

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke



**Adiponectin und sein Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes – systematischer
Literaturreview und Querschnittsuntersuchung einer Studienkohorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sarah Moschko

aus

München

Jahr

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Lechner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Caroline Jung-Sievers
Prof. Dr. med. Susanna Hofmann
apl. Prof. Dr. med. Christine Meisinger

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Christina Gar

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	5
1.1. <i>Typ-2-Diabetes und seine Vorstufen.....</i>	6
1.1.1. Diabetes.....	6
1.1.2. Prädiabetes.....	7
1.1.3. Gestationsdiabetes	8
1.2. <i>Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes</i>	9
1.2.1. Die Entwicklung von Insulinresistenz	9
1.2.2. Die fünf Stadien der β -Zell-Dysfunktion.....	9
1.2.3. Vergleich von IFG und IGT.....	10
1.2.4. Bestimmung der Insulinresistenz.....	11
1.3. <i>Adiponectin, ein wichtiges Adipokin</i>	15
1.3.1. Struktur und Herkunft von Adiponectin	15
1.3.2. Wirkung von Adiponectin	15
2. Zielsetzung	17
3. Systematischer Literaturreview (SLR).....	19
3.1. <i>Fragestellung.....</i>	20
3.2. <i>Methoden</i>	21
3.2.1. Suchstrategie	21
3.2.2. Einschlusskriterien	22
3.2.3. Ausschlusskriterien	22
3.2.4. Daten-Extraktion	23
3.2.5. Statistische Analysen	24
3.3. <i>Ergebnisse</i>	25
3.3.1. Longitudinaler Zusammenhang von Adiponectinspiegel und inzidentem Typ-2-Diabetes	39
3.3.2. Transversaler Zusammenhang von Adiponectinspiegel und prävalentem Prädiabetes	46
3.3.3. Transversaler Zusammenhang von Adiponectinspiegel und Nüchtern glukose.....	50
3.3.4. Transversaler Zusammenhang von Adiponectinspiegel und Insulinsensitivität.....	50

4. Eigene Auswertungen aus der PPSDiab-Studie	56
4.1. <i>Fragestellung</i>	57
4.2. <i>Methoden</i>	58
4.2.1. Studienaufbau.....	58
4.2.2. Untersuchungen an der Probandin.....	60
4.2.3. Kategorien und Berechnungen.....	63
4.2.4. Statistische Methoden.....	64
4.3. <i>Ergebnisse</i>	65
4.3.1. Auswertung ohne BMI-Stratifizierung	66
4.3.2. Auswertung nach BMI-Stratifizierung der Subgruppen in schlank vs. übergewichtig/adipös.....	71
5. Diskussion.....	76
5.1. <i>Diskussion des systematischen Reviews</i>	77
5.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse des Reviews	77
5.1.2. Bewertung der Datenbasis	80
5.1.3. Qualität des eigenen Reviews	80
5.1.4. Interpretation.....	80
5.2. <i>Diskussion der eigenen Daten aus der PPSDiab-Studie</i>	83
5.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	83
5.2.2. Stärken und Schwächen von PPSDiab	83
5.3. <i>Synthese</i>	85
6. Zusammenfassung	86
7. Literaturverzeichnis	89
8. Danksagung	99
9. Lebenslauf.....	100
10. Anhang	101
10.1. <i>Abbildungsverzeichnis</i>	101
10.2. <i>Tabellenverzeichnis</i>	102
10.3. <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	103
10.4. <i>Check-Listen</i>	108
10.4.1. PRISMA-Checkliste für SLR.....	108
10.4.2. AMSTAR für das eigene SLR.....	110

1. EINLEITUNG

1.1. TYP-2-DIABETES UND SEINE VORSTUFEN

1.1.1. DIABETES

Unter der Diagnose Diabetes mellitus werden eine Reihe von Erkrankungen mit dem gemeinsamen Symptom der Hyperglykämie zusammengefasst. Ursächlich sind entweder Störungen der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder beider Komponenten (1). Rund 90% der Fälle entfallen dabei auf den Typ-2-Diabetes (T2D) (2). Hier steht vor allem die Insulinresistenz im Vordergrund (2). Unterschiedliche Grade der Insulinsekretionsstörung kommen hinzu. Diagnostiziert wird ein Diabetes mellitus mittels Nüchternblutzucker, oralem Glukosetoleranztest (oGTT) oder glykiertem Hämoglobin (HbA_{1c}). TABELLE 1.1 zeigt die Diagnosekriterien für Diabetes und Prädiabetes der Weltgesundheitsorganisation (3) und der American Diabetes Association (2). Diese unterscheiden sich lediglich im Grenzwert für das Stadium der erhöhten Nüchternglukose (IFG).

TABELLE 1.1 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIABETES MELLITUS NACH WHO UND ADA, INTERNATIONALE KONSENSUSKRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSESTELLUNG EINES GESTATIONS-DIABETES (GDM)

	<u>WHO & ADA</u>	<u>WHO</u>	<u>ADA</u>	<u>IADPSG</u>
	Diabetes	IFG IGT	Prädiabetes	GDM
HbA_{1c}	≥ 6,5 %		5,7 – 6,4 %	
Nüchtern-BZ	≥ 7,0 mmol/l ≥ 126 mg/dl	6,1 – 6,9 mmol/l 110 – 125 mg/dl	5,6 – 6,9 mmol/l 100 – 125 mg/dl	≥ 5,1 mmol/l ≥ 92 mg/dl
75g oGTT (1h)				<u>1h</u> : ≥10,1 mmol/l ≥ 180 mg/dl
(2h)	≥ 11,1 mmol/l ≥ 200 mg/dl		7,8 – 11,0 mmol/l 140 – 199 mg/dl	<u>2h</u> : ≥ 8,5 mmol/l ≥ 153 mg/dl
Gelegenheits-BZ	≥ 11,1 mmol/l ≥ 200 mg/dl + klass. Symp.			≥ 11,1 mmol/l ≥ 200 mg/dl + klass. Symp.

ADA = American Diabetes Association; BZ = Blutzucker; GDM = Gestationsdiabetes; HbA_{1c} = glykiertes Hämoglobin; IADPSG = International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (dt.: Studiengruppen der internationalen Gesellschaft für Diabetes und Schwangerschaft); IFG = impaired fasting glucose (dt.: gestörte Nüchternglukose); IGT = impaired glucose tolerance (dt.: gestörte Glukosetoleranz); klass. Symp. = klassische Symptome; oGTT = oraler Glukosetoleranztest; WHO = World Health Organization (dt.: Weltgesundheitsorganisation)

Längst ist Diabetes zu einer weltweiten Epidemie geworden und hat 2015 laut Weltgesundheitsorganisation Platz 6 der zehn häufigsten Todesursachen weltweit erreicht (4). Weltweit sind knapp 400 Millionen Menschen daran erkrankt und kosten

die Gesellschaft jährlich rund 1,3 Billionen Dollar an Gesundheitskosten; etwa 65 % davon entfallen auf direkte Gesundheitskosten (5). T2D macht sowohl bei den Fallzahlen als auch bei den direkten und indirekten Gesundheitskosten den überwiegenden Anteil aus (6).

In Anbetracht der sozioökonomischen Bedeutung des T2D sind das Verständnis der Pathophysiologie, eine wirksame Prävention, frühzeitige Diagnosestellung und effiziente Therapien wichtiger denn je. Daher ist die Untersuchung von Vorstufen des T2D von besonderer Bedeutung, um bereits früh in der Krankheitsentstehung gegensteuern zu können.

1.1.2. PRÄDIABETES

Jährlich entwickeln 5 – 10 % der Personen mit erhöhten Blutzuckerwerten im Sinne eines Prädiabetes (siehe TABELLE 1.1) einen manifesten Diabetes (7). Dabei unterscheidet man zwischen den Prädiabetesstadien „impaired fasting glucose“ (IFG) mit einer jährlichen Konversionsrate von 4 – 6 %, „impaired glucose tolerance“ (IGT) mit einer Konversionsrate von 6 – 9 % und kombinierter IFG plus IGT mit der höchsten Konversionsrate zu T2D von 15 – 19 % (7). Diese Stadien sind jedoch reversibel, d.h. eine Konversion zurück zur Normoglykämie ist möglich (8). Auch einige kontrollierte Studien konnten zeigen, dass das Diabetes-Risiko in Prädiabetikern¹ durch Lebensstil- oder medikamentöse Interventionen deutlich gesenkt werden kann (7). Allgemein wird deshalb bei Prädiabetes- oder T2D-Diagnose eine Lebensstiländerung empfohlen. Ziel ist hierbei, durch eine ausgewogene Ernährung das Gewicht zu normalisieren und wöchentlich mindestens 150 min moderat körperlich aktiv zu sein. Zusätzlich wird bei Prädiabetikern mit einem Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m², einem Alter < 60 Jahren und Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes eine Metformin-Therapie erwogen.

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1.1.3. GESTATIONSDIABETES

Unter Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes (GDM) versteht man erhöhte Blutzuckerwerte während einer Schwangerschaft bei nicht vorbestehendem Diabetes. Meist tritt das Problem im zweiten und dritten Trimenon auf. In diesen Schwangerschaftsphasen kommt es physiologisch zu einer ausgeprägten Insulinresistenz. Kann diese nicht durch eine Erhöhung der Insulinsekretion kompensiert werden, kommt es zum GDM. Die Diagnosestellung erfolgt mittels oGTT (Grenzwerte siehe TABELLE 1.1) (9). Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft betrug die Prävalenz in Deutschland 2010 3,7 % aller Schwangerschaften (10). Auch hier steht als Therapie die Lebensstiländerung an erster Stelle und reicht bei vielen Frauen bereits aus, um die Blutzuckerwerte zu senken. Ist eine medikamentöse Therapie nötig, wird Insulin eingesetzt (11). Postpartum wird nach sechs bis 12 Wochen ein weiterer oGTT empfohlen, um auszuschließen, dass es sich um eine fortbestehende Stoffwechselstörung handelt. Bei ca. 16 % der Frauen zeigt sich bereits 13 Wochen postpartum ein Prädiabetes oder Diabetes (12). Da das Risiko im späteren Leben an T2D zu erkranken für Frauen nach GDM circa siebenmal höher ist als nach normoglykämischer Schwangerschaft, werden alle ein bis drei Jahre Kontrolluntersuchungen empfohlen (11).

1.2. PATHOPHYSIOLOGIE DES TYP-2-DIABETES

1.2.1. DIE ENTWICKLUNG VON INSULINRESISTENZ

Bei der Entstehung des T2D wird klassisch von einem Missverhältnis von Energiezufuhr und -verbrauch ausgegangen (13). Dieser Energieüberschuss zeigt sich häufig in hohen Spiegeln von freien Fettsäuren (FFS) im Plasma (14). Diese entstehen entweder durch die übermäßige orale Aufnahme von Fett, sodass nicht alle FFS aus den Chylomikronen direkt in die Zielzellen aufgenommen werden können, oder von Kohlenhydraten, die dann via de novo Lipogenese in FFS umgewandelt werden. Der genaue Pathomechanismus, der von erhöhten FFS zu erhöhter Insulinresistenz führt ist noch unklar. Die verschiedenen Arten von FFS beeinflussen Inflamationsprozesse, den Aufbau zellulärer Membranen, endokrine Signalwege und steigern die Lipolyse und Lipogenese im Fettgewebe. All diese Veränderungen tragen möglicherweise zur Entwicklung einer Insulinresistenz bei (15). Gleichzeitig reagiert der Körper auf den dauerhaften Energieüberschuss mit erhöhten Insulinspiegeln, um die Blutglukose im normalen Bereich zu halten. Die Insulinrezeptoren reagieren auf diese Dauerstimulation mit einer Gegenregulation, welche wiederum die Insulinresistenz verstärkt.

1.2.2. DIE FÜNF STADIEN DER B-ZELL-DYSFUNKTION

Liegt eine Insulinresistenz vor, spricht man von Stadium 1 nach Weir in der Entwicklung der β -Zell-Dysfunktion (16). Die Resistenz zeigt sich in erhöhten Insulinspiegeln, die dazu dienen, die Blutglukose (nüchtern und postprandial) dennoch stabil zu halten. Die vermehrte Produktion von Insulin wird durch eine Hypersekretion, evtl. auch durch eine Hyperplasie der β -Zellen des Pankreas ermöglicht. In Stadium 2 können die β -Zellen nicht mehr ausreichend Insulin produzieren, um die Insulinresistenz auszugleichen. Die Glukosespiegel steigen leicht und die akute Insulinantwort sinkt. Während Stadium 3 gelingt den β -Zellen keine Kompensation mehr. Folglich steigt die Blutglukose rapide an. Man spricht von einem Prädiabetes. Ab Stadium 4 liegt ein manifester T2D vor. Es gehen β -Zellen zugrunde und die Insulinspiegel sinken. Die Blutglukose steigt weiter an.

1.2.3. VERGLEICH VON IFG UND IGT

Den beiden Formen des Prädiabetes liegen wahrscheinlich verschiedene Pathomechanismen zu Grunde, die von Faerch et al. ausführlich herausgearbeitet wurden (17): Demnach liegt im Rahmen der IFG eine hepatische Insulinresistenz vor, auch zentrale Insulinresistenz genannt. Die Ausschüttung von Insulin bewirkt somit keine hinreichende Hemmung der Glukoneogenese mehr. Es kommt zu einer inadäquaten Erhöhung der endogenen Glukoseproduktion. Diese zentrale Insulinresistenz und die damit verbundene gestörte Nüchternglukose (IFG) wird durch viele Genvarianten, deren Assoziation mit T2D bekannt ist, beeinflusst. Gleichzeitig konnte kein Einfluss dieser Genvarianten auf die 2h-Glukose im oGTT (IGT) gezeigt werden.

Bei einer IGT liegt vorwiegend eine periphere Insulinresistenz vor (17). Das heißt, die Skelettmuskulatur kann nach einer Mahlzeit nicht mehr adäquat Glukose aufnehmen. Beim Gesunden werden zwei Drittel der oral aufgenommenen Glukose unmittelbar in die Skelettmuskulatur verteilt. Auf die Nüchternglukose (und damit IFG) hat dies keinen Einfluss, da nüchtern ca. 50 % der Glukose im Gehirn verbraucht wird (insulinunabhängig) und die Versorgung der Muskeln v.a. durch Fettsäureoxidation gewährleistet wird. Körperliche Inaktivität wirkt sich hauptsächlich auf die periphere Insulinresistenz aus und ist daher stärker mit IGT assoziiert. Auch bei der Ernährung gibt es Hinweise, dass sie sich über die Modifikation der membranösen Phospholipide stärker auf die periphere Insulinresistenz auswirkt.

TABELLE 1.2 VERGLEICH VON IFG UND IGT

	IFG	IGT
periphere Insulinsensitivität	normal	reduziert
hepatische Insulinsensitivität	reduziert	normal
hepatische Glukoseproduktion	erhöht	normal
β-Zell-Dysfunktion	vorhanden, aber stabil	progressiv
β-Zell-Masse	chronisch erniedrigt	progressiv schwindend
Glukagonsekretion	erhöht	erhöht
Sekretion von	GLP-1 erhöht	GIP erniedrigt

GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1 = Glucagon-like peptide 1; IFG = impaired fasting glucose (dt.: gestörte Nüchternglukose); IGT = impaired glucose tolerance (dt.: gestörte Glukosetoleranz).

1.2.4. BESTIMMUNG DER INSULINRESISTENZ

Wie oben beschrieben, hat die Insulinresistenz eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des Diabetes. Sie wird klassischerweise definiert als verringerte insulinvermittelte Glukoseaufnahme in insulinresistente Gewebe und als gesteigerte hepatische Glukoseproduktion (18). Wegen ihrer wichtigen Rolle im Diabetes wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität zu bestimmen. Antuna-Puente und Kollegen haben diese umfassend zusammengetragen (19). Über die dort aufgeführten Methoden wird hier eine kurze Übersicht gegeben. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse selbst innerhalb der selben Methoden nicht vergleichbar sind, wenn verschiedene Insulin-Assays zur Bestimmung verwendet wurden. Auch sind in Serumproben die Insulinlevel höher als in Plasmaproben, was sich auf die Indices zur Insulinsensitivität auswirkt und die Vergleichbarkeit zwischen Studien mit Plasma- und solchen mit Serumproben einschränkt (19).

1.2.4.1. HYPERINSULINÄMER-EUGLYKÄMER CLAMP (HIEG CLAMP)

Der hyperinsulinäme-euglykäm Clamping nach DeFronzo (20) (HIEG Clamping) gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität. Es wird eine kontinuierliche intravenöse Insulininfusion gegeben, um einen künstlichen, hyperinsulinämen Zustand zu erzeugen. Zusätzlich wird eine variable Menge an Glukose infundiert, um einen euglykäm Zustand zu erreichen (Zielwerte 80 – 90 mg/dl). Diese Menge wird auch als glucose infusion rate (GIR, mg/kg/min) bezeichnet und entspricht nach Gewichtsadaptation der glucose disposal rate (M, mg/kg/min). Dieser Wert hängt vorwiegend von der peripheren, also muskulären Insulinempfindlichkeit ab, da die hepatische Glukoseproduktion durch die Insulinspiegel während des HIEG Clamplings beinahe vollständig supprimiert wird (21). Der M-Wert zeigt deshalb auch einen Zusammenhang mit dem Trainingszustand eines Menschen und wird daher gelegentlich als M' auf die fettfreie Masse (FFM) oder die lean body mass (LBM) normiert (19). Die Relevanz dieser Normierung ist jedoch umstritten. Um die Insulinsensitivität noch besser abzubilden, kann man die glucose disposal rate pro Plasmainsulineinheit (M/I) errechnen. Vor allem aufgrund des zeitlichen Aufwandes ist dieser Test nur schlecht für große Kohorten geeignet (19).

1.2.4.2. HYPERGLYKÄMER CLAMP (HG CLAMP)

Es gibt auch einen hyperglykämischen Clamp, bei dem nur Glukose infundiert wird, um zügig eine Hyperglykämie (bei ca. 200 mg/dl) zu erreichen und anschließend zu erhalten (19). Dies entspricht ebenfalls einem steady state. Dieses Verfahren erlaubt eine Bewertung der frühen und späten Phase der Insulinsekretion. Die Berechnung von M/I ist möglich, allerdings ist der Test weniger präzise als der HIEG Clamp.

1.2.4.3. INSULIN-SUPPRESSIONS-TEST (IST)

Ein weiteres, selten verwendetes Verfahren, um die Insulinsensitivität zu bestimmen, ist der Insulin-Suppressions-Test (IST) (22). Nach einem Übernachts-Fasten wird Somatostatin (250 µg/h i.v.) verabreicht, um die endogene Insulinsekretion zu unterdrücken. Während der zweieinhalbstündigen konstanten Infusion von Glukose (6 mg/kg KG/min) und Insulin (50 mU/min), wird alle 30 min Blut abgenommen. Im Anschluss folgt eine halbe Stunde in der alle 10 min eine Blutprobe gewonnen wird. Die steady state plasma glucose-Konzentration (SSPG) in den letzten 30 min der Infusion kann als Schätzer der Insulinsensitivität verwendet werden. Je höher die SSPG, desto höher ist die Insulinresistenz. Auch dieser Test ist zu aufwendig für große Kohorten. Zusätzlich besteht das Risiko der Hypoglykämie in insulinresistenten Probanden. Unter Umständen (zum Beispiel bei Typ-2-Diabetikern) führt der Test zu Glukosurie und unterschätzt dadurch die tatsächliche Insulinresistenz.

1.2.4.4. MINIMAL MODEL ANALYSE DES IVGTT

Das Minimal Model ermöglicht die Berechnung von zwei Indices aus der Kinetik des steigenden Insulin- und sinkenden Glukosespiegels im Rahmen des intravenösen Glukosetoleranztests (ivGTT) (23). Der Insulinsensitivitätsindex ($S_{I\text{MM}}$) beschreibt den Zusammenhang des Insulinspiegels mit seinem glukosesenkenden Effekt:

$$S_{I\text{MM}} = \frac{\text{fraktionelle Clearance des interstitiellen Insulins } p_3}{\text{fraktionelle Zunahme des interstitiellen Insulins } p_2}$$

$$\text{absolute Zunahme des interstitiellen Insulins } \frac{dX}{dt} = p_2 \times \text{Plasma-insulin } I(t) - p_3 \times \text{interstitielles Insulin } X(t)$$

$$\text{Glukosewiederherstellungsrate } \frac{dG}{dt} = - \left\{ \text{Glukose-effektivität } S_G + \text{interstitielles Insulin } X(t) \right\} \times \text{Plasma-glukose } G$$

Dadurch gibt er Auskunft über die periphere und hepatische Insulinsensitivität. Der glucose effectiveness index ($S_{G\text{MM}}$) beschreibt den Effekt von Glukose auf seinen eigenen Plasmaspiegel unabhängig von Insulin. Die Variable $X(t)$ beschreibt genau genommen den Effekt des Insulins auf das interstitielle Kompartiment, ist aber proportional zum interstitiellen Insulin, sodass hier $X(t)$ als interstitielles Insulin bezeichnet wird.

Es ergeben sich außerdem zwei Indices der Insulinsekretion (frühe und späte Phase).

1.2.4.5. INDICES DES OGTT

Unter den Indices, die sich aus dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) berechnen lassen, ist der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo (ISI) (24) der wichtigste. Dabei werden Nüchternglukose und -insulin miteinander verrechnet und dadurch die hepatische Insulinsensitivität bestimmt:

$$ISI = \frac{10\,000}{\sqrt{(\text{Glc}_{\text{nü}} \times \text{Ins}_{\text{nü}}) \times (\text{Glc}_{\text{oGTT}} \times \text{Ins}_{\text{oGTT}})}}$$

mit $\text{Glc}_{\text{nü}}$ = Nüchternglukose, $\text{Ins}_{\text{nü}}$ = Nüchterninsulin, Glc_{oGTT} = Durchschnittsglukose während oGTT, Ins_{oGTT} = Durchschnittsinsulin während oGTT.

Aus den durchschnittlichen oGTT-Werten wird die periphere Skelettmuskulatur-Insulinsensitivität bestimmt. Der Index bildet dann beide Komponenten ab und wird aufgrund seiner Einfachheit häufig für große Kohorten verwendet.

1.2.4.6. INDICES VON NÜCHTERNWERTEN

Da man davon ausgeht, dass im Fasten ein Gleichgewicht besteht, lässt sich auch aus Nüchternwerten näherungsweise die Insulinsensitivität bestimmen. Der Glukosespiegel wird durch den Insulineffekt auf die hepatische Glukoseproduktion eng im Normalbereich reguliert. Daher ist der Insulinspiegel abhängig von der Insulinsensitivität – vor allem der Insulinsensitivität der Leber. Diese lässt sich aus Nüchterninsulin und -glukose mittels einer einfachen Formel bestimmen und als homeostasis model assessment HOMA(-IR) ausdrücken (25):

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Nüchternglukose (mmol/L)} \times \text{Nüchterninsulin (}\mu\text{U/mL)}}{22.5}$$

Je höher der HOMA-IR-Wert, desto höher die Insulinresistenz. HOMA-IR hat eine gute Korrelation mit dem Goldstandard HIEG Clamp. Es gibt auch Abwandlungen, wie beispielsweise HOMA-%S. Hierbei handelt es sich um einen Kehrwert, der die Insulinsensitivität, statt der -resistenz ausdrückt und in Prozent einer Referenzpopulation angegeben wird (25). Häufig wird auch der inverse Logarithmus des HOMA-IR, genannt QUICKI verwendet. Er berechnet sich wie folgt:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{Nüchterninsulin (}\mu\text{U/mL)} + \log \text{Nüchternglukose (mg/dL)}}$$

1.3. ADIPONECTIN, EIN WICHTIGES ADIPOKIN

Seit der Entdeckung von Leptin in den 1990er Jahren wird nicht mehr nur die Speicherfunktion des Fettgewebes untersucht, sondern auch seine endokrine Funktion. Hormone, die vom Fettgewebe produziert werden (genannt Adipokine), wirken hauptsächlich auf den Energiestoffwechsel. Deshalb sind sie auch mit Blick auf den T2D besonders interessant. Neben Leptin ist Adiponectin das bekannteste Adipokin. Dieses ist Thema der vorliegenden Arbeit.

1.3.1. STRUKTUR UND HERKUNFT VON ADIPONECTIN

Adiponectin ist ein 30 kDa Plasma-Protein, das Mitte der 1990er Jahre unabhängig von vier verschiedenen Forschungsgruppen entdeckt wurde (26-29). Es erhöht die Insulin-Sensitivität, modifiziert den Glukosemetabolismus und wirkt antiinflammatorisch sowie antiatherogen.

Der Adiponectinspiegel im Blut ist in der Regel negativ assoziiert mit der Menge an Fettgewebe – anders als dies bei den meisten Adipokinen der Fall ist. Für diese negative Assoziation könnten hypertrophe Adipozyten verantwortlich sein. Sie sezernieren inflammatorische und angiogene Faktoren, die zu einer Hemmung der Adiponectin-Gen-Transkription führen (30). Es wird daraufhin weniger Adiponectin sezerniert und der Spiegel fällt. Einige Studien zeigen, dass der Adiponectinspiegel stärker negativ mit abdominellem Viszeralfett assoziiert ist, als mit Subkutanfett, totalem Fett oder BMI (31-33).

1.3.2. WIRKUNG VON ADIPONECTIN

Adiponectin supprimiert die hepatische Glukoneogenese und stimuliert die Fettsäureoxidation in der Leber (34), die Aufnahme von Fettsäuren und Glukose in den Skelettmuskel, sowie die Insulinsekretion (35). In einem Mausmodell für das metabolische Syndrom (metS) und Adipositas-assoziierten T2D (sog. KKA^y-Mäuse, die das Agouti-Protein überexprimieren) konnte gezeigt werden, dass eine Fettdiät zu erniedrigten Adiponectinspiegeln führt. Nach Infusionen mit rekombinantem Adiponectin verbesserten sich die Fettdiät-induzierte Insulinresistenz und Hypertriglyzeridämie (36).

Nach Bindung an seine beiden Rezeptoren AdipoR1 und AdipoR2, wirkt Adiponectin über den AMP-activated protein kinase (AMPK1) und peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) vermittelten Signalweg (37). Der erste Rezeptor, AdipoR1, kommt ubiquitär, vor allem aber im Skelettmuskel vor. AdipoR2 findet sich hauptsächlich in der Leber (38). Dadurch hat Adiponectin sowohl auf die periphere wie auch die zentrale Insulinsensitivität Einfluss.

Ein Knock-out von AdipoR1 oder AdipoR2 in Mäusen führt jeweils zu einer leichten Insulinresistenz, während AdipoR1/R2 double knock-out Mäuse durch die komplette Aufhebung der Adiponectin-Wirkung eine deutliche Insulinresistenz, erhöhte Triglyceride, Inflammation und oxidativen Stress entwickelt haben (39).

Der Zusammenhang von erniedrigtem Adiponectin und der Entwicklung von T2D beim Menschen konnte bereits durch Li et al. gezeigt werden (30). Pathophysiologisch vermuten die Autoren hier ebenfalls die Wirkung an AdipoR1 und -2 als ursächlich, wobei die genauen Signalkaskaden noch ungeklärt sind. Adiponectin scheint neben den beiden ursprünglich entdeckten Signalwegen über AMPK1 und PPAR α weitere komplexe Post-Rezeptor-Wirkungen, wie z.B. eine Ceramidase-Aktivität, zu entfalten (37). Umgekehrt ist eine kardiovaskulär protektive Wirkung von normalhohen Adiponectinspiegeln beim Menschen bereits nachgewiesen worden (40).

Insgesamt lässt sich die Wirkung des Adiponectin als antiinflammatorisch, antiatherogen und insulinsensitivierend zusammenfassen.

2. ZIELSETZUNG

ZIELSETZUNG

Adiponectin ist ein Fettgewebshormon, das vor allem antiinflammatorisch und insulin-sensitivierend wirkt. Im Gegensatz zu allen anderen Fettgewebshormonen ist sein Spiegel bei Adipositas erniedrigt. Der systematische Review von Li et al. aus dem Jahr 2009 zeigt, dass ein niedriger Adiponectinspiegel mit erhöhtem Risiko einhergeht, in Zukunft einen T2D zu entwickeln (30). Die vorliegende Arbeit besteht aus einem systematischen Review und einer Auswertung eigener Daten.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll zum einen überprüft werden, ob die Ergebnisse von Li et al. in gleichem Maße für neuere Studien gelten. Dafür wurde die Suchstrategie von Li et al. auf den Zeitraum vom 2009 bis 2016 angewendet. Da sich die Übersichtsarbeit von Li et al. ausschließlich auf inzidenten T2D beschränkt, soll in der vorliegenden Arbeit zum anderen der Zusammenhang von Adiponectinspiegel und frühem Stadium der Typ-2-Pathogenese untersucht werden. Dazu wurden in den systematischen Review Studien eingeschlossen, deren abhängige Variable entweder ein bestehender Prädiabetes oder die in der Einleitung beschriebenen Parameter der Insulinsensitivität sind.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden eigene Daten aus der Kohortenstudie PPSDiab ausgewertet, um in dieser homogenen Kohorte mit ausführlicher Phänotypisierung die Zusammenhänge von Adiponectin und umfangreichen Parametern zur Beurteilung des metabolischen Syndroms detaillierter zu untersuchen.

