng/ml; T1, 11,55 ng/ml) leicht an (Abbildung 3-7; Tabelle 3-7). Die Veränderungen waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die Adiponectin-Plasma-Konzentration lag bei den Probandinnen stets höher als bei den Probanden. Zum Zeitpunkt T2 sind die Werte im Durchschnitt wieder leicht abgefallen.

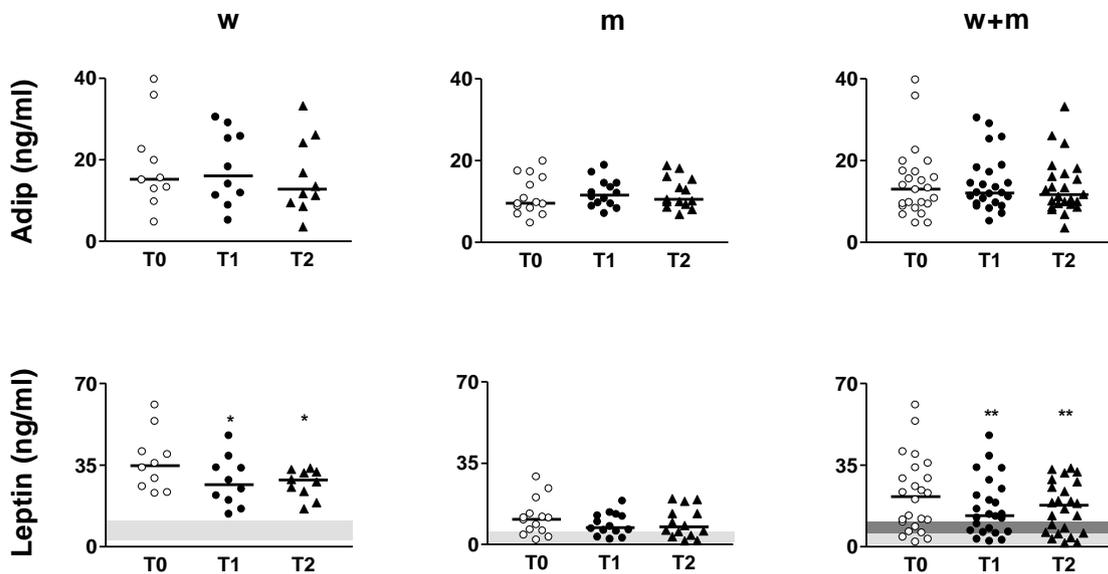


Abbildung 3-7: Adiponectin (Adip) und Leptin bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. Graue Felder indizieren Referenzbereich: Leptin w: 3,7-11,1 ng/ml, m: 2,0-5,6 ng/ml (bei w+m: hellgraues Feld Referenzbereich von m, hellgraues plus dunkelgraues Feld Referenzbereich von w). Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Tabelle 3-7: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$), Median und Variationsbereich (*Range*) von Adiponectin und Leptin von Frauen, Männern und beiden Geschlechtern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.

		T0	T1	T2
Adiponectin (ng/ml)				
<i>Frauen</i>	<i>M\pmSD</i>	18,9 \pm 11,1	17,9 \pm 9,1	16,0 \pm 9,2
	<i>Median</i>	15,25	16,1	12,8
	<i>Range</i>	4,7 – 39,7	5,1 – 30,4	3,7 – 33,4
<i>Männer</i>	<i>M\pmSD</i>	11,3 \pm 4,65	11,9 \pm 3,4	12,2 \pm 3,8
	<i>Median</i>	9,55	11,55	10,5
	<i>Range</i>	4,7 – 19,8	7,0 – 18,8	7,0 – 19,0
<i>gesamt</i>	<i>M\pmSD</i>	14,5 \pm 8,7	14,4 \pm 6,9	13,8 \pm 6,7
	<i>Median</i>	13	12,05	11,65
	<i>Range</i>	4,7 – 39,7	5,1 – 30,4	3,7 – 33,4
Leptin (ng/ml)				
<i>Frauen</i>	<i>M\pmSD</i>	36,4 \pm 12,7	27,8 \pm 10,6 (*)	27,4 \pm 6,0 (*)
	<i>Median</i>	34,65	26,5	28,6
	<i>Range</i>	22,8 – 60,6	13,8 – 47,4	16,5 – 33,9
<i>Männer</i>	<i>M\pmSD</i>	11,45 \pm 8,0	8,5 \pm 4,8	9,6 \pm 6,5
	<i>Median</i>	10,85	7,2	7,5
	<i>Range</i>	1,9 – 29,0	2,2 – 18,6	1,9 – 20,0
<i>gesamt</i>	<i>M\pmSD</i>	21,85 \pm 16,02	16,53 \pm 12,3 (**)	17,03 \pm 10,88 (**)
	<i>Median</i>	21,4	13,3	17,7
	<i>Range</i>	1,9 – 60,6	2,2 – 47,4	1,9 – 33,9

Zeitpunkte der Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

Der Leptin-Serumspiegel lag bei beiden Geschlechtern zum Zeitpunkt T1 ($16,5 \pm 12,0$ ng/ml) signifikant niedriger als bei T0 ($21,9 \pm 15,7$ ng/ml; $p < 0,01$) (*Abbildung 3-7; Tabelle 3-7*). Die Hormonspiegel erreichten bei T2 zwar wieder höhere Werte ($17,0 \pm 10,7$ ng/ml), blieb aber noch signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,01$). Trotz der positiven Veränderungen lagen die Frauen bei T1 immer noch oberhalb des Normbereichs von $7,4 \pm 3,7$ ng/ml. Bei der Messung T2 stieg der Leptinspiegel der Probandinnen im Vergleich zu T1 zwar wieder an, blieb jedoch noch signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Bei über einem Drittel der Männer lag der Leptinwert zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2 schon innerhalb der Norm von $3,8 \pm 1,8$ ng/ml. Insgesamt gesehen näherten sich die Leptinspiegel der Probanden dem Referenzbereich an.

Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von Adiponectin- und Leptin-Serumwerten können aus *Tabelle 3-7* entnommen werden.

3.5. Insulinresistenz und Insulinsensitivität

Der orale Glukose Toleranz Test (OGTT) ergab in der Voruntersuchung (T0) bei zwei Probanden/-innen einen diabetischen 2-h-Blutzuckerwert von über 200 mg/dl (*Abbildung 3-8*). Eine pathologischen Glukosetoleranz (2-h-Blutzuckerwert 140-200 mg/dl) wiesen sechs Personen auf. Bei über der Hälfte der Teilnehmer/-innen lagen die Glukosekonzentrationen nach zwei Stunden normwertig unter 140 mg/dl. Nach der Interventionsphase (T1) blieb zwar die Anzahl der Diabetiker gleich, jedoch zeigten nur noch vier Personen eine Glukosetoleranzstörung. Die Zahl der Normwertigen stieg auf 67%. Nach dem Kontrollzeitraum (T2) entsprach der 2-h-Blutzuckerwert sogar bei 20 Probanden/-innen (83%) der Norm. Nur noch ein Proband war Diabetiker, bei drei Personen lag noch eine gestörte Glukosetoleranz vor.

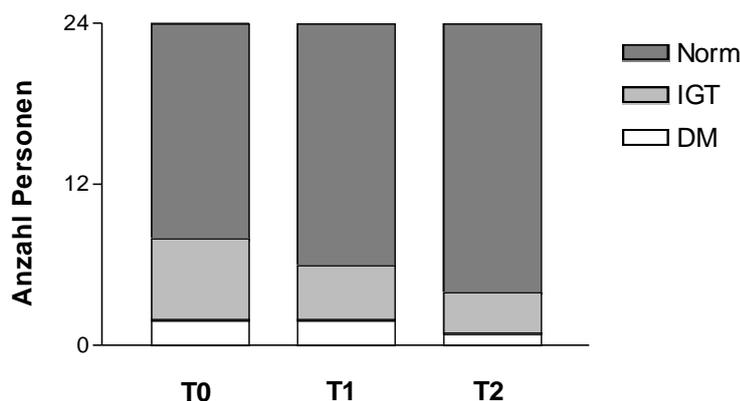


Abbildung 3-8: Oraler-Glukose-Toleranz-Test: Anzahl der Personen mit normalen 2-h-Blutzuckerwert (Norm; <110 mg/dl), mit gestörter Glukosetoleranz (IGT, *impaired glucose tolerance*; 110-126 mg/dl) und mit einem manifesten Diabetes Mellitus Typ II (DM; >126 mg/dl) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training.

Der Median des Insulinresistenz-Parameters HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) lag vor Beginn der Interventionen knapp oberhalb, bei den Messungen T1 und T2 im Normbereich (HOMA-IR<2,5) [126] (*Abbildung 3-9*). Von T1 zu T2 konnte sich der Wert zudem noch verbessern. Insgesamt wiesen 29,2% der Probanden bei T0 Normwerte auf, bei T1 waren es 37,5% und bei T2 54,2%. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen waren insgesamt gesehen nicht signifikant. Betrachtet man jedoch nur die Probanden, die eine Wertsenkung von T0 zu T1 bzw. T2 aufwiesen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (T0 vs. T1, $p < 0,05$; T0 vs. T2 $p < 0,05$).

Der Wert der HOMA-IS (*homeostasis model assessment of insulin sensitivity*) ist insgesamt gesehen gestiegen und lag bei Frauen bereits ab T1, bei den männlichen Probanden hingegen erst ab T2 im Normbereich (*Abbildung 3-9*). Zum Zeitpunkt T0 waren die Ergebnisse entsprechend der HOMA-IR bei 29,2%, bei T1 bei 37,5% und bei T2 bei 54,2% der Probanden normwertig. Sechs Probandinnen und neun Probanden konnten ihren Wert im Vergleich von T0 zu T1 signifikant verbessern ($p < 0,05$). Die Unterschiede bei dem Vergleich T0 zu

T2 waren bei sieben Probandinnen und neun Probanden ebenfalls statistisch relevant ($p < 0,001$).

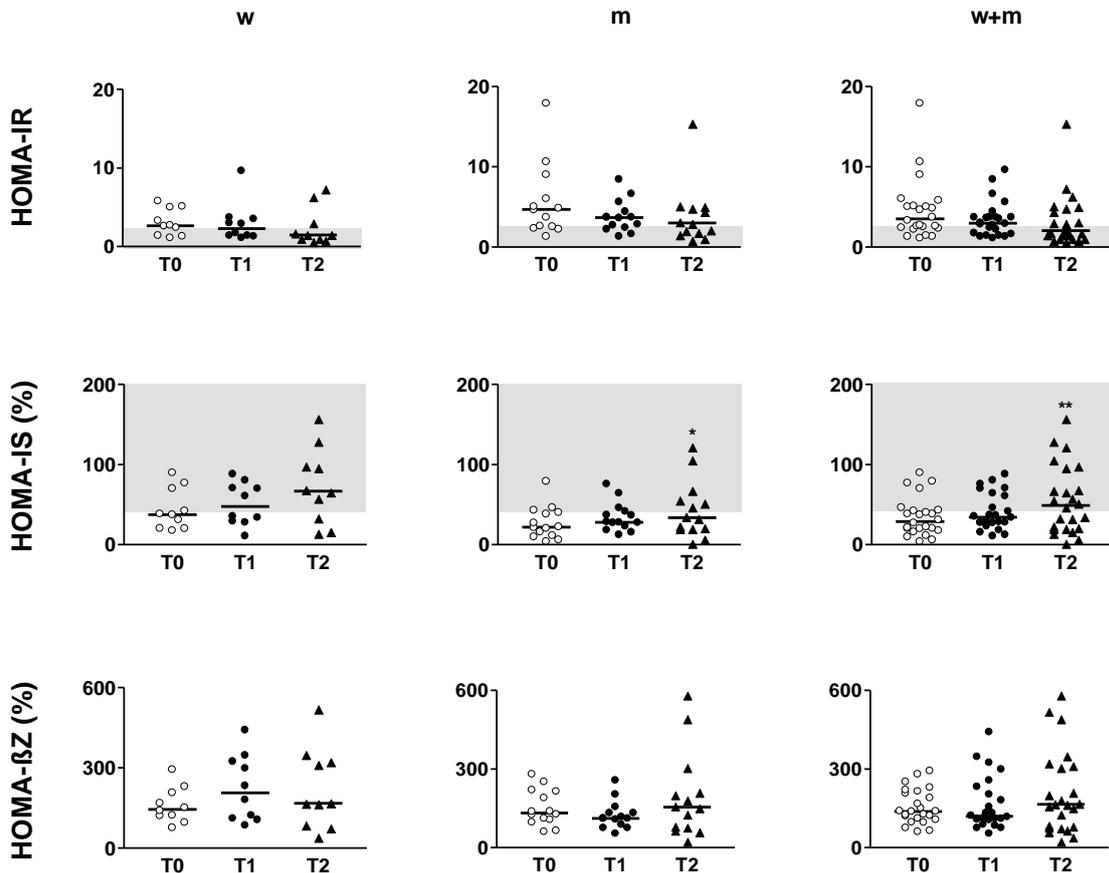


Abbildung 3-9: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin sensitivity, HOMA-IS und homeostasis model assessment of beta-cell-function, HOMA- β Z bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. Graue Felder indizieren Referenzbereich: HOMA-IR $< 2,5$; HOMA-IS $> 40\%$. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Die β -Zell-Funktion (HOMA- β Z, homeostasis model assessment of beta-cell-function) der Frauen hat sich bei der Testung T1 im Vergleich zu T0 ($159,6\% \pm 66,4\%$) um 40% verbessert (Abbildung 3-9). Sie ist zwar bei der Testung T2 wieder leicht gesunken, lag aber trotzdem noch deutlich über dem

Ausgangswert. Bei den Männern lag die HOMA- β Z bei T1 zwar um 19% niedriger als bei T0 ($151,2\% \pm 68,4\%$), stieg dafür aber bei T2 um 28% über den Ausgangswert an.