3. SYSTEMATISCHER LITERATURREVIEW (SLR)

3.1. FRAGESTELLUNG

In dem vorliegenden systematischen Literaturreview (SLR) wurde der Zusammenhang von Adiponectin und Insulinsensitivität in verschiedenen Stadien der humanen T2D-Pathogenese untersucht, unabhängig vom Grad der Adipositas.

FRAGESTELLUNGEN

Gibt es einen adipositasunabhängigen Zusammenhang zwischen dem Adiponectinspiegel und

- a) einer zukünftigen T2D-Erkrankung?
- b) einem bestehenden Prädiabetes?
- c) der aktuellen Nüchtern glukose?
- d) der aktuellen Insulinempfindlichkeit?

3.2. METHODEN

Der systematische Review wurde in Anlehnung an einen qualitativ hochwertigen Review von Li et al. aus dem Jahr 2009 durchgeführt (30). Die Arbeit von Li et al. beschäftigt sich ausschließlich mit dem longitudinalen Zusammenhang von Adiponectin-spiegel und zukünftigem T2D-Risiko. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die longitudinale Literatursuche bis November 2016 erweitert und um transversale Fragestellungen mit den Endpunkten Prädiabetes und Insulinempfindlichkeit ergänzt.

3.2.1. SUCHSTRATEGIE

Als Ausgangspunkt des Reviews wurde eine zeitlich unbeschränkte, systematische Suche bis einschließlich 23.11.2016 in der MEDLINE (Pubmed) Datenbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) durchgeführt. Es wurden keine weiteren Artikel anhand von Referenz-Listen einzelner Artikel eingeschlossen. Die Suchbegriffe sind in TABELLE 3.1 aufgeführt. Die Begriffe wurden in Anlehnung an einen vorhergehenden Systematischen Review von Li et al. (30) gewählt. Analog zu der Suchstrategie dieses Vorgänger-Reviews erfolgte eine Restriktion auf Publikationen in englischer Sprache. Die Durchführung des Reviews orientierte sich an den Empfehlungen von PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis, dt.: Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen) (41).

TABELLE 3.1 SUCHBEGRIFFE FÜR SYSTEMATISCHEN REVIEW

```
(adiponectin [MeSH Terms] OR adiponectin [All Fields])
AND (diabet* [title] OR
prediabet* [title] OR
((impaired [title] OR pathologic* [title]) AND glucose [title] AND
(fasting [title] OR tolerance [title])) OR
IFG [title] OR IGT [title] OR
(insulin [title] AND (resistan* [title] OR sensitiv* [title])))
AND English [Language]
AND Humans [MeSH Terms]
NOT (Genetic Techniques [MeSH Terms] OR Rodentia [MeSH Terms] OR
Diabetes Mellitus, Type 1 [MeSH Terms] OR Diabetes, Gestational
[MeSH Terms] OR neoplasms [MeSH Terms] OR Review [Publication
Type])
```

3.2.2. EINSCHLUSSKRITERIEN

Studientypen: Alle Studien, die bereits Li et al. (30) in ihren systematischen Review aufgenommen hatten, wurden in den longitudinalen Teil des systematischen Reviews eingeschlossen. Zusätzlich wurden populationsbasierte, prospektive Kohortenstudien vom 10.04.2009 bis 23.11.2016 eingeschlossen. In den transversalen Arm des vorliegenden systematischen Reviews wurden populationsbasierte Querschnitts-, Fall-Kontroll- und Fall-Kohorten-Studien eingeschlossen.

Studienteilnehmer: Es wurden populationsbasierte, observierende Studien mit Erwachsenen oder postpubertalen Jugendlichen (Angabe der Autoren, teils Thanner-Stadien, teils über Alter definiert) eingeschlossen.

Art der unabhängigen Variable: Als wesentliche unabhängige Variable war in allen Studien der Adiponectinspiegel im Plasma oder Serum bestimmt worden.

Art der abhängigen Variable: Der primäre Endpunkt im longitudinalen Review-Teil war die Diagnose eines T2D nach den Kriterien von WHO oder ADA (siehe TABELLE 1.1). Daher wurde mindestens einer der folgenden Parameter erhoben: glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}), Nüchternblutglukose, 2-Stunden-Blutglukose oder Gelegenheitsblutglukose.

Als abhängige Variable im transversalen Review-Teil wurde entweder die Diagnose eines Prädiabetes (TABELLE 1.1) verwendet oder, als metrische Variablen, der Plasmaglukosewert bzw. die Insulin-Sensitivität. Diese wurden mittels homeostasis model assessment (HOMA-IR) (25), Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI) (24) oder aus dem HIEG Clamp (20) bestimmt (TABELLE 1.2).

3.2.3. AUSSCHLUSSKRITERIEN

Auf jeder Entscheidungsebene des systematischen Reviews (Titel, Abstract, Volltext) wurden folgende Ausschlusskriterien in genannter Reihenfolge angewandt:

- 1) Falsche Publikationsart, z.B. Fallberichte, Kommentare, Protokolle, Briefe und Interviews
- 2) Nicht-menschliche Studien, z.B. Tier- oder Zellkultur-Studien
- 3) Genetische Studien, z.B. mendelsche Randomisierung

- 4) Pädiatrische Studien, d.h. hier Einschluss von nicht-postpubertären Probanden
- 5) Studien mit der falschen primären Fragestellung, d.h. nicht Adiponectin als unabhängige oder Insulinsensitivität/(Prä-)Diabetes als abhängige Variable
- 6) Nicht-populationsbasierte Studien, d.h. Rekrutierung von Probanden nach Herzinfarkt, Intervention o.ä.
- 7) Transversale Studien ohne normoglykämie Kontrollgruppe bzw. longitudinale Studien ohne Kontrollgruppe
- 8) Studien ohne eine Form von Adipositas-Adjustierung: BMI, Gesamtkörperfett, Bauch- oder Taillenumfang, viszerale oder subkutane Fettkompartimente, waist-to-hip-ratio, Körperfettanteil oder fettfreie Masse
- 9) Transversale Studien in denen die Insulinsensitivität nicht metrisch dargestellt wird (gilt nur für Studien, die nicht Prädiabetes/T2D als Endpunkt haben)
- 10) Longitudinale Studien, die bereits vor 2009 publiziert und damit bereits durch Li et al. (2009) ausgeschlossen wurden

3.2.4. DATEN-EXTRAKTION

Die Datenextraktion erfolgte analog den Tabellen von Li et al. (30) in Einzelarbeit. Strittige Punkte wurden mit dem Studienleiter besprochen. Es wurden keine Autoren von Originalstudien im Falle fehlender Daten angeschrieben. Folgende Daten wurden aus jedem eingeschlossenen Artikel extrahiert: Titel, Autoren, Publikationsjahr, Land der Kohorte, Studienname, Stichprobengröße, Studiendesign, Ethnie, Frauenanteil (Prozent), durchschnittliches Alter, durchschnittlicher BMI, gemittelte Adiponectinspiegel, Follow-up-Dauer, Anzahl der inzidenten Diabetes-Fälle, Assay zur Adiponectin-Bestimmung und Diagnosekriterien für T2D bzw. Messmethoden der Insulinsensitivität, sowie Effektschätzer, p-Wert, Signifikanzlevel und Kovariablen, für die adjustiert wurde.

Die eingeschlossenen Originalarbeiten gaben relative Risiken, Odds Ratios oder Hazard Ratios für den Anstieg des Adiponectinspiegels um eine Standardabweichung beziehungsweise den Vergleich der höchsten gegen die niedrigste Tertile, Quartile oder Quintile an. War der ursprüngliche Vergleich umgekehrt (Abfall des Spiegels bzw. niedrigste vs. höchste Perzentile), wurde der Kehrwert berechnet, um die

Studien besser miteinander vergleichen zu können. Für jeden Artikel wurden die angegebenen relativen Risiken, Odds Ratios oder Hazard Ratios und das zugehörige 95% Konfidenzintervall extrahiert. Außerdem wurden die verschiedenen Modelle und die jeweils durchgeführten Adjustierungen ausgewertet. Für die weiteren Analysen wurde das einfachste Modell verwendet, welches in irgendeiner Form für Adipositas adjustierte (siehe KAPITEL 3.2.3, Punkt 8).

Um die Qualität der Studien bestimmen und vergleichen zu können, wurde die STROBE-Checkliste (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology) verwendet (42). Für jeden erfüllten Punkt auf der Liste wurde ein Punkt vergeben. Alle Punkte, die von der Aufgabenstellung der Studie nicht passend waren, wurden als „not applicable“ aus der Wertung ausgeschlossen. Anschließend wurde der Quotient aus allen erfüllten Punkten und den maximal möglichen Punkten gebildet (hier als STROBE-Score bezeichnet), wobei ein Wert von 1,0 bedeutet, dass eine Studie alle möglichen Schritte zum qualitativ hochwertigen Berichten einer Studie erfüllt hat und Bias optimal vorgebeugt wurde.

3.2.5. STATISTISCHE ANALYSEN

Die eingeschlossenen Studien wurden tabellarisch verglichen. Bei annähernder Vergleichbarkeit der Effektschätzer wurden die Studien in Forest-Plots visualisiert. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

3.3. ERGEBNISSE

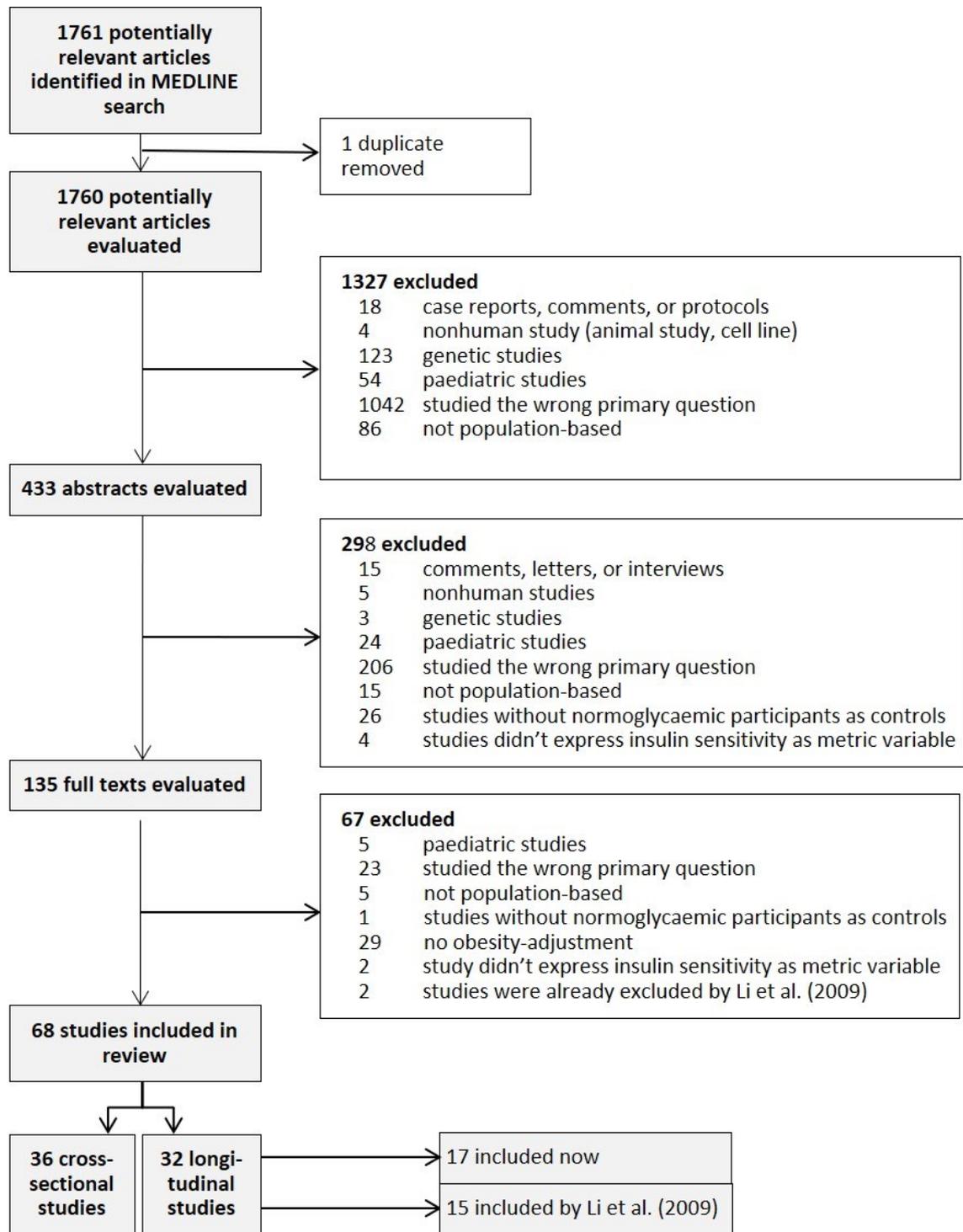


ABBILDUNG 3.1 FLOW-CHART ÜBER EIN- & AUSGESCHLOSSENE STUDIEN DES SYSTEMATISCHEN LITERATUR-REVIEWS

In **ABBILDUNG 3.1** sind die einzelnen Schritte des systematischen Reviews dargestellt. Die Suche in Pubmed ergab 1761 potenziell passende Artikel. Nachdem ein Duplikat entfernt wurde, wurden 1327 Studien aufgrund ihres Titels ausgeschlossen. Von den 433 gelesenen Abstracts wurden 298 Studien ausgeschlossen. Nach dem Lesen von 135 Volltexten und dem Ausschluss weiterer 67 Studien, wurden neben den 15 Studien des Vorgänger-Reviews (30) 53 weitere Studien eingeschlossen.

17 Studien davon behandelten analog zur Fragestellung von Li et al. den longitudinalen Zusammenhang von Adiponectinspiegel und

- a) inzidentem T2D, siehe **TABELLE 3.2** und **TABELLE 3.3**

Bei den restlichen 36 Veröffentlichungen handelte es sich um transversale Studien, die den Zusammenhang von Adiponectinspiegel und

- b) prävalentem Prädiabetes (6 Studien)
 - c) Nüchtern glukose (metrisch; 3 Studien)
 - d) Insulinsensitivität (metrisch; 34 Studien) untersuchten.
- } siehe **TABELLE 3.4** und
TABELLE 3.5

Wie in der Zusammenfassung der Studien in **TABELLE 3.2**, **TABELLE 3.3**, **TABELLE 3.4** und **TABELLE 3.5** zu sehen ist, waren die Studien sehr heterogen bezüglich Studienpopulationen, Auswertungsparameter und STROBE-Score. Die Ergebnisse der Studien sind in **TABELLE 3.6**, **TABELLE 3.7**, **TABELLE 3.8** und **TABELLE 3.9** zu sehen. Dargestellt wurde jeweils das einfachste Modell aus der Originalpublikation, das in irgendeiner Form für Übergewicht adjustiert wurde (siehe **KAPITEL 3.2.3**, Punkt 8).

TABELLE 3.2 BASELINE-CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATIONEN DER LONGITUDINALEN STUDIEN

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean ± SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean ± SD / median (Q1-Q3))	T2D*, n	STROBE score
Darabi (2015) (43)	Iran	Iranian Multicentral Osteoporosis Study	not given	195	100.0	<u>A ≤ median:</u> 57.45 ± 7.38 <u>A > median:</u> 60.33 ± 8.31	<u>A ≤ median:</u> 28.93 ± 4.61 <u>A > median:</u> 27.87 ± 4.98	35	0.73
Hanley (2007) (44)	USA	Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study (IRAS)	African Americans, Hispanics	1096	<u>ctr:</u> 61.3 <u>T2D:</u> 61.0	<u>ctr:</u> 40.6 ± 13.2 <u>T2D:</u> 51.1 ± 12.8	<u>ctr:</u> 28.4 ± 5.9 <u>T2D:</u> 33.3 ± 7.2	82	0.68
Hivert (2011) (45)	Germany	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study	not given	887	49.4	63.2 ± 5.4	28.1 ± 4.0	93	0.63
Hivert (2011) (45)	USA	Framingham Offspring Study	European ancestry	2023	55.9	59.6 ± 9.1	27.7 ± 5.0	109	0.63
Julia (2014) (46)	France	SU.Vi.MAX study	not given	1345	50.9	<u>ctr:</u> 51.06 ± 5.88 <u>T2D:</u> 51.93 ± 5.88	<u>ctr:</u> 24.38 ± 3.45 <u>T2D:</u> 28.24 ± 4.50	82	0.72
Kim (2013) (47)	South Korea	private health examinations in Seoul and Kyunggi with IFG	not given	5085	20.3	<u>men:</u> IFGS 1: 44.6 ± 9.2 IFGS 2: 46.5 ± 9.2 <u>women:</u> IFGS 1: 46.8 ± 11.0 IFGS 2: 51.0 ± 11.2	<u>men:</u> IFGS 1: 25.0 ± 2.7 IFGS 2: 25.7 ± 2.9 <u>women:</u> IFGS 1: 23.8 ± 3.3 IFGS 2: 25.0 ± 3.8	652	0.85
Kizer (2012) (48)	USA	Cardiovascular Health Study (CHS)	white Americans, African Americans	3802	63.3	74.8 ± 5.2	not given	309	0.83
Li (2012) (49)	Japan	government workers in Aichi Prefecture	not given	3008	not given	47.3 <u>1st 5:</u> 6.3 <u>2nd 5:</u> 15.6 <u>3rd 5:</u> 20.9 <u>4th 5:</u> 36.7 <u>5th 5:</u> 58.3	23.0 <u>1st 5:</u> 24.1 ± 2.6 <u>2nd 5:</u> 23.4 ± 2.5 <u>3rd 5:</u> 22.7 ± 2.6 <u>4th 5:</u> 21.9 ± 2.5 <u>5th 5:</u> 21.0 ± 2.9	164	0.87
Lilja (2012) (50)	Sweden	Västerbotten Intervention Programme (VIP)	not given (inhabitants of Västerbotten County)	2204	<u>ctr:</u> 50.4 <u>T2D:</u> 42.0	<u>men:</u> ctr: 53.1 (52.5-53.7) T2D: 51.2 (50.4-52.1) <u>women:</u> ctr: 52.1 (51.5-52.7) T2D: 51.2 (50.2-52.2)	<u>men:</u> ctr: 25.9 (25.6-26.1) T2D: 29.3 (28.9-29.6) <u>women:</u> ctr: 25.4 (25.1-25.7) T2D: 30.3 (29.8-30.9)	640	0.77

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	T2D*, n	STROBE score
Lindberg (2015) (51)	Denmark	4th Copenhagen City Heart Study	not given	5349	1 st ³ : 35 2 nd ³ : 60 3 rd ³ : 82	1 st ³ : 53 \pm 16 2 nd ³ : 55 \pm 17 3 rd ³ : 64 \pm 7	1 st ³ : 27 \pm 4 2 nd ³ : 26 \pm 4 3 rd ³ : 25 \pm 4	136	0.70
Marques-Vidal (2012) (52)	Switzerland	Lausanne from the CoLaus study	Caucasians	3842	ctr: 58.1 T2D: 31.7	ctr: 52.1 \pm 10.5 T2D: 57.1 \pm 9.5	not given	208	0.77
Montonen (2011) (53)	Germany	EPIC-Potsdam Study	not given (general population of Potsdam)	2578	ctr: 63.1 T2D: 40.8	ctr: 49.8 \pm 9.0 T2D: 55.0 \pm 7.47	ctr: 25.8 \pm 4.16 T2D: 30.4 \pm 4.49	613	0.82
Raynor (2013) (54)	USA	Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)	white Americans, African Americans	1048	not given (men & women)	ctr: 53.1 T2D: 52.3	waist circumference: ctr: 104.6 T2D: 94.5	522	0.77
Sans (2013) (55)	Spain	MONICA-Catalonia survey	not given (from the province of Barcelona)	1011	0.0	ctr: 49.7 \pm 9.0 T2D: 50.9 \pm 8.1	ctr: 25.7 \pm 3.1 T2D: 28.1 \pm 3.1	85	0.81
Stefan (2014) (56)	USA	registered nurses living in the U.S.	not given (white and other races)	940	100.0	ctr: 65.6 \pm 6.4 T2D: 65.6 \pm 6.4	not given	470	0.62
Stefan (2014) (56)	Germany	EPIC-Potsdam study	not given (general population of Potsdam)	2095	not given	range in women: 35 - 65 range in men: 40 - 65	not given	628	0.62
Thorand (2010) (57)	Germany	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) / Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA)	not given (region of Augsburg)	1934	ctr: 50.9 T2D: 44.6	men: ctr: 56.10 \pm 0.68 T2D: 51.69 \pm 0.41 women: ctr: 56.03 \pm 0.62 T2D: 51.69 \pm 0.38	men: ctr: 27.07 \pm 0.13 T2D: 29.75 \pm 0.25 women: ctr: 26.44 \pm 0.16 T2D: 30.94 \pm 0.35	460	0.84
Vinitha (2015) (58)	India	participants with IGT	Asian Indians	147	0.0	ctr: 47.7 \pm 4.8 T2D: 46.7 \pm 4.6	ctr: 25.9 \pm 2.7 T2D: 26.2 \pm 3.5	71	0.81
Zhu (2010) (59)	USA	-	white and African Americans	1090	63.3	not given	not given	550	0.80

* conversion to T2D; A = adiponectin; BMI = body mass index; ctr = controls; IFGS = impaired fasting glucose stage; IGT = impaired glucose tolerance; n = numbers; y = years; Q1-Q3 = first to third quartile; SD = standard deviation; T2D = type 2 diabetes; ³ = tertile of adiponectin; ⁵ = quintile of adiponectin

TABELLE 3.3 AUSWERTUNGSPARAMETER DER LONGITUDINALEN STUDIEN

publication	study design	follow up, y	obesity-adjustment	further adjustments	adiponectin assay	ascertainment of T2D	comparison of adiponectin
Darabi (2015) (43)	cohort	6.0	BMI	adiponectin levels, age	ELISA, serum	fasting glucose level, DM medication use	metric
Hanley (2007) (44)	longitudinal	5.0	BMI	age, sex, ethnicity, smoking	RIA, plasma or serum	fasting glucose level, DM medication use	metric
Hivert (2011) (45)	longitudinal	8.0	BMI	sex, age	RIA, serum	physician diagnosis, fasting glucose level, oGTT	metric & tertiles
Hivert (2011) (45)	longitudinal	6.5	BMI	sex, age	ELISA, plasma	fasting glucose level, DM medication use	metric & tertiles
Julia (2014) (46)	cohort	13.0	BMI	age, sex, supplementation group, family history of DM	ELISA, plasma	fasting glucose level, DM medication use	metric & tertiles
Kim (2013) (47)	cohort	4.4	BMI, WC	age, sex	ELISA, serum	fasting glucose level, outpatient visits or hospitalization due to DM, DM medication use	tertiles
Kizer (2012) (48)	cohort	median 10.6 (max 14.9)	BMI	income, smoking, alcohol, eGFR, prevalent HF, prevalent atrial fibrillation, prevalent CHD, β -blocker use, health status	ELISA, plasma	fasting glucose level, random glucose level, DM medication use	metric & quartiles
Li (2012) (49)	cohort	6.0	BMI	age, sex, smoking status, physical activity, alcohol consumption, family history of DM	ELISA, serum	fasting glucose level, unconfirmed self-report	quintiles
Lilja (2012) (50)	nested case-control	-	BMI	further models: cholesterol, hypertension, regular cigarette smoking, physical activity, university education, first-degree DM heredity, fasting and postload glucose	RIA, plasma	physician diagnosis, DM medication use	quartiles
Lindberg (2015) (51)	cohort	8.5 (IQR 8.9 - 9.1)	BMI	age, sex, blood-glucose, HbA1c, hypertension, systolic BP, diastolic BP, hypercholesterolaemia, total-cholesterol, HDL, LDL, TG, current smoking, alcohol consumption, physically active, hs-CRP, creatinine, eGFR, plasma proBNP, incident T2D	TR-IFMA, plasma	self-report, DM medication use	metric
Marques-Vidal (2012) (52)	cohort	5.5	BMI	age, gender	ELISA, serum	fasting glucose level, DM medication use	metric & quartiles
Montonen (2011) (53)	case-cohort	7.0	BMI, WC	age, sex, education, sport activity, cycling, occupational activity, smoking, alcohol intake, consumptions of red meat, whole grain bread and coffee, γ -GT, HDL, hs-CRP	ELISA, plasma	physician diagnosis	quintiles
Raynor (2013) (54)	case-control	7.6	WC	age, parental history of DM, ethnicity, fasting glucose, fasting TG, systolic BP, HDL, height	ELISA, serum or plasma	DM medication use, random glucose level, fasting glucose level, self-report	metric

publication	study design	follow up, y	obesity-adjustment	further adjustments	adiponectin assay	ascertainment of T2D	comparison of adiponectin
Sans (2013) (55)	cohort	10.0	BMI	age	Luminex xMAP technology (MILLIPLEX MAP), serum	fasting glucose level, report of physician diagnosis, DM medication use, hospitalization due to DM, death from DM as main diagnosis	metric
Stefan (2014) (56)	nested case-control	5 - 6	BMI, WC	age, sex, education, occupational activity, sport activity, cycling, smoking, alcohol intake	ELISA, plasma	confirmed self-report	metric & quintiles
Stefan N (2014) (56)	case-cohort	7	BMI, WC	fetuin A, age, race, fasting status, time of blood drawing, smoking status, physical activity, alcohol use, education	ELISA, plasma	fasting glucose level, confirmed self-report	metric & quintiles
Thorand (2010) (57)	case-cohort	10.9 ± 4.7	BMI	age, sex, survey, lifestyle factors (smoking status, alcohol consumption, physical activity)	ELISA, serum	physician diagnosis, DM medication use	tertiles
Vinitha (2015) (58)	case-control	2.0	BMI	baseline age, allocation group, family history for DM	ELISA, plasma	oGTT, fasting glucose level	metric
Zhu (2010) (59)	case-control	9.0	BMI, WHR	age, sex, ethnicity, center, hypertension, parental history of DM	ELISA, plasma	physician diagnosis, DM medication use, fasting or nonfasting glucose level	quartiles

BMI = body mass index; BP = blood pressure; CHD = coronary heart disease; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; γ -GT = gamma-glutamyltransferase; HbA1c = glycosylated hemoglobin; HDL = high density lipoprotein cholesterol; HF = heart failure; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL = low density lipoprotein cholesterol; oGTT = oral glucose tolerance test; proBNP = prohormone of the brain natriuretic peptide; RIA = radio-immunoassay; T2D = type 2 diabetes; TG = triglyceride; TR-IFMA = time-resolved immuno-fluorometric assay; WC = waist circumference; WHR = waist-to-hip-ratio; y = years

TABELLE 3.4 BASELINE-CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATIONEN DER TRANSVERSALEN STUDIEN

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	subgroups in cohort, n	STR OBE score
Abbasi (2004) (60)	USA	participants of former studies at Stanford University to investigate relationships of insulin resistance and weight	not given	60	66.67	<u>nonobese:</u> is: 52 \pm 9 ir: 47 \pm 12 <u>obese:</u> is: 48 \pm 9 ir: 49 \pm 12	<u>nonobese:</u> is: 24.5 \pm 0.7 ir: 25.2 \pm 1.5 <u>obese:</u> is: 31.7 \pm 1.2 ir: 31.8 \pm 1.4	<u>nonobese:</u> is: n = 15 ir: n = 15 <u>obese:</u> is: n = 15 ir: n = 15	0.66
Ahsan (2014) ¹ (61)	Pakistan	NGT and preDM subjects invited through various diabetes screening camps	not given	80	41.25	<u>NGT:</u> 38 \pm 0.8 <u>preDM:</u> 39 \pm 0.9	<u>NGT:</u> 22.5 \pm 0.41 <u>preDM:</u> 25.1 \pm 0.40	<u>NGT:</u> n = 40 <u>preDM:</u> n = 40	0.69
Altinova (2007) ¹ (62)	Turkey	ow and nw healthy subjects	not given	94	58.51	<u>ow:</u> 39.4 \pm 10.2 <u>nw:</u> 36.1 \pm 10.6	<u>ow:</u> 28.7 \pm 3.0 <u>nw:</u> 21.6 \pm 1.9	<u>ow:</u> n = 46 <u>nw:</u> n = 48	0.56
Behre (2005) (63)	Sweden	participants with Swedish ancestry	Swedish ancestry	102	0.00	58	26.0 \pm 4.2	none	0.79
Cetinalp-Demircan (2009) (64)	Turkey	healthy premenopausal women aged 19 to 49	not given	91	100.0	<u>1st 4:</u> 34.62 \pm 7.26 <u>2nd 4:</u> 33.59 \pm 5.86 <u>3rd 4:</u> 34.00 \pm 7.03 <u>4th 4:</u> 30.78 \pm 9.44 p for trend = 0.12	<u>1st 4:</u> 35.83 \pm 6.30 <u>2nd 4:</u> 30.93 \pm 7.60 <u>3rd 4:</u> 26.73 \pm 7.78 <u>4th 4:</u> 24.41 \pm 5.64 p for trend < 0.001	n = not specified	0.54
Chailurkit (2008) (65)	Thailand	women \geq 50y recruited by advertisement	not given	289	100.0	<u>obese:</u> NGT: 62.0 \pm 8.7 IGT: 64.2 \pm 7.0 T2D: 63.3 \pm 8.2 <u>non-obese:</u> NGT: 65.6 \pm 7.6 IGT: 65.4 \pm 6.6 T2D: 65.5 \pm 4.6 p = not significant	<u>obese:</u> NGT: 28.0 \pm 2.5 IGT: 28.3 \pm 3.2 T2D: 28.7 \pm 3.3 <u>non-obese:</u> NGT: 22.5 \pm 1.9 IGT: 22.5 \pm 1.9 T2D: 22.9 \pm 2.7 p = not significant	<u>obese</u> (BMI \geq 25kg/m ²) n = 161 <u>non-obese</u> (BMI < 25kg/m ²): n = 128	0.67
Cheng (2015) (66)	USA	participants* enrolled in prior investigations of CVRF	Caucasian, African American, Asian American	295	63.39	27 \pm 7	25.4 \pm 5.5	none	0.68
Cnop (2003) (67)	USA	Participants** from the Greater Seattle area	not given	182	58.24	52.5 \pm 9.9 m: 52.7 \pm 10.4 f: 52.4 \pm 9.7	26.4 \pm 4.3	men and women young and older subjects	0.68

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean ± SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean ± SD / median (Q1-Q3))	subgroups in cohort, n	STR OBE score
Dibello (2009) (68)	American Samoa and Samoa	participants from Samoan Family Study of Overweight and Diabetes	not given	1599	44.34	T2D: 18-39: n = 44 (17.5%) 40-59: n = 124 (49.4%) 60+: n = 83 (33.1%) preDM: 18-39: n = 79 (34.2%) 40-59: n = 115 (49.8%) 60+: n = 37 (16.0%) NGT: 18-39: n = 664 (59.4%) 40-59: n = 312 (27.9%) 60+: n = 141 (12.6%)	T2D: ≤ 25.9: n = 17 (6.8%) 26-32: n = 29 (7.8%) > 32: n = 225 (22.8%) preDM: ≤ 25.9: n = 69 (27.5%) 26-32: n = 51 (22.1%) > 32: n = 367 (32.9%) NGT: ≤ 25.9: n = 165 (65.7%) 26-32: n = 162 (70.1%) > 32: n = 495 (44.3%)	T2D: n = 251 preDM: n = 231 NGT: n = 1117	0.80
Ding (2015) (69)	China	participants from villages in Xinjiang, inhabited by Kazakhs who engage in grazing	Kazakhs	1628	52.83	m: 43.03 ± 12.75 f: 46.48 ± 13.47	m: 25.00 ± 4.12 f: 24.09 ± 4.14	m: n = 768 f: n = 680	0.74
Ferris (2005) (70)	South Africa	volunteers	Indians, Whites, Blacks	111	58.56	Asian: 41.5 ± 10.8 Black: 36.2 ± 11.3 White: 37.9 ± 9.0	Asian: 27.3 ± 5.0 Black: 27.6 ± 5.3 White: 26.2 ± 4.6	Asian: n = 43 Black: n = 27 White: n = 41	0.69
Frederiksen (2009) (71)	Denmark	subjects living in Fünen County	not given	780	0.00	24.4 (range 19.4 - 29.9)	24.2 (range 16.0 - 36.4)	none	0.76
Furler (2006) (72)	Australia	normal weight to obese men	not given	36	0.00	35.2 ± 8.0	28.6 ± 4.2	none	0.64
Hanley (2011) (73)	USA	large Hispanic and African American families from the Insulin Resistance Atherosclerosis (IRAS) Family Study	Hispanics, African Americans	1636	58.74	Hispanics: m: 40.01 ± 14.42 f: 41.61 ± 13.49 African Americans: m: 42.37 ± 14.25 f: 40.44 ± 12.96	Hispanics: m: 27.7 (24.49; 30.95) f: 27.5 (23.95; 32.24) African Americans: m: 28.01 (25.12; 31.23) f: 28.7 (24.55; 35.27)	Hispanics: m: n = 452 f: n = 662 African Americans: m: n = 223 f: n = 299	0.78
Hivert (2008) (74)	USA	7th examination of the Framingham Offspring Study	mainly Caucasians	2356	55.00	all: 60 ± 9.5 metS: 62 ± 9.0 non-metS: 59 ± 9.6	all: 27.8 ± 5.0 metS: 30.4 ± 5.0 non-metS: 25.9 ± 4.1	metS: n = 983 non-metS: n = 1373	0.83

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean ± SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean ± SD / median (Q1-Q3))	subgroups in cohort, n	STR OBE score
Hung (2008) (75)	Australia	random electoral roll sample from the Carotid Ultrasound Disease Assessment Study	predominantly Caucasian	1094	50.00	mean: 53 1 st 4 ^s : 49.3 (47.9; 50.8) 2 nd 4 ^s : 52.2 (50.8; 53.7) 3 rd 4 ^s : 53.9 (52.5; 55.4) 4 th 4 ^s : 58.2 (56.8; 59.7)	mean: 53 1 st 4 ^s : 27.9 (27.4; 28.4) 2 nd 4 ^s : 26.4 (25.9; 26.9) 3 rd 4 ^s : 25.6 (25.1; 26.1) 4 th 4 ^s : 24.5 (24.0; 24.9)	total: n = 1094 1 st 4 ^s : n = 272 2 nd 4 ^s : n = 274 3 rd 4 ^s : n = 274 4 th 4 ^s : n = 274	0.78
Jurimae (2009) (76)	Estonia	middle-aged premenopausal women	not given	98	100.0	total: 45.2 ± 4.3 nw: 44.5 ± 4.9 ow: 45.7 ± 3.9	total: 29.9 ± 6.2 nw: 22.9 ± 2.4 ow: 34.4 ± 4.0	nw: n = 41 ow: n = 57	0.70
Kantartzis (2005) (77)	Germany	NGT subjects from Tübingen Family Study	not given	900	64.00	oGTT: 36 ± 1 HIEG: 35 ± 1	oGTT: 25.9 ± 0.2 HIEG: 25.4 ± 0.3	none	0.71
Komatsu (2007) (78)	Japan	consecutive Japanese m. health examinees	not given	166	0.00	54 ± 11	24.5 ± 2.8	none	0.56
Lee (2009) (79)	Taiwan	from the Obesity Clinic at Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital	not given	190	100.0	BMI < 27: 42.9 ± 12.0 27 ≤ BMI < 30: 41.6 ± 9.4 BMI ≥ 30: 36.5 ± 12.0	BMI < 27: 24.4 ± 1.8 27 ≤ BMI < 30: 28.4 ± 0.8 BMI ≥ 30: 34.6 ± 4.2	BMI < 27: n = 70 27 ≤ BMI < 30: n = 58 BMI ≥ 30: n = 62	0.63
Luo (2010) (80)	India	the urban and rural Indian population from the Chennai Urban Rural Epidemiology study (CURES)	not given	738	40.65	f: NGT: 43 ± 12 IGT: 49 ± 9 m: NGT: 42 ± 13 IGT: 53 ± 11	f: NGT: 24.7 ± 5.2 IGT: 26.2 ± 4.5 m: NGT: 23.2 ± 4.2 IGT: 24.5 ± 3.5	f: NGT: n = 319 IGT: n = 119 m: NGT: n = 252 IGT: n = 48	0.64
Martinez Cantarin (2011) (81)	USA	African Americans living in urban Philadelphia	African Americans	235	64.00	all: 40.0 ± 3.5 NGT: 39.9 ± 7.5 AGT: 40.1 ± 3.7	all: 31.8 ± 7.7 NGT: 30.9 ± 7.5 AGT: 33.8 ± 7.8	NGT: n = 158 AGT: n = 77	0.67
Matsuhisa (2006) (82)	Japan	Japanese subjects with variant glucose tolerance	Japanese	117	not given	T2D: 54.7 ± 10.8 IGT: 43.2 ± 19.8 NGT: 49.7 ± 10.2	T2D: 26.2 ± 18.5 IGT: 25.3 ± 3.2 NGT: 25.5 ± 4.3	T2D: n = 89 IGT: n = 5 NGT: n = 23	0.58
Mente (2010) (83)	Canada	Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHARE)	European, Chinese, South Asian, Aboriginal	1176	50.43	European: 51.3 ± 0.6 Chinese: 47.8 ± 0.6 South Asian: 49.4 ± 0.6 Aboriginal: 52.9 ± 0.6	European: 27.5 ± 0.3 Chinese: 23.8 ± 0.3 South Asian: 26.1 ± 0.3 Aboriginal: 31.9 ± 0.3	European: n = 312 Chinese: n = 303 South Asian: n = 317 Aboriginal: n = 244	0.63
Peti (2011) (84)	Hungary	ambulatory overweight-obese selected from Obesity Clinic	Caucasian	74	59.46	BMI (kg/m ²): ≥40: 37.0 ± 10.4 28-39.9: 37.1 ± 11.4 20-24.9: 38.4 ± 9.9	BMI (kg/m ²): ≥40: 45.8 ± 5.3 28-39.9: 34.0 ± 2.8 20-24.9: 22.4 ± 1.7	none	0.62

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	subgroups in cohort, n	STR OBE score
Rhee (2007) (85)	Korea	Korean subjects with suspected or established T2D	Korean	251	53.39	NGT: 47.5 \pm 13.6 preDM: 53.0 \pm 9.7 T2D < 1 yr: 51.4 \pm 11.5 T2D 1~5 yr: 56.0 \pm 8.7 T2D > 5 yr: 56.5 \pm 9.6	NGT: 23.8 \pm 3.6 preDM: 25.6 \pm 3.4 T2D < 1 yr: 26.7 \pm 10.1 T2D 1~5 yr: 24.9 \pm 2.9 T2D > 5 yr: 24.3 \pm 2.4	NGT: n = 36 preDM: n = 49 T2D < 1 yr: n = 84 T2D 1~5 yr: n = 45 T2D > 5 yr: n = 37	0.54
Saltevo (2008) (86)	Finland	subjects born in 1942, 1947, 1052, 1957 and 1962 in Pieksämäki	Caucasian	907	55.90	m: 46.6 \pm 6.3 f: 46.4 \pm 6.3	m: 26.6 \pm 3.7 f: 26.3 \pm 5.0	m: n = 400 f: n = 507	0.68
Silha (2003) (87)	Canada Czech Repub.	healthy volunteers and patients attending obesity clinics	Caucasian	51	54.90	lean: 46.6 \pm 1.2 obese: 45.2 \pm 1.0	lean: 23.1 \pm 0.4 obese: 33.0 \pm 1.3	lean: n = 17 obese: n = 34	0.65
Steffes (2004) (88)	USA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study	Black, White	3117	not given	range 33 - 45	not given	NGT, IFG & T2D: numbers not given	0.50
Sulistyoningrum (2013) (89)	Canada	Multicultural-Community Health Assessment Trial (M-CHAT)	European, Chinese, South Asian, Aboriginal	634	51.42	Aboriginal: 45.7 (44.4-47.1) Chinese: 48.1 (46.7-49.4) European: 51.1 (49.8-52.4) South Asian: 45.1 (43.8-46.4)	Aboriginal: 29.2 (28.4-29.9) Chinese: 25.7 (25.0-26.4) European: 27.7 (27.0-28.4) South Asian: 27.1 (27.1-28.4)	Aboriginal: n = 142 Chinese: n = 163 European: n = 164 South Asian: n = 165	0.77
Tonjes (2010) (90)	Germany	recruited at the Department of Medicine, University of Leipzig	Caucasian	864	52.20	NGT: 61.3 \pm 9.3 IFG: 61.9 \pm 12.3 IGT: 63.3 \pm 8.8 T2D: 62.4 \pm 7.2	NGT: 29.6 \pm 6.3 IFG: 33.4 \pm 7.6 IGT: 35.2 \pm 8.2 T2D: 33.9 \pm 4.1	NGT: n = 43 IFG: n = 35 IGT: n = 45 T2D: n = 56	0.72
Tschritter (2003) (91)	Germany	Tübingen family study for type 2 diabetes	Caucasian	636	63.99	35.4 \pm 0.4	26.3 \pm 0.2	none	0.56
Vikram (2004) (92)	India	Epidemiological Study of adolescents and young adults (ESAY) study	Asian Indians	62	0.00	nw: 15.9 \pm 1.2 ow: 16.6 \pm 1.2	nw: 19.5 \pm 2.9 ow: 26.4 \pm 3.1	nw: n = 36 ow: n = 26	0.73
Wang (2010)¹ (93)	China	all survey participants aged 60 - 96 years in 18 major cities	not given	analysed 516 (IFG)	55.74	controls: m: 68.6 (5.7) f: 67.4 (5.6) cases: m: 68.6 (5.7) f: 67.4 (5.6)	controls: m: 25.4 (3.1) f: 25.4 (3.2) cases: m: 25.9 (3.7) f: 25.9 (3.7)	IFG: 258 cases + 258 ctr. T2D: 361 cases + 361 ctr.	0.79

publication	country	study population	ethnic groups	total participants, n	women, %	age, y (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	BMI (mean \pm SD / median (Q1-Q3))	subgroups in cohort, n	STR OBE score
Yamamoto (2002) (94)	Japan	teachers and workers in Keio University, who received an annual health check-up	Japanese	967	27.09	45.1 \pm 10.3	22.5 \pm 2.9	n.a.	0.60
Zoico (2004) (95)	Italy	subjects living independently in Verona		68	58.82	f: 70.58 \pm 2.67 m: 71.61 \pm 2.17	f: 27.54 \pm 4.52 m: 26.85 \pm 2.73	f: n = 40 m: n = 28	0.64

AGT = abnormal glucose tolerance; BMI = body mass index; ctr. = controls; CVRF = cardiovascular risk factors; f = female; HIEG = hyperinsulinemic euglycemic clamp; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; ir = insulin resistant; is = insulin sensitive; m = male; metS = metabolic syndrome; NGT = normal glucose tolerance; n = numbers; non-metS = no metabolic syndrome; nw = normal weight; oGTT = oral glucose tolerance test; ow = overweight. preDM = prediabetes; Q1-Q3 = first to third quartile; SD = standard deviation; T2D = type 2 diabetes; y = years; 1 = cross-sectional case-cohort study; 4 = quartile of adiponectin; 4s = sex-specific quartile of adiponectin, * = from urban academic family medicine outpatient practice and young adult African Americans; ** = of a study on the effect of insulin sensitivity on the lipoprotein profile response to egg consumption, recruited by advertisement

TABELLE 3.5 AUSWERTUNGSPARAMETER DER TRANSVERSALEN STUDIEN

publication	matching*	relation of adiponectin and	obesity-adjustment	further adjustment	adiponectin measurement	ascertainment of insulin-sensitivity	comparison of adiponectin	stratification
Abbasi (2004) (60)	n.a.	SSPG, IST	BMI	SSPG, HDL, age	RIA, plasma	ivGTT	metric	BMI (≥ 30 ; < 27) SSPG (< 100 ; > 190)
Ahsan (2014) ¹ (61)	age, gender	HOMA-IR	BMI	gender, Insulin-level	ELISA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	-
Altinova (2007) ¹ (62)	age, sex	HOMA-IR	BMI	HDL, fasting insulin, systolic BP	ELISA, plasma	fasting blood samples	metric	overweight vs. normal
Behre (2005) (63)	n.a.	M, HIEG	total fat mass	none	RIA, plasma	HIEG	tertiles	-
Cetinalp-Demircan (2009) (64)	n.a.	HOMA-IR	BMI	none	ELISA, plasma	fasting blood samples	metric & quartiles	-
Chailurkit (2008) (65)	n.a.	HOMA-%S	<i>only binary: see stratification</i>	none	RIA, serum	oGTT, HOMA-%S, (HOMA-%B)	metric	obese vs. non-obese
Cheng (2015) (66)	n.a.	QUICKI	BMI	age, sex, race, marital status, employment status, smoking, drinking	ELISA, serum	fasting blood samples	metric	-
Cnop (2003) (67)	n.a.	Si _{MM} , ivGTT	BMI	age, sex, subcutaneous fat area, intraabdominal fat area, intercept	ELISA, plasma	ivGTT		sex (men/women) age (≤ 51 / > 51 y)
Dibello (2009) (68)	n.a.	IFG	abdominal circumference	additional adjustment for age, sex, material lifestyle score, and moderate activity levels	RIA, serum	fasting blood samples	quintiles	-
Ding (2015) (69)	n.a.	HOMA-IR	BMI	age, HDL, LDL, systolic BP, diastolic BP, IL-6, CRP	ELISA, plasma	fasting blood samples	metric	sex
Ferris (2005) (70)	n.a.	HOMA-IR	BMI	none	ELISA, plasma	fasting blood samples	metric	ethnic groups
Frederiksen (2009) (71)	n.a.	HOMA-IR	fat compartments (VAT, SAT, ...)	none	in house TR-IMFA, serum	fasting blood samples	metric	-
Furler (2006) (72)	n.a.	M/I, HIEG	total fat	none	RIA, plasma	HIEG	metric	-
Hanley (2011) (73)	n.a.	Si _{MM} , ivGTT	VAT	age, fasting glucose, gender, ethnicity, log CRP, log HDL, SAT	RIA, plasma	ivGTT	backward elimination GEE analysis ²	ethnic groups (Hispanics/African Americans) sex

publication	matching*	relation of adiponectin and	obesity-adjustment	further adjustment	adiponectin measurement	ascertainment of insulin-sensitivity	comparison of adiponectin	stratification
Hivert (2008) (74)	n.a.	HOMA-IR	BMI	sex, age	ELISA, plasma	fasting blood samples		-
Hung (2008) (75)	n.a.	HOMA-IR	BMI	sex, age, ATPIII-metS, white cell count	ELISA, plasma	fasting blood samples	metric & quartiles	-
Jurimae (2009) (76)	n.a.	HOMA-IR	BMI	age	RIA, plasma	fasting blood samples	metric	BMI (< 25/> 25)
Kantartzis (2005) (77)	n.a.	ISI, oGTT	PFAT, WHR	age, gender	RIA, plasma	fasting blood samples, oGTT, HIEG (n = 299)	metric & quartiles	-
Komatsu (2007) (78)	n.a.	fasting glucose, HOMA-IR	BMI, waist	age, HDL, fasting plasma glucose, fasting insulin, HOMA-IR, TG, hs-CRP	RIA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	-
Lee (2009) (79)	n.a.	IGT	BMI	age, exercise, smoking status, fasting glucose, HDL, TG, fasting insulin, systolic BP, diastolic BP	RIA, plasma	fasting blood samples, oGTT	metric & tertiles	BMI (<27/27-<30/≥30)
Luo (2010) (80)	n.a.	IGT, HOMA-IR	WC	age, BP, alcohol consumption, smoking	RIA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	sex
Martinez Cantarin (2011) (81)	n.a.	M, HIEG	FFM	HIEG	ELISA, plasma	fasting blood samples, oGTT, HIEG	metric	NGT vs AGT
Matsuhisa (2006) (82)	n.a.	M, HIEG	BMI	fasting insulin, glucose	validated latex kit (LTX), serum	fasting blood samples, HIEG	metric	-
Mente (2010) (83)	n.a.	HOMA-IR	BMI, WHR	age, sex, ethnicity	ELISA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	ethnic group (European/Chinese/South Asian/Aboriginal)
Peti (2011) (84)	n.a.	HOMA-IR	BMI / WC	age, sex, BMI, NEFA, Leptin, Resistin, IL-6, TNF-α	sandwichEI A, serum	fasting blood samples	metric	-
Rhee (2007) (85)	n.a.	IFG and/or IGT	abdominal circumference	age	not given, plasma	fasting blood samples, oGTT	metric	-
Saltevo (2008) (86)	n.a.	QUICKI	BMI	sex, smoking status, physical activity, age	ELISA, serum	fasting blood samples	metric	sex (male/female)
Silha (2003) (87)	n.a.	HOMA-IR	BMI	gender	RIA, plasma	oGTT	metric	-

publication	matching*	relation of adiponectin and	obesity-adjustment	further adjustment	adiponectin measurement	ascertainment of insulin-sensitivity	comparison of adiponectin	stratification
Steffes (2004) (88)	n.a.	fasting glucose, HOMA-IR	(year 15) waist	gender, race	RIA, serum	fasting blood samples	metric	-
Sulistyoningrum (2013) (89)	n.a.	HOMA-IR	BMI, WHR, VAT	age, sex, ethnicity, family history of DM, education, smoking status, physical activity, dietary total energy intake	ELISA, serum	fasting blood samples	metric	ethnic group (Aboriginal/Chinese/European/South Asian)
Tonjes (2010) (90)	n.a.	IFG, IGT, HOMA-IR	BMI	age, gender	ELISA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	glucose metabolism (NGT/IFG/IGT/T2D)
Tschritter (2003) (91)	n.a.	M/I, HIEG, ISI, oGTT	BMI, % body fat, WHR	sex	RIA, plasma	oGTT, ivGTT	metric	-
Vikram (2004) (92)	n.a.	HOMA-IR	BMI, WHR	age	RIA, serum	fasting blood samples	metric	BMI ($\leq 23 / > 23$)
Wang (2010)¹ (93)	age, sex, WC, BMI	IFG	BMI, WC	age, systolic BP, cigarette smoking, alcohol drinking	ELISA, plasma	fasting glucose, previous diagnosis	metric	-
Yamamoto (2002) (94)	n.a.	fasting glucose, HOMA-IR	BMI	age, sex	ELISA, serum	fasting blood samples	metric	-
Zoico (2004) (95)	n.a.	HOMA-IR	WC, fat mass	sex, age, leptin	RIA, serum	fasting blood samples, oGTT	metric	sex (men/women)

* = in case-control-studies; AGT = abnormal glucose tolerance; ATPIII-metS = component score of the metabolic syndrome defined by the 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; BMI = body mass index; BP = blood pressure; CRP = C-reactive protein; EIA = enzyme immunoassay; ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; f = female; FFM = fat free mass; GEE = generalized estimating equation models; HDL = high density lipoprotein; HIEG = hyperinsulinemic euglycemic clamp; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-%S = homeostasis model assessment of insulin sensitivity; HOMA-%B = homeostasis model assessment of beta-cell function; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; IL-6 = interleukin 6; ir = insulin resistant; is = insulin sensitive; ISI = insulin sensitivity index of Matsuda; IST = insulin suppression test; ivGTT = intravenous glucose tolerance test; LDL = low density lipoprotein cholesterol; M = glucose disposal rate; M/I = glucose disposal rate / plasma insulin concentration; m = male; metS = metabolic syndrome; n.a. = not applicable; NEFA = non-esterified fatty acid; NGT = normal glucose tolerance; non-metS = no metabolic syndrome; nw = normal weight; oGTT = oral glucose tolerance test; ow = overweight; PFAT = percentage of body fat; RIA = radioimmunoassay; SAT = subcutaneous adipose tissue; Si_{MM} = insulin sensitivity index of Bergman's minimal model of glucose kinetics; SSPG = steady-state plasma glucose; T2D = type 2 diabetes; TG = triglycerides; TNF α = tumor necrosis factor alpha; TR-IFMA = time-resolved immuno-fluorometric assay; VAT = visceral adipose tissue; WC = waist circumference; WHR = waist-to-hip-ratio; 1 = cross-sectional case-cohort study; 2 = univariate & multivariable

3.3.1. LONGITUDINALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND INZIDENTEM TYP-2-DIABETES

Es wurden 17 longitudinale Studien in den systematischen Review aufgenommen, deren Baseline-Charakteristika in TABELLE 3.2 aufgeführt sind (43-59). Die Studienpopulationen werden in TABELLE 3.3 beschrieben. Sie bezogen sich auf 15 populationsbasierte Studien, da je zwei Publikationen Subkohorten der ARIC-Studie (54, 59) und der EPIC-Potsdam Studie (53, 56) auswerteten. Auch aus der KORA Studie wurden Subkohorten von zwei Publikationen (45, 57) ausgewertet, im Gegenzug veröffentlichte eine Publikation davon (45) neben den KORA-Daten auch Daten der Framingham Offspring Studie. Allen Studien gemeinsam war die primäre Fragestellung eines Zusammenhangs von Adiponectinspiegel und inzidentem T2D mit einer mittleren Follow-Up-Dauer von zwei bis 15 Jahren. Die eingeschlossenen Probanden waren erwachsene Frauen und Männer einer großen Altersspanne zwischen 14 und 96 Jahren mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund aus Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Iran, Japan, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea und den USA. Alle longitudinalen Studien erreichten einen STROBE-Score zwischen 0,62 und 0,87. Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich jedoch in der Darstellung der Ergebnisse und in den verwendeten Effektschätzern, wie in TABELLE 3.6 dargestellt.

In sechs Studien (44-46, 56, 58) wurden Odds Ratios für eine Erhöhung des Adiponectinspiegels um eine Standardabweichung berechnet. Alle sechs Studien (5 Publikationen, wobei Hivert et al. (45) Daten aus der Framingham Offspring Studie und aus KORA veröffentlichte) zeigten ein signifikant erniedrigtes Risiko für einen inzidenten T2D mit steigendem Adiponectinspiegel nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und BMI, sowie teilweise weiteren Parametern.

In drei Studien wurden jeweils die höchste Adiponectin-Quintile (56), -Quartile (52) oder -Tertile (46) mit der niedrigsten verglichen und die Odds Ratios für inzidenten T2D dazu berechnet. Nur zwei der drei zeigten ein signifikant erniedrigtes Risiko für einen T2D mit einem Adiponectinspiegel im Bereich der höchsten Kategorie nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und BMI, sowie teilweise weiteren Parametern (52, 56). Julia et al. (2014) konnten hier in der kategorialen Auswertung im Gegensatz zur

Auswertung der Odd Ratio pro Standardabweichung keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Adiponectin und T2D-Risiko zeigen (46).

Eine Studie (48) erhob die Hazard Ratio pro Verringerung des Adiponectinspiegels um eine Standardabweichung. Bei Probanden mit einem Adiponectinspiegel < 20 mg/l konnte ein signifikant erniedrigtes Risiko für einen inzidenten T2D gezeigt werden, nicht aber bei Probanden mit einem Adiponectinspiegel ≥ 20 mg/l. Dieses Ergebnis zeigte sich nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Ethnie, ebenso wie nach weiterer Adjustierung für BMI und andere Parameter.

In einer weiteren Studie (51) wurde die Hazard Ratio pro Verdopplung des Adiponectinspiegels berechnet. Es konnte ein signifikant erniedrigtes Risiko für T2D festgestellt werden. Neben Geschlecht, Alter und BMI wurde für zahlreiche weitere Parameter adjustiert.

In sechs Studien wurden jeweils die höchste Quintile (49), Quartile (48, 55, 59) oder Tertile (47, 57) mit der niedrigsten verglichen und die Hazard Ratios dazu berechnet. Kim et al. (2013) konnten nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, BMI und Hüftumfang ein signifikant erniedrigtes T2D-Risiko nur bei Probanden mit IFG Stadium 2 (Plasmaglukose nüchtern 110 – 125 mg/dl), nicht aber bei Probanden mit IFG Stadium 1 (Plasmaglukose 100 - 109 mg/dl) zeigen (47). Bei Li et al. (2012) zeigte sich nach Adjustierung für Geschlecht und Alter ein signifikant erniedrigtes Risiko, jedoch nicht mehr nach weiterer Adjustierung für Raucher-Status, physische Aktivität, Alkohol-Konsum, Familienanamnese für Diabetes und BMI (49). Alle anderen Studien konnten ein signifikant erniedrigtes T2D-Risiko für höhere Adiponectinspiegel zeigen (48, 55, 57, 59).