Mittelwert, Standardabweichung und Variationsbereich der Ergebnisse von HOMA-IR, HOMA-IS und HOMA- β Z können aus *Tabelle 3-8* entnommen werden.

Der *index-of-whole-body-insulin-sensitivity* (ISI-M) ist insgesamt im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($2,73 \pm 1,89$) bei der Testung T1 um 22% gestiegen (*Abbildung 3-10*). Die Insulinsensitivität konnte sich nach den sechs Monaten selbständigen Trainings sogar um weitere 36% verbessern ($p < 0,001$). Bei den Männern zeigte sich nach dem Interventionsprogramm (T1) ein höherer Anstieg als bei den Frauen, bei T2 lagen dann beide Geschlechter fast 60% über ihren Ausgangswerten, wobei die Frauen stetig einen höheren ISI-M-Wert zeigten. Bei T1 wiesen 16 (66,7%) und bei T2 15 (62,5%) Probanden einen statistisch relevanten verbesserten ISI-M auf ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$). Bei den anderen Studienteilnehmern blieb der ISI-M entweder gleich oder sank.

Der *hepatic-insulin-sensitivity-index* (ISI-H) konnte sich im Gesamten bei den jeweiligen Nachuntersuchungen ebenfalls verbessern, wobei hier auch wieder die Probandinnen insgesamt einen höheren ISI-H-Wert aufwiesen (*Abbildung 3-10*). Die Werte lagen bei T1 um 21%, bei T2 sogar um 65% ($p < 0,01$) über dem Ausgangswert von $0,34 \pm 0,24$. Bei den 13 (54%) bzw. 15 (62,5%) Probanden, die bei den Testungen T1 bzw., T2 höhere ISI-H Werte aufwiesen zeigten die Unterschiede eine statistische Relevanz ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von ISI-M und ISI-H können aus *Tabelle 3-8* entnommen werden.

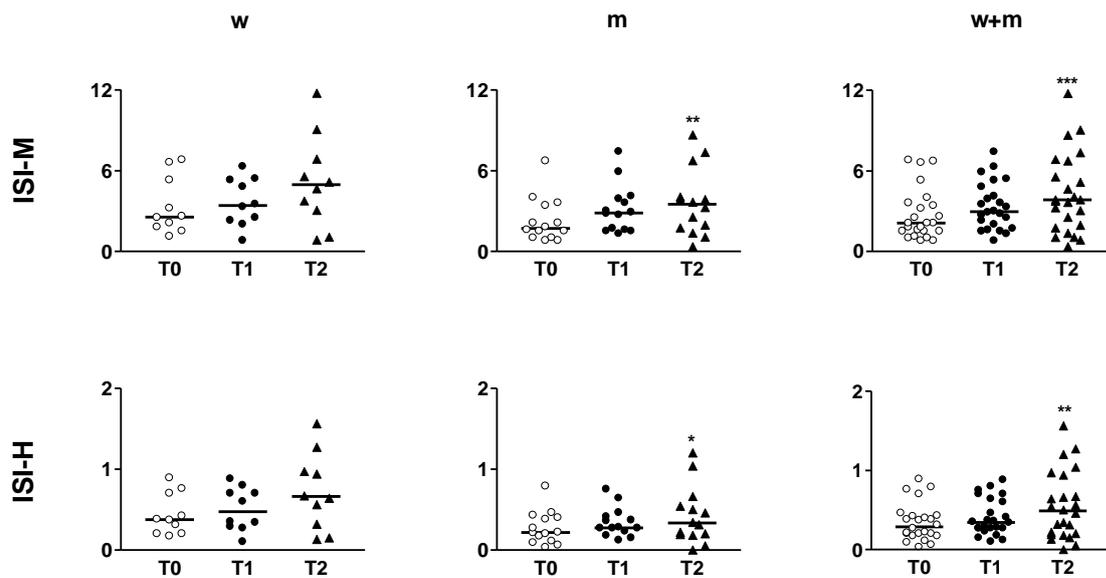


Abbildung 3-10: *Index-of-whole-body-insulin-sensitivity*, ISI-M und *hepatic-insulin-sensitivity-index*, ISI-H bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Der Insulinsensitivitäts-Parameter QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), mit einem Ausgangswert von durchschnittlich $0,318 \pm 0,034$ stieg jeweils bei beiden Testungen bis auf einen Wert von $0,336 \pm 0,047$ bei T2 ($p < 0,05$) an (*Abbildung 3-11*). Der Unterschied bei denjenigen Probanden, die ihren Wert verbessern konnten (T0-T1: 13 Probanden; T0-T2 15 Probanden) war signifikant (T0-T1: $p < 0,01$; T0-T2: $p < 0,001$).

Der Bennett-Index wies ebenfalls gestiegene Werte auf. Beide Geschlechter konnten ihren Ausgangswert ($0,138 \pm 0,015$) um durchschnittlich 3,6% bei T1 und 6,5% bei T2 ($p < 0,05$) steigern (*Abbildung 3-11*). Im Einzelnen war der Bennett-Index von T0 zu T1 bei 11 Probanden ($p < 0,01$) und von T0 zu T2 bei 15 Probanden ($p < 0,001$) signifikant gestiegen.

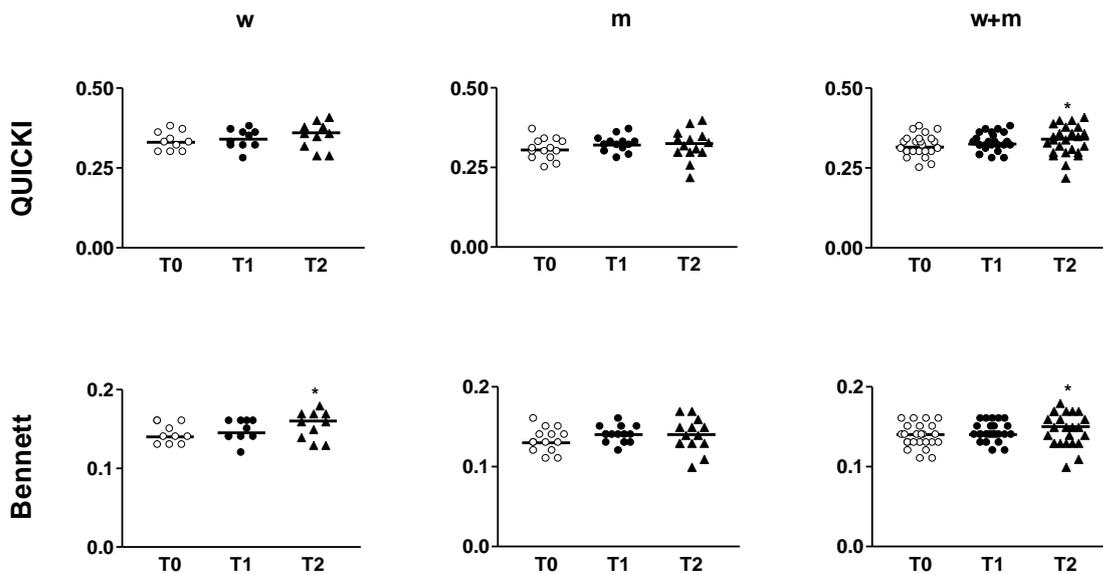


Abbildung 3-11: Quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI und Bennett-Index bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Die Insulinsensitivität war bei den Frauen hinsichtlich QUICKI und dem Bennett-Index insgesamt als besser einzuschätzen als bei den Männern. Auch waren die Veränderungen zwischen den einzelnen Testungen bei den Frauen höher ausgefallen. Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse von QUICKI und Bennett-Index können aus *Tabelle 3-8* entnommen werden.

Im Vergleich zu den Kontrollmessungen T1 und T2 konnte man im Oralenglukose-Toleranz-Test (OGTT) insgesamt eine Verminderung des *area under the curve per hour* (AUC)-(h)-Werts des Blutzuckers beobachten, jedoch war diese nicht signifikant (*Abbildung 3-12*). Die Veränderung T0-T1 sowie T0-T2 der AUC(h) von Insulin hingegen war signifikant ($p < 0,05$). Die Werte lagen um 19% (T1) bzw. um 22% (T2) niedriger als beim Eingangs-OGTT. Die Untersuchungen T1 und T2 zeigten ebenfalls um 9% bzw. um 11% ($p < 0,05$) reduzierte Werte der AUC(h) vom C-Peptid.

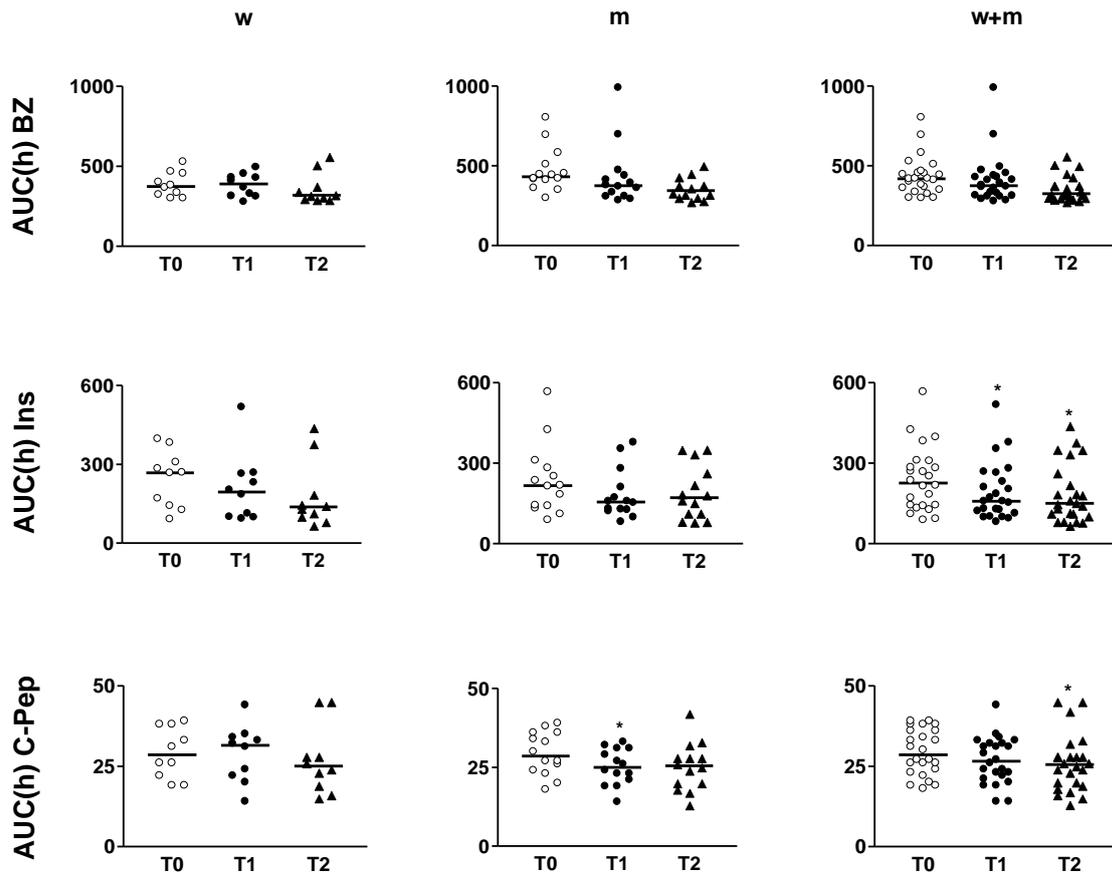


Abbildung 3-12: AUC(h) Blut Zucker (BZ), *glucose areas under the curve per hour* in mg/dl, AUC(h) Insulin (Ins), *insulin areas under the curve per hour* in $\mu\text{U}/\text{m}$ und AUC(h) C-Peptid (C-Pep), *c-peptid areas under the curve per hour* in ng/ml bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$. Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbereich der Ergebnisse der AUC(h) Blut Zucker, AUC(h) Insulin und AUC(h)C-Peptid können aus *Tabelle 3-8* entnommen werden.

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3-8: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$), Median und Variationsbereich (*Range*) von Parameter der Insulinresistenz und Insulinsensitivität von Frauen und Männern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.