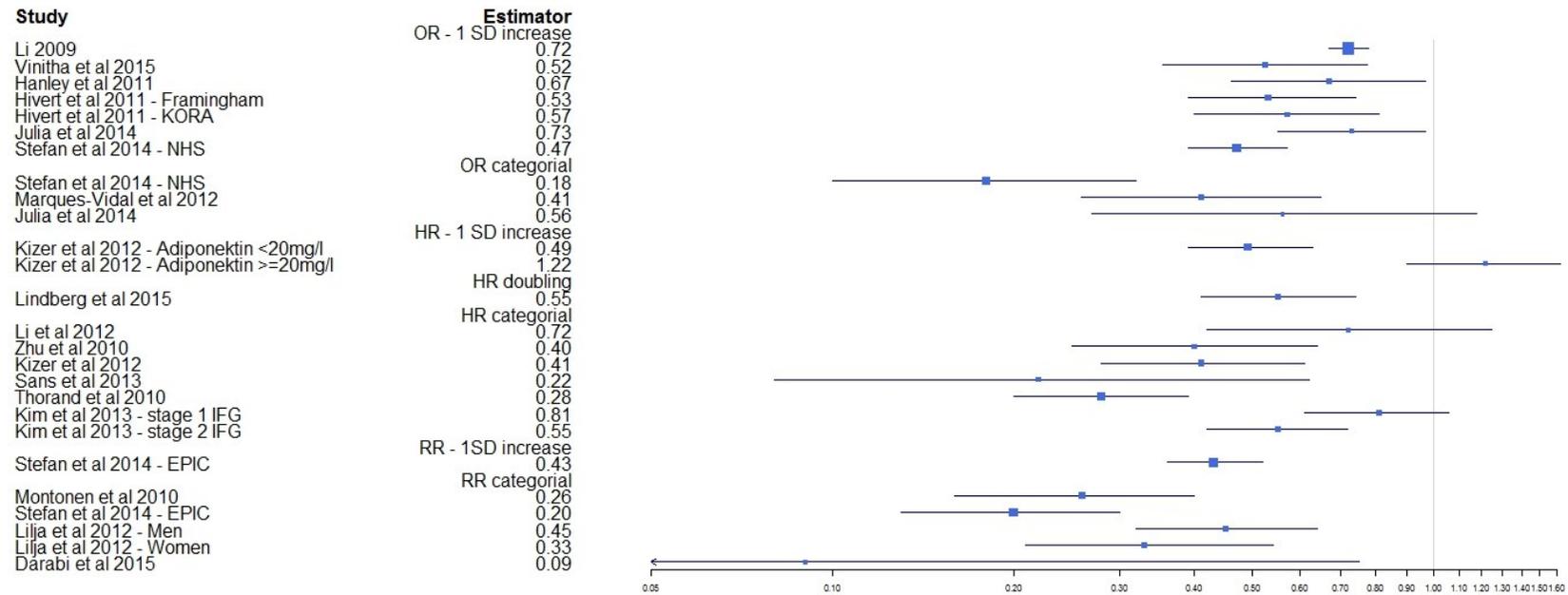


ABBILDUNG 3.2 FOREST-PLOT DER LONGITUDINALEN STUDIEN: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ADIPONECTIN-SPIEGEL UND T2D-RISIKO

Die Abbildung zeigt den Effekt des Anstieges der Adiponectinspiegel auf die T2D Inzidenz getrennt nach Odds Ratio (OR; pro Anstieg um 1 Standardabweichung und kategorial), Hazard Ratio (HR; pro Anstieg um eine Standardabweichung, pro Verdopplung und kategorial) sowie Relativem Risiko (RR; pro Anstieg um 1 Standardabweichung und kategorial). SD = Standardabweichung; IFG = impaired fasting glucose (dt.: gestörte Nüchtern glukose).

In der Abbildung sind, neben dem Ausgangsreview von Li et al. (2009), 16 der 17 longitudinalen Studien dargestellt. Nicht dargestellt ist die Studie von Raynor et al., da diese nur den net reclassification index berechnet. Durch die Gliederung nach Effektschätzern und Kohorten ergibt sich eine Mehrfachaußführung von Hivert et al. (2-fach), Julia et al. (2-fach), Kim et al. (2-fach), Kizer et al. (3-fach), Lilja et al. (2-fach) und Stefan et al. (4-fach) und damit insgesamt 26 Effektschätzungen.

Die einzige Studie (56), die ein relatives Risiko pro Verringerung des Adiponectinspiegels um eine Standardabweichung als Effektschätzer berechnete, zeigt ein signifikant erniedrigtes Risiko eines inzidenten T2D. Die Adjustierung erfolgte neben Alter, Geschlecht und BMI auch für weitere Faktoren.

In vier Studien wurden jeweils die höchste Quintile (53, 56) bzw. Quartile (50) mit den niedrigsten oder die obere mit der unteren Hälfte (43) verglichen und die relativen Risiken berechnet. Alle zeigten ein signifikant erniedrigtes T2D-Risiko für die höheren Adiponectinspiegel. Die Adjustierung erfolgte für Alter (außer bei Lilja et al. (50), Probanden im Alter von 30-60), Geschlecht (außer bei Darabi et al. (43), da nur Frauen eingeschlossen) und BMI, sowie einigen weiteren Parametern (siehe TABELLE 3.6).

Der nur in Raynor et al. (2013) berechnete net reclassification index zeigte keinen signifikanten Unterschied der Prädiktionsmodelle für T2D mit und ohne Adiponectin (54). Zu den signifikanten Einflussfaktoren der Basismodelle zählten neben Alter und Hüftumfang auch Familienanamnese für Diabetes und Ethnie.

Zusammenfassend zeigte sich in 12 von 17 Studien ein signifikanter Zusammenhang von erhöhtem T2D-Risiko mit erniedrigten Adiponectinspiegeln, unabhängig vom BMI (43-45, 50-53, 55-59). In zwei weiteren Studien zeigte sich dieser Zusammenhang nur bei einem Teil der Studienkohorte: bei Kizer et al. (48) nur für Adiponectinspiegel < 20 mg/l, bei Kim et al. (47) nur bei Probanden mit Nüchternplasmaglukose von 110 bis 125 mg/dl. Eine Studie zeigte nur für die metrische, nicht aber für die kategoriale Auswertung der Hazard Ratio einen signifikanten Zusammenhang (46). Kein signifikanter Zusammenhang fand sich in zwei weiteren Studien (49, 54).

TABELLE 3.6 ERGEBNISSE DER LONGITUDINALEN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN UND INZIDENTEM T2D

source	comparison	effect estimate	adjustment for covariates
Li (2009) (30)	overall relative risk per 1 log µg/mL of adiponectin & T2D: 4 studies: per 1 log µg/mL 7 studies: per 5 µg/mL 6 studies: highest tertile vs. lowest 4 studies: highest quartile vs. lowest 1 study: highest quintile vs. lowest	RR (95% CI) = 0.72 (0.67-0.78), p = not given	9 studies: BMI 5 studies: WC/WHR/weight 1 study: no adipositas-adjustment + mainly: age, sex, physical activity, smoking
odds ratio - 1 SD increase			
Hanley (2007) (44)	odds ratio (95% CI) for a 1 SD increase in adiponectin concentration	OR (95% CI) = 0.67 (0.46 - 0.97), p < 0.05	age, sex, ethnicity, smoking, BMI
Hivert (2011) – FOS (45)	odds ratio (95% CI) for a 1 SD increase in adiponectin concentration*	OR' (95% CI) = 0.53 (0.39 - 0.74), p = 0.0001	age, sex, BMI
Hivert (2011) – KORA (45)	odds ratio (95% CI) for a 1 SD increase in adiponectin concentration *	OR' (95% CI) = 0.57 (0.40 - 0.81), p = 0.002	age, sex, BMI
Julia (2014) (46)	odds ratio (95% CI) for a 1 SD increase in adiponectin concentration [†]	OR (95% CI) = 0.73 (0.55 - 0.97), p = 0.029	baseline age, sex, supplementation group, family history of DM, BMI
Stefan (2014) – NHS (56)	odds ratio (95% CI) per 1 SD increase in adiponectin concentration	OR (95% CI) = 0.47 (0.39 - 0.57), % change +17.5, p = not given	age, sex, education, occupational activity, sport activity, cycling, smoking, alcohol intake, BMI
Vinitha (2015) (58)	odds ratio (95% CI) for a 1 SD increase of log transformed adiponectin	OR (95% CI) = 0.524 (0.355 - 0.774), p = 0.001	baseline age, allocation group, family history for DM, BMI
odds ratio - categorial			
Julia (2014) (46)	odds ratio (95% CI) of highest tertile vs. lowest	OR (95% CI) = 0.56 (0.27 - 1.18), p for trend = 0.069	baseline age, sex, supplementation group, family history of DM, BMI
Marques-Vidal (2012) (52)	odds ratio (95% CI) of highest quartile vs. lowest	OR (95% CI) = 0.41 (0.26 - 0.65), p for trend < 0.001	age, gender, BMI
Stefan (2014) – NHS (56)	odds ratio (95% CI) of highest quintile vs. lowest	OR (95% CI) = 0.18 (0.10 - 0.32), p for trend < 0.0001	age, sex, BMI, WC , education, occupational activity, sport activity, cycling, smoking, alcohol intake
hazard ratio - 1 SD increase			
Kizer (2012) – adiponectin < 20mg/l (48)	hazard ratios (95% CI) per 1 SD increase of adiponectin	HR (95% CI) = 0.49 (0.39 - 0.63), p < 0.001	age, sex, race, income, smoking, alcohol, eGFR, prevalent HF, prevalent atrial fibrillation, prevalent CHD, β-blocker use, health status, BMI
Kizer (2012) – adiponectin ≥ 20mg/l (48)	hazard ratios (95% CI) per 1 SD increase of adiponectin	HR (95% CI) = 1.22 (0.90 - 1.65), p = 0.21	age, sex, race + income, smoking, alcohol, eGFR, prevalent HF, prevalent atrial fibrillation, prevalent CHD, β-blocker use, health status, BMI

source	comparison	effect estimate	adjustment for covariates
hazard ratio – doubling			
Lindberg (2015) (51)	hazard ratios (95% CI) per doubling	HR (95% CI) = 0.55 (0.41 - 0.74), p < 0.001	age, sex, blood-glucose, HbA1c, hypertension, systolic BP, diastolic BP, hypercholesterolemia, total cholesterol, HDL, LDL, TG, current smoking, alcohol consumption, physical activity, BMI , hs-CPR, creatinine, eGFR, plasma proBNP, T2D
hazard ratio – categorial			
Kim (2013) - stage 1 IFG (47)	hazard ratios (95% CI) for <u>highest tertile</u> vs. lowest *	HR' (95% CI) = 0.81 (0.61 - 1.06), p = not given	age, sex, BMI, WC
Kim (2013) - stage 2 IFG (47)	hazard ratios (95% CI) for <u>highest tertile</u> vs. lowest *	HR' (95% CI) = 0.55 (0.42 - 0.72), p = not given	age, sex, BMI, WC
Kizer (2012) (48)	hazard ratios (95% CI) of <u>highest quartile</u> vs. lowest	HR (95% CI) = 0.41 (0.28 - 0.61), p for trend = not given	age, sex, race + income, smoking, alcohol, eGFR, prevalent HF, prevalent atrial fibrillation, prevalent CHD, β -blocker use, health status, BMI
Li (2012) (49)	hazard ratios (95% CI) of <u>highest quintile</u> vs. lowest	HR (95% CI) = 0.72 (0.42 - 1.25), p for linear trend = 0.02	age, sex + smoking status, physical activity, alcohol consumption, family history of DM, BMI
Sans (2013) (55)	hazard ratios (95% CI) for <u>lowest quartile</u> vs. Highest, cox proportional	HR (95% CI) = 0.22 (0.08 - 0.62), p for trend = not given	age, BMI
Thorand (2010) (57)	hazard ratios (95% CI) of <u>highest tertile</u> vs. lowest *	HR' (95% CI) = 0.28 (0.20 - 0.39), p for trend < 0.001	age, sex, survey + BMI , lifestyle factors (smoking status, alcohol consumption, physical activity)
Zhu (2010) (59)	hazard ratios (95% CI) of <u>highest quartile</u> vs. lowest	HR (95% CI) = 0.40 (0.25 - 0.64), p for trend < 0.001	age, sex, ethnicity, center, hypertension, parental history of DM, BMI, WHR
relative risk - 1 SD increase			
Stefan (2014) - EPIC (56)	relative risk (95% CI) per 1 SD increase	RR (95% CI) = 0.43 (0.36 - 0.52), % change +22.9, p = not given	age, sex, education, occupational activity, sport activity, cycling, smoking, alcohol intake, BMI
relative risk – categorial			
Darabi (2015) (43)	relative risk (95% CI) of <u>higher half</u> vs. lower one = "adiponectin > median" vs. "adiponectin \leq median"	RR (95% CI) = 0.09 (0.01 - 0.75), p = 0.026	adiponectin levels, age, BMI
Lilja (2012) - men (50)	relative risks (95% CI) of <u>highest quartile</u> vs. lowest	RR (95%CI) = 0.45 (0.32 - 0.64), p for trend < 0.0005	BMI
Lilja (2012) - women (50)	relative risks (95% CI) of <u>highest quartile</u> vs. Lowest	RR (95%CI) = 0.33 (0.21 - 0.54), p for trend < 0.0005	BMI
Montonen (2011) (53)	relative risks (95% CI) of <u>highest quintile</u> vs. lowest	RR (95% CI) = 0.26 (0.16 - 0.40), P < 0.001	age, sex, education, sport activity, cycling, occupational activity, smoking, alcohol intake, consumptions of red meat, whole grain bread and coffee, biomarkers (γ -GT, HDL, hs-CRP), BMI, WC
Stefan (2014) - EPIC (56)	relative risk (95% CI) of <u>highest quintile</u> vs. lowest	RR (95% CI) = 0.20 (0.13 - 0.30), p for trend < 0.0001	age, sex, BMI, WC , education, occupational activity, sport activity, cycling, smoking, alcohol intake

source	comparison	effect estimate	adjustment for covariates
net reclassification index			
Raynor (2013) (54)	net reclassification index (NRI ± SE) for prediction of type 2 diabetes	NRI ± SE = 0.0133 ± 0.0083, p = 0.11	age, parental history of DM, ethnicity, fasting glucose, fasting TG, systolic BP, HDL-C, height, WC

BMI = body mass index; BP = blood pressure; CHD = coronary heart disease; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = glycated haemoglobin; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; HF = heart failure; HR = hazard ratio; HR' of highest vs. lowest quartile/tertile/etc. = 1/HR of lowest vs. highest quartile/tertile/etc.; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; NRI = net reclassification index; OR = odds ratio; OR' per 1 SD increase = 1/OR per 1 SD decrease; proBNP = prohormone of brain natriuretic peptide; RR = relative risk; T2D = type 2 diabetes; SD = standard deviation; SE = standard error of the mean; TG = triglycerides; WC = waist circumference; WHR = waist-to-hip-ratio; * The original values of the study were calculated for a decrease, hence there was calculated the reciprocal for this table. † = centered log-transformed

3.3.2. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND PRÄVALENTEM PRÄDIABETES

Es wurden sechs populationsbasierte Studien (68, 79, 80, 85, 90, 93) in den systematischen Review aufgenommen, die als primäre Fragestellung den transversalen Zusammenhang von Adiponectinspiegel und prävalentem Prädiabetes hatten. Dazu wurden *impaired fasting glucose (IFG)* und *impaired glucose tolerance (IGT)*, sowie die Kombination beider Auffälligkeiten, gezählt. Die eingeschlossenen Probanden waren erwachsene Frauen und Männer einer großen Altersspanne mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund aus Amerikanisch-Samoa, Samoa, China, Deutschland, Indien, Korea und Taiwan.

Alle sechs Studien zeigten, dass ein niedriger Adiponectinspiegel mit prävalentem Prädiabetes assoziiert ist. In zwei der sechs Studien waren die Ergebnisse uneinheitlich: Luo et al. (80) zeigten einen signifikanten, negativen Zusammenhang nur bei Frauen, nicht aber bei Männern. Tonjes et al. (90) zeigten einen signifikanten, negativen Zusammenhang nur für IGT, nicht aber für IFG. Vier Studien sind in **ABBILDUNG 3.3** dargestellt. Die Studien von Rhee et al. (85) und Tonjes et al. (90) konnten aufgrund ihrer speziellen Statistik (ANCOVA-Analyse) nicht im Forest-Plot dargestellt werden.

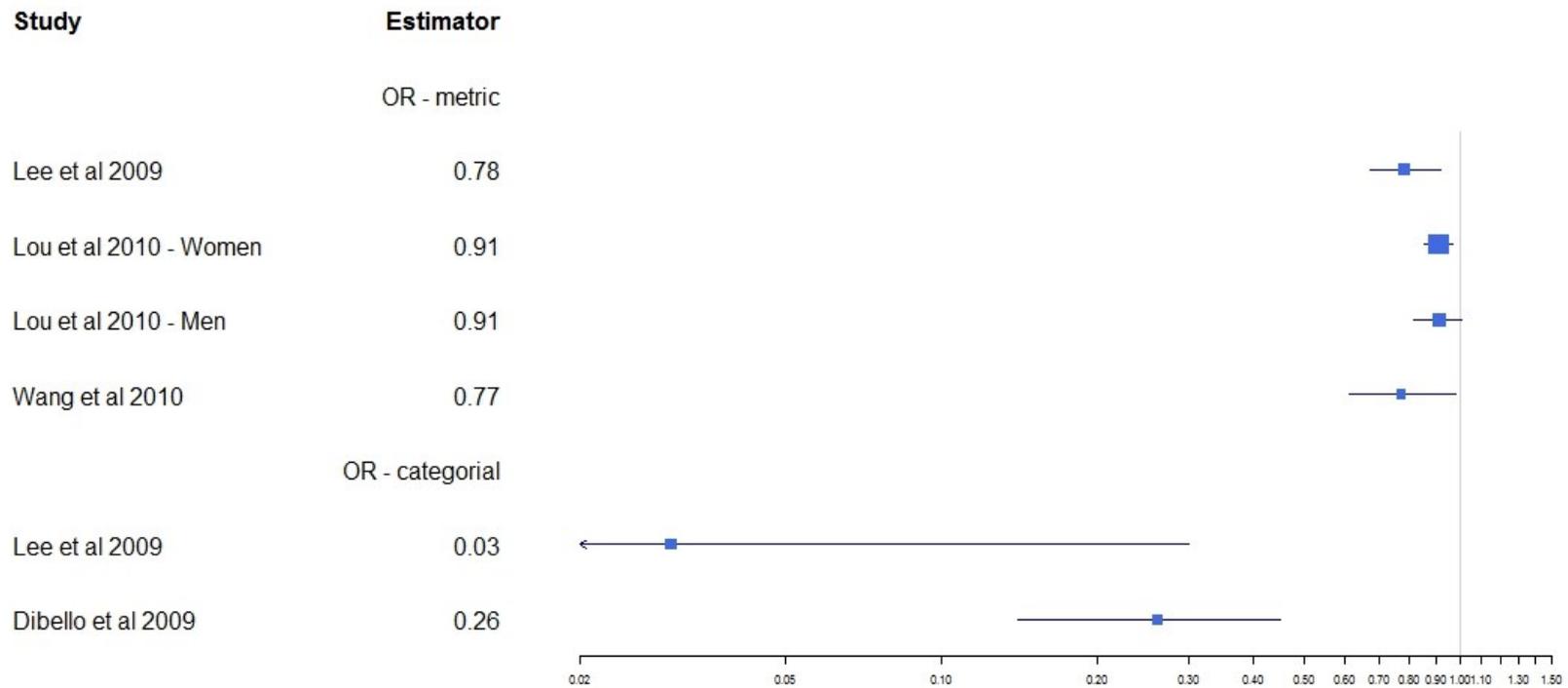


ABBILDUNG 3.3 FOREST-PLOT FÜR DEN TRANSVERSALEN ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN UND PRÄVALENTEM PRÄDIABETES

Odds Ratios (OR; metrisch und kategorial) für den transversalen Zusammenhang von Adiponectin-Spiegel und prävalentem Prädiabetes (IFG, IGT und Kombinationen aus beidem) in 4 der 6 identifizierten Studien. Für 2 Studien ist aufgrund der Verwendung einer ANCOVA-Analyse keine Darstellung im Forest-Plot möglich. Darstellung der OR mittels logarithmischer Skalierung.

TABELLE 3.7 ERGEBNISSE DER TRANSVERSALEN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN UND PRÄVALENTEM PRÄDIABETES

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level	other findings
Rhee (2007) (85)	preDM (IFG and/ or IGT)	ANCOVA (mean ± SD)	NGT: 5234.8 ± 414.3 ng/ml preDM: 4040.5 ± 345.5 ng/ml	p for all 5 groups < 0.001	age, abdominal circumference	not given	DM < 1yr: 2641.3 ± 264.4, DM 1 ~ 5yr: 2476.2 ± 363.6, DM > 5yr: 2464.6 ± 401.0 (ng/ml)
Lee (2009) (79)	IGT	multivariate logR: OR (95% CI) for IGT	OR (95% CI) = 0.78 (0.67 - 0.92)	-	age, BMI , exercise, smoking, fasting glucose, HDL, TG, fasting insulin, systolic & diastolic BP	p ≤ 0.05	
			OR (95% CI) = 0.03 (0.004 - 0.30)	-	age, BMI , exercise, smoking, fasting glucose, HDL, TG, fasting insulin, systolic and diastolic BP	p ≤ 0.05	
Luo (2010) – women (80)	IGT	multivariate logR	β = -0.096; OR (95% CI) = 0.91 (0.854 - 0.967)	p = 0.002	age, WC , BP, alcohol consumption, smoking	p ≤ 0.05	
Luo (2010) - men (80)	IGT	multivariate logR	β = -0.099; OR (95% CI) = 0.91 (0.813 - 1.009)	p = 0.072	age, WC , BP, alcohol consumption, smoking	p ≤ 0.05	
Tonjes (2010) – IGT (90)	IGT	adjusted ANOVA	Tukey HDS post-hoc test NGT vs. IGT: p = 0.008	p = 0.001	age, gender, BMI	p ≤ 0.05	Tukey HSD post-hoc test: NGT vs. IFT: n.s., IFT vs. IGT: n.s., NGT vs. T2D: 0.001 , IFG vs. T2D: n.s., IGT vs. T2D: n.s.
Dibello (2009) (68)	IFG	multivariate logR: OR (95% CI) for prediabetes of lowest quintile vs. highest	OR (95% CI) = 3.9 (2.2 - 7.1)	p for trend = 0.0001	age, sex, abdominal circumference , material lifestyle score, moderate activity levels	not given	
Tonjes (2010) - IFG (90)	IFG	adjusted ANOVA	Tukey HDS post-hoc test NGT vs. IFT: n.s.	p = 0.001	age, gender, BMI	p ≤ 0.05	Tukey-HSD post-hoc test: NGT vs. IGT: 0.008 , IFT vs. IGT: n.s., NGT vs. T2D: 0.001 , IFG vs. T2D: n.s., IGT vs. T2D: n.s.

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level	other findings
Wang (2010) (93)	IFG	logR: OR (95% CI) of IFG per 1 SD increase of adiponectin	OR (95% CI) = 0.77 (0.61 - 0.98)	p = 0.031	age, BMI, WC , systolic BP, cigarette smoking, alcohol drinking	not given	

ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HDL = high density lipoprotein cholesterol; HSD = honest significant difference; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; logR = logistic regression; NGT = normal glucose tolerance; OR = odds ratio; preDM = prediabetes; SD = standard deviation; TG = triglycerides; T2D = type 2 diabetes; WC = waist circumference

Diese Tabelle wurde zunächst bezüglich Spalte 2 „correlation between Adpipoonctin and:“ gruppiert und im Anschluss alphabetisch nach Autor sortiert.

3.3.3. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND NÜCHTERNGLUKOSE

Es wurden die in TABELLE 3.8 aufgeführten drei populationsbasierten Studien (78, 88, 94) in den systematischen Review aufgenommen, die als primäre Fragestellung den transversalen Zusammenhang von Adiponectinspiegel und Nüchternblutglukosespiegel behandelt haben. Die eingeschlossenen Probanden waren Frauen wie Männer in einem Alter von 30 bis 65 aus Japan und den USA (afroamerikanische und kaukasische Probanden).

Von diesen drei Studien konnten nur Steffes et al. (88) einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectinspiegel und erhöhter Nüchternblutglukose berichten.

TABELLE 3.8 ERGEBNISSE DER TRANSVERSALEN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN UND NÜCHTERNBLUTGLUKOSE

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level
Komatsu (2007) (78)	fasting glucose	partial SC	r = 0.072	p = 0.3917	age, HDL, fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, WC , BMI , TG, hs-CRP	p ≤ 0.06
Steffes (2004) (88)	fasting glucose	partial PC	negative correlation	p < 0.0001	gender, race, WC	not given
Yamamoto (2002) (94)	fasting glucose	linR	r = -0.050	p = 0.086	age, sex, BMI	p ≤ 0.06

BMI = body mass index; HDL = high density lipoproteine cholesterol; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP = high sensitive C-reactive protein; linR = linear regression; PC = Pearson's correlation; SC = Spearman's correlation; TG = triglycerides; WC = waist circumference

3.3.4. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN- SPIEGEL UND INSULINSENSITIVITÄT

Es wurden 32 populationsbasierte Studien in den systematischen Review aufgenommen, die als primäre Fragestellung den transversalen Zusammenhang von Adiponectinspiegel und Insulinsensitivität (metrisch dargestellt) behandelt haben (44, 60-67, 69-72, 74-78, 80-84, 86-92, 94, 95). Diese sind in TABELLE 3.9 einzusehen. Die eingeschlossenen Probanden waren Frauen und Männer einer großen Altersspanne mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund aus Amerikanisch-Samoa, Samoa, Aus-

tralien, Canada, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Indien, Italien, Japan, Korea, Mexico, Pakistan, Schweden, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, der Türkei, Ungarn und den USA.

Wie in der Einleitung dargestellt, gibt es verschiedene Verfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität. In sechs Studien (63, 72, 77, 81, 82, 91) wurde der Goldstandard HIEG Clamp zur Bestimmung der Insulinsensitivität verwendet. Die Insulinsensitivität wurde durch M/I ($S_{i_{Clamp}}$) und M ausgedrückt. Beide korrelierten in allen Studien signifikant positiv mit dem Adiponectinspiegel. Neben Adipositas-Adjustierung (BMI, waist-to-hip-Ratio, VAT oder PFAT) wurden verschiedene andere Parameter in die multivariaten Analysen mit einbezogen. Kantartzis et al. (77) konnten zeigen, dass dieser Zusammenhang neben der Gesamtkohorte auch für die Subgruppe der übergewichtigen Probanden (4. Quartile PFAT) gilt, nicht aber für besonders schlanke Probanden (1. Quartile PFAT).

Eine der eingeschlossenen Studien (60) nutzte den Insulin-Suppressions-Test zur Bestimmung der Insulinsensitivität via steady state plasma glucose (SSPG). Die SSPG sinkt mit steigender Insulinsensitivität und korrelierte signifikant negativ mit dem Adiponectinspiegel, auch nach Adjustierung für Alter, BMI und weiteren Parametern.

In zwei Studien (67, 73) wurde die Insulinsensitivität mittels Minimal Model Analyse des ivGTT ermittelt. Der berechnete Index $S_{i_{MM}}$ steigt mit steigender Insulinsensitivität und korrelierte signifikant, positiv mit dem Adiponectinspiegel. Neben Alter, Geschlecht und Adipositas wurde auch für einige andere Faktoren adjustiert.

Zwei weitere Studien (77, 91) nutzten den oGTT zur Bestimmung der Insulinsensitivität mittels Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda. Dieser steigt mit steigender Insulinsensitivität und korrelierte signifikant positiv mit dem Adiponectinspiegel. Beide Studien adjustierten für Geschlecht und Adipositas, Kantartzis et al. (77) zusätzlich noch für Alter. Außerdem konnten Kantartzis et al. wie schon beim HIEG zeigen, dass dieser Zusammenhang neben der Gesamtkohorte auch für die Subgruppe der übergewichtigen Probanden (4. Quartile PFAT) gilt, nicht aber für besonders schlanke Probanden (1. Quartile PFAT).

21 Studien ermittelten die Insulinsensitivität anhand von Nüchtern-Blutproben (61, 62, 64-66, 69-71, 74-76, 78, 80, 83, 84, 86-90, 92, 94, 95). Der daraus errechnete HOMA-Index sinkt mit steigender Insulinsensitivität. In fünf Studien (76, 78, 80, 87, 92) konnte kein signifikanter Zusammenhang von HOMA-IR und Adiponectinspiegel für die gesamte Kohorte gezeigt werden. Unter diesen Studien zeigte sich bei Vikram et al. der Zusammenhang jedoch schon, nachdem mittels WHR statt BMI für Adipositas adjustiert wurde (92). Medina-Urrutia et al. (96) fanden, dass bei Probanden mit erhöhtem Abdominalfett ein erniedrigtes Adiponectin bei Frauen wie Männern mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz einhergeht. Bei Probanden mit normalem Abdominalfett dagegen konnten sie den Zusammenhang nur bei Frauen zeigen. Alle restlichen Studien (61, 62, 64, 69-71, 74, 75, 83, 84, 88-90, 94, 95) zeigten eine signifikante, negative Korrelation von HOMA-IR mit dem Adiponectinspiegel. Eine Studie (65) zeigte eine signifikant positive Korrelation zwischen HOMA-%S (invers zu HOMA-IR) und Adiponectin.

In zwei Studien (66, 86) wurde der logarithmierte HOMA-IR, genannt QUICKI, als Maß für die Insulinsensitivität verwendet. Er steigt mit steigender Insulinsensitivität und war in beiden Studien signifikant positiv mit dem Adiponectinspiegel korreliert. Es wurde für Alter, Geschlecht und BMI, sowie weitere Faktoren adjustiert.

Zusammenfassend zeigten 28 der 32 Studien eine adipositasunabhängige Korrelation von erniedrigtem Adiponectinspiegel und erniedrigter Insulinsensitivität (44, 60-67, 69-72, 74, 75, 77, 81-84, 86, 88-92, 94, 95). Allerdings ist bei einer der Studien zu beachten, dass dies nicht für die BMI-Adjustierung, sondern nur für die Adjustierung mit waist-to-hip-ratio galt (92). In vier Publikationen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (76, 78, 80, 87).

TABELLE 3.9 ERGEBNISSE DER TRANSVERSALEN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTIN UND INSULINSENSITIVITÄT

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level
Behre (2005) (63)	M, HIEG	partial SC	r = 0.23	p < 0.05	total fat mass	p ≤ 0.05
Furler (2006) (72)	M/I, HIEG	binary logR (DV: M/I; IV: A & adj.)	β_{stand} = 0.31 ± 0.19, part r² = 0.09, model R² = 0.59	p = 0.0123	total fat	p ≤ 0.05
Kantartzis (2005) (77)	M/I, HIEG	linR	positive correlation	p < 0.0001	age, gender, PFAT, WHR	not given
	M/I, HIEG: 1 st quartile of PFAT	linR	r ² = 0.10	p = 0.57	age, gender, PFAT, WHR	not given
	M/I, HIEG: 4 th quartile of PFAT	linR	r ² = 0.48	p = 0.003	age, gender, PFAT, WHR	not given
Martinez Cantarin (2011) (81)	M', HIEG	PC	r = 0.25	p < 0.001	adiposity	not given
	M'/I, HIEG	multiple regression model	geometric mean ratio (95% CI) = 1.15 (1.04 - 1.27)	p = 0.007	adiposity, clamp	not given
Matsuhisa (2006) (82)	M, HIEG	linR	r = 0.241	p < 0.002	fasting insulin, glucose, BMI	not given
Tschritter (2003) (91)	M/I, HIEG	multivariate linR	positive correlation	p = 0.0003	sex, BMI	p ≤ 0.05
Abbasi (2004) (60)	SSPG, IST	linR	β = -0.42	not given	SSPG, HDL, age, BMI	not given
Cnop (2003) (67)	Si _{MM} , ivGTT		β = 0.054 ± 0.015	p < 0.0003	age, sex, BMI , subcutaneous fat area, intraabdominal fat area, intercept	p ≤ 0.05
Hanley (2011) (73)	Si _{MM} , ivGTT	SC	r = 0.35	p < 0.0001	none	not given
		linR	estimate = 0.1662 ± 0.0264	p < 0.0001	age, fasting glucose, gender, ethnicity, log CRP, log HDL, log VAT, log SAT	not given
Kantartzis (2005) (77)	ISI, oGTT	linR	positive correlation	p < 0.0001	age, gender, PFAT, WHR	not given
	ISI, oGTT: 1 st quartile of PFAT	linR	r ² = 0.10	p = 0.13	age, gender, PFAT, WHR	not given
	ISI, oGTT: 4 th quartile of PFAT	linR	r ² = 0.36	p < 0.0001	age, gender, PFAT, WHR	not given
Tschritter (2003) (91)	ISI, oGTT	multivariate linR	positive correlation	p < 0.0001	sex, BMI	p ≤ 0.05
Ahsan (2014) (61)	HOMA-IR	linR	negative correlation	"remained significant"	BMI , gender, insulin level	p ≤ 0.05

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level
Altinova (2007) (62)	HOMA-IR	partial PC	overweight: negative correlation ("remained significant")	overweight: p < 0.009	BMI	p ≤ 0.05
	HOMA-IR	linR	all: β = -0.45, t = -0.57	p = 0.008	BMI, HDL, fasting insulin, systolic BP	p ≤ 0.05
Cetinalp-Demircan (2009) (64)	HOMA-IR	partial PC	r = -0.411	p < 0.001	BMI	not given
Ding (2015) (69)	HOMA-IR	linR	β (95% CI) = -0.034 (-0.066; -0.001), β_{stand} = -0.049	p = 0.045	age, HDL, LDL, systolic BP, diastolic BP, BMI , IL-6, CRP	p ≤ 0.05
Ferris (2005) (70)	HOMA-IR	linR	β = -0.26, adjusted R² = 0.20 (p < 0.0001)	p = 0.015	BMI	p ≤ 0.05
Frederiksen (2009) (71)	HOMA-IR	linR	r = -0.12, R² (%) = 0.02 (2%)	p < 0.001	fat compartments (VAT, SAT, thigh fat area)	p ≤ 0.05
Hivert (2008) (74)	HOMA-IR	logR	β = -0.87; OR = 0.42 (0.36-0.49)	p < 0.0001	sex, age, BMI	p ≤ 0.05
Hung (2008) (75)	HOMA-IR	linR	β = -0.19 ± 0.032, t = -6.18 normal BMI: β = -0.23 increased BMI: β = -0.15	p < 0.001 normal BMI: p < 0.001 increased BMI: p < 0.001	sex, age, BMI , ATPIII-MetS, white cell count	p ≤ 0.05
Jurimae (2009) (76)	HOMA-IR	partial PC	data not shown	n.s.	age, BMI	p ≤ 0.003*
Komatsu (2007) (78)	HOMA-IR	partial SC	r = -0.084	p = 0.3125	age, HDL, fasting plasma glucose, fasting insulin, HOMA-IR, waist, BMI, TG, hs-CRP	p ≤ 0.05
Luo (2010) – women (80)	HOMA-IR	partial SC	r = 0.019	n.s.	age, WC , systolic and diastolic BP	p ≤ 0.05
Luo (2010) – men (80)	HOMA-IR	partial SC	r = -0.098	n.s.	age, WC , systolic and diastolic BP + alcohol consumption and smoking (only in males)	p ≤ 0.05
Mente (2010) (83)	HOMA-IR	linR	β_{stand} = -0.13	p < 0.0001	ethnicity, leptin, CRP, age, sex, BMI, WHR , glycemic index, physical activity, current smoking, energy intake	p ≤ 0.05
Peti (2011) (84)	HOMA-IR	multivariate linR, backward	β = -0.268, t = -1.962, R² = 0.361	p = 0.045	age, sex, BMI , NEFA, Leptin, Resistin, IL-6, TNFα	p ≤ 0.05
Silha (2003) (87)	HOMA-IR	linR	r = -0.105	p = 0.478	gender, BMI	not given

source	correlation between adiponectin and	statistics	measure of association	p-value	adjustment for covariates	significance level
Steffes (2004) (88)	HOMA-IR	linR	$r = -0.28 \pm 0.019$	$p < 0.0001$	gender, race, (year 15) waist	not given
Sulistiyoningrum (2013) (89)	HOMA-IR	multivariate linR	$\beta = -0.331 (-0.421 - -0.242)$	$p < 0.001$	age, sex, ethnicity, family history of DM, education, smoking status, physical activity, dietary total energy intake, BMI, WHR	$p \leq 0.05$
Tonjes (2010) (90)	HOMA-IR	multivariate linR	$\beta = -0.028$	$p = 0.002$	BMI , age, sex	$p \leq 0.05$
Vikram (2004) (92)	HOMA-IR	partial PC	$r = -0.23$	$p = 0.08$	age & BMI	$p \leq 0.05$
Yamamoto (2002) (94)	HOMA-IR	partial PC	$r = -0.29$	$p = 0.02$	age & WHR	$p \leq 0.05$
Yamamoto (2002) (94)	HOMA-IR	linR	$r = -0.191$	$p < 0.0001$	age, sex, BMI	$p \leq 0.05$
Zoico (2004) (95)	HOMA-IR	linR	$\beta = -0.416, R^2 = 0.386$	$p = 0.001$	sex, age, WC, fat mass , leptin	$p \leq 0.05$
Chailurkit (2008) (65)	HOMA-%S	PC	obese: $r = 0.42$ non-obese: $r = 0.26$	obese: $p < 0.001$ non-obese: $p = 0.004$	stratification for obese (BMI ≥ 25 kg/m ²) vs. non-obese (BMI < 25 kg/m ²)	$p < 0.05$
Cheng (2015) (66)	QUICKI	D	$D = 0.009 (0.004; 0.014)$	$p = 0.001$	age, sex, race, marital status, employment status, smoking, drinking, BMI, CRP, IL-6, TNFα, PAI-1	not given
Saltevo (2008) (86)	QUICKI	partial PC	$r = 0.247 [0.185-0.308]$	-	sex, BMI , smoking status, physical activity, age	$p \leq 0.05$

A = adiponectin; ATPIII-MetS = component score of the metabolic syndrome defined by the 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; BMI = body mass index; BP = blood pressure; CRP = C-reactive protein; D = estimated difference (D) for QUICKI per 1 SD (8 μ g/mL) increase of adiponectin; DM = diabetes mellitus; DV = dependent variable; HDL = high density lipoprotein cholesterol; HIEG = hyperinsulinemic euglycemic clamp; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-%S = homeostasis model assessment of insulin sensitivity; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; IL-6 = interleukin 6; ISI = insulin sensitivity index of Matsuda; IST = insulin suppression test; IV = independent variable; ivGTT = intravenous glucose tolerance test; LDL = low density lipoprotein cholesterol; linR = linear regression; logR = logistic regression; M = glucose disposal rate; M/I = glucose disposal rate / plasma/serum insulin concentration; M' = glucose disposal rate normalized to FFM; M'/I = glucose disposal rate normalized to FFM / plasma insulin concentration; NEFA = non-esterified fatty acids; oGTT = oral glucose tolerance test; OR = odds ratio; PAI-1 = Plasminogen activator inhibitor-1; PC = Pearson's correlation; PFAT = percentage of body fat; QUICKI = insulin sensitivity (invers logarithmic HOMA-IR); SAT = subcutaneous adipose tissue; SC = Spearman's correlation; Si_{MM} = insulin sensitivity index of Bergman's minimal model of glucose kinetics; SSPG = steady-state plasma glucose; TG = triglycerides; TNF α = tumor necrosis factor alpha; VAT = visceral adipose tissue; WC = waist circumference; WHR = waist-to-hip-ratio; * after adjusting for multiple analysis

Diese Tabelle wurde zunächst bezüglich Spalte 2 „correlation between Adiponectin and.“ Gruppirt und im Anschluss alphabetisch nach Autor sortiert.

4. EIGENE AUSWERTUNGEN AUS DER PPSDIAB-STUDIE

4.1. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Risikogruppen für einen zukünftigen T2D gebildet und charakterisiert:

- Frauen mit normaler Glukosetoleranz nach normoglykämischer Schwangerschaft als Niedrigrisikogruppe (Kontrollen),
- Frauen mit normaler Glukosetoleranz nach Gestationsdiabetes als Intermediärrisikogruppe (GDM-NGT) und
- Frauen mit pathologischer Glukosetoleranz nach Gestationsdiabetes als Hochrisikogruppe (GDM-PGT).

Die Charakterisierung erfolgte bezüglich des Glukosestoffwechsels und des Plasma-Adiponectins, unter Beachtung von Kofaktoren, wie BMI.

PRIMÄRE FRAGESTELLUNG

Unterscheidet sich das Plasma-Adiponectin zwischen den drei Risikogruppen?

SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNG

Welche Zusammenhänge bestehen zwischen dem Plasma-Adiponectin und wichtigen phänotypischen Charakteristika (BMI, Taillenumfang, Plasmaglukose nach 0 min und 120 min, ISI, arterieller Mitteldruck, hs-CRP, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, γ -GT und Leberfett) in der Studienkohorte?

4.2. METHODEN

4.2.1. STUDIENAUFBAU

4.2.1.1. STUDIENZENTRUM

Das Studienzentrum war das Diabeteszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Medizinischen Klinik Innenstadt. Die Medizinische Klinik Innenstadt ist ein Krankenhaus der Versorgungsstufe 1 und Lehrkrankenhaus der Universität. Zu den Aufgaben des Diabeteszentrums zählt neben der ambulanten und stationären Versorgung von Diabetespatienten, inklusive der Einstellung von Typ 1- und Typ 2-Diabetikern, auch die Versorgung von GDM-Patientinnen.

4.2.1.2. STUDIENDESIGN

Alle Originaldaten zur vorliegenden Arbeit stammen aus der monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie PPSDiab („Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes“) (97).

4.2.1.3. STUDIENKOHORTE

Die Kohorte wurde von November 2011 bis Mai 2016 aufgebaut. Sie besteht in einem Verhältnis von 2:1 aus Frauen, die in ihrer letzten Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes hatten (post-GDM), und solchen, deren letzte Schwangerschaft normoglykäm verlief (Kontrollgruppe). Die beiden Gruppen ermöglichen den Vergleich von Frauen mit erhöhtem (post-GDM) und normalem (kein-GDM) Risiko, nach der Schwangerschaft an T2D zu erkranken. Die konsekutive Rekrutierung fand im Diabeteszentrum und in der Geburtshilfe des Klinikums der Universität München statt.

Sowohl die Frauen nach GDM als auch die Frauen der Kontrollgruppe wurden zur Baseline-Visite drei bis 16 Monate nach Entbindung eingeladen. Alle in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen dieser Visite erhoben.

EINSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen drei bis 16 Monate nach Lebendentbindung einer vorangegangenen Einlings- (n = 295) oder Zwillingschwangerschaft (n = 9). Die Diagnose eines GDM wurde aufgrund eines 75 g oralen Glukosetoleranztests (oGTT) gestellt. Als Grenzwerte für einen GDM wurden, den Empfehlungen der International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) folgend, 92 / 180 / 153 mg/dl Plasmaglukose gewählt (TABELLE 1.1). Frauen konnten als Kontrollen an der Studie teilnehmen, wenn sie in keiner früheren Schwangerschaft einen GDM hatten und entweder ein unauffälliger 75 g oGTT oder ein unauffälliger 50 g Screening-oGTT (< 135 mg/dl Plasmaglukose nach 1 Stunde, n = 10) nach der 23. Schwangerschaftswoche vorlag.

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausschlusskriterien dieser Studie waren Alkohol-, Medikamenten- oder Drogen-Missbrauch, vorbestehender Diabetes und chronische Erkrankungen, die eine Dauermedikation erfordern. Ausgenommen hiervon wurden Hypothyreose (n = 52), Bronchialasthma (n = 8), milde Hypertonie (n = 4), gastroösophagealer Reflux (n = 2) und Zustand nach Lungenembolie mit bestehender Rivaroxaban-Prophylaxe (n = 1).

Die schriftliche Einwilligungserklärung wurde allen Studienteilnehmern vor Studienbeginn zugeschickt und zur Baseline-Visite eingeholt. Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigte das Studienprotokoll (Studien-ID 300-11).

4.2.1.4. STUDIENINHALT

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse der Baseline-Visite im Rahmen der prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie PPSDiab („Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2-Diabetes“). Ziel der Gesamtstudie ist die Identifikation neuer Prädiktionsfaktoren für T2D, sowie die Klassifikation von Subgruppen des Diabetes-Risikophänotyps. In der vorliegenden Arbeit wurde Adiponectin in diesem Kontext untersucht.

4.2.2. UNTERSUCHUNGEN AN DER PROBANDIN

4.2.2.1. ORALER GLUKOSETOLERANZTEST

HINTERGRUND

Der orale Glukosetoleranztest stellt den Goldstandard der WHO zur Bestimmung der Glukosetoleranz dar (3).

VORBEREITUNG DER PROBANDIN

In den Tagen vor der Untersuchung wurde die Probandin telefonisch kontaktiert, nach einer akuten Erkrankung gefragt und darüber informiert, dass sie sich in den Tagen vor der Testdurchführung normal (mit mindestens 150 g Kohlenhydraten pro Tag) ernähren solle. Nur bei Erfüllung der eben genannten Kriterien wurde ein Test durchgeführt. Außerdem wurden die Probandinnen gebeten, sich am Vortag des Tests keiner extremen sportlichen Belastung auszusetzen, sowie am Vorabend weder Sport zu treiben noch Alkohol zu konsumieren. Alle Probandinnen waren für mindestens acht Stunden, im Regelfall zehn bis 12 Stunden nüchtern. Dauermedikation, die üblicherweise morgens eingenommen wird, sollte auch am Testtag wie gewohnt eingenommen werden. Bedarfsmedikation und Rauchen waren vor und während des Tests verboten. Die Anreise zum Studienzentrum sollte mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder dem Auto, ohne größere körperliche Belastung durch z. B. Fahrradfahren, erfolgen. Testbeginn war im Regelfall nicht später als 10:30 Uhr.

DURCHFÜHRUNG

Ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose (Accu-Chek Dextrose O.G.-T., Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) wurde durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten bei 0 (=Nüchtern-Blutentnahme), 30, 60, 90 und 120 min aus liegendem peripherem Venenkatheter. Es wurden Plasmaglukose und Seruminsulin bestimmt.

4.2.2.2. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Die biometrischen Daten durch geschultes Personal bestimmt. Längenmaße wurden auf ganze Zentimeter gerundet, Gewicht auf die nächsten 100 Gramm. Größe,

Bauch- und Taillenumfang wurden an der stehenden Probandin in Unterwäsche bei normaler Atmung gemessen. Der Taillenumfang wurde mittig zwischen Beckenkamm und Rippenbogen gemessen. Als Hüftumfang wurde der größte Umfang (waagrecht gemessen) auf Höhe der Trochanter major gemessen. Gewicht und Bioimpedanzmessung (Body Mass Index (BMI) in kg/m^2 , Körperfettanteil in %, Muskelmasse in %) wurden mittels BIA-Waage der Firma Tanita (Tanita BC-418; Tanita Corporation, Tokyo, Japan) erhoben und über das Softwareprogramm GMON analysiert.

Vor Messung des Ruheblutdrucks saß die Probandin mindestens seit 15 min und die letzte Blutentnahme war seit mindestens 10 min vorüber. Die Probandin wurde gebeten, sich während der Messung nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Es wurde zweimal mit einem Abstand von mindestens 30 min gemessen und der Mittelwert gebildet. Die Manschette des verwendeten M5 professional Blutdruckmessgeräts der Firma OMRON wurde ab einem Armumfang von 32 cm gegen eine large cuff-Manschette ausgetauscht. Der Puls der zweiten Blutdruckmessung wurde verwendet.

4.2.2.3. MRT/MRS

Den Probandinnen wurde empfohlen, einen Termin für eine Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT, 3 Tesla System, Ingenia oder Achieva; Philips Healthcare) im Institut für Radiologie zu vereinbaren. Die Daten wurden mit der Software sliceOmatic 4.3 Version 11 nachbearbeitet. Das Leberfett wurde während eines einzelnen Atemzugs mittels fat fraction maps in einer modifizierten 2-Punkt-Dixon-Sequenz bestimmt. Im Segment VII im rechten Leberlappen wurden drei *regions of interest* (ROI) platziert und die Mittelwerte berechnet.

4.2.2.4. LABORBESTIMMUNGEN

Während des oGTT gab es eine große Basis-Blutentnahme, sowie alle 30 min eine weitere Abnahme in geringerem Umfang. Die verwendeten Materialien sowie die bestimmten Parameter und angewendeten Messmethoden sind in TABELLE 4.1 aufgelistet.

Routinelabor: Die Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München bestimmte Plasmaglukose, das große Blutbild, Blutfette inklusive der Cholesterinwerte, Schilddrüsen-, Nieren- und Leberwerte sowie hs-CRP nach den Standards des

Universitätsklinikums aus EDTA-, Lithium-Heparin- und Natrium-Fluorid-Monovetten der Firma Sarsted.

TABELLE 4.1 ÜBERSICHT ÜBER DIE BLUTENTNAHMEN WÄHREND DES OGTT

<u>Zeitpunkt der BE</u>	<u>Röhrchen</u>	<u>Parameter</u>	<u>Messmethode</u>
0 min	Kapillare	Glukose	SuperGL (Hitado)
	Na-Fluorid	Glukose	Laboratoriumsmedizin
	Serum	Insulin Antikörper: IA2 & GAD	RIA ELISA
	P800 (EDTA-Plasma)	Adiponectin	RIA (Merck Millipore)
	Li-Heparin	Cholesterin HDL-Cholesterin hs-CRP LDL-Cholesterin Triglyceride	Laboratoriumsmedizin
	EDTA	Großes Blutbild HbA1c	Laboratoriumsmedizin Laboratoriumsmedizin
30 min	Serum		
60 min	P800 (EDTA-Plasma)	Verarbeitung wie oben	
90 min	Na-Fluorid		
120 min	Kapillare		
	Serum	Verarbeitung wie oben	
	P800 (EDTA-Plasma)		
	Na-Fluorid		

Serum: Das Serum wurde in Monovetten der Firma Sarsted stehend bei Raumtemperatur für mindestens 30 min inkubiert und anschließend für 10 min bei 2000 g (RCF) bei 20 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde in Kryoröhrchen und ein Insulin-Röhrchen mit Rundboden pipettiert, auf Trockeneis gestellt und anschließend bei -80 °C gelagert. Die weitere Verarbeitung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Prof. Bidlingmeier an der Medizinischen Klinik der LMU München und dem Helmholtz Zentrum München. Die Bestimmung von Insulin erfolgte mittels CLIA (DiaSorin LIASON systems, Saluggia, Italien). Um einen Typ 1-Diabetes ausschließen zu können, wurden Tyrosin-Phosphatase-Antikörper IA2 mittels Radioimmunoassay (RIA) (CentAK anti-IA2M; Artikelnummer 2050; Medipan, Dahlewitz, Deutschland) oder Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Anti-IA2-ELISA; Artikelnummer EA 1023-9601 G; Euroimmun, Lübeck, Deutschland), und Glutamat-decarboxylase-Antikörper GAD65 mittels RIA (CentAK anti-GAD65M; Artikelnummer 2071; Medipan, Dahlewitz, Deutschland) oder ELISA (Anti-GAD-ELISA; Artikelnummer EA 1022-9601 G; Euroimmun, Lübeck, Deutschland) und Autoantikörper gegen den Zinktransporter 8 ZnTF8 mittels ELISA (Anti-Zink-Transporter-8-ELISA; Artikelnummer 1027-9601; Euroimmun, Lübeck, Deutschland) bestimmt.

P800: Die P800-Röhrchen der Firma BD enthalten neben dem Antikoagulans K₂EDTA auch einen speziellen Mix aus Proteasen, Esterasen und DPP-IV-Inhibitoren. Dieser stabilisiert Peptidhormone, wie Glukagon und Adiponectin, bereits während der Plasmagewinnung. Die Röhrchen wurden nach der Blutentnahme bis zu 35 Mal geschwenkt und anschließend für 10 min bei 2000 g (RCF) und 20 °C zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde in ein Falcon-Tube 15 ml überführt und erneut für 10 min diesmal bei 2500 g (RCF) und 20 °C zentrifugiert. Der dabei entstehende Überstand wurde in Kryoröhrchen pipettiert, auf Trockeneis gestellt und bei -80 °C gelagert. Die Bestimmung von Adiponectin erfolgte in µg/ml mittels Radioimmunassay (RIA, Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland) im Labormedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen (Prof. R. Lehmann), Deutschland.

4.2.3. KATEGORIEN UND BERECHNUNGEN

4.2.3.1. BESTIMMUNG DER INSULINSENSITIVITÄT

Es wurden drei verschiedene Indices zur Bestimmung der Insulinsensitivität verwendet, die im Folgenden näher erläutert werden. Alle hier verwendeten Indices wurden in einer Subkohorte am hyperinsulinämen-euglykämien Clamp validiert (97).

HOMA-IR-INDEX

Zur Bestimmung vorwiegend der hepatischen Insulinresistenz wurde das homeostasis model assessment (HOMA-IR) verwendet (25):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchtern glukose (mmol/L)} \times \text{Nüchterninsulin (}\mu\text{U/mL)}}{22.5}$$

Die üblichen Grenzwerte sind in TABELLE 4.2 zu sehen.

TABELLE 4.2 GRENZWERTE DES HOMA-IR-INDEX

Wert	Bedeutung
< 1,0	normal, kein Hinweis auf Insulinresistenz
1,0 – 2,0	Insulinresistenz eher unwahrscheinlich
2,0 – 2,5	Hinweis auf eine mögliche Insulinresistenz
2,5 – 5,0	Insulinresistenz wahrscheinlich
> 5,0	Insulinresistenz, Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

MATSUDA-INDEX

Der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI) ist ein Clamp-validierter Index aus dem oGTT. Er berechnet sich nach nachfolgender Formel (24).

$$ISI = \frac{10\,000}{\sqrt{(Glc_{nü} \times Ins_{nü}) \times (Glc_{oGTT} \times Ins_{oGTT})}}$$

mit $Glc_{nü}$ = Nüchternblutglukose, $Ins_{nü}$ = Nüchterninsulin, Glc_{oGTT} = Durchschnittsglukose während oGTT, Ins_{oGTT} = Durchschnittsinsulin während oGTT

DISPOSITION INDEX

Der Disposition Index (DI) gilt als unabhängiger Prädiktor des Erkrankungsrisikos für T2D und berechnet sich aus dem Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI) und dem Insulinanstieg von 0 auf 30 min nach Beginn des oGTT (IR30; entspricht der akuten Insulinantwort) (98):

$$DI = ISI \times IR30$$

4.2.3.2. DIAGNOSEKRITERIEN FÜR EINEN PRÄDIABETES

Die Diagnosekriterien der *American Diabetes Association* (ADA) wurden für die Diagnose eines Prädiabetes herangezogen. Darunter fallen die beiden Gruppen *impaired fasting glucose* (IFG, erhöhte Nüchternblutglukose) und *impaired glucose tolerance* (IGT, erhöhte 2-Stunden-Blutglukose), die von der ADA als Prädiabetes zusammengefasst werden. Die Grenzwerte sind in TABELLE 1.1 aufgeführt.

4.2.4. STATISTISCHE METHODEN

Alle metrischen Variablen wurden als Median (1. Quartile; 3. Quartile) dargestellt. Die Unterschiede bezüglich der Baseline-Charakteristika über alle drei Gruppen hinweg wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet und bei signifikantem Ergebnis ($p \leq 0,05$) anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test um den paarweisen Vergleich der Gruppen ergänzt. Zur Berechnung des statistischen Zusammenhangs von Adiponectin mit anderen Parametern wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient ρ genutzt. Es erfolgte außerdem eine BMI-Stratifizierung in normalgewichtige (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) und übergewichtige/adipöse Probandinnen (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

4.3. ERGEBNISSE

Es wurden 304 Frauen für die PPSDiab-Kohorte rekrutiert. Einige Frauen wurden in dieser Analyse ausgeschlossen: zwei wegen Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen, zwei aufgrund einer manifesten Hyperthyreose, eine wegen einer akuten Atemwegsinfektion und zwei wegen eines fehlenden Werts für den BMI. Außerdem wurden acht Kontrollprobandinnen ausgeschlossen, die bei der Baseline-Untersuchung einen Prädiabetes hatten. Die Auswertung wurde schließlich auf Frauen mit einem BMI < 35 kg/m² begrenzt, da in der Kontrollgruppe nur sehr wenige Frauen mit höherem BMI eingeschlossen waren. Dadurch ergaben sich 24 weitere Ausschlüsse. Die endgültige Stichprobe bestand somit aus 265 Studienteilnehmerinnen. Diese wurden in drei Risikogruppen eingeteilt (siehe TABELLE 4.3).

TABELLE 4.3 EINTEILUNG DER PROBANDINNEN IN DREI RISIKOGRUPPEN

Risikogruppe für T2D	Bezeichnung	Anzahl n (Prozent)	GDM ja/nein	Glukosetoleranz bei Baseline-Untersuchung
Niedrigrisiko-gruppe	Kontrollen	92 (34,74%)	kein GDM	normal
Intermediärrisiko-gruppe	GDM-NGT	112 (43,40 %)	post-GDM	normal
Hochrisikogruppe	GDM-PGT	58 (21,89%)	post-GDM	pathologisch: IFG oder IGT

GDM = Gestationsdiabetes; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; NGT = normale Glukosetoleranz; PGT = pathologische Glukosetoleranz; T2D = Typ-2-Diabetes

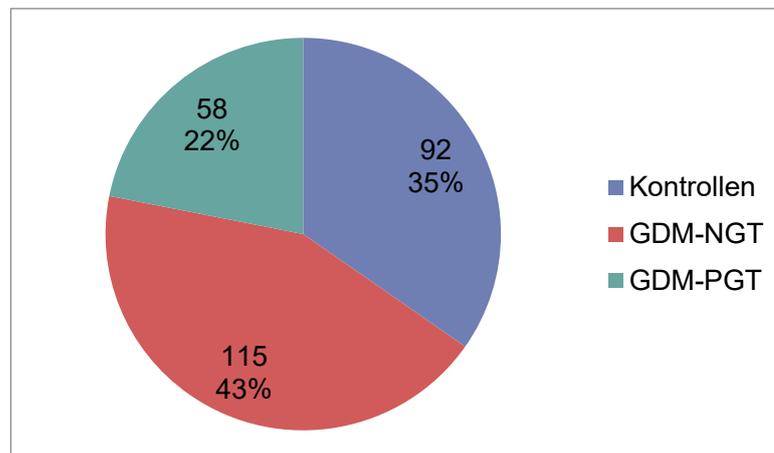


ABBILDUNG 4.1 AUFTEILUNG DER PROBANDINNEN NACH T2D-RISIKO

GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (IFG und/oder IGT) bei der baseline-Untersuchung; Kontrollen = Probandinnen nach normoglykämischer Schwangerschaft mit normaler Glukosetoleranz bei der baseline-Untersuchung

4.3.1. AUSWERTUNG OHNE BMI-STRATIFIZIERUNG

4.3.1.1. KRUSKAL-WALLIS-TEST FÜR UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN DREI RISIKOGRUPPEN

Die Baseline-Charakteristika sind in TABELLE 4.4 zu sehen. In der vorliegenden Arbeit lag der ISI in einem Wertebereich von 1,26 – 18,18 $\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1} \text{pM}^{-1}$. Eine MRT-Untersuchung mit Bestimmung des Leberfetts wurde auf freiwilliger Basis bei 146 Probandinnen der gesamten Kohorte durchgeführt. Die drei Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Alter und Zeit nach Entbindung. Wie auch in ABBILDUNG 4.2 zu sehen, spiegelte sich das erhöhte Risikoprofil der Frauen post-GDM in den signifikant erhöhten Werten von BMI, Taillenumfang, Nüchtern- und 2-Stunden-Blutglukose sowie dem erniedrigten Insulinsensitivitätsindex wider.