		T0	T1	T2
HOMA-IR	<i>M\pmSD</i>	5,5 \pm 6,2	3,4 \pm 2,2	6,6 \pm 16,7
	<i>Median</i>	3,5	2,95	2,05
	<i>Range</i>	1,1 – 29,0	1,1 – 9,6	0,6 – 83,4
HOMA-IS (%)	<i>M\pmSD</i>	34,2 \pm 23,8	40,8 \pm 22,8	55,6 \pm 42,3 (**)
	<i>Median</i>	28,75	34,3	48,85
	<i>Range</i>	3,4 – 89,4	10,4 – 87,7	1,2 – 156,7
HOMA-βZ (%)	<i>M\pmSD</i>	155 \pm 66	165 \pm 101	205 \pm 156
	<i>Median</i>	137,5	119,5	165
	<i>Range</i>	60 – 293	53 – 441	23 – 581
ISI-M	<i>M\pmSD</i>	2,7 \pm 1,9	3,3 \pm 1,8	4,3 \pm 2,9 (***)
	<i>Median</i>	2,1	2,95	3,85
	<i>Range</i>	0,8 – 6,8	0,8 – 7,4	0,4 – 11,8
ISI-H	<i>M\pmSD</i>	0,34 \pm 0,24	0,41 \pm 0,23	0,56 \pm 0,42 (**)
	<i>Median</i>	0,29	0,36	0,49
	<i>Range</i>	0,03 – 0,89	0,1 – 0,88	0,01 – 1,57
QUICKI	<i>M\pmSD</i>	0,32 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03	0,34 \pm 0,05 (*)
	<i>Median</i>	0,32	0,33	0,34
	<i>Range</i>	0,25 – 0,38	0,28 – 0,38	0,22 – 0,41
Bennett	<i>M\pmSD</i>	0,14 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01	0,15 \pm 0,02 (*)
	<i>Median</i>	0,14	0,14	0,15
	<i>Range</i>	0,11 – 0,16	0,12 – 0,16	0,1 – 0,18
AUC(h)-BZ (mg/dl)	<i>M\pmSD</i>	436 \pm 122	411 \pm 153	401 \pm 228
	<i>Median</i>	419	374,5	325
	<i>Range</i>	298 – 804	278 – 990	274 – 1405
AUC(h)-Ins (μU/m)	<i>M\pmSD</i>	239 \pm 119	193 \pm 107 (*)	186 \pm 109 (*)
	<i>Median</i>	226	158	149,5
	<i>Range</i>	88 – 566	81 – 518	67 – 439
AUC(h)-C-Pep (ng/ml)	<i>M\pmSD</i>	29 \pm 7	27 \pm 7	26 \pm 9 (*)
	<i>Median</i>	28,5	26,5	25,5
	<i>Range</i>	18 – 39	14 – 44	13 – 45

Zeitpunkte der Probenentnahme: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Statistische Unterschiede (T1 bzw. T2 versus T0): *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. HOMA-IR, *Homeostasis-model-assessment-of-insulin-resistance*; HOMA-IS, *homeostasis-model-assessment-of-insulin-sensitivity*; HOMA- β Z, *homeostasis-model-assessment-of-beta-cell-function*; ISI-M, *whole-body-insulin-sensitivity-index*; ISI-H, *hepatic-insulin-sensitivity-index*; QUICKI, *Quantitative insulin sensitivity check index*; AUC(h) BZ (Blutzucker)/Ins (Insulin)/C-Pep (C-Peptid), *glucose/insulin/c-peptid areas under the curve per hour*.

3.6. Bioelektrische-Impedanz-Analyse (BIA)

Die Bioelektrische-Impedanz-Analyse unterteilt den Körper in die Fettmasse, Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse.

Die Fettmasse wird aus der Differenz von Magermasse und Körpergewicht berechnet. Der Normbereich liegt bei Frauen zwischen 20 und 25% und bei Männern zwischen 15 und 20%. Demnach lag vor Beginn der Interventionen der durchschnittliche prozentuale Fettanteil der Probandinnen mit $47,9 \pm 4\%$ sowie der Anteil der Probanden mit $33,6 \pm 6\%$ deutlich zu hoch. Nach dem Trainingszeitraum von drei Monaten konnten beide Geschlechter diesen Wert zwar reduzieren (Frauen, $46,6 \pm 5\%$; Männer, $31,9 \pm 7\%$), die Ergebnisse lagen jedoch noch weit außerhalb der Referenzbereiche.

Die Magermasse wird unterteilt in die Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse. Zur Extrazellulärmasse gehören der interstitielle und transzelluläre Raum sowie Skelett und Bindegewebe. Die Körperzellmasse ist die Summe aller sauerstoffoxidierenden, stoffwechselaktiven Zellen wie Muskulatur, Innere Organe und Nervensystem. Sie ist die zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes des Patienten, regelt den Energieverbrauch und bestimmt den Kalorienbedarf des Organismus. Idealerweise sollte der Anteil der Körperzellmasse an der Magermasse bei Frauen 51-58% und Männer 53-60% betragen und vor allem während einer Ernährungstherapie nicht unter diese Werte fallen. Unsere Probandinnen lagen zu Beginn der Studie mit $51,9 \pm 2,4\%$ knapp im Normbereich (*Abbildung 3-13*). Nach den Interventionen konnten sie diesen Wert sogar um einen Prozentpunkt anheben ($52,8 \pm 1,6\%$). Die Ergebnisse der Männer fielen vor sowie nach dem Bewegungs- und Ernährungsprogramm in den Referenzbereich und konnten ebenfalls in dem Zeitraum leicht gesteigert werden (T0, $54,9 \pm 2,9\%$; T1, $55,2 \pm 4,6\%$)

Der Zellanteil gibt den prozentualen Anteil der Zellmasse der Körperzellmasse in der Magermasse an. Er eignet sich bei Veränderungen der Zellmasse zur Differenzierung zwischen Wasserverschiebung und katabolen bzw. anabolen Vorgängen. Bei beiden Untersuchungen hielt sich dieser Wert mit durchschnittlich 54% relativ konstant, welches auch so beabsichtigt war.

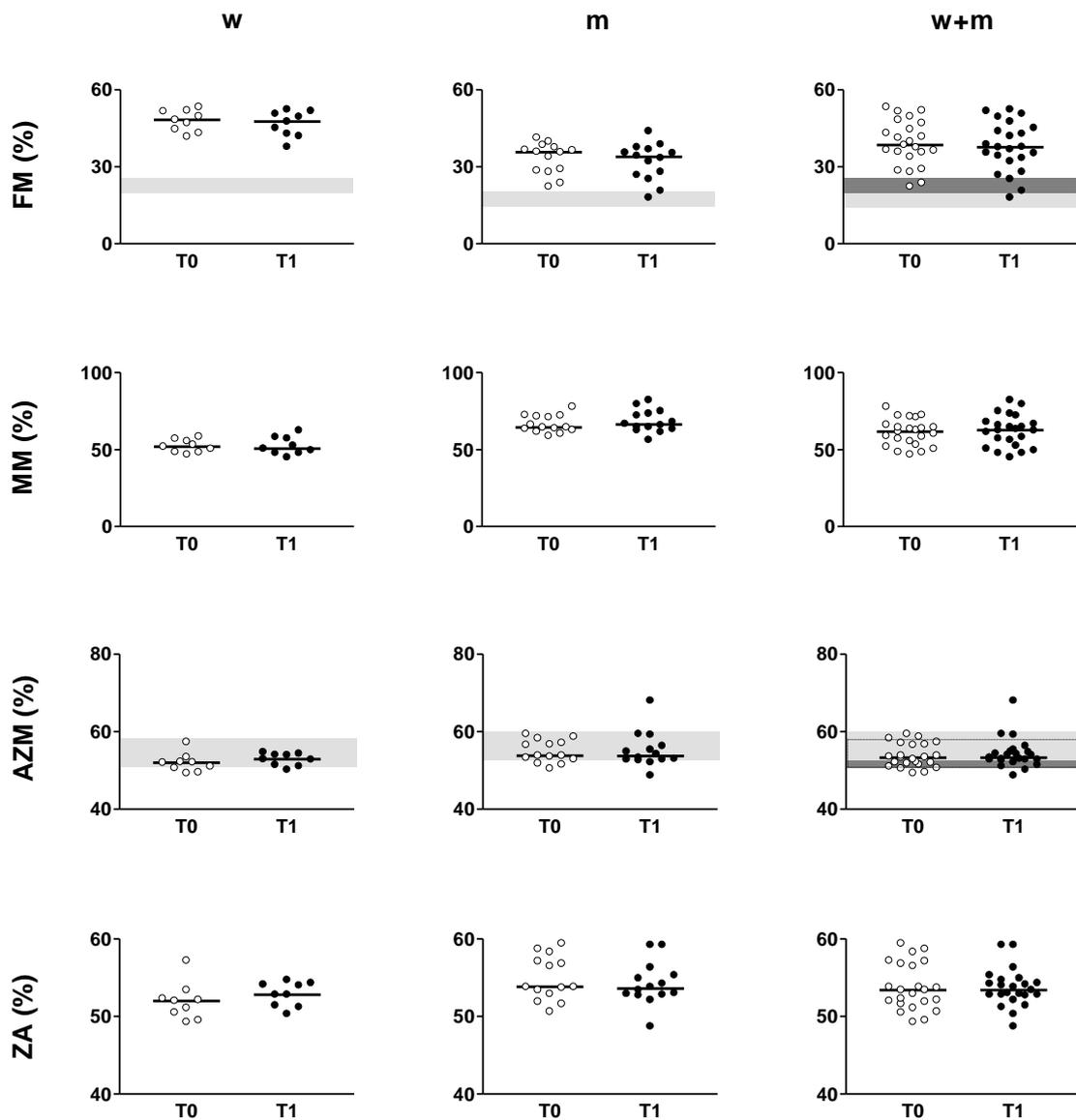


Abbildung 3-13: Fettmasse (FM), Magermasse (MM), Aktivzellmasse (AZM) und Zellanteil (ZA) in Prozent bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0 und T1. Probenentnahme: T0, vor Interventionsprogramm; T1, nach Interventionsprogramm. Graue Felder indizieren Referenzbereich: FM w: 20-25%, m: 15-20% (bei w+m: dunkelgraues Feld Referenzbereich von w, hellgraues Feld Referenzbereich von m); AZM w: 51-58%, m: 53-60% (bei w+m: hellgraues Feld Referenzbereich von m, hellgraues plus dunkelgraues Feld im gepunktetem Rahmen Referenzbereich von w). Dargestellt sind individuelle Probandenwerte mit Median.

3.7. Kriterien des Metabolischen Syndroms

Für die Definition eines Metabolischen Syndroms gibt es laut der *International Diabetes Federation* (IDF) [18] bestimmte Kriterien, die erfüllt sein müssen

(siehe Kapitel 1.1.1). Auch nach den Interventionen weist zwar jeder Proband noch mindestens einen Risikofaktor für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms auf, jedoch hat sich die Anzahl der parallel vorkommenden Kriterien nach Ablauf des Interventionsprogrammes reduzieren können. Der *Tabelle 3-9* ist zu entnehmen, wie viel Probanden noch welche Anzahl an gleichzeitig vorliegenden Kriterien für ein Metabolisches Syndrom erfüllen.

Tabelle 3-9: Anzahl der Probanden in Bezug auf die Anzahl der Kriterien eines Metabolisches Syndroms nach der Definition der *International Diabetes Federation* (IDF) [18], zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.

Anzahl der Kriterien des Metabolischen Syndroms	T0	T1	T1
0 – 1	3	2	5
2	2	11	7
3	9	4	9
≥ 4	10	7	3

Zeitpunkte der Untersuchungen: T0, vor Intervention; T1, nach Intervention; T2, nach weiteren 6 Monaten selbständigem Training. Gesamtzahl: 24 Probanden.

4. Diskussion

4.1. Vorbemerkung

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen in Deutschland den ersten Platz auf der Todesursachenliste ein [7]. Darüber hinaus verursacht ihre Therapie hohe volkswirtschaftliche Kosten. Aufgrund einer hyperkalorischen und fettreichen Ernährung kombiniert mit chronischem Bewegungsmangel weisen heutzutage immer mehr Menschen Parameter des Metabolischen Syndroms auf [19], welches entscheidend zur Entstehung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen beiträgt [14-15]. Einen neuen pathologischen Faktor könnten die Adipozytokine Adiponectin und Leptin darstellen [27-29].

Die Anzahl der Unternehmen, die betriebliche Präventionsprogramme anbieten, wird aufgrund der im Berufsalltag zunehmenden Leistungserwartung und Wettbewerbsfähigkeit immer höher [104-107, 127]. Ihr leitender Gedanke ist es, durch gesunde leistungsfähige Mitarbeiter betriebliche Produktivität und Qualität zu steigern sowie krankheitsbedingte Ausfallkosten einzusparen. Darüber hinaus sollen die Programme zur Reduzierung der wirtschaftlichen Kosten für die Behandlung kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen beitragen.

Das Ziel dieser Studie war es, mit einem Programm zur innerbetrieblichen Gesundheitsförderung die Surrogat-Parameter des Metabolischen Syndroms bei den Mitarbeiter/-innen zu minimieren sowie dessen Einfluss auf die Adipozytokine Adiponectin und Leptin zu untersuchen.

4.2. Auswirkungen der Durchführung und der systematischen Evaluation einer betrieblichen Gesundheitsförderung im Hinblick auf die Surrogat-Parameter des Metabolischen Syndroms

Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie und -insulinämie definieren das Metabolische Syndrom [9]. Personen mit diesem Syndrom sind zweimal mehr gefährdet kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln als Gesunde [24].

Das Drei-Monatige-Interventionsprogramm, wie in der Studie vorgestellt, konnte zeigen, dass durch regelmäßige Bewegung sowie durch Ernährungsumstellung die benannten Risikofaktoren gesenkt werden können. Der Zusammenhang

zwischen Mortalitätssteigerung und Taille-zu-Hüftumfang (WHR) konnte vielfach belegt werden [31]. Demnach spielt das Fettverteilungsmuster eine immer bedeutendere Rolle [128]. Zwar lag der BMI nach dem Intensivprogramm immer noch in Bereichen, die als Adipositas I-II definiert werden [9]; das Ziel der Reduktion des Körpergewichts und des WHR sowie der Motivation der Teilnehmer/-innen zur weiteren Gewichtsabnahme wurde hingegen erreicht.

Die positive Auswirkung von Ausdauertraining auf den Risikofaktor Hypertonie [129-132] konnten wir auch in der vorliegenden Studie beobachten: Systolischer sowie diastolischer Wert der Probanden/-innen lagen nach Studienabschluss unterhalb der von der WHO definierten Hypertoniekriterien [12]. Den Aspekt, dass der arterielle Blutdruck invers mit der Insulinsensitivität korreliert [133], können wir in unserer Studie insofern nachvollziehen, als dass die Probanden mit Hypertonie auch eine erniedrigte Insulinsensitivität aufwiesen.

Ein vorrangiges Ziel von Trainingsprogrammen sollte es sein, Blutdruck und HDL-Cholesterin den Normwerten anzupassen, da vor allem das gleichzeitige Auftreten die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen potenziert [24]. In unserer Studie zeigten schon zu Beginn der Interventionen die Hälfte der Probanden normale HDL-Cholesterin-Werte. Eine signifikante Verbesserung des Wertes konnte insgesamt jedoch nicht beobachtet werden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich Lipid- und Lipoproteinwert-Veränderungen erst ab einem wöchentlichen Kalorienumsatz von 1200-2200 kcal bemerkbar machen [134]. Der Trainingsumfang in dieser Studie war jedoch auch abhängig von der Eigeninitiative der einzelnen Probanden und lag so vermutlich teilweise unterhalb der geforderten Mindestmenge. Der LDL-Cholesterin-Wert konnte sich dennoch positiv entwickeln. Mit einer Reduktion der Triglyceride von durchschnittlich 26 mg/dl glich das Ergebnis dem anderer Studien [134]. Zwar blieben die Resultate insgesamt unterhalb den Erwartungen; sie zeigen jedoch, dass durch regelmäßige Bewegung und Ernährungsumstellung schon in einem Zeitraum von drei Monaten Einfluss auf die Blutfettwerte genommen werden kann.

4.3. Auswirkungen eines regelmäßigen Bewegungsprogramms und Ernährungsumstellung auf Insulinsensitivität, Adiponectin und Leptin

Im Zentrum des Metabolischen Syndroms steht die Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe [14-15]. Sie repräsentiert die *common soil*, die die Grundlage für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes sowie kardiovaskulären Erkrankungen darstellt [21]. Die Insulinsensitivität wird durch Glukoseintoleranz, Dyslipidämie, Hyperurikämie und Hypertonie [14] herabgesetzt.

Vor Studienbeginn zeigte ein Drittel der Probanden/-innen im Oralen-Glukose-Toleranz-Test (OGTT) einen pathologischen 2-h-Blutzuckerwert. Durch unsere Interventionen halbierten wir diese Anzahl, womit wir die Glukosehomöostase verbesserten und die Manifestation eines Typ-II-Diabetes abgewendet haben.

Zur Quantifizierung der Insulinresistenz bzw. der Insulinsensitivität existieren verschiedene Indexe, die wir mit unseren Daten berechneten. Mit Abschluss unserer Interventionen konnten wir eine Wertenormalisierung der AUC(h) (*area under the curve*) von Insulin, Glukose und C-Peptid [110], des HOMA-Index (*homeostasis model assessment*) der Insulinresistenz, -sensitivität und der β -Zellfunktion, des Bennett-Index [119], des „*Quantitative Insulinsensitivitäts Check Index*“ (QUICKI) [112-115] sowie des Insulinsensitivitäts-Index (ISI) [120-121] feststellen. Das bedeutet, dass insgesamt weniger Insulin nötig war, um den Blutzuckerspiegel zu senken und somit auf eine Verbesserung der Insulinsensitivität zu schließen ist.

Studien belegen einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Leptin [89-90]. Je höher der HOMA-IR-Index (*HOMA of insulin resistance*), desto stärker die Ausprägung der Hyperleptinämie [91, 135]. Sank der Leptinspiegel reduzierte sich auch die Insulinresistenz. In unseren Daten waren diese Beobachtungen zwar nicht eindeutig nachzuvollziehen, tendenziell stimmten unsere Ergebnisse jedoch überein. HOMA-IR korreliert ebenfalls mit der Adiponectinkonzentration [136-137]. Je höher der HOMA-IR-Index desto niedriger die Adiponectinämie. Unsere Daten bestätigten dies.

Der QUICK-Index [112-115] stellt den meist evaluierten und validierten Surrogat-Index der Insulinsensitivität dar [118]. Die Höhe des Indexes verhält sich umgekehrt proportional zum *body mass index* [112-113]. Mit Abnahme des

Körpergewichts in den Re-Tests konnten wir über die signifikante Zunahme des Indexes so auch von einer Erhöhung der Insulinsensitivität ausgehen.

Im Vergleich zu normal- bis leicht übergewichtigen Personen (BMI, $27,5 \pm 5,3$) [119] war der Bennett-Index bei unseren Probanden/-innen (BMI, $37,4 \pm 5,9$) deutlich niedriger ausgefallen. Aufgrund der signifikanten Steigerung des Index durch die Interventionen schließen wir, dass auch dieser Index nicht nur als Parameter für eine Aussage über den aktuellen Status der Insulinsensitivität fungiert, sondern auch auf Veränderungen dieser sensibel reagiert.

In mehreren Studien wurde die positive Korrelation zwischen ISI (*insulin sensitivity-index*) und der Euglykämischen-Hyperinsulinämischen-Clamp-Test-Methode belegt [122-125]. Somit stellt ISI in der klinischen Verwendung einen validierten Surrogat-Marker der Insulinresistenz dar. Jedoch wurde der Index noch nie in Vergleich mit Pre-/Post-Untersuchungen im Rahmen einer Präventionsstudie gesetzt. Mit unserer Studie zeigten wir, dass ISI auch als Prädiktor der Insulinsensitivität nach Interventionsprogrammen fungieren kann.

Die rechnerische Beurteilung und vergleichende Darstellung der Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität vor und nach einem Programm mit bewegungstherapeutischen und ernährungswissenschaftlichen Inhalten im Rahmen einer betrieblichen Gesundheitsförderung zur primären Prävention kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen ist in unserer Studie erstmalig durchgeführt worden. Unsere Resultate zeigen, dass durch unser Programm bei Probanden in der prädiabetischen Phase die Manifestation eines Diabetes Typ II abwendbar war und damit ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eingedämmt werden konnte.

Eine positive Veränderung bezüglich Insulinsensitivität bzw. -resistenz trotz relativ kleiner Körpergewichtsreduktion wurde auch in einer anderen Studie beobachtet, die zeigt, dass auch schon eine geringe Gewichtsabnahme sich präventiv auf die Entwicklung eines Diabetes auswirken kann [8]. Die Diabetes-Inzidenz war in dieser Untersuchung in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Interventionsgruppe, obwohl diese nur ungefähr 5% ihres Körpergewichts abgenommen haben. Die Autoren folgern daraus, dass jegliche Art aktiver Bewegung, sei es Fitnesstraining, Haus- und Gartenarbeit oder andere Formen

sportlicher Aktivitäten zur Typ-II-Diabetes-Prävention beitragen kann. Die Umgestaltung der eigenen Lebensweise nimmt demnach eine wichtige Stellung in der Prävention dieser Stoffwechselerkrankung ein [8, 138].

Insulin reduziert Adiponectin-mRNA-Levels in den Adipozyten [139]. Adiponectin wiederum erhöht die Insulinsensitivität durch die Erhöhung der β -Oxidation sowie durch die Reduzierung zirkulierender freier Fettsäuren und intrazellulärer Triglyceriden in Leber und Muskel [140]. Bei Adipösen scheint dieser Mechanismus gestört zu sein [11, 13, 25, 52, 55]. Übergewicht und Diabetes führen zur Reduktion der Adiponectin-Plasmakonzentration [39] und mRNA-Expression der Adiponectinrezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 im Muskel [141]. Durch Gewichtsabnahme kann sich die Hormonkonzentration wieder normalisieren [57, 142]. Inwiefern körperliches Training Einfluss auf die Hypoadiponectinämie nehmen kann ist jedoch noch umstritten. Körperliches Training verbessert die Insulinresistenz teilweise über die Aktivierung der AMPK [143]. Da diese Kinase auch von Adiponectin aktiviert wird, stellt sich nun die Frage, ob Sport Einfluss auf die Adiponectinkonzentration nehmen kann [144].

Der Adiponectin-Serumwert unserer Probanden war, wie auch in anderen Studien beschrieben [52], bei denjenigen mit Adipositas °III niedriger als bei denen mit Adipositas °I bzw. mit leichtem Übergewicht. Bei den weiblichen Probanden lag die Hormonkonzentration stets höher als bei den männlichen. Diesen Aspekt konnte man ebenfalls in weiteren Untersuchungen beobachten [47]. Im Laufe der Kontrolluntersuchungen konnten wir in der vorliegenden Studie trotz erfolgreicher Gewichtsabnahme von durchschnittlich sieben Kilogramm, verbesserten metabolischen Parametern sowie einer gesteigerten Insulinsensitivität keine signifikanten Veränderungen des Adiponectinwerts feststellen. Die Ergebnisse zeigen keine Proportionalität zwischen der Menge an Körpergewichtsreduktion und dem Anstieg des zirkulierenden Adiponectins. Auch konnte die Veränderung des Hormonwerts nicht in Relation zum BMI der Probanden vor Studienbeginn gesetzt werden. Die Zunahme des Adiponectin-Serumspiegels war somit unabhängig vom Ausgangsgewicht und von der Höhe des Gewichtsverlusts nach dem Interventionsprogramm.

Unsere Ergebnisse gleichen anderen Untersuchungen, in denen, trotz positiver Effekte auf die Insulinsensitivität, sportliche Aktivitäten entweder nur bei Patienten mit Diabetes [145] und kardiovaskulären [57, 146-147] Erkrankungen Auswirkungen [148] auf die Hormonkonzentration hatten oder aber insgesamt keine Veränderungen zeigten. In einer Studie an älteren Männern brachte Widerstandstraining als einzelne Maßnahme keine Veränderung der Serumkonzentration des Adipozytokins [149]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [150] fasste 33 Studien zusammen, die den Effekt körperlicher Bewegung auf die Adiponectin-Blutkonzentration untersuchten: In nur 38% der Fälle konnte der Hypoadiponectinämie entgegen gewirkt werden.

Einige Faktoren unserer Studie hätten deutlicher ausfallen müssen, um klarere Ergebnisse zu liefern: Es stellt sich somit die Frage, ob zur Beeinflussung der Hypoadiponectinämie höhere Trainingsintensitäten und/oder -umfänge erforderlich sind und diese Trainingsform über einen längeren Zeitraum als in dieser Studie durchgeführt werden muss. Andererseits könnte der Gewichtsverlust unserer Probanden zu niedrig ausgefallen sein, als dass er auf die Hormonkonzentration hätte Einfluss nehmen können. Dieser Aspekt wird in einer Studie an übergewichtigen älteren Männern diskutiert, die Adiponectin vor und nach einem Ausdauertraining mit verschiedenen Intensitätsgraden (*High-/Moderate-/Low-Intensity*) und einem Widerstandstraining bestimmten [149]. Nach einem Zeitraum von 24 Wochen fanden sich nur in der *High- und Moderate-Intensity-Trainingsgruppe* höhere Adiponectinwerte. Der Grund für die geringe Zunahme könnte auch darin liegen, dass die Probanden womöglich hauptsächlich an Subkutan- anstelle von Visceralfettgewebe verloren haben [151]. Inwiefern sich eine Gewichtsreduktion auf die Hypoadiponectinämie auswirkt hängt wohl nicht nur davon ab, wie viel die Probanden an Gewicht verlieren sondern auch mit welchen Methoden dies erfolgt [152].

Entsprechend der Literatur [73] war der Leptinspiegel auch in unserer Studie abhängig vom *body mass index* (BMI): Je höher der BMI, desto höher auch der Serumwert. Wie ebenfalls in der Literatur beschrieben [74], zeigten unsere Probandinnen bei allen drei Untersuchungen weitaus höhere Blutspiegel als die Probanden. Nach der Intensivphase konnten wir entsprechend den

Referenzwerten bei beiden Geschlechtern einen deutlichen Rückgang des Leptin-Blutspiegels beobachten. Der Normbereich wurde zwar nicht erreicht, jedoch wiesen wir nach, dass die Leptinsensitivität durch regelmäßiges Training kombiniert mit einer hypokalorischen Ernährungsweise positiv beeinflussbar ist. Dieser Aspekt gleicht Resultaten anderer Studien [145, 153-155].

Aber nicht nur Ausdauer- sondern auch Krafttraining hat Auswirkungen auf die Serumkonzentration des Adipozytokins. War der einzige Interventionsinhalt das Konditionstraining wurden nur geringe Veränderungen des Leptinspiegels beobachtet [156]. In Kombination mit Widerstandstraining konnten wir, wie auch andere Untersuchungen [157], einen Rückgang des Hormonwerts feststellen. Allerdings wurden die anderen Studien an aktiven Sportlern durchgeführt und nicht wie in unserer Arbeit an Probanden mit Parametern des Metabolischen Syndroms. Nur eine weitere Studie erbrachte bei älteren Männern eine Konzentrationsreduktion von Leptin nach einer Krafttrainingsperiode [149].

Ein Grund für die Abnahme des Hormonspiegels könnte sein, dass intensives Krafttraining die Glukoseaufnahme in Gegenwart von Laktat im peripheren Gewebe erhöht und es so zu einer azidotischen Stoffwechsellage kommt [158-159]. Es folgt eine Sympathikusaktivierung und Energieumsatzsteigerung mit Glykogenentleerung und Glykolyseinhibition. Die Reduktion von Fettmasse und Körpergewicht trägt ebenfalls zur Erhöhung der Leptinsensitivität bei [149, 160]. Der erhöhte Energieumsatz resultiert in einer Abnahme der Fettgewebsdepots, was letztendlich in einer Inhibition der Leptinsekretion endet.

In der Literatur besteht eine große Diskrepanz bezüglich der Aussagen zu den Auswirkungen von körperlichem Training auf die zwei Adipozytokine. Dies ist wohl einerseits daran festzumachen, dass in den verschiedenen Studien nicht nur Dauer, Intensität, Umfang sowie Art des Trainings verschieden waren [161], sondern dass auch unterschiedliche Populationen getestet wurden und dass manche Studien keine Gewichtsreduktionen zeigten [162]. Andererseits können auch auf Genbasis individuelle Unterschiede bestehen, die verantwortlich für die verschiedenen Zellantworten auf körperliche Bewegung sein können [161]. Weitere Studien sind nun erforderlich, um diesem Aspekt weiter nachzugehen.

4.4. Praktikabilität eines intensiven innerbetrieblichen Präventionsprogramms über einen Zeitraum von drei Monaten

Das Interventionsprogramm unserer Studie lief über einen Zeitraum von drei Monaten und beinhaltete Konditions- und Widerstandstraining kombiniert mit Ernährungsberatung. Insgesamt gesehen war die Anzahl der Pflichttermine mit zweimal pro Woche von den Teilnehmern prinzipiell als ausreichend aufgefasst worden. Da 20% der Teilnehmer Schwierigkeiten in der Umsetzung der Ernährungstipps und der regelmäßigen Trainingsbesuche in ihren Alltag hatten, wäre in Einzelfällen eine intensivere Betreuung, z.B. durch einen Psychologen, notwendig gewesen. Vor allem die Schichtarbeit einiger Probanden erschwerte dabei die Umsetzung der Wochenpläne. In künftigen Studien sollten Techniken zum „Selbst-Management“ in das Studienkonzept mit einfließen, um den Teilnehmern in der Intensivphase mehr Hilfe und Unterstützung bieten zu können. Das neu erlernte Selbstvertrauen soll sich dann vor allem auf den Langzeiteffekt positiv auswirken [163]. Im Rahmen chronischer Erkrankungen [164] sowie in der Adipositas-Therapie [165] konnten solche Strategien zur Lebensstilveränderung erfolgreich angewendet und umgesetzt werden.

Insbesondere die Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining parallel zur Ernährungsumstellung wirkt sich im Hinblick auf den Langzeiteffekt positiv auf die Prävention von Lifestyle-Erkrankungen aus [129, 166]. In Studien ohne Ernährungsberatung, war eine Reduktion von BMI und Blutdruck nicht messbar [131, 167]. Zu betonen ist, dass auch ein moderates Krafttraining Lipide [168], Insulinsensitivität und Glukosetoleranz bei Typ-II-Diabetikern [169] beeinflusst, und dies nicht nur dem Konditionstraining allein zugeschrieben werden sollte.

Wie auch in anderen Studien berichtet [8, 170], ist ein Interventionsprogramm über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten ausreichend, um erste Erfolge hinsichtlich kardiovaskulärer und metabolischer Parameter erkennen zu können. Regelmäßige Termine ein- bis zweimal pro Woche für 45 bis 60 Minuten waren in den meisten Fällen zeitlich durchführbar. Ihre Anzahl und Dauer sollte in zukünftigen Projekten nicht überschritten werden. Programme über längere Zeiträume bergen die Gefahr der Überforderung der Studienteilnehmer und riskieren eine hohe Drop-out-Rate [171].

Von der positiven Resonanz der Teilnehmer nach Abschluss der Intensivphase leiten wir ab, dass das Programm ihnen einen Einstieg in ein neues Sport- und Ernährungsverhalten geben konnte: Nunmehr alle Probanden haben den Umfang ihrer wöchentlichen Sporteinheiten erhöht, sowie den Alkohol- und Nikotinkonsum minimiert. Auch das verbesserte subjektive Empfinden unserer Probanden lässt darauf schließen, dass ein Gesundheitsförderungsprogramm einen positiven Beitrag zur Lebensqualität der Beschäftigten leisten kann. Der Aspekt, dass dieses Gesundheitsprogramm von ihrem Arbeitgeber WVV ausging, motivierte alle Probanden. Die dadurch neu erlangte Identifikation mit dem Betrieb führt zu Vorteilen nicht nur auf Seiten der Beschäftigten, sondern auch auf Arbeitgeberseite. Von seinem Betrieb bekommt der Arbeitnehmer Angebote zur Verbesserung seiner körperlichen Konstitution und gibt dies in Form einer höheren physischen und psychischen Leistungsfähigkeit mit daraus folgenden höheren wirtschaftlichen Arbeitsproduktivität und -qualität an seinen Betrieb zurück. Mit einer Reihe von Beispielen aus anderen Branchen konnte dies eindrucksvoll belegt werden [102, 104-106, 127].

4.5. Ausmaß des Langzeiterfolgs nach einem anschließenden Zeitraum von sechs Monaten ohne Interventionen

Nach Abschluss des Interventionsprogramms folgte ein Kontrollzeitraum von sechs Monaten, in denen die Studienteilnehmer ohne Betreuung waren. Nach Ablauf dieses Zeitraumes wiederholten sich die medizinischen Untersuchungen. Fast 50% der Probanden schafften es, ihre körperliche Konstitution über diese Zeit beizubehalten. Eine weitere Gewichtsreduktion konnten wir in vier Fällen beobachten; neun Probanden nahmen wieder an Gewicht zu. BMI, WHR und Blutdruck veränderten sich kaum im Vergleich zur ersten Kontrolluntersuchung. Die Verbesserung der Lipidwerte hielt sich ebenfalls über den selbständigen Zeitraum konstant. Auch wenn die Parameter nicht immer den physiologischen Bereich erreichten, lagen sie signifikant unter den Werten der Eingangstests. Das Konzentrationsniveau der Adipozytokine Adiponectin und Leptin hat sich im Vergleich zur Untersuchung nach drei Monaten konstant gehalten. Dieser Aspekt zeigt, dass die Umstellung von Lifestyle-Gewohnheiten durchaus dazu

beitragen kann, Risikofaktoren für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen langfristig zu minimieren. Jedoch lagen die Hormonwerte auch hier noch nicht im Normbereich. Es ist zu vermuten, dass die Intensität und der Umfang der sportlichen Aktivität der Probanden/innen im selbständigen Zeitraum wie in der Intensivphase zu niedrig ausfielen, um signifikante Änderungen verzeichnen zu können. Vergleichende Daten zum Langzeiterfolg von Präventionsprogrammen hinsichtlich der Blutkonzentrationsänderungen der Adipozytokine gibt es in der Literatur noch nicht. Weitere Studien zu diesem Thema sollten in Betracht gezogen werden.

Die Ergebnisse zeigen uns, dass die nach dem Intensivprogramm erreichten Erfolge durchaus über einen längeren Zeitraum gehalten werden konnten. Da die Werte der Teilnehmer jedoch immer noch überwiegend im pathologischen Bereich liegen, wäre es erstrebenswert gewesen, wenn die Probanden selbständig ihr Körpergewicht weiter hätten reduzieren und damit die Risikofaktoren weiter hätten eingrenzen können. Es ist davon auszugehen, dass einige Probanden nach Abschluss der Studie wieder in ihren gewohnten Alltagsrhythmus zurückfallen und sich so die positive Entwicklung wieder umkehrt. Da aber die Mehrzahl der Teilnehmer ihren körperlichen Zustand über den langen Kontrollzeitraum beibehalten konnte und auch über zwei Drittel der Probanden bei der letzten Testung die Frage nach der Zufriedenheit über den individuellen Programmerfolg bejahte, war unsere Studie prinzipiell erfolgreich. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachteten andere Studien, die ebenfalls mit Diät- und Sportprogrammen eine deutliche Gewichtsreduktion erzielten, nach einem Jahr wieder eine Zunahme des Körpergewichts der Probanden [155]. Wie eine Meta-Analyse aus mehreren Gewichtsreduktions-Studien erfasste, ist der höchste Langzeiterfolg durch eine Kombination aus Training, Diät und Motivationsstrategie-Seminaren zu erreichen [172]. Auch nach einem längeren Kontrollzeitraum von mindestens 18 Monaten konnte eine weitere Gewichtsabnahme verzeichnet werden. Im Hinblick auf den Langzeiteffekt sprechen auch andere Studien der kognitiven Therapie zusätzlich zu körperlicher Bewegung und Ernährungsberatung den größten Erfolg mit der geringsten Rückfallquote zu [173-174].

5. Schlussfolgerung

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass den Beschäftigten durch ein umfangreiches innerbetriebliches Gesundheitsförderungsprogramm der Einstieg zur Veränderung des Lebensstils bezüglich der Ernährungsweise und der körperlichen Aktivität erleichtert werden kann. Zudem ist im Hinblick auf die Prävention von kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen eine Reduzierung der Risikofaktoren gelungen.

Unsere Studie ist die erste Studie, die den Kurzzeit- sowie den Langzeiteffekt auf die metabolischen und hormonellen Parameter im Hinblick auf die Minimierung von Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Rahmen einer innerbetrieblichen Gesundheitsförderung untersuchte. Ziel weiterer Untersuchungen sollte es sein, zu klären, ob die Höhe der Gewichtsabnahme und die Reduktion der metabolischen und hormonellen Risikofaktoren durch verhaltenstherapeutische Angebote zusätzlich zum vorliegenden Konzept noch signifikanter ausfallen können.

6. Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom trägt über die Reduktion der Insulinsensitivität entscheidend zur Entstehung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Krankheiten bei. Bei Adipösen sind die Serumkonzentrationen der Adipozytokine Adiponectin und Leptin so verschoben, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren resultieren. Immer mehr Betriebe versuchen krankheitsbedingte Ausfallkosten über Gesundheitsförderungsprogramme einzusparen und dadurch die betriebliche Produktivität und Qualität zu steigern. Zudem sollen die volkswirtschaftlichen Kosten der Therapie von Lifestyle-Erkrankungen gesenkt werden.

24 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Würzburger Verkehrsbetriebe (WVV) ($46,4 \pm 7,6$ Jahre; *body mass index*, BMI $37,4 \pm 5,9$; *waist to hip ratio* WHR $0,98 \pm 0,07$) führten ein dreimonatiges Programm mit Ernährungstherapie sowie Ausdauer- und Krafttraining durch. Zu Beginn (T0) und nach Ablauf (T1) der Interventionen wurde ein Oraler Glucose Toleranztest durchgeführt, sowie die Lipidwerte und die Hormone Adiponectin und Leptin bestimmt. Nach weiteren sechs Monaten selbständigem Training (T2) wurden die Messungen wiederholt. Bei T1 lag der mittlere BMI um 5,6%, der mittlere WHR um 3,1% niedriger als bei T0. Die Lipidwerte wurden insgesamt gesenkt, die Insulinsensitivität wieder verbessert. Die Leptinwerte normalisierten sich signifikanter als die Adiponectinwerte. Bei T2 konnten 63% der Teilnehmer ihre körperliche Konstitution beibehalten oder sogar noch verbessern. Die Lipidwerte sowie die Adipozytokine blieben konstant. Die Parameter der Insulinsensitivität konnten stabilisiert oder sogar noch verbessert werden.

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass den Beschäftigten durch ein umfangreiches innerbetriebliches Gesundheitsförderungsprogramm der Einstieg zur Veränderung des Lebensstils erleichtert werden kann. Zudem ist im Hinblick auf die Prävention von kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen eine Reduzierung der Risikofaktoren gelungen. Auch konnte der positive Einfluss einer gesünderen Lebensweise auf die Adipozytokine und die Insulinsensitivität nachgewiesen werden.

7. Verzeichnisse

7.1. Literaturverzeichnis

1. **Klöting N, Stumvoll M, Blüher M**, *The biology of visceral fat*. Internist, 2007. 48: p. 126-33.
2. **Trayhurn P, Wood IS**, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. Br J Nutr, 2004. 92(3): p. 347-55.
3. **RKI**, *Übergewicht und Adipositas in Deutschland*. Epidemiologisches Bulletin, 2007. 18.
4. **Stern MP**, *Diabetes and cardiovascular disease: the "common Soil" hypothesis*. Diabetes, 1995. 44(4): p. 369-74.
5. **The Diabetes Prevention Program Research Group**, *The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort*. Diabetes Care, 2000. 23(11): p. 1619-29.
6. **Gæde P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O**, *Cost-effectiveness of Intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: Results and projections from the steno-2 study*. N Engl J Med, 2008. 358(6): p. 580-91.
7. **RKI**, *Gesundheit in Deutschland*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, 2007. 2. Auflage.
8. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M**, *Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. 344(18): p. 1343-50.
9. **WHO Consultion**, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes mellitus*. World Health Organisation, Geneva, 1999: p. 1-59.
10. **Seufert J**, *The significance of leptin for the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. Direct effects on endocrine pancreas*. Internist (Berl), 1999. 40: p. 894-7.
11. **Meier U, Gressner AM**, *Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemmical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin*. Clinical Chemistry, 2004. 50(9): p. 1-15.
12. **Chalmers J, MacMahon S, Mancía G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T**, *World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization*. Clin Exp Hypertens., 1999. 21(5-6): p. 1009-60.

13. **Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, Kamon J, Kobayashi M, Suzuki R, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Froguel P, Nakae J, Kasuga M, Accili D, Tobe K, Ueki K, Nagai R, Kadowaki T**, *Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity*. J Biol Chem, 2004. 279(29): p. 30817-22.
14. **Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M**, *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study*. Diabetes, 1998. 47(10): p. 1643-9.
15. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L**, *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. 24(4): p. 683-9.
16. **Lean ME, Han TS, Morrison CE**, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. BMJ, 1995. 311(6998): p. 158-61.
17. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F**, *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation, 2005. 112(17): p. 2735-52.
18. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group** *The metabolic syndrome – a new worldwide definition*. Lancet 2005. 366: p. 1059-62.
19. **Lehnert H, Mössner J**, *Das metabolische Syndrom*. Internist, 2007. 48: p. 115-6.
20. **Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults**, *Executive summary of the third report of the National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III)*. JAMA, 2001. 285: p. 2486-97.
21. **Hanefeld M, Metzler W, Köhler C, Schaper F**, *Metabolic Syndrome: „Common Soil“ for Diabetes and Artherosklerosis. Novel Approaches to an Integrated Therapy*. Herz, 2006. 5-03: p. 246-54.
22. **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N**, *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year-follow-up of 14719 initially healthy American women*. Circulation 2003. 107(3): p. 391-7.
23. **Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, di Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A; The HIFMECH Study Group**, *Low grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study*. Metabolism 2004. 53(7): p. 852-7.

24. **McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G**, *The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study*. Diabetes Care, 2005. 28(2): p. 385-90.
25. **Kadowaki T, Yamauchi T**, *Adiponectin and Adiponectin Receptors*. Endocrine Reviews, 2005. 26(3): p. 439-51.
26. **Kobayashi K**, *Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome*. Current drug targets, 2005. 6(4): p. 545-9.
27. **Matsuzawa Y**, *Adipocytokines and metabolic syndrom*. Seminars in vascular medicine, 2006. 5(1): p. 34-9.
28. **Staiger H, Häring HU**, *Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005. 113(2): p. 67-79.
29. **Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I**, *Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation*. Diabetes, 2007. 56(4): p. 901-11.
30. **Shurk T, Hauner H**, *Secretory activity of the adipocytes and comorbidities of obesity*. MMW Fortschritte der Medizin, 2006. 147(4): p. 41-3.
31. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigantors**, *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. 366(9497): p. 1640-9.
32. **Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K**, *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow.up of the participants in the study of men born in 1913*. Diabetes, 1985. 34: p. 1055-8.
33. **Blüher M, Paschke R**, *Visceral adipose tissue and metabolic syndrome*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. 128: p. 2319-23.
34. **Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Brönnegård M**, *Beta-adrenorezeptor expression in human fat cells from different regions*. J Clin Invest, 1990. 86(5): p. 1595-1600.
35. **Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P**, *Mechanisms for differences in lipolysis between human fat cells from different regions*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(1): p. 15-20.
36. **Smith SR, Zachwieja JJ**, *Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies*. Int J Obes, 1999. 23: p. 329-35.
37. **Trujillo ME, Scherer PE**, *Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrom*. J Intern Med, 2005. 257: p. 167-75.
38. **Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y**, *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30*. Nat Med, 2002. 8(731-7).

39. **Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, S.I. Hotta K, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y, I.f.M.a.C.B**, *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. 257: p. 79-83.
40. **Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE**, *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*. *Nat Med*, 2001. 7: p. 947-53.
41. **Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly-Y M, William-Olsson L, Rhedin M, Peng XR, Ploj K, Gerdin AK, Arnerup G, Elmgren A, Berg AL, Oscarsson J, Lindén D** *Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism*. *Diabetes*, 2007. 56(3): p. 583-93.
42. **Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB**, *Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome*. *Diabetes Obes Metab*, 2006. 8(3): p. 264-80.
43. **Broedl UC, Lehrke M, Fleischer-Brielmaier E, Tietz AB, Nagel JM, Göke B, Lohse P, Parhofer KG**, *Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with metabolic syndrome*. *Cardiovasc Diabetol*, 2006. 15(5): p. 11.
44. **Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M**, *Expression of adiponectin receptors in pancreatic β cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 312: p. 1118-22.
45. **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*, 2003. 278: p. 9073-85.
46. **Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knpoos A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE**, *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity*. *J Biol Chem*, 2004. 279(13): p. 12152-62.
47. **Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Häring H, Stumvoll M**, *Plasma Adiponectin Concentrations Predict Insulin Sensitivity of Both Glucose and Lipid Metabolism*. *Diabetes*, 2003. 52: p. 239-43.
48. **Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Yoshimatsu H**, *Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (ay/a) obese mice*. *Diabetes*, 2003. 52: p. 2266-73.
49. **Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, Ahima RS**, *Adiponectin acts in the brain to decrease body weight*. *Nat, Med* 2004. 10: p. 524-9.

50. **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 USA 2001. 98: p. 2005-10.
51. **Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R**, *Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. 301: p. 1045-50.
52. **You T, Yang R, Lyles MF, Ging D, Nicklas BJ**, *Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factor*. Am J Phys Endocrinol Metab, 2006. 288(4): p. 741-7.
53. **Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SL, Lodish HF, Ruderman NB**, *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002. 99(25): p. 16309-13.
54. **Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM**, *Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women*. Diabetes, 2003. 52(4): p. 942-7.
55. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y**, *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway*. Circulation, 2000. 102(11): p. 1296-301.
56. **Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y**, *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis*. J Biol Chem, 2002. 277(40): p. 37487-91.
57. **Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y**, *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. 20(6): p. 1595-9.
58. **Frydryk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B**, *Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 571-6.
59. **Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB**, *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. JAMA, 2004. 291(14): p. 1730-7.

60. **Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda K, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y**, *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity*. *Hypertension* 2003. 42: p. 231-4.
61. **Friedman JM, Halaas JL**, *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. *Nature*, 1998. 395(6704): p. 763-70.
62. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM**, *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994. 372: p. 425-32.
63. **Wallace AM**, *Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation*. *Ann Clin Biochem*, 2000. 37: p. 244-52.
64. **Cohen B, Novick D, Rubinstein M**, *Modulation of insulin activities by leptin*. *Science*, 1996. 274: p. 1185-8.
65. **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*, 1996. 382(6588): p. 250-2.
66. **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*, 1995. 269(5223): p. 546-9.
67. **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*, 1995. 269(5223): p. 543-6.
68. **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*, 1995. 269(5223): p. 540-3.
69. **Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS**, *The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance*. *J Biol Chem*, 1999. 274(42): p. 30059-65.
70. **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*, 1996. 334(5): p. 292-5.
71. **Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, Rosato EL, Colberg J, Caro JF**, *Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity*. *J Clin Invest*, 1995. 95(6): p. 2986-8.
72. **Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF**, *The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations*. *Diabetes*, 1996. 45(7): p. 992-4.
73. **Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al.**, *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. *Nat Med*, 1995. 1(11): p. 1155-61.

74. **Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjan R, Jinagouda SD, el-Tawlik K, Rude RK, Kamdar V**, *Sexual dimorphism in plasma leptin concentration*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(2): p. 579-84.
75. **Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W**, *Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(9): p. 2904-10.
76. **Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME** *Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin*. Science, 1997. 275(5296): p. 88-90.
77. **Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR**, *Biological action of leptin as an angiogenic factor*. Science, 1998. 281(5383): p. 1683-6.
78. **Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR**, *Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction*. Nat Med, 1996. 2(5): p. 585-9.
79. **Takeda S, Elefteriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G**, *Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system*. Cell, 2002. 111(3): p. 105-17.
80. **Fehmann HC, Berghöfer P, Brandhorst D, Brandhorst H, Hering B, Bretzel RG, Goke B**, *Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets*. Acta Diabetol, 1997. 34(4): p. 149-52.
81. **Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC, Woo SL**, *Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy*. Proc Natl Acad Sci USA, 1996. 93(25): p. 14804-8.
82. **Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, Lofton-Day CE, Prunkard DE, Raymond C, Kuijper JL**, *Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse*. J Clin Invest, 1995. 96(4): p. 2065-70.
83. **Seufert J, Kieffer TJ, Habener JF**, *Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice*. Proc Natl Acad Sci USA, 1999. 96(2): p. 674-9.
84. **Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA**, *Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(2): p. 670-6.
85. **Koopmans SJ, Frolich M, Gribnau EH, Westendorp RG, DeFronzo RA**, *Effect of hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations and food intake in rats*. Am J Physiol, 1998. 274: p. E998-E1001.
86. **Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjan R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V**, *Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin*. Diabetes, 1998. 47(4): p. 544-9.
87. **Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J**, *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*. Nature, 1995. 377(6549): p. 527-9.

88. **Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H**, *Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects*. *Diabetes*, 1996. 45(10): p. 1364-6.
89. **Kieffer TJ, Habener JF**, *The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells*. *Am J Phys Endocrinol Metab*, 2000. 278(1): p. E1-E14.
90. **Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF**, *Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 224(2): p. 522-7.
91. **Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR**, *Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome*. *Obes Res*, 2003. 11: p. 760-8.
92. **Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS, Halsall I, O'Rahilly S, Wareham NJ**, *Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity*. *Obes Res*, 2006. 13(8): p. 1476-84.
93. **Williams G, Steel JH, Cardoso H, Ghatei MA, Lee C, Gill JS, Burrin JM, Polak JM, Bloom SR**, *Increased hypothalamic neuropeptide Y concentrations in diabetic rats*. *Diabetes*, 1998. 37: p. 763-772.
94. **Cohen MM**, *Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function, and bone remodeling*. *Am J Med Genet A*, 2006. 140(5): p. 515-24.
95. **Hagan MM, Chandler PC, Wauford PK**, *The CNS melanocortin system: A biological weapon against the threat of obesity*. *Curr Med Chem CNS Agents*, 2003. 5: p. 201-15.
96. **Wienemann E**, *Gesünder Arbeiten in Niedersachsen - 1. Kongress für betrieblichen Arbeits- und Gesundheitsschutz*. Universität Hannover, 2002.
97. **Unternehmensnetzwerk zur betrieblichen Gesundheitsförderung in der Europäischen Union e.V. (ENWHP)**. *Luxemburger Deklaration zur betrieblichen Gesundheitsförderung in der Europäischen Union*. [cited http://www.netzwerk-unternehmen-fuer-gesundheit.de/fileadmin/rs-dokumente/dateien/Luxemburger_Deklaration_Juli08.pdf 01/2007].
98. **Weber TH**, *Integriertes betriebliches Gesundheitsmanagement*. *Ergo Med*, 2001. 4: p. 103-11.
99. **Letzel S, Stork J, Tautz A**, *13 Thesen der Arbeitsmedizin zu Stand und Entwicklungsbedarf von betrieblicher Prävention und Gesundheitsförderung in Deutschland*. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2007. 42(5): p. 298-300.
100. **Kurth BM, Schaffrath-Rosario A**, *Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys*. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 2007. 50.
101. **RKI**, *Gesundheit in Deutschland*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt,, 2006.

102. **MDS, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V.**, *Leistungen der GKV in der Primärprävention und Betrieblichen Gesundheitsförderung, Berichtsjahr 2006*. Präventionsbericht 2007, 2007.
103. **Bertelsmann Stiftung, Pressemitteilung**, *Umfrage: Mehrheit der Deutschen arbeitet auch im Krankheitsfall*. [cited <http://www.bertelsmannstiftung.de> 03.07.2007].
104. **Europäischen Netzwerks für Betriebliche Gesundheitsförderung (ENWHP)**, *Bewegen Sie Europa*. 2007 [cited http://www.move-europe.de/fileadmin/rs-dokumente/dateien/BKK_MoveEurope_Imagebroschuere_Final.pdf].
105. **Holleder A**, *Work-Site Health Promotion in Germany. Results of the IAB-Establishment Panel 2002 and 2004*. Gesundheitswesen 2007. 69: p. 63-76.
106. **Deutsches Netzwerk für betriebliche Gesundheitsförderung (DNBGF)**, *Hintergrund*. [cited <http://www.dnbgf.de/index.php?id=32>].
107. **BKK Bundesverband**, *BKK Faktenspiegel Schwerpunktthema Gesundheit in Unternehmen*. [cited <http://www.bkk.de/faktenspiegel> 11/2007].
108. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC**, *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. 28(7): p. 412-9.
109. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR**, *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes Care, 2004. 27(6): p. 1487-95.
110. **Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A**, *Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(3): p. 1019-23.
111. **Potteiger JA, Jacobsen DJ, Donnelly JE**, *A comparison of methods for analyzing glucose and insulin areas under the curve following nine months of exercise in overweight adults*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. 26(1): p. 87-9.
112. **Chen H, Sullivan G, Quon MJ**, *Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model*. Diabetes, 2005. 54(7): p. 1914-25.
113. **Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ**, *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(7): p. 2402-10.
114. **Radziuk J**, *Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(12): p. 4426-33.
115. **Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y**, *Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients*. Diabetes Care, 2003. 26(8): p. 2426-32.

116. **Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study; Mexico City Diabetes Study; Insulin Resistance Atherosclerosis Study,** *Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* Diabetes, 2003. 52(2): p. 463-9.
117. **Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Urakawa H, Morioka K, Kitagawa N, Tanaka T, Araki-Sasaki R, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y,** *QUICKI is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(6): p. 2906-8.
118. **Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ,** *Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage.* Am J Phys Endocrinol Metab, 2007. 294(1): p. E15-26.
119. **McAuley KA, Williams SM, MANN JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW,** *Diagnosing Insulin Resistance in the General Population.* Diabetes Care, 2001. 24: p. 460-4.
120. **Matsuda M, DeFronzo RA,** *Insulin Sensitivity indices obtained from Oral Glucose Tolerance Testing.* Diabetes Care, 1999. 22: p. 1462-70.
121. **DeFronzo RA,** *Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview.* Diabetologia, 1992. 35(4): p. 389-97.
122. **Gupta AK, Jain SK,** *A study to evaluate surrogate markers of insulin resistance in forty euglycemic healthy subjects.* J Assoc Physicians India, 2004. 52: p. 549-53.
123. **Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB,** *Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures.* Diabetes Res Clin Pract, 2000. 47(3): p. 177-84.
124. **Kazama Y, Takamura T, Sakurai M, Shindo H, Ohkubo E, Aida K, Harii N, Taki K, Kaneshige M, Tanaka S, Shimura H, Endo T, Kobayashi T,** *New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. 79(1): p. 24-30.
125. **Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigas M, Trnovec T, Langer P, Sebokova E, Klimes I,** *Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006. 114(5): p. 249-56.
126. **Papadia F, Marinari GM, Camerini G, Civalleri D, Scopinaro N, Adami GF,** *Leptin and insulin action in severely obese women.* Obes Surg, 2003. 13(2): p. 241-4.
127. **Obersinner C, Lang S, Germann C, Trauth B, Eberle F, Pluto R, Neumann S, Zober A,** *Prevention of Overweight and Obesity in the Workplace BASF-Health-Promotion Campaign „Trim Down the Pounds – Losing Weight without Losing Mind“.* Gesundheitswesen, 2007. 69: p. 385-392.

128. **Depres JP, Lemiex I, Prud'Homme D**, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. Br Med J, 2001. 322: p. 716-20.
129. **Mitsui T, Shimaoka K, Tsuzuku S, Kajioka T, Sakakibara H**, *Gentle Exercise of 40 Minutes with Dietary Counseling is Effective in Treating Metabolic Syndrome*. Tohoku J Exp Med, 2008. 215: p. 355-61.
130. **Moreau KL, Degarmo R, Langley J, McMahon C, Howley ET, Bassett DR Jr, Thompson DL**, *Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women*. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(11): p. 1825-31.
131. **Tudor-Locke C, Bell RC, Meyers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N, Rodger NW**, *Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. 28(1): p. 113-9.
132. **Tully MA, Cupples ME, Chan WS, McGlade K, Young IS**, *Brisk walking, fitness, and cardiovascular risk: a randomized controlled trial in primary care*. Prev Med, 2005. 41(2): p. 622-8.
133. **Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H**, *Insulinresistence, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity*. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension, 1997. 30(5): p. 1144-9.
134. **Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD**, *Lipids, lipoproteins, and exercise*. J Cardiopulm Rehabil, 2002. 22(6): p. 385-98.
135. **Zamboni M, Zoico E, Fantin F, Panourgia MP, Di Francesco V, Tosoni P, Solerte B, Vettor R, Bosello O**, *Relation between leptin and the metabolic syndrome in elderly women*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004. 59(4): p. 396-400.
136. **Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T**, *Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population*. Diabetes, 2002. 51(2): p. 536-40.
137. **Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T**, *Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension*. Hypertension, 2004. 43(6): p. 1318-23.
138. **Thompson JL, Herman CJ, Allen P, Helitzer DL, Wilson ND, Whyte AN, Perez GE, Wolfe VK**, *Associations between body mass index, cardiorespiratory fitness, metabolic syndrome, and impaired fasting glucose in young, urban native american women*. Metab Syndr Relat Disord, 2007. 5(1): p. 45-54.
139. **Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Pashke R**, *Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes*. Biochem Biophys Res Commun 2002 290(3): p. 1084-1089.

140. **Dietz JJ, Iglesias P**, *The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease*. Eur J Endocrinol 2003. 148(3): p. 293-300.
141. **Hu E, Liang P, Spiegelmann BM**, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J Biol Chem, 1996. 271(18): p. 10697-703.
142. **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, 2001. 86(8): p. 3815-9.
143. **Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR**, *Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle*. Acta Physiol Scand 2001. 171(3): p. 249-57.
144. **Blüher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klötting N, Niebauer J, Schön MR, Williams CJ, Mantzoros CS**, *Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(6): p. 2310-6.
145. **Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS**, *Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance*. Obes Res, 2003. 11(9): p. 1048-54.
146. **Ishii T, Yamakita T, Yamaguchi K, Fukumoto M, Yoshioka K, Hosoi M, Sato T, Tanaka S, Fujii S**, *Plasma adiponectin levels are associated with insulin sensitivity improved by exercise training in type 2 diabetic patients*. Diabetes, 2002. 51(Suppl 2): p. A248.
147. **Takanami Y, Kawai Y, Kinoshita F, Mobarra O, Shimomitsu T**, *Aerobic exercise training increases an adipocyte-derived anti-diabetic, anti-atherogenic protein, adiponectin*. Diabetes, 2002. 51(Suppl 2): p. A61.
148. **Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL**, *Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002. 283(4): p. E861-5.
149. **Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A**, *Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(11): p. 5970-7.
150. **Simpson KA, Singh MA**, *Effects of exercise on adiponectin: a systematic review*. Obesity (Silver Spring), 2008. 16(2): p. 241-56.
151. **Kim MJ, Maachi M, Debard C, Loizon E, Clément K, Bruckert E, Hainque B, Capeau J, Vidal H, Bastard JP**, *Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss*. Eur J Endocrinol, 2006. 155(1): p. 161-5.

152. **Corpeleijn E, Feskens EJ, Jansen EH, Mensink M, Saris WH, Blaak EE**, *Lifestyle intervention and adipokine levels in subjects at high risk for type 2 diabetes: the Study on Lifestyle intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM)*. *Diabetes Care*, 2007. 30(12): p. 3125-7.
153. **Gomez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Bonneau D, Guezennec CY**, *Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men*. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. 34(10): p. 1594-9.
154. **Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK, Del Aguila LF, Marchetti CM, O'Carroll SM, O'Leary VB, Kirwan JP**, *Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults*. *J Appl Physiol*, 2008. 104(5): p. 1313-9.
155. **Volpe SL, Kobusingye H, Bailur S, Stanek E**, *Effect of diet and exercise on body composition, energy intake and leptin levels in overweight women and men*. *J Am Coll Nutr*, 2008. 27(2): p. 195-208.
156. **Duclos M, Corcuff JB, Ruffie A, Roger P, Manier G**, *Rapid leptin decrease in immediate post-exercise recovery*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 50(3): p. 337-42.
157. **Simsch C, Lormes W, Petersen KG, Baur S, Liu Y, Hackney AC, Lehmann M, Steinacker JM**, *Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers*. *Int J Sports Med*, 2002. 23(6): p. 422-7.
158. **Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA**, *Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man*. *Eur J Clin Invest*, 1997. 27(3): p. 206-11.
159. **Zafeiridis A, Smilios I, Considine RV, Tokmakidis SP**, *Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols*. *J Appl Physiol*, 2003. 94(2): p. 591-7.
160. **Lowndes J, Zoeller RF, Caplan JD, Kyriazis GA, Moyna NM, Seip RL, Thompson PD, Angelopoulos TJ**, *Leptin responses to long-term cardiorespiratory exercise training without concomitant weight loss: a prospective study*. *J Sports Med Phys Fitness*, 2008. 48(3): p. 391-7.
161. **da Mota GR, Zanesco A**, *Leptin, ghrelin, and physical exercise*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007. 51(1): p. 25-33.
162. **Puglisi MJ, Fernandez ML**, *Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss*. *J Nutr*, 2008. 138(12): p. 2293-6.
163. **Burke V, Beilin LJ, Cutt HE, Mansour J, Mori TA**, *Moderators and mediators of behaviour change in a lifestyle program for treated hypertensives: a randomized controlled trial (ADAPT)*. *Health Educ Res*, 2008. 23(4): p. 583-91.
164. **Lorig KR, Ritter P, Stewart AL, Sobel DS, Brown BW Jr, Bandura A, Gonzalez VM, Laurent DD, Holman HR**, *Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes*. *Med Care*, 2001. 39(11): p. 1217-23.
165. **Laws R, Counterweight Project Team**, *A new evidence-based model for weight management in primary care: the Counterweight Programme*. *J Hum Nutr Diet*, 2004. 17(3): p. 191-208.

166. **Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué I Figuls M, Richter B, Mauricio D**, *Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev., 2008. Jul 16(3).
167. **Swartz AM, Strath SJ, Bassett DR, Moore JB, Redwine BA, Groer M, Thompson DL**, *Increasing daily walking improves glucose tolerance in overweight woman*. Prev Med, 2003. 37(4): p. 356-62.
168. **Kelley GA, Kelley KS**, *Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Prev Med, 2008(Nov 1 (Epub ahead of print)).
169. **Praet SF, Jonkers RA, Schep G, Stehouwer CD, Kuipers H, Keizer HA, van Loon LJ**, *Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training*. Eur J Endocrinol, 2008. 158(2): p. 163-72.
170. **Pettman TL, Misan GM, Owen K, Warren K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR**, *Self-management for obesity and cardio-metabolic fitness: Description and evaluation of the lifestyle modification program of a randomised controlled trial*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2008. 5(53).
171. **Graffagnino CL, Falko JM, La Londe M, Schaumburg J, Hyek MF, Shaffer LE, Snow R, Caulin-Glaser T**, *Effect of a community-based weight management program on weight loss and cardiovascular disease risk factors*. Obesity (Silver Spring), 2006. 14(2): p. 280-8.
172. **Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC**, *What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions*. J Hum Nutr Diet, 2004. 17(4): p. 293-316.
173. **Perri MG, Nezu AM, McKelvey WF, Shermer RL, Renjilian DA, Viegner BJ**, *Relapse prevention training and problem-solving therapy in the long-term management of obesity*. J Consult Clin Psychol, 2001. 69(4): p. 722-6.
174. **Stahre L, Tärnell B, Håkanson CE, Hällström T**, *A randomized controlled trial of two weight-reducing short-term group treatment programs for obesity with an 18-month follow-up*. Int J Behav Med, 2007. 14(1): p. 48-55.

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Insulinresistenz im Zentrum des Metabolischen Syndroms.	3
Abbildung 1-2: <i>Common soil</i> von Diabetes und Arteriosklerose	4
Abbildung 1-3: Entwicklung des Typ-II-Diabetes	5
Abbildung 1-4: Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Typ II Diabetes. .	7
Abbildung 1-5: Steno-II-Studie.....	7
Abbildung 1-6: Risikoreduktion für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes durch Life-Style-Veränderung.....	8
Abbildung 1-7: Das Fettgewebe als endokrines Organ	9
Abbildung 1-8: Faktoren, die die intraabdominelle Fettakkumulation beeinflussen	10
Abbildung 1-9: Adiponectin-Wirkung auf das Fettgewebe und periphere Organe	13
Abbildung 1-10: Adipositas, Adiponectin-Resistenz und Insulinresistenz.....	14
Abbildung 1-11: Modell der Adipoinsulären Hormonachse	17
Abbildung 1-12: Modell der Dysregulation der Adipoinsulären Hormonachse	18
Abbildung 1-13: Verbreitung von Übergewicht und Adipositas in der 18jährigen und älteren Bevölkerung Deutschlands.....	21
Abbildung 1-14: Krankheitskosten 2002 in Milliarden Euro nach ausgewählten Krankheitsklassen.	22
Abbildung 2-1: Studienverlauf.....	26
Abbildung 2-2: Inhalte von T1, T2 und T3.....	27
Abbildung 2-3: Inhalte des Interventionszeitraums	28
Abbildung 2-4: Zeitpunkte der Blutentnahmen im OGTT	30
Abbildung 2-5: Themenschwerpunkte des Ernährungskurses.....	35
Abbildung 3-1: Körpergewicht, <i>body mass index</i> (BMI) und <i>waist to hip ratio</i> (WHR) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2.	44
Abbildung 3-2: Blutdruck (RR) systolisch (syst) und diastolisch (diast) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2	45
Abbildung 3-3: Veränderungen des subjektiven Befindens	48

Abbildung 3-4: Triglyceride (TG) und Gesamt-Cholesterin (CHOL) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2	51
Abbildung 3-5: HDL-Cholesterin (A), LDL-Cholesterin (B) und HDL/LDL-Quotient (C) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	53
Abbildung 3-6: Apolipoprotein A1 (APA1) und Lipoprotein a (LPa) bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2	54
Abbildung 3-7: Adiponectin (Adip) und Leptin bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2..	56
Abbildung 3-8: Oraler-Glukose-Toleranz-Test	59
Abbildung 3-9: <i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i> , HOMA-IR, <i>homeostasis model assessment of insulin sensitivity</i> , HOMA-IS und <i>homeostasis model assessment of beta-cell-function</i> , HOMA-βZ bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	60
Abbildung 3-10: <i>Index-of-whole-body-insulin-sensitivity</i> , ISI-M und <i>hepatic-insulin-sensitivity-index</i> , ISI-H bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	62
Abbildung 3-11: <i>Quantitative insulin sensitivity check index</i> , QUICKI und Bennett-Index bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	63
Abbildung 3-12: AUC(h) Blutzucker (BZ), <i>glucose areas under the curve per hour</i> in mg/dl, AUC(h) Insulin (Ins), <i>insulin areas under the curve per hour</i> in μU/m und AUC(h) C-Peptid (C-Pep), <i>c-peptid areas under the curve per hour</i> in ng/ml bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0, T1 und T2	64
Abbildung 3-13: Fettmasse (FM), Magermasse (MM), Aktivzellmasse (AZM) und Zellanteil (ZA) in Prozent bei Frauen (w), Männern (m) und beiden Geschlechtern zusammen (w+m) an den Zeitpunkten T0 und T1	67

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Definitionen des Metabolischen Syndroms	2
Tabelle 2-1: Einschlusskriterien	26
Tabelle 2-2: Blutwerte und deren Messungszeitpunkte	32
Tabelle 2-3: Schwerpunkte der Trainingseinheiten im Gruppentraining.....	34
Tabelle 2-4: Parameter der Insulinresistenz und der Insulinsensitivität und ihre Berechnungen	39
Tabelle 3-1: Gewichtskriterien der Probanden zu Studienbeginn (T0).....	41
Tabelle 3-2: Alter, Körpergröße, Gewicht, <i>body mass index</i> (BMI), <i>waist to hip ratio</i> (WHR) und arterieller Blutdruck (RR) Mittelwert \pm SD bei Frauen, Männern und Gesamt zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	42
Tabelle 3-3: Prozentualer Gewichtsverlust der Probanden von T0 zu T1, T0 zu T2 und T1 zu T2	43
Tabelle 3-4: Anteil der Erkrankungen der Probanden absolut und prozentual gesehen.....	46
Tabelle 3-5: Zusammenfassende Darstellung der Auswertung der Fragebögen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.	50
Tabelle 3-6: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M\pm SD$), Median und Variationsbereich (<i>Range</i>) von Triglyceriden, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein A1 und Lipoprotein (a) in mg/dl von Frauen und Männern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2	55
Tabelle 3-7: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M\pm SD$), Median und Variationsbereich (<i>Range</i>) von Adiponectin und Leptin von Frauen, Männern und beiden Geschlechtern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.	57
Tabelle 3-8: Mittelwert \pm Standardabweichung ($M\pm SD$), Median und Variationsbereich (<i>Range</i>) von Parameter der Insulinresistenz und Insulinsensitivität von Frauen und Männern zusammen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.....	65
Tabelle 3-9: Anzahl der Probanden in Bezug auf die Anzahl der Kriterien eines Metabolisches Syndroms nach der Definition der <i>International Diabetes Federation</i> (IDF) [17], zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2.	68

8. Anhang

8.1. Anamnesebogen T0

Anamnesebogen für innerbetriebliche Gesundheitsförderung – T0

Probanden-Nr.: _____

Termin OGTT: _____

Termin LD: _____

I. Eigene Angaben:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Anschrift: _____

Telefonnummer: _____ / _____

Tätigkeit: _____

II. Anthropometrie:

Größe: _____ m Gewicht: _____ kg BMI _____ kg / m²

Hüftumfang (Trochanter major): _____ cm Bauchumfang (Bauchnabel): _____ cm WHR: _____

III. Eigenanamnese

Leiden oder litten Sie an folgenden Erkrankungen? (Zutreffendes bitte ankreuzen bzw. ergänzen)

- | | JA | NEIN |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ● Erkrankung der Augen (z.B. Kurzsichtigkeit, Weitsichtigkeit): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Ohren (z.B. Schwerhörigkeit, Tinnitus): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Schilddrüse (z.B. Überfunktion, Unterfunktion): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| des Herz-/Kreislaufsystems (z.B. Herzinfarkte, Schlaganfall, Bluthochdruck): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| wenn JA seit wann Bluthochdruck / wann Infarkte: _____ | | |
| der Atemwege (z.B. Tuberkulose, Asthma): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse (z.B. Virushepatitis): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Niere, Blase (z.B. Koliken): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Wirbelsäule (z.B. Bandscheibenleiden): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| der Gelenke (Arthrose, Rheuma): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| des Nervensystems (z.B. Schwindelanfälle, Migräne, Epilepsie): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| des Stoffwechsel (z.B. Zuckerkrankheit, Fettstoffwechselstörung): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| wenn JA seit wann? Insulinpflichtig? _____ | | |
| Der Haut (z.B. Schuppenflechte, Ekzeme, Neurodermitis): _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Heuschnupfen, Allergien – wenn JA welche: _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

T0 - 1

- Sonstige chronische Krankheiten oder Gesundheitsstörungen: _____
- Stationäre Krankenhausaufenthalte (z.B. Operation, Unfälle) – wenn JA Art der OP und wann

IV. Jetziger Gesundheitszustand

Wie fühlen Sie sich zur Zeit?

- sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie schätzen Sie Ihre momentane Leistungsfähigkeit ein?

- sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie hoch schätzen Sie Ihren momentanen Stress ein?

- nicht hoch 1
 2
 3
 4
 5
 sehr hoch 6

JA NEIN

Befinden Sie sich zurzeit in ärztlicher Behandlung?

Wenn JA weswegen? _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Wenn JA welche? _____

Rauchen Sie?

Wenn JA wie viele Zigaretten pro Tag, seit wann: _____

Trinken Sie Alkohol?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) _____

Treiben Sie regelmäßig Sport?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) und welchen: _____

V. Familienanamnese

Erkrankungen in der Familie, d.h. Eltern, Geschwister, Kinder, z.B. Bluthochdruck, Asthma, Allergien,
 Tuberkulose, Zuckerkrankheit, Krebserkrankung, Übergewicht: _____

Mit der Verwendung meiner Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie bin ich einverstanden.
 Alle Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Weitergabe meiner personenbezogenen Daten bedarf meiner schriftlichen Genehmigung.

Würzburg, _____

Unterschrift: _____

8.2. Anamnesebogen T1

Anamnesebogen für innerbetriebliche Gesundheitsförderung – T1

Termin OGTT: _____

Termin LD: _____

I. Eigene Angaben:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Probanden- Nr.: _____

II. Anthropometrie:

Größe: _____ m Gewicht: _____ kg BMI _____ kg / m² RR: _____

Bauchumfang (Bauchnabel): _____ cm Hüftumfang (Trochanter major): _____ cm WHR: _____

III. Eigenanamnese

Welche Erfolge des Bewegungs- und Ernährungstrainings haben Sie subjektiv an sich bemerkt?

Was hat Ihnen an diesem Trainingsprogramm gefallen?

Was hat Ihnen an diesem Trainingsprogramm nicht gefallen?

Hatten bzw. haben Sie Schwierigkeiten bei der Ausführung und Umsetzung des Trainings?

T1 - 1

Womit sind Sie noch unzufrieden?

Welche weiteren Ziele haben Sie sich gesetzt?

IV. Jetziger Gesundheitszustand

Wie fühlen Sie sich zur Zeit?

- Sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie schätzen Sie Ihre momentane Leistungsfähigkeit ein?

- Sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie hoch schätzen Sie Ihren momentanen Stress ein?

- Nicht hoch 1
 2
 3
 4
 5
 sehr hoch 6

JA NEIN

Befinden Sie sich zurzeit in ärztlicher Behandlung?

Wenn JA weswegen? _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Wenn JA welche? _____

Rauchen Sie?

Wenn JA wie viele Zigaretten pro Tag, seit wann: _____

Trinken Sie Alkohol?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) _____

Treiben Sie regelmäßig Sport?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) und welchen: _____

Mit der Verwendung meiner Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie bin ich einverstanden.
 Alle Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Weitergabe meiner personenbezogenen Daten bedarf meiner schriftlichen Genehmigung.

Würzburg, _____

Unterschrift: _____

8.3. Anamnesebogen T2

Anamnesebogen für innerbetriebliche Gesundheitsförderung – T2

Termin OGTT: _____

Termin LD: _____

I. Eigene Angaben:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Probanden- Nr.: _____

II. Anthropometrie:

Größe: _____ m Gewicht: _____ kg BMI _____ kg / m² RR: _____

Bauchumfang (Bauchnabel): _____ cm Hüftumfang (Trochanter major): _____ cm WHR: _____

III. Eigenanamnese

Welche Erfolge haben Sie in den letzten 6 Monaten subjektiv an sich bemerkt?

Was konnten Sie von dem im Trainingsprogramm Erlernten in Ihren Alltag umsetzen?

Was konnten Sie von dem Erlernten nicht in Ihren Alltag integrieren?

Wie hat sich ihr Leben seit der Teilnahme an dieser Studie verändert?

Sind Sie mit Ihren Erfolgen insgesamt zufrieden oder hatten Sie sich größere Erfolge erhofft?

T2 - 1

Welche weiteren Ziele haben Sie sich gesetzt?

IV. Jetziger Gesundheitszustand

Wie fühlen Sie sich zur Zeit?

- Sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie schätzen Sie Ihre momentane Leistungsfähigkeit ein?

- Sehr gut 1
 2
 3
 4
 5
 sehr schlecht 6

Wie hoch schätzen Sie Ihren momentanen Stress ein?

- Nicht hoch 1
 2
 3
 4
 5
 sehr hoch 6

JA NEIN

Befinden Sie sich zurzeit in ärztlicher Behandlung?

Wenn JA weswegen? _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Wenn JA welche? _____

Rauchen Sie?

Wenn JA wie viele Zigaretten pro Tag, seit wann: _____

Trinken Sie Alkohol?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) _____

Treiben Sie regelmäßig Sport?

Wenn JA wie viel (täglich, wöchentlich, monatlich) und welchen: _____

Mit der Verwendung meiner Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie bin ich einverstanden.
 Alle Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Weitergabe meiner personenbezogenen Daten bedarf meiner schriftlichen Genehmigung.

Würzburg, _____

Unterschrift: _____

Dank

Die wesentliche Voraussetzung dieser Arbeit war die Bereitschaft der 24 Probandinnen und Probanden, bei dieser Studie mitzuwirken. Diese Doktorarbeit wäre ohne die Förderung durch die Würzburger Verkehrsvertriebe (WVV) und der gesetzlichen Krankenkasse AOK nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. J. Seufert und Prof. Dr. F. Schardt, die durch das Zusammenfügen einzelner Schwerpunkte ihrer jeweiligen medizinischen Fachrichtungen ein sehr interessantes und gesundheitspolitisch aktuelles Thema formuliert haben. Ich bedanke mich besonders bei Prof. Dr. J. Seufert, der trotz Universitätswechsel weiterhin die Doktorarbeit betreute und mir wertvolle Hinweise für die experimentelle Durchführung der Arbeit und deren Abfassung gab. Prof. M. Scheurlen danke ich für seine zusätzliche Betreuung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Katharina Laubner, die meine Arbeit mit wertvollen Tipps anregte und deren konstruktive Hilfe zur Vervollständigung meiner Arbeit beitrug; zudem wusste sie stets meine zu ausführlichen Erstfassungen zu kürzen. Vielen Dank auch für die Vorstellung der Studie als Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Leipzig im Mai 2009.

Dr. rer. nat. Günter Päth danke ich sehr für die stets ausführlichen und sehr hilfreichen Erklärungen und Anregungen zur statistischen Auswertung meiner Studienergebnisse. Ohne ihn hätte mich mein Ergebnisteil sehr viel mehr Zeit (und Nerven) gekostet.

Der Arbeitsmedizinischen Untersuchungsstelle der Universität Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. F. Schardt danke ich für Bereitstellung der Testutensilien und der Untersuchungsräume. Besonders erwähnt sei hierbei auch Stefan Bedel, der mitverantwortlich war für die im Vorfeld nötigen Besprechungen sowie für die Rekrutierung der Probanden und die Hilfe bei der Organisation der Terminvergabe.

Allen Mitarbeitern des Instituts Predia unter Leitung von Thomas Frobel danke ich für die Betreuung der Probandinnen und Probanden. Vor allem bei Silvia Stephan, Yvonne Müller und Martin Guggenberger möchte ich mich für die

Leitung und Durchführung der Ernährungs- und Bewegungseinheiten bedanken.

Prof. Dr. Bruno Allolio möchte ich für die Bereitstellung der Materialien und die Möglichkeit zur Durchführung der Laboruntersuchungen im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg danken. Die Mitarbeiterinnen des Hormonlabors fanden immer Zeit, zusätzlich zum Routinelabor meine gewonnenen Blutproben auszuwerten. Insbesondere bedanke ich mich bei Jutta Dünninger für die Durchführung der zeitaufwendigen Hormonbestimmungstests.

Frau Rügamer danke ich für die Organisation der Bestimmung der restlichen Laborparameter im Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meine Freunde, die mich während der gesamten Zeit unterstützten und mir immer Rückhalt gaben.