4. EIGENE AUSWERTUNGEN AUS DER PPSDIAB-STUDIE

TABELLE 4.4 BASELINE-CHARAKTERISTIKA DER GESAMTKOHORTE

	Kontrollen Median (Q1; Q3)	GDM-NGT Median (Q1; Q3)	GDM-PGT Median (Q1; Q3)	p-Wert*
Anzahl n	92	115	58	-
Alter [Jahre]	35,0 (32,5; 38,0)	35,0 (33,0; 38,0)	36,0 (33,0; 39,0)	0,61
Zeit nach Entbindung [Monate]	9,2 (7,5; 11,7)	8,8 (7,2; 11,6)	10,0 (7,1; 12,6)	0,54
BMI [kg/m²]	22,64 (21,03; 25,35)	23,11 (21,38; 25,57)	25,31 (21,82; 27,19)	0,01 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Taillenumfang [cm]	75,0 (72,0; 83,0)	77,0 (73,0; 82,0) (n = 110)	83,5 (73,0; 89,0)	0,02 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Plasmaglukose 0min [mg/dl]	89,0 (83,0; 92,5)	91,0 (86,0; 94,0)	100,5 (97,0; 105,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Plasmaglukose 120min [mg/dl]	92,0 (80,0; 108,0)	113,0 (94,0; 123,0)	139,5 (110,0; 161,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
ISI [$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1} \text{pM}^{-1}$]	6,84 (5,21; 8,63)	5,64 (4,08; 7,54) (n = 113)	3,52 (2,61; 4,99)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Adiponectin [mg/dl]	11,65 (9,32; 14,98)	11,52 (8,23; 16,60)	10,44 (7,03; 13,54)	0,13
arterieller Mitteldruck [mmHg]	85,17 (78,33; 92,17)	87,67 (83,00; 92,67)	84,83 (82,67; 93,33)	0,06
hs-CRP [mg/dl]	0,03 (0,01; 0,08)	0,05 (0,02; 0,18)	0,05 (0,01; 0,015)	0,052
Triglyzeride [mg/dl]	61,0 (51,0; 76,0)	67,0 (51,0; 87,0)	71,0 (60,0; 112,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	64,0 (57,0; 73,5)	64,0 (57,0; 73,0)	57,5 (49,0; 67,0)	0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Leberfett [%]	0,18 (0,00; 0,79) (n = 54)	0,45 (0,00; 0,99) (n = 61)	0,87 (0,00; 3,23) (n = 31)	0,07

* p-Wert nach Kruskal-Wallis-Test; bei signifikantem Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test wurden paarweise Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Signifikante Gruppenunterschiede werden unter dem p-Wert angegeben. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; HDL = high density lipoprotein; hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein; ISI = Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda

4. EIGENE AUSWERTUNGEN AUS DER PPSDIAB-STUDIE

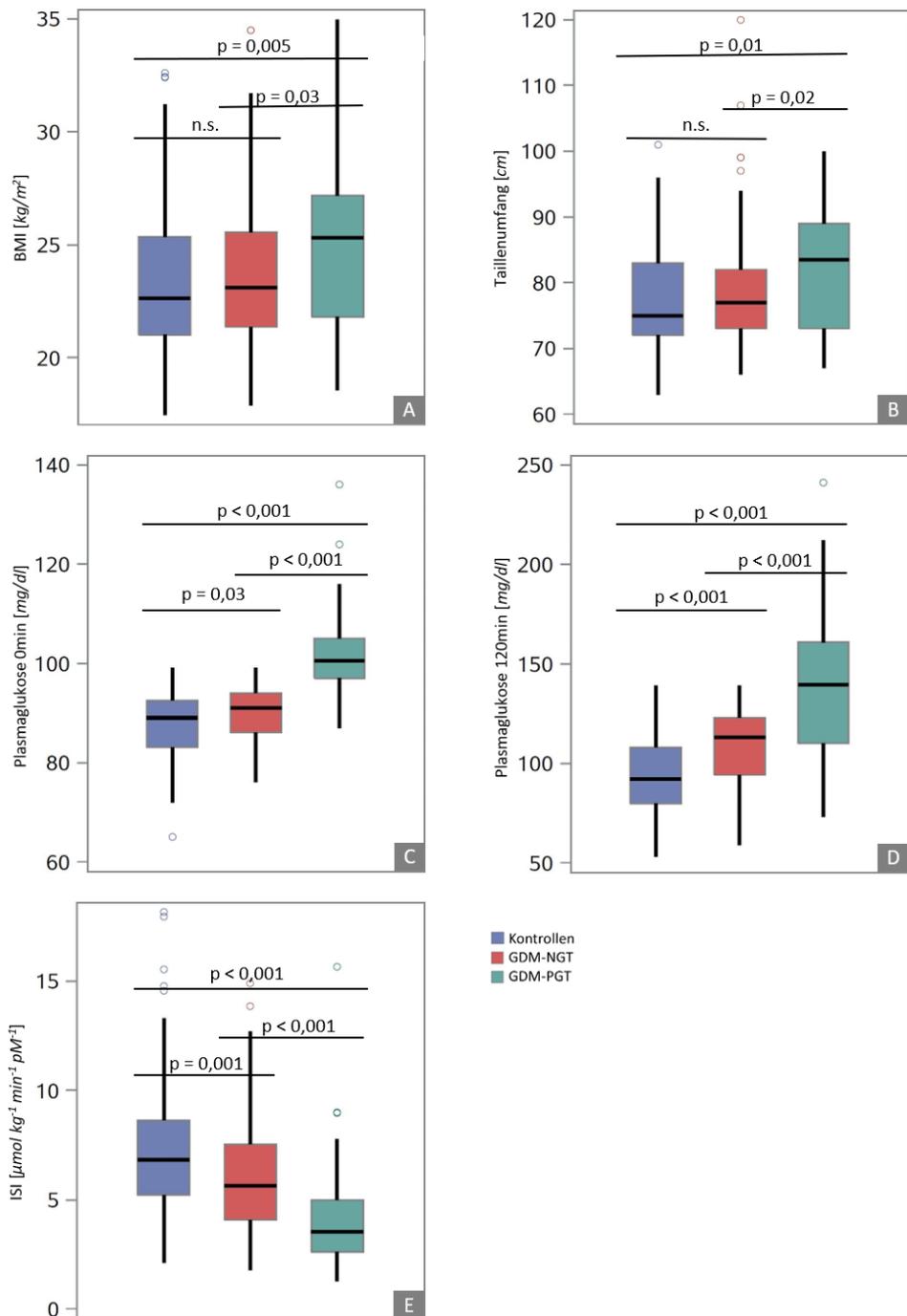


ABBILDUNG 4.2 GRUPPENVERGLEICHE ZWISCHEN KONTROLLEN, GDM-NGT UND GDM-PGT BEZÜGLICH A) BMI, B) TAILLENUMFANG, PLASMAGLUKOSE C) NÜCHTERN UND D) NACH 2H, SOWIE E) ISI.

P-Werte bezogen auf den Vergleich der einzelnen Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (IFG und/oder IGT) bei der Baseline-Untersuchung; ISI = Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im Adiponectinspiegel zwischen den drei Gruppen ($p = 0,13$), siehe **ABBILDUNG 4.3**.

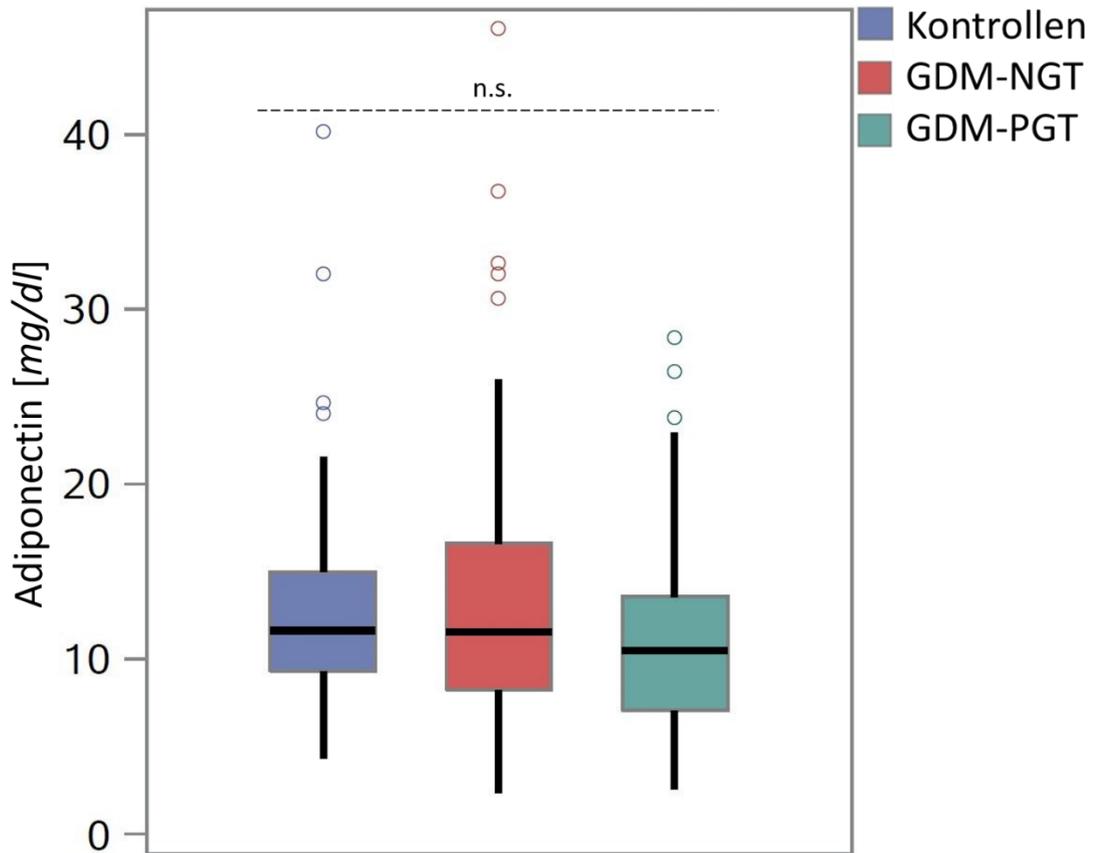


ABBILDUNG 4.3 GRUPPENVERGLEICH DER PLASMA-ADIPONECTINSPIEGEL ZWISCHEN KONTROLLEN, GDM-NGT UND GDM-PGT MITTELS KRUSKAL-WALLIS-TEST.

GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (IFG und/oder IGT) bei der Baseline-Untersuchung.

Es zeigte sich kein Unterschied von arteriellem Mitteldruck, hochsensitivem C-reaktivem Protein und Leberfett zwischen den drei Gruppen (**TABELLE 4.4**). Dafür unterschieden sich alle drei Gruppen bezüglich Triglyzeriden ($p < 0,001$) und HDL-Cholesterin ($p = 0,001$) signifikant.

4.3.1.2. KORRELATIONSANALYSEN IN BEZUG AUF ADIPONECTIN INNERHALB DER DREI GRUPPEN

Innerhalb der drei Gruppen zeigten sich Unterschiede bezüglich der Korrelationen von Adiponectin mit den klinischen Charakteristika (TABELLE 4.5). So korrelierte Adiponectin mit den Adipositas-Maßen BMI und Taillenumfang nur in den Fallgruppen GDM-NGT ($\rho = -0,38$, $p < 0,0001$ bzw. $\rho = -0,41$, $p < 0,0001$) und GDM-PGT ($\rho = -0,30$, $p = 0,02$ bzw. $\rho = -0,36$, $p = 0,005$), nicht aber in der Kontrollgruppe ($\rho = -0,13$, $p = 0,23$ bzw. $\rho = -0,05$, $p = 0,61$).

TABELLE 4.5 SPEARMAN KORRELATION AUSGEWÄHLTER KLINISCHER CHARAKTERISTIKA MIT PLASMA-ADIPONECTIN

	Kontrollen	GDM-NGT	GDM-PGT
Anzahl n	92	115	58
BMI	$\rho = -0,13$ $p = 0,23$	$\rho = -0,38$ $p < 0,0001$	$\rho = -0,30$ $p = 0,02$
Taillenumfang	$\rho = -0,05$ $p = 0,61$	$\rho = -0,41$ $p < 0,0001$ (n = 110)	$\rho = -0,36$ $p = 0,005$
Plasmaglukose 0min	$\rho = -0,05$ $p = 0,62$	$\rho = -0,13$ $p = 0,16$	$\rho = 0,33$ $p = 0,01$
Plasmaglukose 120min	$\rho = -0,11$ $p = 0,31$	$\rho = -0,11$ $p = 0,25$	$\rho = -0,27$ $p = 0,04$
ISI	$\rho = 0,10$ $p = 0,36$	$\rho = 0,30$ $p = 0,002$ (n = 113)	$\rho = 0,35$ $p = 0,008$
arterieller Mitteldruck	$\rho = -0,09$ $p = 0,36$	$\rho = -0,12$ $p = 0,19$	$\rho = -0,07$ $p = 0,61$
hs-CRP	$\rho = 0,13$ $p = 0,21$	$\rho = -0,26$ $p = 0,006$	$\rho = -0,48$ $p = 0,0002$
Triglyzeride	$\rho = -0,16$ $p = 0,13$	$\rho = -0,13$ $p = 0,18$	$\rho = -0,34$ $p = 0,01$
HDL-Cholesterin	$\rho = 0,33$ $p = 0,001$	$\rho = 0,36$ $p < 0,0001$	$\rho = 0,50$ $p < 0,0001$
Leberfett	$\rho = -0,27$ $p = 0,046$ (n = 54)	$\rho = -0,40$ $p = 0,001$ (n = 61)	$\rho = -0,29$ $p = 0,11$ (n = 31)

ρ = Spearman-Korrelationskoeffizient; BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (IFG und/oder IGT) bei der Baseline-Untersuchung; ISI = Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda; HDL = high density lipoprotein; hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein; n = Anzahl der Probanden in dieser Teiluntersuchung; p = p-Wert der Spearman-Korrelation

4.3.2. AUSWERTUNG NACH BMI-STRATIFIZIERUNG DER SUBGRUPPEN IN SCHLANK VS. ÜBERGEWICHTIG/ADIPÖS

Aufgrund der im letzten Kapitel dargestellten negativen Korrelation von Adiponectin und BMI nur in den post-GDM Gruppen wurde zusätzlich noch einen BMI-stratifizierten Gruppenvergleich durchgeführt. Dafür wurden zwei Kategorien gebildet:

- Schlanke Probandinnen mit einem BMI < 25 kg/m² und
- Übergewichtige/adipöse Probandinnen mit einem BMI ≥ 25 kg/m²

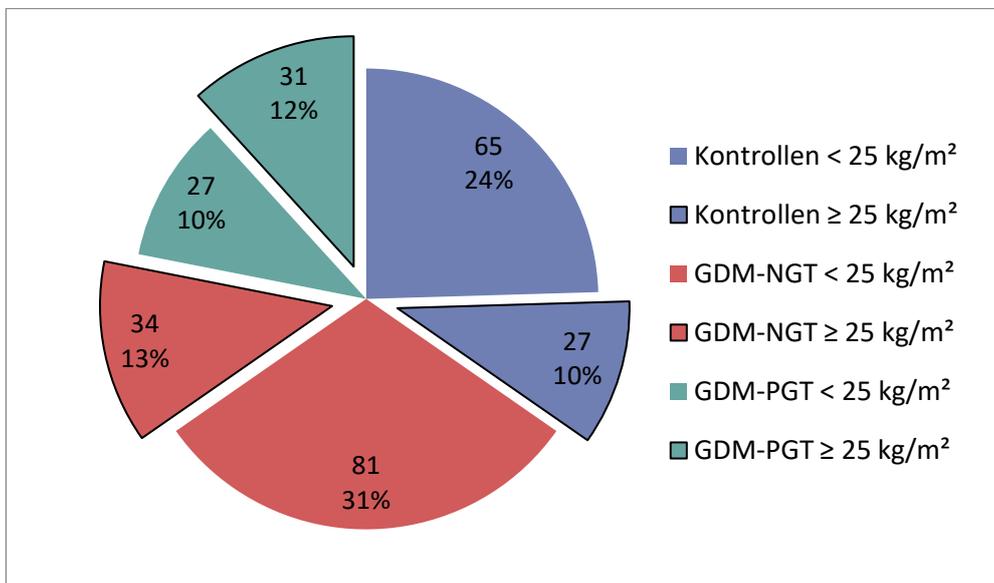


ABBILDUNG 4.4 VERTEILUNG DER PROBANDINNEN (JEWEILS ALS ANZAHL UND PROZENTUALEM ANTEIL) INNERHALB DER RISIKOGRUPPEN STRATIFIZIERT NACH BMI.

Die Baseline-Variablen für die schlanken Probandinnen (BMI < 25 kg/m²) finden sich in TABELLE 4.6. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen nur bei Plasmaglukose 0 min, 120 min und der Insulinsensitivität (ISI) (alle p < 0,001).

TABELLE 4.6 BASELINE-CHARAKTERISTIKA SCHLANKER PROBANDINNEN (BMI < 25 KG/M²)

	Kontrollen Median (Q1; Q3)	GDM-NGT Median (Q1; Q3)	GDM-PGT Median (Q1; Q3)	p-Wert*
Anzahl	65	81	27	-
Alter [Jahre]	35,0 (33,0; 38,0)	35,00 (33,0; 39,0)	35,0 (33,0; 38,0)	0,91
Zeit nach Entbindung [Monate]	9,1 (7,5; 11,2)	9,0 (7,0; 11,6)	8,5 (6,4; 12,3)	0,43
BMI [kg/m²]	21,44 (20,60; 22,73)	22,08 (20,74; 23,22)	21,48 (19,96; 23,21)	0,18
Taillenumfang [cm]	74 (71; 76)	75 (71; 79) (n = 79)	73 (70; 78)	0,22
Plasmaglukose 0min [mg/dl]	88,0 (83,0; 92,0)	90,0 (86,0; 94,0)	101,0 (94,0; 104,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Plasmaglukose 120min [mg/dl]	30,0 (79,0; 108,0)	113,0 (94,0; 121,0)	140,0 (110,0; 159,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
ISI [$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1} \text{pM}^{-1}$]	7,49 (5,85; 9,44)	6,67 (4,88; 8,11) (n = 79)	4,35 (3,41; 6,26)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Adiponectin [mg/dl]	11,65 (9,32; 14,80)	12,97 (8,91; 17,42)	12,84 (7,35; 18,11)	0,44
arterieller Mitteldruck [mmHg]	83,00 (77,67; 90,67)	87,00 (82,33; 92,33)	85,00 (79,00; 90,67)	0,08
hs-CRP [mg/dl]	0,02 (0,01; 0,05)	0,03 (0,01; 0,09)	0,03 (0,01; 0,09)	0,27
Triglyzeride [mg/dl]	61,0 (50,0; 72,0)	63,0 (53,0; 80,0)	68,0 (56,0; 72,0)	0,39
HDL-Cholesterin [mg/dl]	66,0 (57,0; 75,0)	65,0 (59,0; 74,0)	59,0 (51,0; 73,0)	0,18
Leberfett [%]	0,07 (0,00; 0,53) (n = 37)	0,33 (0,00; 0,70) (n = 40)	0,00 (0,00; 0,25) (n = 12)	0,12

* p-Wert nach Kruskal-Wallis-Test; bei signifikantem Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test wurden paarweise Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Signifikante Gruppenunterschiede werden unter dem p-Wert angegeben. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; HDL = high density lipoprotein; hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein; ISI = Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda.

Die Baseline-Variablen für die übergewichtigen/adipösen Probandinnen (BMI ≥ 25 kg/m²) finden sich in TABELLE 4.7. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ausschließlich bei denselben Parametern wie bei den schlanken Probandinnen, d.h. bei Plasmaglukose 0 min, 120 min und ISI (alle p < 0,001).

TABELLE 4.7 BASELINE-CHARAKTERISTIKA ÜBERGEWICHTIGER UND ADIPÖSER PROBANDINNE (BMI ≥ 25 KG/M²)

	Kontrollen Median (Q1; Q3)	GDM-NGT Median (Q1; Q3)	GDM-PGT Median (Q1; Q3)	p-Wert*
Anzahl	27	34	31	-
Alter [Jahre]	35,0 (32,0; 38,0)	35,0 (33,0; 36,0)	36,0 (33,0; 40,0)	0,17
Zeit nach Entbindung [Monate]	9,2 (6,8; 11,7)	8,4 (7,6; 11,0)	11,4 (7,3; 13,7)	0,24
BMI [kg/m²]	27,07 (25,86; 30,37)	28,00 (26,03; 30,00)	27,17 (26,13; 32,09)	0,34
Taillenumfang [cm]	86 (82; 93)	86 (82; 91) (n = 31)	88 (85; 92)	0,44
Plasmaglukose 0min [mg/dl]	91,0 (86,0; 93,0)	91,0 (88,0; 95,0)	100,0 (97,0; 106,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Plasmaglukose 120min [mg/dl]	94,0 (85,0; 108,0)	111,5 (96,0; 126,0)	139,0 (105,0; 169,0)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
ISI [$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1} \text{pM}^{-1}$]	5,26 (3,97; 6,79)	3,88 (2,88; 5,29)	2,98 (2,41; 4,15)	< 0,001 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
Adiponectin [mg/dl]	11,73 (8,82; 15,67)	9,13 (7,01; 12,10)	8,09 (6,53; 11,92)	0,03 (Kontrollen vs. GDM-PGT, Kontrollen vs. GDM-NGT)
arterieller Mitteldruck [mmHg]	88,00 (80,67; 95,33)	88,50 (84,33; 93,33)	88,67 (85,00; 94,33)	0,68
hs-CRP [mg/dl]	0,08 (0,01; 0,31)	0,16 (0,07; 0,33)	0,07 (0,02; 0,26)	0,17
Triglyzeride [mg/dl]	61,0 (53,0; 96,0)	77,5 (51,0; 92,0)	97,0 (63,0; 128,0)	0,005 (Kontrollen vs. GDM-PGT, GDM-NGT vs. GDM-PGT)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	62,0 (54,0; 10,0)	61,5 (48,0; 68,0)	53,0 (43,0; 62,0)	0,07
Leberfett [%]	0,47 (0,16; 1,40) (n = 17)	0,65 (0,08; 1,72) (n = 21)	2,30 (0,51; 7,26) (n = 19)	0,018 (Kontrollen vs. GDM-PGT)

* p-Wert nach Kruskal-Wallis-Test; bei signifikantem Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test wurden paarweise Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Signifikante Gruppenunterschiede werden unter dem p-Wert angegeben. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; HDL = high density lipoprotein; hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein; ISI = Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda.

Adiponectin zeigte bei den übergewichtigen/adipösen Probandinnen signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen, nicht aber bei den schlanken Probandinnen (siehe **ABBILDUNG 4.5**).

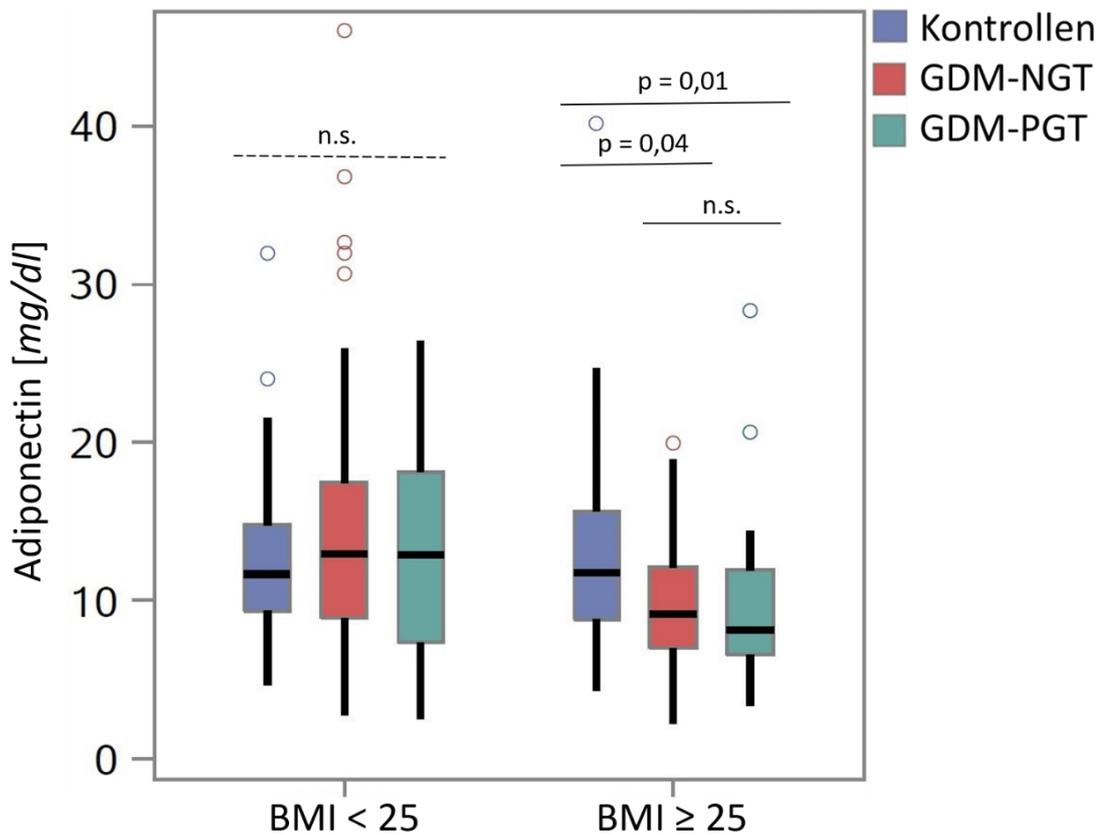


ABBILDUNG 4.5 VERGLEICH VON PLASMA-ADIPONECTIN ZWISCHEN KONTROLLEN, GDM-NGT UND GDM-PGT STRATIFIZIERT NACH BMI (< vs. ≥ 25 KG/M²).

Vergleich der drei Risikogruppen Mittels Kruskal-Wallis-Test. Bei signifikanten Ergebnissen anschließender paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; n.s. = nicht signifikant.

Zusätzlich zeigten sich auch bei den Triglyceriden und dem Leberfett nur bei den übergewichtigen/adipösen Frauen signifikante Unterschiede ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,018$), siehe **ABBILDUNG 4.6**.

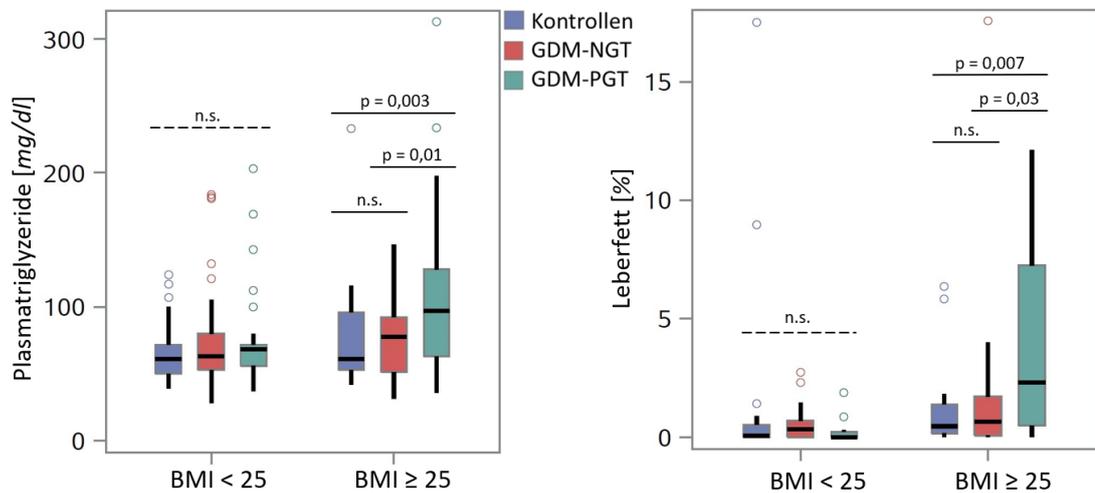


ABBILDUNG 4.6 VERGLEICH VON PLASMATRIGLYZERIDEN UND LEBERFETT ZWISCHEN KONTROLLEN, GDM-NGT UND GDM-PGT STRATIFIZIERT NACH BMI (< vs. ≥ 25 KG/M²).

Vergleich der drei Risikogruppen Mittels Kruskal-Wallis-Test. Bei signifikanten Ergebnissen anschließender paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test. BMI = Body Mass Index; GDM-NGT = Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; GDM-PGT = Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung; n.s. = nicht signifikant.

5. DISKUSSION

5.1. DISKUSSION DES SYSTEMATISCHEN REVIEWS

5.1.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES REVIEWS

5.1.1.1. LONGITUDINALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND INZIDENTEM TYP-2-DIABETES

Bezogen auf die Fragestellung des adipositasunabhängigen Zusammenhangs zwischen dem Adiponectinspiegel und einer zukünftigen T2D-Erkrankung wurden 17 Publikationen in den vorliegenden Review aufgenommen. Davon zeigten 12 Publikationen, dass ein erniedrigtes Adiponectin mit einem erhöhten Risiko, in Zukunft an T2D zu erkranken, einhergeht (43-45, 50-53, 55-59).

Zwei Studien konnten diesen Zusammenhang nur für jeweils einen Teil ihrer Kohorte bestätigen (47, 48). Kizer et al. zeigten, dass der Zusammenhang von Adiponectinspiegel und T2D-Risiko nur für Adiponectinspiegel < 20 mg/dl gilt. Ein Adiponectinspiegel \geq 20 mg/dl könne das Risiko nicht weiter senken (48). Kim et al. fanden nur bei Stadium 2 IFG (Nüchtern glukose: 110-125 mg/dl) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Adiponectin und inzidentem T2D, nicht aber bei Stadium 1 IFG (Nüchtern glukose: 100 – 109 mg/dl) (47).

Zwei Studien (46, 49) konnten keinen Zusammenhang zwischen Adiponectin und inzidentem T2D darstellen. Wie in TABELLE 3.2 zu sehen ist, unterscheiden sich diese beiden Studien nicht von den anderen bezüglich Frauenanteil und Durchschnittsalter. Über die vertretenen Ethnien wird keine Aussage getroffen. Da die Studien in Frankreich (46) bzw. Japan (49) durchgeführt wurden, ist hauptsächlich von Mitteleuropäern bzw. Japanern auszugehen. Die Literatur deutet jedoch nicht auf einen relevanten Einfluss der Ethnie in der Assoziation zwischen Adiponectin und dem Risiko für T2D hin, da in der Literatur sowohl Studien in mitteleuropäischen Kohorten (45, 52, 53, 55, 57), als auch Studien in japanischen Kohorten (99, 100) signifikante Zusammenhänge zwischen Adiponectin und dem T2D-Risiko zeigen.

Eine mögliche Erklärung, warum Li et al. (2012) (49) keinen signifikanten Zusammenhang fanden, liegt im BMI. Insgesamt ist diese Kohorte tendenziell schlanker, sodass die Probanden mit den höchsten BMI-Werten dieser Kohorte

ungefähr im BMI-Mittelbereich anderer Kohorten liegen. Zwei Studien des Reviews (76, 77) zeigen, dass die Korrelation von Adiponectin und Insulinsensitivität für übergewichtige/adipöse, nicht aber für normalgewichtige/schlanke Probanden gilt. Dieses Ergebnis stimmt mit den eigenen Daten aus der PPSDiab-Kohorte überein, die weiter unten diskutiert werden.

Eine Studie (46) fand zwar bei der kontinuierlichen Auswertung signifikante Odds Ratios, nicht aber bei der kategoriellen (höchste vs. niedrigste Tertile), was sich womöglich statistisch aus den niedrigen Fallzahlen (14 vs. 44) begründen lässt.

5.1.1.2. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND PRÄVALENTEM PRÄDIABETES

Bezogen auf die Fragestellung des adipositasunabhängigen Zusammenhangs zwischen dem Adiponectinspiegel und einem bestehenden Prädiabetes wurden sechs Publikationen in den vorliegenden Review aufgenommen (68, 79, 80, 85, 90, 93). Alle Studien zeigten, dass ein erniedrigtes Adiponectin mit einer erhöhten Prävalenz an Prädiabetes einhergeht.

In zwei der sechs Studien wurde der Zusammenhang jedoch differenzierter betrachtet und nur für eine Subkohorte gefunden (80, 90). Luo et al. (80) haben den Zusammenhang zwischen Adiponectin und IGT nur bei Frauen, nicht aber bei Männern gefunden. Ob zur Erklärung dafür potenzielle Confounder in Frage kommen bleibt unklar. Die Männer mit IGT waren im Durchschnitt vier Jahre älter, aber auch schlanker (BMI um zwei kg/m² niedriger) als die Frauen mit IGT. Die Abweichung könnte aber auch statistischer Zufall sein, da die Gruppe der Männer mit IGT besonders klein war (n = 48). Tonjes et al. (90) sahen den Zusammenhang nur beim Endpunkt IGT, nicht aber bei IFG. Die beiden anderen Studien mit IFG als Endpunkt (68, 93) fanden dagegen einen signifikanten Zusammenhang.

5.1.1.3. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND NÜCHTERNGLUKOSE

Bezogen auf die Fragestellung des adipositasunabhängigen Zusammenhangs zwischen dem Adiponectinspiegel und metrisch dargestellter Blutglukose wurden drei

Publikationen in den vorliegenden Review aufgenommen (78, 88, 94). Davon konnten nur Steffes et al. (88) einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectinspiegel und erhöhter Nüchtern glukose berichten. Die anderen beiden Studien konnten keinen Zusammenhang zeigen (78, 94). Mögliche Erklärungsansätze für diese Diskrepanz finden sich in den Studienpopulationen. Die beiden Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Adiponectin und Nüchtern glukose fanden, haben Studienkohorten aus Japan und nur einen geringen Frauenanteil untersucht, wohingegen Steffes et al. (88) eine große Kohorte aus den USA mit nicht aufgeführtem Frauenanteil ausgewertet haben. Hier fehlen auch zu weiteren anthropometrischen Daten die Angaben, sodass sich ein Confounder-Einfluss nicht ausschließen lässt.

5.1.1.4. TRANSVERSALER ZUSAMMENHANG VON ADIPONECTINSPIEGEL UND INSULINSENSITIVITÄT

Bezogen auf die Fragestellung des adipositasunabhängigen Zusammenhangs zwischen dem Adiponectinspiegel und einer bestehenden Insulinresistenz/-sensitivität wurden 32 Publikationen in den vorliegenden Review aufgenommen (44, 60-67, 69-72, 74-78, 80-84, 86-92, 94, 95). Davon zeigten 28 Studien einen adipositasunabhängigen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectinspiegel und erniedrigter Insulinsensitivität (44, 60-67, 69-72, 74, 75, 77, 81-84, 86, 88-92, 94, 95). Allerdings ist bei einer der Studien zu beachten, dass dies nicht für die BMI-Adjustierung, sondern nur für die Adjustierung mit waist-to-hip-ratio gilt (92). In vier Publikationen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (76, 78, 80, 87). Diese vier Publikationen unterscheiden sich nicht von den anderen bezüglich der vertretenen Ethnien, Alters- oder Geschlechtsverteilung und BMI. Auch die Kohorten- bzw. Subgruppengrößen waren bei diesen Studien nicht deutlich anders. Adiponectin wurde jeweils mittels RIA bestimmt, aber andere Studien des systematischen Literaturreviews (60, 63, 72, 73, 77, 88, 91, 92, 95) haben auch mit RIA signifikante Ergebnisse erzielt. Zudem konnte eine starke Korrelation von RIA- und ELISA-Ergebnissen gezeigt werden (101). Beides zusammengenommen ist eher nicht davon auszugehen, dass die Messmethode die unterschiedlichen Ergebnisse bedingt.

5.1.2. BEWERTUNG DER DATENBASIS

Zum vorliegenden Review sind aufgrund der Datenbasis einige Einschränkungen zu nennen. Die aufgeführten Studien haben unterschiedliche Effektschätzer verwendet. Außerdem wurden verschiedene Messmethoden (RIA/ELISA) in unterschiedlichem Probenmaterial (Serum/Plasma) angewendet. Hierzu ist anzumerken, dass es aktuell keinen Standard für die Adiponectin-Messung gibt. Dadurch sind die absoluten Werte nicht direkt vergleichbar und eine Festlegung von Grenzwerten für die Serum-/Plasma-Adiponectinspiegel ist nicht möglich.

5.1.3. QUALITÄT DES EIGENEN REVIEWS

Der systematische Review der vorliegenden Arbeit erreicht in der AMSTAR-Checkliste (102) sechs von zehn Punkten (siehe Anhang 0). Je höher der Wert, desto höher die methodische Qualität eines Reviews (102). Einige Punkte der AMSTAR-Checkliste konnten im Rahmen dieser medizinischen Doktorarbeit aufgrund des zeitlichen Rahmens nicht erfüllt werden. So wurde der SLR in Einzelarbeit erstellt (Amstar-Punkt 2). Auch wurde die Suchstrategie nur auf PubMed angewendet (Amstar-Punkt 3) und nur publizierte Literatur in den Review aufgenommen (Amstar-Punkt 4). PubMed stellt eine der größten medizinischen Literaturdatenbanken dar und es wurde bereits viel zur Rolle von Adiponectin in der Entwicklung des Typ 2 Diabetes publiziert. Dies ist auch ersichtlich aus der Trefferanzahl der Suchstrategie der vorliegenden Arbeit, welche bereits 1761 Treffer lieferte. Daher ist nur von einer geringen Verzerrung durch diese Einschränkungen auszugehen. Zuletzt wurde keine Überprüfung auf Publikationsbias durchgeführt (Amstar-Punkt 10), da die eingeschlossenen Studien in ihrer Gesamtheit zu heterogen für z.B. einen Funnel-Plot waren.

5.1.4. INTERPRETATION

Der systematische Review bestätigt die Rolle eines erniedrigten Adiponectinspiegels als adipositasunabhängigen Risikomarker für einen gestörten Glukosestoffwechsel, Insulinresistenz und T2D. Ob es sich um einen kausalen Zusammenhang handelt, kann allerdings aus den vorliegenden Studien nicht geklärt werden. Einige

tierexperimentelle Arbeiten legen dies jedoch nahe (36). Studien mit Mendelscher Randomisierung suggerieren zwar auch einen kausalen Zusammenhang beim Menschen (am ehesten vermittelt über eine verringerte Adipositasneigung). Jedoch ist aktuell noch unklar, ob Adiponectin tatsächlich Ursache oder Folge der Insulinsensitivität ist, oder eine bidirektionale Beziehung besteht und welche Rolle der BMI dabei genau spielt (103).

In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass erniedrigtes Adiponectin in dem hier vorliegenden Review stärker mit der Nüchtern glukose (78, 94) assoziiert zu sein scheint, als mit den postprandialen Glukosespiegeln. Auch scheint die Assoziation von Adiponectin mit IGT stärker zu sein, als mit IFG (90). Dies könnte mit der Wirkungsweise der Adiponectin-Rezeptoren zusammenhängen.

Wie eingangs erwähnt wird AdipoR1 ubiquitär, v.a. aber im Skelettmuskel, exprimiert und beeinflusst damit die periphere Insulinresistenz (104). Eine Arbeitsgruppe konnte AdipoR1 in der Leber von Mäusen überexprimieren und zeigen, dass dies zu einer Aktivierung der AMPK führt, wodurch die hepatische Glukoneogenese sowie die de novo Lipogenese supprimiert und die Fettsäure-Oxidation gefördert wird (39). Ein spezifischer knockout im Muskel hingegen stört die Aktivierung der AMPK und führt zu einer Insulinresistenz (105). Durch die vorwiegende Wirkung von AdipoR1 am Skelettmuskel, besteht diese Insulinresistenz primär periphär. Ein niedriger Adiponectinspiegel führt vermutlich zu einer verringerten Aktivierung der AdipoR1 am Muskel und somit über eine geringere AMPK-Aktivierung zur Insulinresistenz. Eine periphere Insulinresistenz wiederum zeigt sich klinisch vor allem in einem gestörten postprandialen Glukosestoffwechsel (IGT)

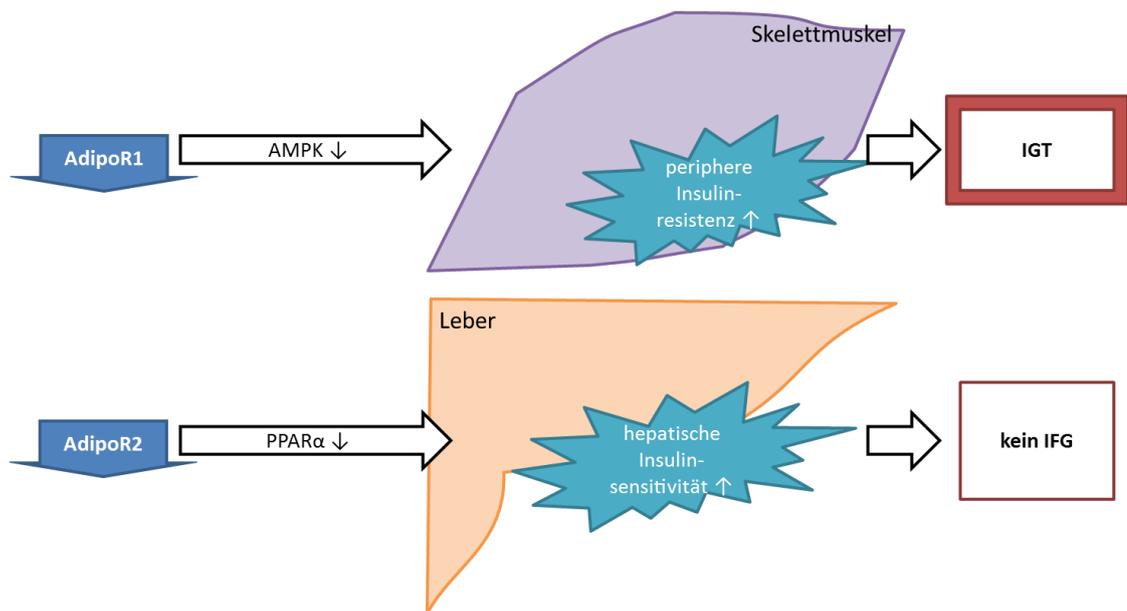


ABBILDUNG 5.1 ARBEITSHYPOTHESE ZUM ZUSAMMENHANG VON ERNIEDRIGTEM ADIPONECTIN UND GESTÖRTER GLUKOSETOLERANZ

Zwei Arbeitsgruppen haben unabhängig voneinander gezeigt, dass sich ein AdipoR2-knockout in Mäusen genau entgegengesetzt auswirkt (106, 107). Sie sind resistent gegenüber fettreicher Ernährung und entwickeln weniger Übergewicht und Dyslipidämie. Außerdem zeigen sie verbesserte Werte bezüglich Glukosetoleranz, Insulinsensitivität, körperliche Aktivität und Energieverbrauch. Da AdipoR2 primär in der Leber vorkommt (104), könnte Adiponectinmangel über AdipoR2 in der Leber zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führen. Da die Nüchternglukose primär von der hepatischen Insulinsensitivität abhängt und diese durch einen Adiponectinmangel verbessert wird, gäbe es keinen Zusammenhang zwischen niedrigem Adiponectinspiegel und gestörter Nüchternglukose (IFG). Dies wäre konkordant zu den hier gefundenen Ergebnissen. Allerdings gibt es auch eine Studie, die dem widerspricht und in AdipoR2-knockout Mäusen die gleichen Defekte wie bei AdipoR1 findet (39). Der Grund für diese Unstimmigkeiten wurde bisher nicht geklärt. Weitere Studien wären wünschenswert, um zu klären, ob erniedrigtes Adiponectin tatsächlich aufgrund der beiden Rezeptoren AdipoR1 und -2 eher mit IGT als mit IFG assoziiert ist (siehe **ABBILDUNG 5.1**).

5.2. DISKUSSION DER EIGENEN DATEN AUS DER PPSDIAB-STUDIE

5.2.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

In der Gesamtkohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Risikogruppen (Kontrollen, GDM-NGT und GDM-PGT). Adiponectin korrelierte in der Gesamtkohorte nicht signifikant mit den Adipositasmaßen BMI und Taillenumfang. Bei Einzelbetrachtung der Gruppen korrelierte Adiponectin negativ mit BMI und Taillenumfang nur in den Fallgruppen GDM-NGT und GDM-PGT, nicht aber in der Kontrollgruppe. Nach BMI-Stratifizierung zeigten sich signifikant niedrigere Adiponectinspiegel in der Intermediär- (GDM-NGT) und noch deutlicher in der Hochrisiko-Gruppe (GDM-PGT) als in der Kontrollgruppe bei den übergewichtigen/adipösen, nicht aber bei den schlanken Probandinnen.

Wie bereits beschrieben, stimmen diese Ergebnisse aus PPSDiab mit einigen großen epidemiologischen Studien überein. Es ist zu vermuten, dass erniedrigtes Adiponectin nur im Rahmen des metS eine Rolle spielt, nicht aber bei schlanken Personen, die einen T2D entwickeln. In dieser Gruppe scheint eine andere Pathophysiologie vorzuliegen.

5.2.2. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN VON PPSDIAB

Die Stärken der PPSDiab-Studie liegen in der gut charakterisierten Kohorte gesunder junger Frauen, die konsekutiv rekrutiert wurde. Die Intermediär- (GDM-NGT) und Hochrisikogruppe (GDM-PGT) haben durch ihren Zustand nach Gestationsdiabetes im Mittel ein relatives Risiko von 7.4 im weiteren Verlauf an T2D zu erkranken (108). In der vorliegenden Arbeit lag der ISI in einem Wertebereich von 1,26 – 18,18. In einer vorangehenden Studie wurde gezeigt, dass in der vorliegenden Kohorte ein ISI < 5,7 mit einem erhöhten Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT) assoziiert ist (97). Dadurch ist gewährleistet, dass trotz der jungen, gesunden Kohorte die Hochrisikogruppe nicht zu klein ist. Alle klinischen Messungen wurden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Beim GDM handelt es

sich um einen kurzzeitig gestörten Glukosemetabolismus, sodass das Risiko bestehender sekundärer Veränderungen im Metabolismus gering ist. Allerdings sind Veränderungen des Stoffwechsels durch den GDM oder seine Behandlung nicht komplett auszuschließen.

Die Studiengröße wurde pragmatisch festgelegt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer höheren Teilnehmerzahl noch mehr signifikante Ergebnisse gefunden worden wären. Interessant wäre auch eine weitere BMI-Stratifizierung der übergewichtigen/adipösen Probandinnen gewesen, die hier allerdings durch die geringe Anzahl an adipösen Kontrollprobandinnen begrenzt wurde. Zudem sind einige weitere Schwächen der Arbeit zu nennen: Durch das transversale Studiendesign sind keine Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge möglich. Statt einer direkten Bestimmung der Insulinsensitivität wurden Surrogatparameter (HOMA-IR, ISI) verwendet. Diese sind jedoch gut validiert (18) und bieten eine gute Vergleichbarkeit mit der Literatur, welche auch vorwiegend Surrogatparameter zur Bestimmung der Insulinsensitivität verwendet. Es wurde nur das totale Adiponectin, nicht aber high molecular weight Adiponectin bestimmt. Da jedoch beide Formen stark korrelieren (109), ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Daten dennoch eine gute Beurteilung erlauben (48).

5.3. SYNTHESE

Der Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectin und gestörter Insulinsensitivität bis hin zu T2D wird durch die Daten des in dieser Arbeit durchgeführten SLR bestärkt. Möglicherweise ist hier der Adiponectinmangel sogar kausal verantwortlich.

Die vorliegenden Daten aus der PPSDiab-Studie lassen vermuten, dass erniedrigtes Adiponectin nur bei einer Subgruppe von Typ-2-Diabetikern eine Rolle spielt, nämlich dann, wenn auch ein metS vorliegt. Bei Menschen, die ohne diese Konstellation T2D entwickeln, liegt nach aktuellen Daten wahrscheinlich ein normal hoher Adiponectinspiegel vor. Dieses Ergebnis kann eventuell widersprüchliche Ergebnisse in epidemiologischen Studien erklären – ebenso wie den negativen Befund der Mendelschen Randomisierung – in welchen jeweils nicht nach Vorliegen oder Abwesenheit eines metS stratifiziert wurde.

Entsprechend muss auch die Rolle von Adiponectin als Biomarker differenziert betrachtet werden (110). Wahrscheinlich ist ein Gewinn an Aussagekraft nur in der übergewichtigen bis adipösen Subgruppe zu erwarten. Es ist jedoch unklar, ob Adiponectin in diesem Zusammenhang eine Aussage über das T2D-Risiko geben kann, die über die Güte der Risikoeinschätzung anhand der Parameter des metS hinausgeht.

Bezüglich einer kausalen Beteiligung eines erniedrigten Adiponectins ist die Stratifizierung der Risikopersonen ebenfalls relevant. In den PPSDiab-Daten fällt auf, dass bei den übergewichtig/adipösen Kontrollprobandinnen ein hoher Adiponectinspiegel auf dem Niveau der schlanken Vergleichsgruppe vorliegt. Dies könnte auf spezielle protektive Mechanismen hinweisen und legt eventuell einen Therapieansatz durch Stimulation der Adiponectinrezeptoren AdipoR1 bei Patienten (Risikopersonen) mit metS nahe. Grundsätzlich gibt es hierfür zwei Ansatzpunkte: Zum einen könnte die endogene Adiponectin-Produktion gesteigert werden. Hier konnte bereits gezeigt werden, dass PPAR γ -Agonisten wie Pioglitazon zu erhöhten Plasma-Adiponectinspiegeln bei Tier und Mensch führen und die Adiponectinproduktion in humanen Adipozyten anregen (111). Zum anderen könnte auch die oben bereits erwähnte Verbesserung der Insulinsensitivität nach Gabe von rekombinantem (d.h. exogen zugeführtem) Adiponectin in Zukunft therapeutisch relevant werden (36).

6. ZUSAMMENFASSUNG

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Aufgrund der weltweit steigenden Prävalenz von Typ-2-Diabetes (T2D) ist die Untersuchung seiner Vorstufen (Prädiabetes) von besonderer Bedeutung, um bereits früh in der Krankheitsentstehung intervenieren zu können. Zu den möglichen pathophysiologischen Einflussfaktoren gehört das bei Adipositas erniedrigte Fettgewebshormon Adiponectin, das vor allem antiinflammatorisch und insulinsensitivierend wirkt.

Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollte die Bedeutung von Adiponectin bei der Entstehung von T2D weiter charakterisiert werden. Zum einen wurde dafür ein systematischer Literaturreview (SLR) durchgeführt, zum anderen wurden Daten aus der eigenen Kohortenstudie PPSDiab ausgewertet.

Methodik und Ergebnisse

Systematischer Literaturreview

Die Fragestellungen des SLR lauteten: Gibt es einen adipositasunabhängigen Zusammenhang zwischen Adiponectinspiegel und a) einer zukünftigen T2D-Erkrankung, b) einem bestehenden Prädiabetes, c) der aktuellen Nüchtern glukose und d) der aktuellen Insulinempfindlichkeit?

Eingeschlossen wurden populationsbasierte prospektive Kohortenstudien für die longitudinale Fragestellung (a) sowie populationsbasierte Querschnitts-, Fall-Kontroll- und Fall-Kohorten-Studien für die transversalen Fragestellungen (b-d). In jedem Fall musste eine Adipositas-Adjustierung vorliegen. Für die longitudinale Fragestellung konnte auf einen SLR von Li et al. (2009) (30) aufgebaut werden.

Es zeigte sich ein signifikanter, BMI-unabhängiger Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectin und a) erhöhtem T2D-Risiko in 18 von 21 longitudinalen Studien, b) prävalentem Prädiabetes in allen sechs zu diesem Aspekt eingeschlossenen Studien (in zwei davon jedoch nur für Subgruppen), c) erhöhter Nüchtern glukose in eine von drei eingeschlossenen Studien und d) erniedrigter Insulinsensitivität in 28 von 32 Studien.

Eigene Auswertungen aus der PPSDiab-Studie

PPSDiab ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit 265 jungen Frauen nach einer Schwangerschaft mit oder ohne Gestationsdiabetes. Innerhalb dieser Studienkohorte wurden drei Gruppen mit unterschiedlich hohem Risiko für einen zukünftigen T2D

gebildet: 1) Frauen mit normaler Glukosetoleranz nach normoglykämischer Schwangerschaft als Niedrigrisikogruppe (Kontrollgruppe; n = 92; 34,74 %), 2) Frauen mit normaler Glukosetoleranz nach Gestationsdiabetes als Intermediärrisikogruppe (GDM-NGT; n = 115; 43,40 %) und 3) Frauen mit pathologischer Glukosetoleranz nach Gestationsdiabetes als Hochrisikogruppe (GDM-PGT; n = 58, 21,89 %). Die primäre Fragestellung lautete: Unterscheidet sich das Plasma-Adiponectin zwischen diesen drei Risikogruppen? Die sekundären Fragestellungen waren: Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Plasma-Adiponectin und wichtigen phänotypischen Charakteristika (wie Parametern des metS) in der gesamten Studienkohorte?

Die Kohorte der prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie PPSDiab („Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2-Diabetes“) wurde im Rahmen einer Querschnittsanalyse der Baseline-Visite phänotypisiert. Dies geschah anhand von Nüchternblutentnahmen, oralen Glukosetoleranztests und der Bestimmung biometrischer Daten. Es erfolgte ein statistischer Vergleich aller drei Risikogruppen mit anschließender BMI-Stratifizierung in normalgewichtige (BMI < 25 kg/m²) und übergewichtige/adipöse Probandinnen (BMI ≥ 25 kg/m²).

Der Adiponectinspiegel zwischen den drei Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,13$). Adiponectin korrelierte mit den Adipositas-Maßen BMI und Taillenumfang nur in den Gruppen GDM-NGT ($\rho = -0,38$, $p < 0,0001$ bzw. $\rho = -0,41$, $p < 0,0001$) und GDM-PGT ($\rho = -0,30$, $p = 0,02$ bzw. $\rho = -0,36$, $p = 0,005$), nicht aber in der Kontrollgruppe ($\rho = -0,13$, $p = 0,23$ bzw. $\rho = -0,05$, $p = 0,61$). Nach BMI-Stratifizierung zeigten sich zudem signifikant niedrigere Adiponectinspiegel in der Intermediär- (GDM-NGT) und noch deutlicher in der Hochrisiko-Gruppe (GDM-PGT) als in der Kontrollgruppe bei den übergewichtigen/adipösen Probandinnen. Bei den schlanken Probandinnen war dies nicht der Fall.

Diskussion

Der Zusammenhang zwischen erniedrigtem Adiponectin und gestörter Insulinsensitivität bis hin zu T2D wird durch die Daten des vorliegenden SLR bestärkt. Möglicherweise ist der Mangel an Adiponectin sogar kausal für die Insulinresistenz mitverantwortlich. Die dargestellten Daten aus der PPSDiab-Studie lassen vermuten, dass erniedrigtes Adiponectin aber nur bei einer Subgruppe von Typ-2-Diabetikern eine Rolle spielt – nämlich dann, wenn auch Übergewicht/Adipositas und ein metS vorliegen. Entsprechend muss die Rolle von Adiponectin als Biomarker oder Therapieansatz bei T2D differenziert betrachtet werden. Wahrscheinlich profitiert in beiden Fällen jeweils nur die übergewichtige bis adipöse Subgruppe der betroffenen Menschen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Abgerufen 12.06.2017 von www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; DOI: 10.6101/AZQ/000213.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2016; 40 (Supplement 1): S11-24.
3. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
4. World Health Organization. The top 10 causes of death, 2018, zuletzt geändert: 24.05.2018. Abgerufen 22.03.2020 von www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/; DOI:
5. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., *et al.* The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017; 5 (6): 423-30.
6. Dall T. M., Mann S. E., Zhang Y., *et al.* Distinguishing the economic costs associated with type 1 and type 2 diabetes. *Popul Health Manag*. 2009; 12 (2): 103-10.
7. Tabak A. G., Herder C., Rathmann W., Brunner E. J., Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*. 2012; 379 (9833): 2279-90.
8. Nah E. H., Chu J., Kim S., Cho S., Kwon E. Efficacy of lifestyle interventions in the reversion to normoglycemia in Korean prediabetics: One-year results from a randomised controlled trial. *Primary care diabetes*. 2019; 13 (3): 212-20.
9. Duran A., Sáenz S., Torrejón M. J., *et al.* Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes care*. 2014; 37 (9): 2442.
10. Kleinwechter H., Schäfer-Graf U., Bühner C., *et al.* Gestationsdiabetesmellitus (GDM): Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2011, https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf; DOI:

11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2016; 34 (1): 3-21.
12. Schaefer-Graf U. M., Klavehn S., Hartmann R., *et al.* How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? *Diabetes care*. 2009; 32 (11): 1960-4.
13. Nolan C. J., Damm P., Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet (London, England)*. 2011; 378 (9786): 169-81.
14. Boden G., Shulman G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *European journal of clinical investigation*. 2002; 32 Suppl 3: 14-23.
15. Sobczak A. I. S., Blindauer C. A., Stewart A. J. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11 (9).
16. Weir G. C., Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 Suppl 3: S16-21.
17. Faerch K., Borch-Johnsen K., Holst J. J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1714-23.
18. Saltiel A. R., Kahn C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414 (6865): 799-806.
19. Antuna-Puente B., Disse E., Rabasa-Lhoret R., Laville M., Capeau J., Bastard J. P. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes & metabolism*. 2011; 37 (3): 179-88.
20. DeFronzo Ralph A, Tobin Jordan D, Andres Reubin. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1979; 237 (3): G214-G23.
21. Abdul-Ghani M. A., Tripathy D., DeFronzo R. A. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes care*. 2006; 29 (5): 1130-9.
22. Shen S. W., Reaven G. M., Farquhar J. W. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1970; 49 (12): 2151-60.
23. Bergman R. N., Prager R., Volund A., Olefsky J. M. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the

- euglycemic glucose clamp. *The Journal of clinical investigation*. 1987; 79 (3): 790-800.
24. Matsuda M., DeFronzo R. A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. 1999; 22 (9): 1462-70.
 25. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28 (7): 412-9.
 26. Scherer P. E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 1995; 270 (45): 26746-9.
 27. Hu E., Liang P., Spiegelman B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *The Journal of biological chemistry*. 1996; 271 (18): 10697-703.
 28. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*. 1996; 221 (2): 286-9.
 29. Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N. H., Mazda T., Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of biochemistry*. 1996; 120 (4): 803-12.
 30. Li S., Shin H. J., Ding E. L., van Dam R. M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009; 302 (2): 179-88.
 31. Kishida K., Kim K. K., Funahashi T., Matsuzawa Y., Kang H. C., Shimomura I. Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011; 18 (7): 592-5.
 32. Matsushita Y., Nakagawa T., Yamamoto S., *et al.* Adiponectin and visceral fat associate with cardiovascular risk factors. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014; 22 (1): 287-91.
 33. Abate N., Garg A., Peshock R. M., Stray-Gundersen J., Grundy S. M. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *The Journal of clinical investigation*. 1995; 96 (1): 88-98.
 34. Berg A. H., Combs T. P., Scherer P. E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002; 13 (2): 84-9.

35. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2006; 116 (7): 1784-92.
36. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001; 7 (8): 941-6.
37. Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014; 28 (1): 15-23.
38. Ghoshal K., Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World journal of diabetes*. 2015; 6 (1): 151-66.
39. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., *et al.* Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature medicine*. 2007; 13 (3): 332-9.
40. Antoniadou C., Antonopoulos A. S., Tousoulis D., Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009; 10 (3): 269-79.
41. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS medicine*. 2009; 6 (7): e1000097.
42. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*. 2007; 370 (9596): 1453-7.
43. Darabi H., Raeisi A., Kalantarhormozi M. R., *et al.* Adiponectin as a Protective Factor Against the Progression Toward Type 2 Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women. *Medicine*. 2015; 94 (33): e1347.
44. Hanley A. J., Bowden D., Wagenknecht L. E., *et al.* Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92 (7): 2665-71.
45. Hivert M. F., Sullivan L. M., Shrader P., *et al.* Insulin resistance influences the association of adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study and the Framingham Offspring Study. *Diabetologia*. 2011; 54 (5): 1019-24.

46. Julia C., Czernichow S., Charnaux N., *et al.* Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 105 (2): 231-8.
47. Kim H. S., Jo J., Lim J. E., *et al.* Adiponectin as predictor for diabetes among pre-diabetic groups. *Endocrine*. 2013; 44 (2): 411-8.
48. Kizer J. R., Arnold A. M., Benkeser D., *et al.* Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of incident diabetes in older people. *Diabetes care*. 2012; 35 (2): 415-23.
49. Li Y., Yatsuya H., Iso H., Toyoshima H., Tamakoshi K. Inverse relationship of serum adiponectin concentration with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese workers: six-year follow-up. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2012; 28 (4): 349-56.
50. Lilja M., Rolandsson O., Norberg M., Soderberg S. The impact of leptin and adiponectin on incident type 2 diabetes is modified by sex and insulin resistance. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012; 10 (2): 143-51.
51. Lindberg S., Jensen J. S., Bjerre M., *et al.* Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *European journal of preventive cardiology*. 2015; 22 (3): 276-83.
52. Marques-Vidal P., Schmid R., Bochud M., *et al.* Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. the CoLaus study. *PloS one*. 2012; 7 (12): e51768.
53. Montonen J., Drohan D., Joost H. G., *et al.* Estimation of the contribution of biomarkers of different metabolic pathways to risk of type 2 diabetes. *European journal of epidemiology*. 2011; 26 (1): 29-38.
54. Raynor L. A., Pankow J. S., Duncan B. B., *et al.* Novel risk factors and the prediction of type 2 diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes care*. 2013; 36 (1): 70-6.
55. Sans S., Padro T., Tuomilehto J., Badimon L. Incidence of diabetes and serum adipokines in Catalanian men: the ADIPOCAT study. *Annals of medicine*. 2013; 45 (1): 97-102.
56. Stefan N., Sun Q., Fritsche A., *et al.* Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies. *PloS one*. 2014; 9 (3): e92238.
57. Thorand B., Zierer A., Baumert J., Meisinger C., Herder C., Koenig W. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA / KORA Augsburg study 1984-2002. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010; 27 (9): 1004-11.

58. Vinitha R., Ram J., Snehalatha C., *et al.* Adiponectin, leptin, interleukin-6 and HbA1c in the prediction of incident type 2 diabetes: A nested case-control study in Asian Indian men with impaired glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practice.* 2015; 109 (2): 340-6.
59. Zhu N., Pankow J. S., Ballantyne C. M., *et al.* High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010; 95 (11): 5097-104.
60. Abbasi F., Chu J. W., Lamendola C., *et al.* Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes.* 2004; 53 (3): 585-90.
61. Ahsan S., Ahmed S., Ahmed S. D., Nauman K. Status of serum adiponectin related to insulin resistance in prediabetics. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2014; 64 (2): 184-8.
62. Altinova A. E., Toruner F., Bukan N., *et al.* Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocrine journal.* 2007; 54 (2): 221-6.
63. Behre C. J., Fagerberg B., Hulthen L. M., Hulthe J. The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men. *Metabolism: clinical and experimental.* 2005; 54 (4): 439-44.
64. Cetinalp-Demircan P., Bekpinar S., Gurdol F., Orhan Y. Adiponectin is a link among inflammation, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol but is not associated with paraoxonase activity in premenopausal women. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn).* 2009; 11 (11): 672-7.
65. Chailurkit L. O., Chanprasertyothin S., Jongjaroenprasert W., Ongphiphadhanakul B. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. *Endocrine.* 2008; 33 (1): 84-9.
66. Cheng C., Daskalakis C. Association of Adipokines with Insulin Resistance, Microvascular Dysfunction, and Endothelial Dysfunction in Healthy Young Adults. *Mediators of inflammation.* 2015; 2015: 594039.
67. Cnop M., Havel P. J., Utzschneider K. M., *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003; 46 (4): 459-69.
68. Dibello J. R., Baylin A., Viali S., Tuitele J., Bausserman L., McGarvey S. T. Adiponectin and type 2 diabetes in Samoan adults. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council.* 2009; 21 (3): 389-91.

69. Ding Y., Li S., Ma R. L., *et al.* Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome. *Clinical biochemistry*. 2015; 48 (7-8): 503-7.
70. Ferris W. F., Naran N. H., Crowther N. J., Rheeder P., van der Merwe L., Chetty N. The relationship between insulin sensitivity and serum adiponectin levels in three population groups. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2005; 37 (11): 695-701.
71. Frederiksen L., Nielsen T. L., Wraae K., *et al.* Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94 (10): 4010-5.
72. Furler S. M., Gan S. K., Poynten A. M., Chisholm D. J., Campbell L. V., Kriketos A. D. Relationship of adiponectin with insulin sensitivity in humans, independent of lipid availability. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006; 14 (2): 228-34.
73. Hanley A. J., Wagenknecht L. E., Norris J. M., *et al.* Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes care*. 2011; 34 (10): 2231-6.
74. Hivert M. F., Sullivan L. M., Fox C. S., *et al.* Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93 (8): 3165-72.
75. Hung J., McQuillan B. M., Thompson P. L., Beilby J. P. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *International journal of obesity (2005)*. 2008; 32 (5): 772-9.
76. Jurimae J., Jurimae T., Ring-Dimitriou S., LeMura L. M., Arciero P. J., von Duvillard S. P. Plasma adiponectin and insulin sensitivity in overweight and normal-weight middle-aged premenopausal women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009; 58 (5): 638-43.
77. Kantartzis K., Fritsche A., Tschritter O., *et al.* The association between plasma adiponectin and insulin sensitivity in humans depends on obesity. *Obesity research*. 2005; 13 (10): 1683-91.
78. Komatsu M., Ohfusa H., Aizawa T., Hashizume K. Adiponectin inversely correlates with high sensitive C-reactive protein and triglycerides, but not with insulin sensitivity, in apparently healthy Japanese men. *Endocrine journal*. 2007; 54 (4): 553-8.
79. Lee C. Y., Lee C. H., Tsai S., *et al.* Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2009; 25 (3): 116-25.

80. Luo M., Oza-Frank R., Narayan K. M., Gokulakrishnan K., Mohan V. Serum total adiponectin is associated with impaired glucose tolerance in Asian Indian females but not in males. *Journal of diabetes science and technology*. 2010; 4 (3): 645-51.
81. Martinez Cantarin M. P., Keith S. W., Deloach S., Huan Y., Falkner B. Relationship of adipokines with insulin sensitivity in African Americans. *The American journal of the medical sciences*. 2011; 342 (3): 192-7.
82. Matsuhisa M., Yamasaki Y., Emoto M., *et al.* A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes research and clinical practice*. 2006; 77 (1): 151-4.
83. Mentz A., Razak F., Blankenberg S., *et al.* Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes care*. 2010; 33 (7): 1629-34.
84. Peti A., Juhasz A., Kenyeres P., *et al.* Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in non-diabetic individuals. *Journal of endocrinological investigation*. 2011; 34 (1): 21-5.
85. Rhee S. Y., Kwon M. K., Park B. J., *et al.* Differences in insulin sensitivity and secretory capacity based on OGTT in subjects with impaired glucose regulation. *The Korean journal of internal medicine*. 2007; 22 (4): 270-4.
86. Saltevo J., Laakso M., Jokelainen J., Keinanen-Kiukaanniemi S., Kumpusalo E., Vanhala M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with insulin sensitivity: a population-based study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008; 24 (5): 378-83.
87. Silha J. V., Krsek M., Skrha J. V., Sucharda P., Nyomba B. L., Murphy L. J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European journal of endocrinology*. 2003; 149 (4): 331-5.
88. Steffes M. W., Gross M. D., Schreiner P. J., *et al.* Serum adiponectin in young adults - interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Annals of epidemiology*. 2004; 14 (7): 492-8.
89. Sulistyoningrum D. C., Gasevic D., Lear S. A., Ho J., Mentz A., Devlin A. M. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12: 170.
90. Tonjes A., Fasshauer M., Kratzsch J., Stumvoll M., Bluher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in

- comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PloS one*. 2010; 5 (11): e13911.
91. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., *et al.* Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 2003; 52 (2): 239-43.
 92. Vikram N. K., Misra A., Pandey R. M., Dwivedi M., Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004; 53 (10): 1336-41.
 93. Wang Z., Zhuo Q., Fu P., *et al.* Are the associations of plasma leptin and adiponectin with type 2 diabetes independent of obesity in older Chinese adults? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010; 26 (2): 109-14.
 94. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., *et al.* Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2002; 103 (2): 137-42.
 95. Zoico E., Di Francesco V., Mazzali G., *et al.* Adipocytokines, fat distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004; 59 (9): M935-9.
 96. Medina-Urrutia A., Posadas-Romero C., Posadas-Sanchez R., *et al.* Role of adiponectin and free fatty acids on the association between abdominal visceral fat and insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*. 2015; 14: 20.
 97. Rottenkolber M., Ferrari U., Holland L., *et al.* The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100 (6): E910-8.
 98. Lorenzo C., Wagenknecht L. E., Rewers M. J., *et al.* Disposition Index, Glucose Effectiveness, and Conversion to Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes care*. 2010; 33 (9): 2098-103.
 99. Goto M., Goto A., Morita A., *et al.* Low-molecular-weight adiponectin and high-molecular-weight adiponectin levels in relation to diabetes. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014; 22 (2): 401-7.
 100. Yamamoto S., Matsushita Y., Nakagawa T., Hayashi T., Noda M., Mizoue T. Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutrition & diabetes*. 2014; 4: e130.
 101. Risch L., Hoefle G., Saely C., *et al.* Evaluation of two fully automated novel enzyme-linked immunosorbent assays for the determination of human adiponectin in serum. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006; 373 (1-2): 121-6.

102. Shea B. J., Hamel C., Wells G. A., *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009; 62 (10): 1013-20.
103. Kizer J. R. A tangled threesome: adiponectin, insulin sensitivity, and adiposity: can Mendelian randomization sort out causality? *Diabetes*. 2013; 62 (4): 1007-9.
104. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423 (6941): 762-9.
105. Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M., *et al.* Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010; 464 (7293): 1313-9.
106. Bjursell M., Ahnmark A., Bohlooly Y. M., *et al.* Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes*. 2007; 56 (3): 583-93.
107. Liu Y., Michael M. D., Kash S., *et al.* Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet-induced insulin resistance but promotes type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2007; 148 (2): 683-92.
108. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2009; 373 (9677): 1773-9.
109. Aso Y., Yamamoto R., Wakabayashi S., *et al.* Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes*. 2006; 55 (7): 1954-60.
110. Salomaa V., Havulinna A., Saarela O., *et al.* Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PloS one*. 2010; 5 (4): e10100.
111. Achari A. E., Jain S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18 (6).

8. DANKSAGUNG

Die Liste der Menschen, die an der Erstellung einer Monografie teilhaben, ist weit länger, als das Deckblatt vermuten ließe.

Ich möchte mich zuallererst bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Andreas Lechner bedanken, für die Überlassung dieses spannenden Themas, den Arbeitsplatz, das kollegiale Arbeitsklima, das er geschaffen hat, die hervorragend strukturierte Betreuung und dem Vorbild, das er mir in Sachen präzisiertem wissenschaftlichem Arbeiten ist.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Christina Gar möchte ich danken für das stets offene Ohr, die zeitnahen Antworten und die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit.

Frau Marietta Rottenkolber danke ich vielmals für die statistische Unterstützung und die Erstellung der Forest-Plots.

Dem Team des Instituts für Radiologie des Klinikums der Universität München danke ich für die Durchführung der MRT-Untersuchungen. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Bidlingmaier mit Kollegen und den Mitarbeitenden der Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München sowie dem Helmholtz Zentrum München für die Bestimmung der Laborparameter.

Ein herzliches Danke möchte ich auch an das großartige Team richten, in dem ich arbeiten durfte und an dem ich insbesondere den interdisziplinären Austausch zwischen Medizinern, Pharmazeuten und Ernährungswissenschaftlern genossen habe. Zusätzlich möchte ich mich bei unserem Team von hilfsbereiten Studienärzten und gewissenhaften Study Nurses bedanken, ohne die nicht mal die Datenbasis dieser Arbeit existieren würde. Expliziter Dank gilt an dieser Stelle Frau Vanessa Sacco und Frau Carmen Wichmann für die durchgehende Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen an unseren Probandinnen. An dieser Stelle möchte ich mich auch für die wertvolle Erfahrung bedanken, gemeinsam mit diesem motivierten Team den Deutschen Diabetes Kongress besucht zu haben.

Außerdem danke ich unseren Probandinnen für ihre Teilnahme an der PPSDiab-Studie herzlich!

Auch privat haben mich viele Menschen bei dieser Doktorarbeit unterstützt. Meinen Eltern danke ich für ihre Ermutigung und Förderung während meiner gesamten Ausbildung ohne die ich heute sicher eine andere wäre. Bei meinem Freund Michael bedanke ich mich für seine Unterstützung in allen Lebenslagen, insbesondere auch diese Arbeit mit Ruhe und Motivation zu erstellen. Danke auch an Brigitte Grams-Loibl, Bruno de Bona, Svenja Nitsche und Verena Bublak, die diese Arbeit zusätzlich auf Sprache und Formatierung geprüft haben.

9. LEBENS LAUF

Allgemein

Vor- & Nachname Sarah Moschko
 E-Mail sarah@moschko.de
 Geburtsdatum 18. Juni 1992
 Geburtsort München

Studium

09/2014 – 12/2019 **Ludwig-Maximilians-Universität München**
 3. Staatsexamen 12/2019
 2. Staatsexamen 10/2018

09/2017 – 02/2018 **Auslandssemester an der Universidad Zaragoza, Spanien**

09/2012 – 08/2014 **Ruperto-Carola-Universität Heidelberg**
 1. Staatsexamen 09/2014

Promotion

09/2016 – 07/2022 **Adiponectin und sein Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes**
 Studienzentrum Diabetes der Medizinischen Klinik Innenstadt
 der Ludwig-Maximilians-Universität München
 Doktorvater: PD Dr. med. Andreas Lechner

05/2017 **Diabetes Kongress der DDG**
 Referentin im Vortragsprogramm, Kongressstipendiatin
 „Niedriges Adiponectin bei adipösen, nicht aber bei
 normalgewichtigen Frauen nach Gestationsdiabetes“

10. ANHANG

10.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 3.1	Flow-Chart über ein- & ausgeschlossene Studien des systematischen Literatur-Reviews	25
Abbildung 3.2	Forest-Plot der longitudinalen Studien: Zusammenhang zwischen Adiponectin-Spiegel und T2D-Risiko	41
Abbildung 3.3	Forest-Plot für den transversalen Zusammenhang von Adiponectin und prävalentem Prädiabetes.....	47
Abbildung 4.1	Aufteilung der Probandinnen nach T2D-Risiko	65
Abbildung 4.2	Gruppenvergleiche zwischen Kontrollen, GDM-NGT und GDM-PGT bezüglich A) BMI, B) Taillenumfang, Plasmaglukose C) nüchtern und D) nach 2h, sowie E) ISI.....	68
Abbildung 4.3	Gruppenvergleich der Plasma-Adiponectinspiegel zwischen Kontrollen, GDM-NGT und GDM-PGT mittels Kruskal-Wallis-test.....	69
Abbildung 4.4	Verteilung der Probandinnen (jeweils als Anzahl und prozentualem Anteil) innerhalb der Risikogruppen stratifiziert nach BMI.	71
Abbildung 4.5	Vergleich von Plasma-Adiponectin zwischen Kontrollen, GDM-NGT und GDM-PGT stratifiziert nach BMI (< vs. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$).....	74
Abbildung 4.6	Vergleich von Plasmatriglyzeriden und Leberfett zwischen Kontrollen, GDM-NGT und GDM-PGT stratifiziert nach BMI (< vs. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$).....	75
Abbildung 5.1	Arbeitshypothese zum Zusammenhang von erniedrigtem Adiponectin und gestörter Glukosetoleranz.....	82

10.2. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.1	Diagnosekriterien für Diabetes mellitus nach WHO und ADA, internationale Konsensuskriterien für die Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes (GDM)	6
Tabelle 1.2	Vergleich von IFG und IGT	10
Tabelle 3.1	Suchbegriffe für Systematischen Review	21
Tabelle 3.2	Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen der longitudinalen Studien	27
Tabelle 3.3	Auswertungsparameter der longitudinalen Studien	29
Tabelle 3.4	Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen der transversalen Studien	31
Tabelle 3.5	Auswertungsparameter der transversalen Studien.....	36
Tabelle 3.6	Ergebnisse der longitudinalen Studien zum Zusammenhang von Adiponectin und inzidentem T2D	43
Tabelle 3.7	Ergebnisse der transversalen Studien zum Zusammenhang von Adiponectin und prävalentem Prädiabetes.....	48
Tabelle 3.8	Ergebnisse der transversalen Studien zum Zusammenhang von Adiponectin und Nüchternblutglukose.....	50
Tabelle 3.9	Ergebnisse der transversalen Studien zum Zusammenhang von Adiponectin und Insulinsensitivität	53
Tabelle 4.1	Übersicht über die Blutentnahmen während des oGTT.....	62
Tabelle 4.2	Grenzwerte des HOMA-IR-Index	63
Tabelle 4.3	Einteilung der Probandinnen in drei Risikogruppen.....	65
Tabelle 4.4	Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte.....	67
Tabelle 4.5	Spearman Korrelation ausgewählter klinischer Charakteristika mit Plasma-Adiponectin	70
Tabelle 4.6	Baseline-Charakteristika schlanker Probandinnen (BMI < 25 kg/m ²)	72
Tabelle 4.7	Baseline-Charakteristika übergewichtiger und adipöser Probandinnen (BMI ≥ 25 kg/m ²).....	73

10.3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Viele der unten aufgeführten Abkürzungen beziehen sich auf englische Fachbegriffe. Soweit geläufig, wurde die deutsche Übersetzung angegeben.

A	Adiponectin
ADA	American Diabetes Association (dt.: amerikanische Diabetesgesellschaft)
adipoR1/2	Adiponectin-Rezeptor 1/2
AGT	abnormal glucose tolerance (dt.: abnormale Glukosetoleranz), entspricht PGT
AMPK	AMP-activated protein kinase (dt.: AMP-aktivierte Protein-Kinase)
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (dt.: Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen)
ANCOVA	analysis of covariance (dt.: Kovarianzanalyse)
ANOVA	analysis of variance (dt.: Varianzanalyse)
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities study (dt.: Studie über Atherosklerose-Risiko in Gemeinden)
ATPIII-metS	component score of the metabolic syndrome defined by the 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, ein Komponentenscore des metabolischen Syndroms
BMI	Body Mass Index
BP	blood pressure (dt.: Blutdruck)
BZ	Blutzucker
CHD	coronary heart disease (dt.: Koronare Herzkrankheit KHK)
CI	confidence interval (dt.: Konfidenzintervall)
CRP	C-reactive protein (dt.: C-reaktives Protein)
ctr	controls (dt.: Kontrollen), in diesem Fall Probanden, die keine Fälle sind
CVRF	cardiovascular risk factors (dt.: kardiovaskuläre Risikofaktoren)
D	estimated difference (D) for QUICKI per 1 SD (8µg/mL) increase of adiponectin
DI	disposition index (dt.: Dispositionsindex)
DM	diabetes mellitus (dt.: Diabetes mellitus)

DV	dependent variable (dt.: abhängige Variable)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (dt.: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EIA	enzyme immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam-Studie
f	female (dt.: weiblich)
FFM	fat-free mass (dt.: fettfreie (Körper-)Masse)
FFS	freie Fettsäuren
γ-GT	gamma-glutamyltransferase
GDM	gestational diabetes mellitus (dt.: Gestationsdiabetes)
GDM-NGT	Probandinnen post-GDM mit normaler Glukosetoleranz bei der baseline-Untersuchung
GDM-PGT	Probandinnen post-GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (IFG und/oder IGT) bei der baseline-Untersuchung
GEE	generalized estimating equation models
GIR	glucose infusion rate (dt.: Glukoseinfusionsrate des HIEG)
GIP	glucose-dependent insulinotropic peptide (dt.: glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated hemoglobin (dt.: glykiertes Hämoglobin)
HDL	high density lipoprotein cholesterol (dt.: Cholesterin-Lipoprotein hoher Dichte)
HG	hyperglycemic clamp (dt.: hyperglykämischer Clamp)
HIEG	hyperinsulinemic euglycemic clamp (dt.: hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp) = Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität
HOMA	homeostasis model assessment
HOMA-IR	homeostasis model assessment für Insulinresistenz
HOMA-%B	homeostasis model assessment of beta-cell function
HOMA-%S	homeostasis model assessment für Insulinsensitivität, Kehrwert von HOMA-IR
HR	hazard ratio

HR'	Kehrwert der hazard ratio der Originalpublikation zur besseren Vergleichbarkeit, $HR' = 1/HR$
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein (dt.: hochsensitives C-reaktives Protein)
HSD	honest significant difference
I	Plasmainsulineinheit
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (dt.: international Gesellschaft für Diabetes und Schwangerschaft Studiengruppen)
IFG	impaired fasting glucose (dt.: gestörte Nüchtern glukose)
IFGS	impaired fasting glucose stage (dt.: Stadium der gestörten Nüchtern glukose)
IGT	impaired glucose tolerance (dt.: gestörte Glukosetoleranz)
IL-6	interleukin 6
ir	insulin resistant (dt.: insulinresistent)
IR30	Insulinanstieg von 0 auf 30 min nach Beginn eines oGTT (= akute Insulinantwort)
is	insulin sensitive (dt.: insulinsensitiv)
ISI	insulin sensitivity index of Matsuda and DeFronzo (dt.: Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo) im oGTT
IST	insulin suppression test (dt.: Insulin-Suppressions-Test)
IV	independent variable (dt.: unabhängige Variable)
ivGTT	intravenous glucose tolerance test (dt.: intravenöser Glukosetoleranztest)
KORA	Cooperative Health Research in the Region Augsburg (dt.: <u>K</u> ooperativ <u>e</u> Gesundheitsforschung in der <u>R</u> egion <u>A</u> ugsburg)
LBM	lean body mass (dt.: schlanke Körpermasse)
LDL	low density lipoprotein cholesterol (dt.: Cholesterin Lipoprotein niedriger Dichte)
linR	lineare Regression
logR	logistische Regression
m	male (dt.: männlich)
M(-Wert)	glucose disposal rate [mg/kg/min] (dt.: Glukoseaufnahme rate)
M'	glucose disposal rate normiert auf die FFM [mg/kg _{FFM} /min]

M/I	glucose disposal rate pro Plasmainsulineinheit [(mg/kg _{FFM} /min) / (μU/ml)], entspricht ISI _{Clamp}
metS	metabolic syndrome (dt.: metabolisches Syndrom)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	numbers (dt.: Anzahl der Probanden)
n.a.	not applicable (dt.: nicht zutreffend/entfällt)
n.s.	not significant (dt.: nicht signifikant)
NEFA	non-esterified fatty acids (dt.: nichtveresterte Fettsäuren)
NGT	normal glucose tolerance (dt.: normale Glukosetoleranz)
NHS	Nurses Health Study
non-metS	no metabolic syndrome (dt.: kein metabolisches Syndrom)
NRI	net reclassification index
nw	normal weight (dt.: normalgewichtig)
oGTT	oral glucose tolerance test (dt.: oraler Glukosetoleranztest)
OR	odds ratio
OR'	Kehrwert der odds ratio der Originalpublikation zur besseren Vergleichbarkeit; OR' = 1/OR
ow	overweight (dt.: übergewichtig)
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PPSDiab	Prediction, Prevention and Subclassification of Type 2 Diabetes study (dt.: Studie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ-2-Diabetes)
PC	Pearson's correlation (dt.: Korrelation nach Pearson)
PFAT	percentage of body fat (dt.: prozentuales Körperfett)
PGT	pathologische Glukosetoleranz = IFG und/oder IGT
preDM	prediabetes (dt.: Prädiabetes)
PRISMA	<u>P</u> referred <u>R</u> eporting <u>I</u> tems for <u>S</u> ystematic reviews and <u>M</u> eta- <u>A</u> nalysis (dt.: Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen)
proBNP	prohormone of the brain natriuretic peptide
Q1-Q3	first to third quartile (dt.: erste bis dritte Quartile)
QUICKI	Insulinsensitivität als inverser, logarithmierter HOMA-IR

RCF	relative centrifugal acceleration (dt.: Relative Zentrifugalbeschleunigung)
RIA	radioimmunoassay
ROI	regions of interest
RR	relative risk (dt.: relatives Risiko)
SAT	subcutaneous adipose tissue (dt.: subkutanes Fettgewebe)
SC	Spearman's correlation (dt.: Korrelation nach Spearman)
SD	standard deviation (dt.: Standardabweichung)
SE	standard error of the mean (dt.: Standardfehler des Mittelwerts)
S_{GMM}	glucose effectiveness index (dt.: Glukose-Effektivitäts-Index), Effekt von Glukose auf seinen eigenen Plasmaspiegel unabhängig von Insulin (im ivGTT)
SI_{Clamp}	Insulinsensitivitätsindex des Clamp, $SI_{Clamp} = M/I$
S_{IMM}	Insulinsensitivität nach Bergmans Minimal Model der Glukosekinetik (im ivGTT)
SLR	systematic literature review (dt.: systematischer Literaturreview)
SSPG	steady state plasma glucose (dt.: Plasmaglukosekonzentration im Gleichgewicht von Insulin und Glukose) beim IST
STROBE	<u>Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology</u> (dt.: Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien)
T2D	type 2 diabetes (dt.: Typ-2-Diabetes)
TG	triglycerides (dt.: Triglyzeride)
TNF α	tumor necrosis factor alpha (dt.: Tumor-Nekrose-Faktor alpha)
TR-IFMA	time-resolved immuno-fluorometric assay
VAT	visceral adipose tissue (dt.: viszerales Fettgewebe)
WC	waist circumference (dt.: Hüftumfang)
WHO	World Health Organization (dt.: Weltgesundheitsorganisation)
WHR	waist-to-hip-ratio (dt.: Taillen-Hüft-Verhältnis)
y	years (dt.: Jahre)

10.4. CHECK-LISTEN

10.4.1. PRISMA-CHECKLISTE FÜR SLR

PRISMA 2009 Checklist



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

10.4.2. AMSTAR FÜR DAS EIGENE SLR

AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SIGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

Shea et al. *BMC Medical Research Methodology* 2007 **7**:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

Additional notes (in italics) made by Michelle Weir, Julia Worswick, and Carolyn Wayne based on conversations with Bev Shea and/or Jeremy Grimshaw in June and October 2008 and July and September 2010.



Eidesstattliche Versicherung

Moschko, Sarah

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Adiponectin und sein Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes – systematischer Literaturreview und Querschnittsuntersuchung einer Studienkohorte

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.07.2022

Ort, Datum

Sarah Moschko

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand