

Aus dem  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Nauck)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Assoziationen verschiedener Adipokine mit abdominellen Fettkompartimenten sowie  
metabolischen Risikofaktoren und Phänotypen in der allgemeinen Bevölkerung**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der  
Universitätsmedizin  
der

Universität Greifswald  
2021

Vorgelegt von: Julian Constantin Fischer  
geb. am: 02.07.1995  
in: Tübingen

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. Nele Friedrich

2. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Kratzsch

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum 6.0.8 Klinik für Innere Medizin B

Tag der Disputation: 11.05.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Einleitung .....	5
1.1 Adiponektin .....	6
1.2 Chemerin .....	6
1.3 Galektin-3 .....	7
1.4 Leptin .....	8
1.5 Resistin.....	9
1.6 Herleitung der Fragestellung.....	10
2. Methoden .....	11
2.1 Studienpopulation .....	11
2.2 Datenerhebung und Labormethodik.....	12
2.3 Statistische Analysen .....	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation .....	16
3.2 Korrelationen der Adipokine untereinander und mit dem Taillenumfang .....	18
3.3 Assoziationen zwischen adjustierten abdominellen Fettkompartimenten und Adipokinen ...	18
3.4 Assoziationen zwischen metabolischen Risikofaktoren und Adipokinen .....	19
3.5 Assoziationen zwischen Adipokinen und Stoffwechselfparametern sowie Blutdruck.....	19
3.6 Assoziationen zwischen Adipokinen und dem Metabolischen Syndrom sowie dessen Komponenten.....	20
4. Diskussion .....	24
4.2 Metabolische Risikofaktoren und Adipokine .....	27
4.3 Adipokine und metabolische Phänotypen .....	30
4.4 Stärken und Limitationen der vorliegenden Untersuchungen.....	32
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick .....	32
5. Zusammenfassung.....	34
6. Literaturverzeichnis .....	35
7. Anhang.....	49
7.1 Ergänzende Ergebnisse.....	49
7.2 Wissenschaftliche Publikation .....	52
7.3 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	62
7.4 Eidesstattliche Erklärung .....	63
7.5 Lebenslauf.....	64
Danksagung .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (englisch: anatomic, therapeutic, and chemical code)

BMI = Body-Mass-Index

CMKLR1 = Chemokine-Like Receptor 1

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (englisch: estimated glomerulus filtration rate)

HbA1c = Glykolisiertes Hämoglobin

HDL-C = High Density Lipoprotein-Cholesterin

LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholesterin

MRT = Magnetresonanztomographie

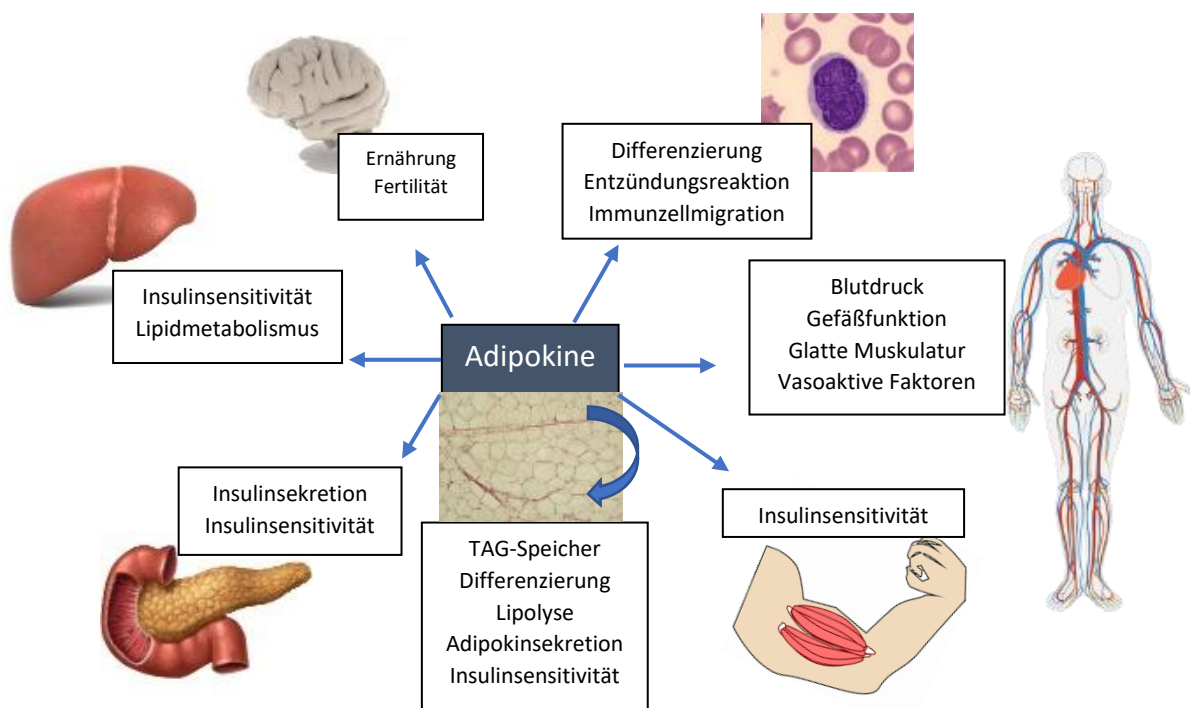
SAT = subkutanes Fettgewebe (englisch: subcutaneous adipose tissue)

SHIP = Study of Health in Pomerania

VAT = viszerales Fettgewebe (englisch: visceral adipose tissue)

## 1. Einleitung

Das Fettgewebe übernimmt verschiedene wichtige Aufgaben im menschlichen Organismus. Neben seinen bereits seit langem bekannten Funktionen als Speicherdepot für Triglyzeride, Thermoisolator und mechanisches Organpolster, ist seit den 1990er Jahren auch bekannt, dass das Fettgewebe das größte endokrine Organ des menschlichen Körpers darstellt. Die Zellen des Fettgewebes exprimieren und sezernieren zahlreiche bioaktive Peptidhormone. Die überwiegende Mehrheit dieser Hormone wird von den Adipozyten sezerniert und aufgrund ihres Ursprungsortes Adipo(zyto)kine genannt. An der Produktion und Sekretion dieser Adipokine können aber auch Organe und Zellen außerhalb des Fettgewebes beteiligt sein [1].



**Abbildung 1** Einfluss der Adipokine auf den Organismus.

Eigene Darstellung in Anlehnung an Fasshauer et al. [1]. TAG = Triglyzeride

Adipokine beeinflussen die Regulierung der Fettverteilung, die Insulinsekretion und Insulinsensitivität, die Entzündungsreaktion, die Regulierung des Blutdrucks, die Steuerung des Appetits, die Lipogenese, den Adipozytenstoffwechsel sowie die Migration von Immunzellen in das Fettgewebe (Abbildung 1) [1]. In den vergangenen Jahrzehnten konnten zahlreiche Adipokine identifiziert werden. Die vorhandenen Forschungsergebnisse liefern Hinweise darauf, dass die Adipokine als Mediatoren für eine Reihe unterschiedlicher, mit Übergewicht assoziierter Erkrankungen, fungieren. Auf lange Sicht ist denkbar, dass einige Adipokine als diagnostische Biomarker oder Therapeutika eingesetzt werden könnten [2]. Die aktuelle Datenlage ist in Hinblick auf viele Fragestellungen noch recht unübersichtlich und die

zugrundeliegenden molekularen Signalwege sind häufig nur unzureichend beschrieben. Nachfolgend sollen die Adipokine Adiponektin, Chemerin, Galektin-3, Leptin und Resistin näher betrachtet werden.

### **1.1 Adiponektin**

Adiponektin wurde in den Jahren 1995 und 1996 parallel von verschiedenen, voneinander unabhängigen Arbeitsgruppen entdeckt [3–6] und unter unterschiedlichen Namen, wie Arcp30 [3], AdipoQ [4], apM1 [5] und GBP28 [6], veröffentlicht. Das sekretorische Protein ist 28-30 kDa groß und besteht aus 247 Aminosäuren [3,4]. Es besitzt eine kollagenartige Struktur am Aminoende und eine globuläre Domäne am Carboxylende [4]. Die Expression von Adiponektin erfolgt hauptsächlich in den Adipozyten und findet verstärkt während der Differenzierung zu adulten Adipozyten statt [3]. Paradoxe Weise wurde im Fettgewebe übergewichtiger Probanden aber eine geringere Adiponektinexpression, verglichen mit normalgewichtigen Probanden, festgestellt [4]. Es ließ sich weiter beobachten, dass die Adiponektinsekretion durch verschiedene körpereigene Hormone wie Insulin beeinflusst werden kann [3]. In einem Maus-Modell konnten für Adiponektin die beiden Rezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 identifiziert werden [7]. Diese haben wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sieben Transmembrandomänen, unterscheiden sich aber im weiteren Aufbau und ihrer Funktionsweise [8]. Die Expression von Adiponektin und seinen Rezeptoren scheint einen Einfluss auf die Pathogenese verschiedener Stoffwechselerkrankungen (Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 [1,7,9–11] und kardiovaskulärer Erkrankungen [1,9,12–15]) zu haben. Weiterhin wurde deutlich, dass Adiponektin eine wichtige protektive Rolle bei Entzündungsreaktionen [7,16,17] sowie dem Zelltod [9,14] spielt.

### **1.2 Chemerin**

Chemerin wurde 1997 im Rahmen einer Untersuchung zur therapeutischen Wirkung von Retinoiden in der Haut entdeckt [18]. Das Protein wurde dort aufgrund der beobachteten gesteigerten Expression durch das Retinoid RAR b/c-selective anti-psoriatic synthetic retinoid tazarotene als Tazarotene Induced Gene 2 (TIG2), beziehungsweise als Retinoic Acid Receptor Responder 2 (RARRES2) bezeichnet [18]. Chemerin ist 18 kDa groß und besteht aus 164 Aminosäuren [18]. Es wird ubiquitär exprimiert, wobei besonders hohe Expressionsraten in Leber-, Nieren- und Fettgewebe beobachtet werden [19]. Das Molekül bindet an drei

verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren: Chemerin-Rezeptor Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) [19], G-protein-coupled receptor 1 (GPR1) [20] und CC-motif chemokine receptor-like 2 (CCRL2) [21]. Die Chemerin hauptsächlich zugeschriebene biologische Wirkung erfolgt über die Aktivierung des CMKLR1-Rezeptors [19]. Es ist bekannt, dass sowohl Chemerin als auch CMKLR1 von den Adipozyten des weißen Fettgewebes exprimiert werden und diese Genexpression mit zunehmender Adipozytendifferenzierung deutlich ansteigt [22,23]. Chemerin wird daher in der wissenschaftlichen Forschung als ein Adipokin geführt. Viele Untersuchungen haben sich mit den Zusammenhängen zwischen der Chemerinkonzentration im Blut und dem Vorliegen von Übergewicht beschäftigt [19,24–26]. Die Studienergebnisse zeigten übereinstimmend, dass bei übergewichtigen Personen verglichen mit Personen ohne Übergewicht eine höhere Chemerinkonzentration vorliegt [19,24–26]. Übergewicht ist ein zentraler Risikofaktor des Metabolischen Syndroms. Folglich haben sich mehrere Studien weiter damit beschäftigt, potentielle Zusammenhänge zwischen Chemerin und weiteren Komponenten des Metabolischen Syndroms zu untersuchen [19,25,27,28]. Bislang ist die zugehörige Datenlage aktuell an vielen Stellen jedoch nicht eindeutig. Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine hohe Chemerinkonzentration auch mit einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen assoziiert ist. Beispielhaft können hier die nichtalkoholische Fettlebererkrankung [29], chronische Pankreatitis [30] oder chronische Nierenerkrankung [31,32] genannt werden.

### **1.3 Galektin-3**

Galektin-3 wurde unter verschieden Bezeichnungen (CBP-35, Mac-2, IgEBP, CBP-30, RL-29, L-29, L-31, L-34, LBL und weiteren) in diversen Säugetieren entdeckt und 1994 unter dem Namen Galektin-3 der Familie der Galektine zugeordnet [33]. Galektine gehören zu einer Proteinfamilie, die über die Fähigkeit  $\beta$ -Galaktosidasen zu binden und über charakteristische gemeinsame Aminosäuresequenzen definiert werden [33]. Sie werden anhand ihrer chemischen Struktur in drei Gruppen eingeteilt: Dimere, Tandem und Chimera [33]. Galektin-3 ist das einzige zu den Chimera gehörende Galektin und im Gegensatz zu den anderen Galektinen in der Lage Multimere zu bilden [34]. Das Protein ist 35 kDa groß und wird durch das LGALS3-Gen auf Chromosom 14 kodiert [35]. Galektin-3 wird im menschlichen Körper ubiquitär exprimiert, besonders hohe Genexpressionsraten sind in den Epithelzellen verschiedener Gewebe sowie den Zellen des Immunsystems zu beobachten [36]. Kiwaki et al.

[37] konnten im Jahr 2007 zudem zeigen, dass Galektin-3 auch vom Fettgewebe sezerniert wird und die Differenzierung von Präadipozyten zu reifen Adipozyten stimuliert. Seitdem wird Galektin-3 als Adipokin geführt [37]. Verschiedene Untersuchungen an Menschen [38–40] und Tieren [41,42] zeigten Assoziationen zwischen der Galektin-3-Konzentration und dem Metabolischen Syndrom beziehungsweise seinen Komponenten. Dabei ließen sich positive Assoziationen zwischen Galektin-3 und unterschiedlichen anthropometrischen Parametern [38,43–45] beobachten. Außerdem war eine hohe Galektin-3-Konzentration sowohl in Querschnitts- als auch in Längsschnittstudien signifikant mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus [38,43–46] assoziiert. Viele wissenschaftliche Untersuchungen haben sich darüber hinaus mit den potentiellen Zusammenhängen zwischen Galektin-3 und dem Herz-Kreislauf-System beschäftigt. Bei Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz waren hohe Galektin-3-Werte mit einer hohen Re-Hospitalisierungsrate [47,48] und einem hohen Mortalitätsrisiko [44,48–51] assoziiert. Letzteres ließ sich zu einem großen Teil auf die schlechtere Nierenfunktion der untersuchten Probanden zurückführen [48]. Eine verringerte renale Ausscheidung von Galektin-3 bei herzinsuffizienten Patienten könnte demnach eine Erklärung für die bei ihnen beobachteten hohen Plasmakonzentrationen des Moleküls sein [52]. Passend dazu ließ sich in anderen Untersuchungen eine inverse Assoziation zwischen Galektin-3 und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachten [43,44,53,54].

#### **1.4 Leptin**

Leptin wurde 1994 als ein von Adipozyten sezerniertes Hormon, welches durch das *obese*-Gen codiert wird, entdeckt [55]. Es ist ein 16 kDa großes Protein, das sowohl gebunden an andere Proteine als auch in freier Form im Blutkreislauf vorkommt [56]. Leptin bindet an eigene Leptinrezeptoren, deren Signaltransduktion über JAK-STAT-second-messenger-Signalwege erfolgt [57]. Weiterhin ist es an der Regulation der Nahrungsaufnahme [58,59] und der Regulation der Sexualhormonkonzentration beteiligt [60,61]. In Tierversuchen konnte der Hypothalamus als eines der Hauptziele für Leptin identifiziert werden. Hier greift das Hormon durch die Hemmung des Appetits in die Nahrungsaufnahme ein [62–64]. Aufgrund dieser Beobachtung wurde Leptin als potentiell appetitzügelndes Pharmakon untersucht [65,66]. Allerdings zeigten Leptintherapien in klinischen Studien nur eine geringe Auswirkung auf den Gewichtsverlust der Probanden [65,66]. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass eine höhere



Leptinkonzentration mit Übergewicht und einem höheren Körperfettanteil assoziiert war [67–78]. Übergewichtige Personen weisen demnach keinen Mangel an Leptin auf, sondern entwickeln vermutlich eine Leptinresistenz [58]. Überdies konnte in unterschiedlichen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Leptinkonzentration im Blut mit dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und dessen Komponenten assoziiert ist [68,74,76,77,79–82]. Die aktuelle Studienlage zu Leptin und seinen Assoziationen mit kardiovaskulären Erkrankungen ist nicht eindeutig. Es lassen sich Untersuchungen finden, die unabhängig von metabolischen Veränderungen eine signifikante Assoziation zwischen einer hohen Leptinkonzentration und dem Vorliegen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen identifizieren konnten [83–85]. Andere Studien konnten dies dagegen nicht beobachten [86–88].

### **1.5 Resistin**

Resistin wurde 2001 von unterschiedlichen Forschungsgruppen entdeckt [89–91] und ist auch unter den Namen serine/cysteine-rich adipocyte-specific secretory factor [90] sowie Found in Inflammatory Zone 3 [91] bekannt. Das 12,5 kDa große Protein ist Namensgeber einer Familie cysteinreicher Moleküle, die in Nagetieren entdeckt wurden [90–92]. Die Beobachtungen zu Expression und Wirkung von Resistin im Organismus unterscheiden sich deutlich zwischen Nagetieren und Menschen. Bei Nagetieren wird das Resistin-Gen in erster Linie vom weißen Fettgewebe exprimiert [89–91]. Während der Adipozytendifferenzierung ließ sich dabei eine steigende Expressionsrate von Resistin beobachten [89,90]. Passend dazu konnte bei genetisch bedingt übergewichtigen Mäusen beobachtet werden, dass sie höhere Resistinkonzentrationen aufweisen als Wildtypmäuse [89]. Experimentelle Tiermodelle liefern zudem Hinweise darauf, dass rekombinantes Resistin die Insulinwirkung und Glukosetoleranz gesunder Mäuse beeinträchtigt [89]. Im menschlichen Organismus ist das Resistin-Gen auf Chromosom 19 lokalisiert [89]. Das Molekül zirkuliert im Serum in unterschiedlichen biologisch aktiven Oligomeren [93]. Im Unterschied zu den Nagetieren wird Resistin bei Menschen hauptsächlich in den Monozyten des peripheren Blutes [94,95], den Makrophagen sowie den Knochenmarkzellen exprimiert [96]. Im humanen Fettgewebe konnten die vorhandenen Studien dagegen keine oder nur eine geringe Expression von Resistin nachweisen [94,97]. Zudem deuten die Untersuchungen darauf hin, dass sich, konträr zu den Nagetieren, beim Menschen höhere Expressionsraten in den Präadipozyten verglichen mit adulten Fettzellen finden lassen [95,98].

Bisher wurden als Wirkungen der Resistinausschüttung eine gesteigerte Expression inflammatorischer Zytokine [99] sowie eine Induktion der Zelladhäsion zwischen Monozyten und Endothelzellen beschrieben [100]. Derzeit wird diskutiert, inwieweit Resistin eine Rolle bei der Entstehung verschiedener metabolischer Stoffwechselerkrankungen spielt [2,97,101–107]. Auch an dieser Stelle ist die Datenlage noch nicht eindeutig. Einige Forschungsarbeiten [102,108] beobachteten eine Verbindung zwischen einem hohen Resistinspiegel und Übergewicht sowie Insulinresistenz, wohingegen andere Berichte [102,109] diese Assoziationen nicht bestätigen konnten. Resistin scheint des Weiteren eine Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu spielen. Durch Induktion der Proliferation und Migration von Gefäßmuskelzellen begünstigt Resistin die endotheliale Dysfunktion [110]. Zudem fördert das Hormon vermutlich die Entwicklung von Schaumzellen [111].

## **1.6 Herleitung der Fragestellung**

Zahlreiche unterschiedliche Untersuchungen haben die hier betrachteten Adipokine in Zusammenhang mit einer Vielzahl metabolischer [19,24,25,27,28,39,40,43,46,59,65,67,68,71–74,76–78,81,102,108,112–117] und kardiovaskulärer [38,44,45,47,48,50–53,78,110] Risikofaktoren betrachtet. Allerdings konzentrierten sich viele der genannten Untersuchungen auf die Analyse spezifischer Patientenpopulationen mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern [24,25,27,28,39,40,47–51,53,54,60,113,118] und kleinen Fallzahlen [19,24,25,27,28,39,40,46,50–53,59,60,65,67,74,93,112,115]. Daher können die identifizierten Untersuchungsergebnisse nicht auf die allgemeine Bevölkerung übertragen werden. Um den Einfluss der Adipokine auf den Stoffwechsel und die Gesundheit der Individuen besser zu verstehen, ist die Analyse von Daten großer, populationsbasierter Kohorten von Vorteil. Bisher existieren nur vergleichsweise wenige Studien dieser Art [38,43–45,68–70,102,116,119], wobei sich diese vornehmlich auf die Untersuchung eines spezifischen Adipokins beschränken [38,43–45,68–70,102,116,119]. Ziel der vorliegenden Studie ist daher, einen umfassenden Überblick über die Assoziationen der fünf Adipokine Adiponektin, Chemerin, Resistin, Leptin und Galektin-3 untereinander sowie mit abdominellen Fettkompartimenten, metabolischen Risikofaktoren, Stoffwechselfparametern und dem Blutdruck zu liefern.

## 2. Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Die Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine bevölkerungsbasierte Studie, die seit 1997 in Westpommern, einer ländlichen Region im Nordosten Deutschlands, durchgeführt wird [120]. Ziel der Studie ist, das Thema Gesundheit in seiner Komplexität zu untersuchen. Aus diesem Grund liegt der Studienfokus nicht allein auf einzelnen ausgewählten Erkrankungen, sondern auf einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Dazu zählen soziale und berufliche Lebensumstände wie auch gesundheitsbeeinträchtigende Verhaltensweisen sowie psychische und körperliche Funktionsstörungen. Das standardisierte medizinische Untersuchungsprogramm sowie die detaillierten Fragen zu Lebensbedingungen und Gesundheit liefern eine einzigartige Datenbasis, die sich für Analysen, die den Einfluss von gesundheitsbeeinträchtigenden Verhaltensweisen auf die Hormone und den Stoffwechsel betrachten, gut eignet. Bisher setzt sich die SHIP-Studie aus zwei separaten Kohorten, SHIP-START und SHIP-TREND, zusammen. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Daten der SHIP-TREND-Kohorte verwendet. Diese basieren auf einer geschichteten Zufallsstichprobe von 8826 Personen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren, die aus dem zentralen Melderegister des Landes Mecklenburg-Vorpommern gezogen wurde. 4420 der eingeladenen Probanden (50,1 %) nahmen an den Basisuntersuchungen teil, die zwischen 2008 und 2012 durchgeführt wurden. Die SHIP-Studie folgt der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Universität Greifswald genehmigt. SHIP-Daten sind für die wissenschaftliche Forschung und Qualitätskontrolle zugänglich. Die Datennutzung muss beim Forschungsverbund Community Medicine in einem standardisierten Verfahren schriftlich beantragt werden.

Von den 4420 SHIP-TREND-Probanden wurden folgende ausgeschlossen: Schwangere ( $n = 10$ ), Probanden für die keine gültigen Angaben zur Konzentration von Adiponektin, Chemerin, Galektin-3, Resistin ( $n = 188$ ) oder den berücksichtigten Confoundern ( $n = 85$ ) vorlagen, sowie Probanden mit einem täglichen Alkoholkonsum von über 75 g reinem Ethanol ( $n = 21$ ). Danach standen für die statistischen Analysen Daten von 4116 Probanden zur Verfügung. Die Leptinkonzentration wurde nur in einer Subpopulation von 1000 SHIP-TREND-Probanden quantifiziert, gültige Werte konnten für 946 dieser Personen ausgewertet werden. Die Quantifizierung der abdominalen Fettkompartimente wurde ebenfalls nur in einer Subpopulation vorgenommen. Hier waren Daten von 762 Probanden mit Leptinmessungen

sowie 1733 Probanden mit Messwerten für die übrigen Adipokine verfügbar. In Abbildung A1 ist die Selektion der Studienpopulation für die unterschiedlichen Analysen dargestellt.

## **2.2 Datenerhebung und Labormethodik**

Die Daten zu Alter, Geschlecht, soziodemografischen Merkmalen und der individuellen Krankengeschichte der Probanden wurden computergestützt durch standardisierte, persönliche Interviews erhoben. Die Blutproben wurden bei den Probanden in Rückenlage zwischen 7 Uhr und 13 Uhr aus der kubitalen Vene entnommen. Der Großteil der Probanden (62,1 %, n = 2554) war zum Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern mit einer mindestens 8-stündigen Fastenzeit. Alle Arzneimittel, die die Studienteilnehmer in der Woche vor dem Untersuchungszeitpunkt eingenommen hatten, wurden anhand der amtlichen deutschen Fassung des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC) [121] ihren Wirkstoffen zugeordnet.

### *Erfassung der anthropometrischen Maße und abdominellen Fettgewebekompartimente*

Größe, Gewicht und Taillenumfang der Probanden wurden nach einem standardisierten Protokoll quantifiziert. Nach fünfminütiger Erholungsphase wurde der Blutdruck dreimal in sitzender Position mittels eines digitalen Blutdruckmessgerätes (HEM-705CP, Omron, Tokyo, Japan) gemessen. Jede dieser Messungen wurde durch eine dreiminütige Erholungspause unterbrochen. Für die Datenanalyse wurde jeweils der Mittelwert des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks aus der zweiten und dritten Messung ermittelt.

Allen Probanden der SHIP-TREND-Studie ohne entsprechende Kontraindikationen wurde die Teilnahme an einer Ganzkörper-Magnetresonanztomographischen-Untersuchung (MRT) angeboten. Die Untersuchung wurde an einem handelsüblichen 1,5-Tesla-MR-System (Magnetom Avento, Siemens HealthCare AG, Deutschland; Softwareversion Syngo MR B15) unter Verwendung einer Body-Phased-Array-Spule durchgeführt. Die Quantifizierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe erfolgte mit der eigens von der Universität Ulm entwickelten automatischen Gewebe- und Markierungssoftware ATLAS [122]. Der Leberfettgehalt der Probanden wurde mittels three-echo chemical shift kodierten MRT-Bildgebung beurteilt. Die MRT-Daten wurden nachbearbeitet und die Protonendichte der Fettanteile ermittelt [123]. Diese Protonendichte wurde als nicht-invasive Referenz zur Beurteilung des Leberfettgehaltes verwendet. Die Protonendichte des Fettgehaltes der Leber

wurde mit einer region of interest (ROI) in der Mitte der Leber gemessen. Gefäße und Bildartefakte wurden von dieser Region ausgeschlossen.

#### *Erfassung der metabolischen Risikofaktoren*

Die Probanden wurden entsprechend ihres Raucherverhaltens in die Kategorien Raucher und Nichtraucher eingeteilt. Probanden, die über die Dauer eines Jahres von weniger als 60 Minuten körperlichen Trainings pro Woche berichteten, wurden als körperlich inaktiv eingestuft. Der mittlere Alkoholkonsum pro Tag wurde anhand der getränkespezifischen Volumenanteile reinen Ethanols berechnet.

#### *Erfassung der metabolischen Stoffwechselfparameter und Phänotypen*

Die Konzentrationen von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) und Glukose wurden im Serum der Probanden mit Hilfe des Dimension Vista (Siemens HealthCare AG, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Die Menge des glykierten Hämoglobins (HbA1c) wurde durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit spektrophotometrischem Nachweis (Diamat Analyser, Bio-Rad, München, Deutschland) ermittelt. Ein Diabetes mellitus wurde bei Vorliegen einer entsprechenden selbst-berichteten ärztlichen Diagnose, einem HbA1c  $\geq 6,5$  % oder der Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten (ATC: A10) konstatiert. Ein bisher nicht diagnostizierter Diabetes mellitus wurde als HbA1c  $\geq 6,5$  % definiert, kein anamnestisch berichteter Diabetes mellitus und keine Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten.

Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms wurde entsprechend der internationalen Leitlinien und Empfehlungen [124,125] bei Vorliegen von drei oder mehr der folgenden fünf Komponenten definiert:

- 1) Abdominale Fettleibigkeit (Männer: Taillenumfang  $\geq 94$  cm; Frauen: Taillenumfang  $\geq 80$  cm)
- 2) Erhöhte Triglyzeride ( $\geq 2,3$  mmol/L für nicht-nüchterne oder  $\geq 1,7$  mmol/L für nüchterne Probanden oder Einnahme lipidsenkender Medikation (ATC: C10AB, C10AD))
- 3) Reduziertes HDL-C (Männer:  $< 1,03$  mmol/L; Frauen:  $< 1,29$  mmol/L bei nicht-nüchternen oder  $< 1,3$  mmol/L bei nüchternen Probanden)

- 4) Hoher Blutdruck (systolischer Blutdruck  $\geq 130$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mmHg oder Einnahme antihypertensiver Medikamente (ATC: C02))
- 5) Erhöhte Glukose ( $\geq 8,0$  mmol/L für nicht-nüchterne oder  $\geq 6,1$  mmol/L für nüchterne Probanden oder Einnahme blutzuckersenkender Medikamente (ATC: A10)).

#### *Erfassung der Adipokinkonzentration*

Die Konzentrationen von Serum-Adiponektin, Plasma-Chemerin und Serum-Leptin (alle: Mediagnost, Reutlingen, Deutschland) sowie Serum-Resistin (AdipoGen LIFE SCIENCE, Liestal, Schweiz) wurden mit einer handelsüblichen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Technik bestimmt. Die Konzentrationsmessungen von Galektin-3 im Plasma erfolgten mittels eines quantitative sandwich enzyme immunoassay (R&D Systems, Abingdon, Großbritannien). Die Inter-Assay-Variationskoeffizienten betragen für Adiponektin 6,8 % bzw. 6,2 %, für Chemerin 5,8 % bzw. 5,5 %, für Galektin-3 8,5 % bzw. 6,4 % und für Leptin 6,0 % bzw. 8,4 % für niedrige bzw. hohe Konzentrationen. Der Inter-Assay-Variationskoeffizient für Resistin betrug 10,1 % für mittlere Konzentrationen.

### **2.3 Statistische Analysen**

Im Rahmen der deskriptiven Statistiken wurden kontinuierliche Daten als Median (1.; 3. Quartil) und kategoriale Daten als relative Häufigkeiten (%) angegeben. Geschlechterunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche Daten) oder Chi-Quadrat-Test (kategoriale Daten) auf statistische Signifikanz geprüft. Um eine Normalverteilung zu erreichen, wurden die Konzentrationen der zirkulierenden Adipokine log<sub>2</sub>-transformiert. Die Visualisierung der Korrelationen der Adipokine untereinander sowie mit dem Taillenumfang erfolgte mittels Scatterplots. Die Beziehung zwischen den Parametern wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman quantifiziert. Um die Assoziationen zwischen den verschiedenen Adipokinen und den abdominalen Fettkompartimenten sowie Stoffwechselfparametern besser vergleichen zu können, wurden die Adipokine, Fettkompartimente und Stoffwechselfparameter gemäß ihren Standardabweichungen skaliert (z-Transformation).

Die Assoziationen zwischen den Fettkompartimenten (Leberfettgehalt, subkutanem Fettgewebe (SAT), viszeralem Fettgewebe (VAT)) und den verschiedenen Adipokinen wurden unter Zuhilfenahme der Residualmethode analysiert. Dies bot den Vorteil, dass die Multikollinearität der Fettkompartimente angemessen berücksichtigt werden konnte. Unter

Verwendung von geschlechtsspezifischen linearen Regressionsmodellen zwischen allen betrachteten Fettkompartimenten und dem genannten Prinzip der Varianzzerlegung, konnte so der von den anderen Fettkompartimenten jeweils unabhängige Teil quantifiziert werden (Residuen/adjustierte Fettkompartimente). Auf diese Weise wurde beispielsweise jene SAT-Menge identifiziert, die nicht durch die Menge des VAT oder den Leberfettgehalt erklärt werden konnte. Lineare Regressionsmodelle (adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherverhalten, Körpergröße, körperliche Inaktivität, täglichen Alkoholkonsum, Nüchternstatus) dienten dazu, die Assoziationen zwischen diesen adjustierten Fettkompartimenten und den verschiedenen Adipokinen zu untersuchen.

Mit Hilfe der Verfahren der Varianzanalyse und linearen Regression wurden die Zusammenhänge zwischen den metabolischen Risikofaktoren (körperliche Inaktivität, Raucherverhalten, täglicher Alkoholkonsum) und den Adipokinen analysiert. Die Modelle wurden dabei für Alter, Geschlecht, Taillenumfang und den Nüchternstatus der Probanden adjustiert.

Um die Assoziationen zwischen den Adipokinen und verschiedenen Stoffwechselfparametern sowie dem Blutdruck zu untersuchen, wurden ebenfalls multivariable lineare Regressionsmodelle herangezogen. Darüber hinaus wurden logistische Regressionsanalysen genutzt, um die Assoziationen zwischen den Adipokinen und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms sowie dessen Komponenten zu analysieren. In diesen linearen und logistischen Regressionsmodellen wurde der Einfluss der Parameter Alter, Geschlecht, Taillenumfang, Raucherverhalten, körperliche Inaktivität, täglicher Alkoholkonsum und Nüchternstatus als Störfaktoren berücksichtigt.

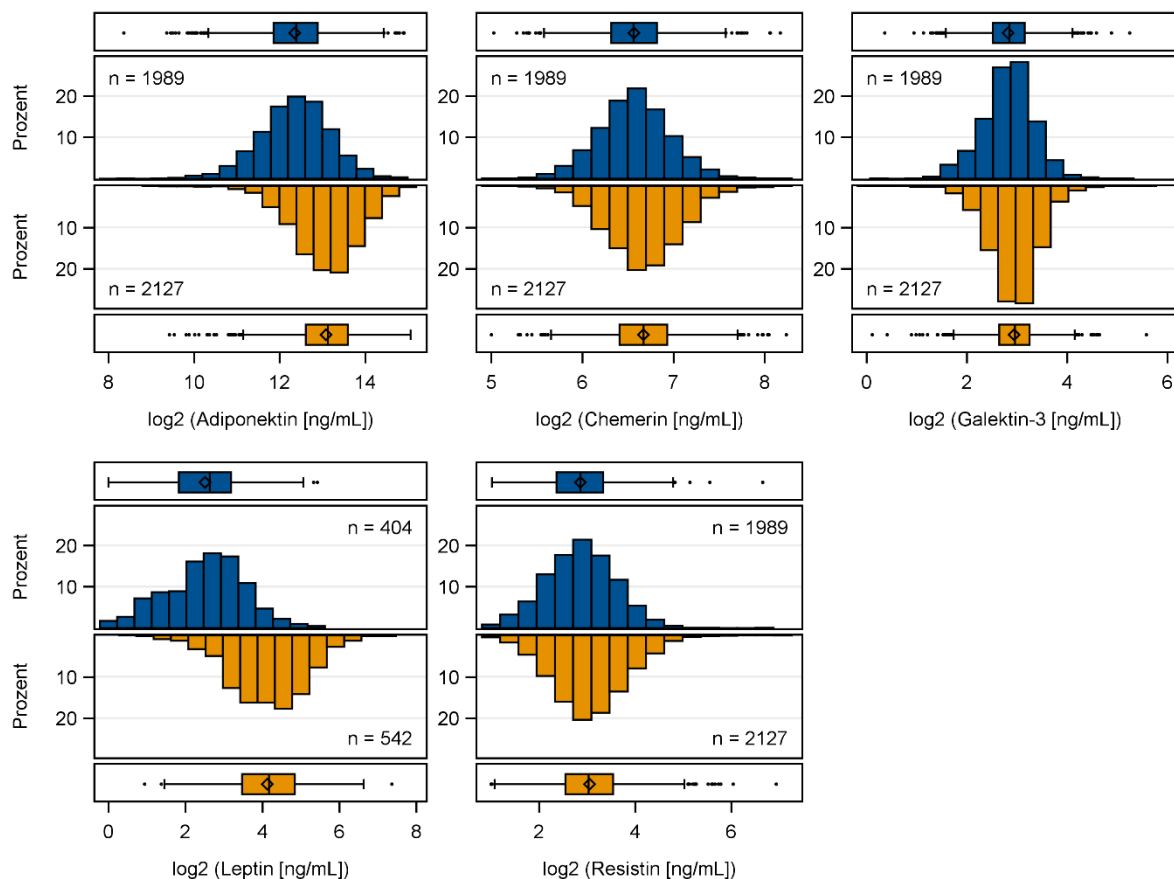
In allen oben genannten Regressionsanalysen wurden mögliche Interaktionseffekte zwischen dem Geschlecht und der jeweiligen Exposition geprüft. Für die überwiegende Mehrheit der beobachteten Assoziationen konnte keine signifikante Effektmodifikation festgestellt werden. Die beschriebenen Analysen wurden dennoch allesamt zusätzlich geschlechtsspezifisch durchgeführt und die Ergebnisse vergleichend gegenübergestellt.

Statistische Signifikanz wurde bei einem  $p$ -Wert  $< 0,05$  angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 4116 Teilnehmer (48,3 % Männer) im Alter zwischen 20 und 84 Jahren. Zur Charakterisierung der untersuchten Probanden sind in Tabelle 1 die demographischen und anamnestischen Parameter, getrennt für Männer und Frauen, angegeben. Im Vergleich zu Männern hatten Frauen im Durchschnitt einen niedrigeren BMI und Taillenumfang aber mehr subkutanes Fettgewebe. Dagegen konsumierten Männer im Mittel mehr Alkohol als Frauen. Außerdem ließ sich bei ihnen ein Metabolisches Syndrom und Bluthochdruck häufiger beobachten. Die Verteilungen der gemessenen Adipokinkonzentrationen sind in Abbildung 2 geschlechtergetrennt dargestellt. Insgesamt wiesen Frauen verglichen mit Männern im Durchschnitt signifikant höhere Konzentrationen aller Adipokine auf.



**Abbildung 2** Verteilung der gemessenen Adipokinkonzentrationen

Dargestellt ist die Verteilung der gemessenen Adipokinkonzentrationen für Männer (blau) und Frauen (orange) in Form von Histogrammen und Boxplots. Die Messwerte wurden log<sub>2</sub>-transformiert.



**Tabelle 1** Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

	<b>Männer (n = 1989)</b>	<b>Frauen (n = 2127)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	53 (41; 65)	52 (39; 63)	0,01
<b>Nüchternstatus (<math>\geq 8</math>h, %)</b>	58,8	65,1	< 0,01
<b>Adipositas Merkmale</b>			
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 (25,5; 31,1)	26,7 (23,4; 30,8)	< 0,01
Taillenumfang (cm)	96,8 (88,4; 105,5)	83,5 (74,8; 93,6)	< 0,01
Subkutanes Fett (MRT-basiert, L) <sup>†</sup>	6,5 (4,9; 8,5)	8,3 (6,2; 11,1)	< 0,01
Viszerales Fett (MRT-basiert, L) <sup>†</sup>	5,2 (3,1; 7,1)	2,5 (1,3; 3,9)	< 0,01
Leberfettanteil (MRT-basiert, %) <sup>†</sup>	4,8 (2,8; 9,0)	3,2 (2,1; 6,8)	< 0,01
<b>Verhaltensspezifische Merkmale</b>			
Physisch inaktiv (%)	30,9	30,2	0,61
Aktueller Raucher (%)	28,8	24,6	< 0,01
Alkoholkonsum (g/Tag)	7,8 (2,0; 18,3)	1,8 (0,4; 4,9)	< 0,01
<b>Metabolische Laborparameter</b>			
Glukose (mmol/L)	5,6 (5,2; 6,2)	5,2 (4,8; 5,7)	< 0,01
HbA1c (%)	5,3 (5,0; 5,8)	5,2 (4,8; 5,6)	< 0,01
Gesamtcholesterin (mmol/L)	5,2 (4,5; 6,0)	5,5 (4,8; 6,3)	< 0,01
LDL-Cholesterin (mmol/L)	3,3 (2,6; 3,9)	3,3 (2,7; 4,0)	0,22
HDL-Cholesterin (mmol/L)	1,2 (1,1; 1,5)	1,6 (1,3; 1,8)	< 0,01
Triglyzeride (mmol/L)	1,5 (1,1; 2,3)	1,3 (0,9; 1,8)	< 0,01
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	133 (124; 144)	119 (109; 133)	< 0,01
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	80 (73; 86)	74 (69; 81)	< 0,01
<b>Metabolisches Syndrom (%)</b>			
Abdominale Fettleibigkeit (%)	58,8	59,8	0,54
Erhöhte Triglyzeride (%)	35,0	21,5	< 0,01
Erniedrigtes HDL-Cholesterin (%)	21,9	22,2	0,80
Bluthochdruck (%)	60,9	32,4	< 0,01
Erhöhte Glukose (%)	23,7	14,1	< 0,01
<b>Diabetes mellitus (%)</b>			
Diabetes mellitus (%)	14,1	10,3	< 0,01
Unerkannter Diabetes mellitus (%)	2,0	1,6	0,32
<b>Adipokine</b>			
Adiponektin (ng/mL)	5375 (3730; 7626)	8998 (6273; 12424)	< 0,01
Chemerin (ng/mL)	94,6 (79,8; 113,0)	102,0 (85,0; 122,2)	< 0,01
Galektin-3 (ng/mL)	7,2 (5,7; 8,9)	7,8 (6,3; 9,5)	< 0,01
Leptin (ng/mL)*	6,2 (3,6; 9,1)	18,1 (11,1; 28,7)	< 0,01
Resistin (ng/mL)	7,3 (5,1; 10,1)	8,2 (5,9; 11,7)	< 0,01

Kontinuierliche Daten sind als Median (1./3. Quartil), Nominaldaten in Prozent angegeben. Die Vergleiche zwischen Männer und Frauen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (kategoriale Daten) bzw. Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche Daten) durchgeführt. <sup>†</sup>Die Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung wurde in einer Subpopulation von 835 Männern und 898 Frauen durchgeführt. \*Die Leptinkonzentration wurde bei 404 Männern und 542 Frauen bestimmt. HbA1c = Glykolisiertes Hämoglobin; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein.

### **3.2 Korrelationen der Adipokine untereinander und mit dem Taillenumfang**

Die Korrelationen der betrachteten Adipokine untereinander (Abbildung A2) waren überwiegend sehr gering ( $r = -0,06$  bis  $0,13$ ). Eine Ausnahme bildete Chemerin, welches moderate Korrelationen zu Leptin ( $r = 0,43$ ) und Galektin-3 ( $r = 0,38$ ) aufzeigte. Mit dem Taillenumfang zeigten Adiponektin und Chemerin eine moderate Korrelation ( $r = -/+ 0,38$ ). Bei den anderen untersuchten Adipokinen wurden nur geringe Korrelationen mit dem Taillenumfang identifiziert. Die geringe Korrelation zwischen Leptin und dem Taillenumfang ( $r = 0,16$ ) lässt sich durch geschlechtsspezifische Unterschiede erklären, da die geschlechtergetrennten Analysen jeweils hohe Korrelationen zwischen Leptin und dem Taillenumfang bei Männern ( $r = 0,75$ ) sowie bei Frauen ( $r = 0,72$ ) zeigten.

### **3.3 Assoziationen zwischen adjustierten abdominellen Fettkompartimenten und Adipokinen**

Die mittels multivariabler linearer Regressionsanalysen beobachteten Assoziationen zwischen den adjustierten abdominellen Fettkompartimenten und den untersuchten Adipokinen sind in Abbildung A3 dargestellt. Für die gesamte Population konnten inverse Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt, SAT sowie VAT und Adiponektin beobachtet werden. In geschlechtsspezifischen Analysen blieben diese Beobachtungen bei Frauen für den Leberfettgehalt und SAT stabil. Bei alleiniger Betrachtung der Männer blieb nur die inverse Assoziation zwischen Adiponektin und dem Leberfettgehalt signifikant. Bei der Betrachtung beider Geschlechter gemeinsam ließen sich darüber hinaus positive Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt und SAT mit Chemerin sowie zwischen SAT und Galektin-3 detektieren. Die beobachteten Assoziationen zwischen Chemerin und dem Leberfettgehalt sowie SAT waren auch bei der alleinigen Betrachtung der Männer weiter sichtbar. Für Galektin-3 konnte bei Männern dagegen keine Assoziation mit den Fettkompartimenten festgestellt werden. Bei separater Betrachtung der Frauen ließen sich signifikant positive Assoziationen zwischen Chemerin und Galektin-3 mit SAT beobachten. Die stärkste positive Assoziation zeigte sich zwischen SAT und Leptin. Resistin war das einzige Adipokin, bei dem kein Zusammenhang mit den untersuchten Fettkompartimenten festgestellt wurde.

### **3.4 Assoziationen zwischen metabolischen Risikofaktoren und Adipokinen**

Die Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen, dargestellt in Abbildung 3, zeigten für die Gesamtpopulation bei körperlich inaktiven Probanden höhere Chemerin- und Leptinkonzentrationen verglichen mit körperlich aktiveren Personen. Raucher wiesen verglichen mit Nichtrauchern eine signifikant niedrigere Adiponektin- und Leptinkonzentration sowie eine höhere Chemerin- und Galektin-3-Konzentration auf. Weiterhin ließ sich im Querschnitt mit Zunahme des Alkoholkonsums der Probanden ein Anstieg der Adiponektinkonzentration sowie ein Abfall der Resistinkonzentration beobachten. Geschlechtsspezifische Analysen konnten bei Frauen keinen Zusammenhang zwischen der körperlichen Inaktivität oder dem Raucherstatus mit der Chemerinkonzentration aufzeigen. Außerdem ließ sich bei Frauen keine Assoziation zwischen der Menge des täglichen Alkoholkonsums und der Resistinkonzentration beobachten. Für Männer ergab sich im Unterschied zur Gesamtpopulation eine Assoziation zwischen dem Raucherstatus und Galektin-3 sowie Resistin, aber keine Assoziation mit Adiponektin.

### **3.5 Assoziationen zwischen Adipokinen und Stoffwechselfparametern sowie Blutdruck**

Die Assoziationen zwischen den untersuchten Adipokinen und verschiedenen Stoffwechselfparametern sowie dem Blutdruck sind in Abbildung 4A dargestellt. Bei der Betrachtung beider Geschlechter gemeinsam ließ sich beobachten, dass Adiponektin (invers) und Leptin (positiv) mit der Serumglukosekonzentration assoziiert sind. Der identifizierte Zusammenhang zwischen Adiponektin und der Glukosekonzentration blieb auch in der geschlechtergetrennten Betrachtung signifikant. Für Leptin blieb das beobachtete Ergebnis dagegen nur in der Population der Männer stabil. Darüber hinaus wurde bei Männern eine inverse Assoziation zwischen Resistin und dem Glukosespiegel detektiert. Für Adiponektin, Chemerin und Galektin-3 konnten jeweils signifikante Assoziationen mit der HbA1c-Konzentration beobachtet werden, die auch bei geschlechtergetrennter Betrachtung stabil blieben. Dabei waren Adiponektin (invers) und Chemerin (positiv) am stärksten assoziiert.

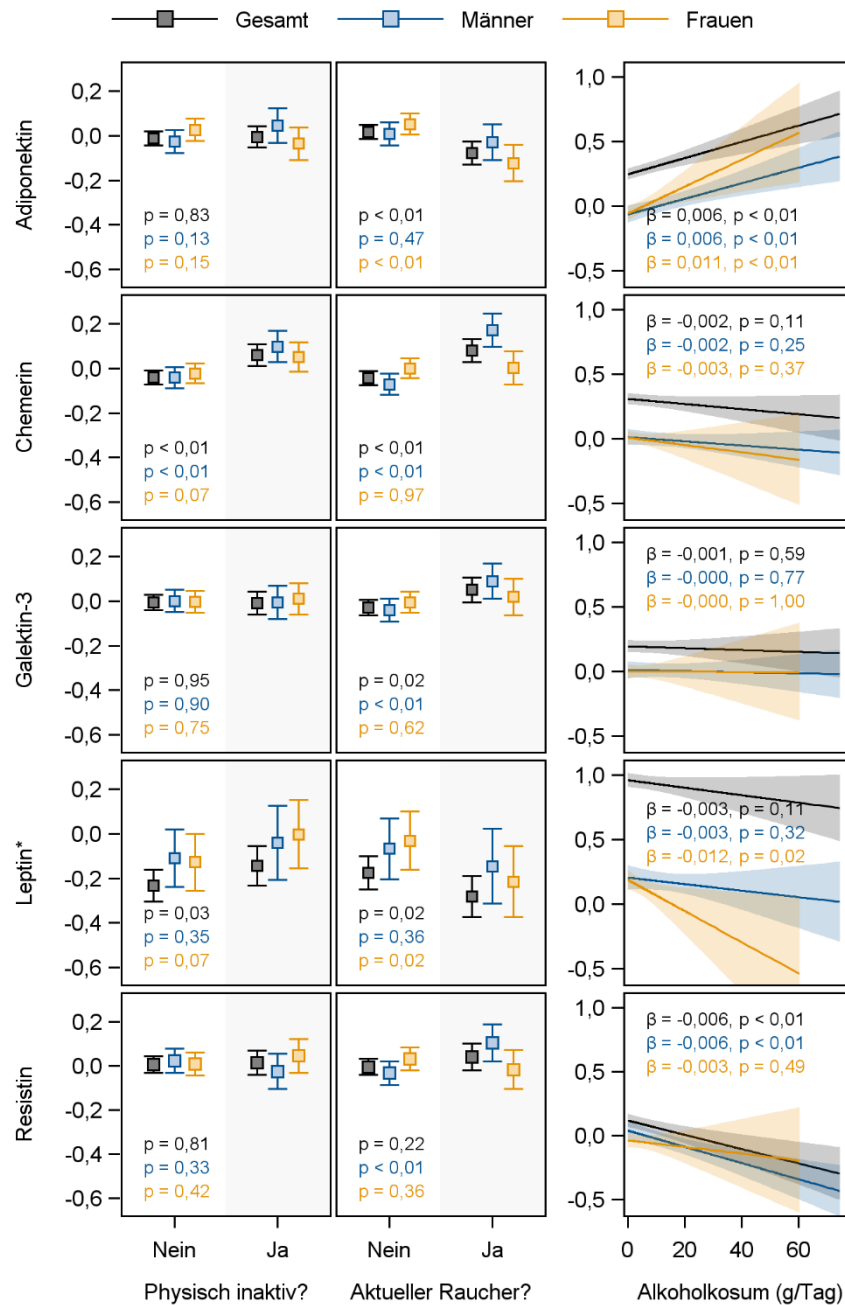
In den Analysen zeigte sich weiter, dass jedes der untersuchten Adipokine mit mindestens einem Lipidmarker signifikant assoziiert ist. Adiponektin war positiv mit HDL-Cholesterin und invers mit den Triglyzeriden assoziiert. Zudem ließ sich eine positive Assoziation zwischen Adiponektin und dem Gesamtcholesterin in der Gesamtpopulation sowie bei der alleinigen Betrachtung der Frauen beobachten. Chemerin wies mit allen betrachteten Lipidmarkern

signifikante Assoziationen auf, die auch in den geschlechtergetrennten Analysen stabil blieben. Eine hohe Chemerinkonzentration war dabei mit einem unvorteilhaften Lipidprofil verbunden. Galektin-3 und Leptin waren positiv mit der Triglyzeridkonzentration assoziiert. Außerdem ließen sich bei Frauen positive Assoziationen zwischen dem Gesamtcholesterin sowie dem LDL-Cholesterin und Galektin-3 beobachten. Für Resistin wurden in allen betrachteten Populationen inverse Assoziationen mit LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin sowie HDL-Cholesterin detektiert.

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Adipokinen und den Blutdruckparametern zeigte nur wenige signifikante Assoziationen auf. Für Chemerin ließ sich bei den Frauen eine positive Assoziation mit dem systolischen Blutdruck beobachten. Darüber hinaus wurde in der Gesamtpopulation eine inverse Assoziation zwischen Leptin und dem diastolischen Blutdruck identifiziert, die allerdings in der geschlechtergetrennten Betrachtung nicht zu sehen war. Zudem zeigte sich in der Gesamtpopulation eine inverse Assoziation zwischen Resistin und diastolischem sowie systolischem Blutdruck. Bei geschlechtergetrennter Betrachtung blieb allerdings nur bei Frauen die Assoziation zwischen Resistin und diastolischem Blutdruck weiterhin sichtbar.

### **3.6 Assoziationen zwischen Adipokinen und dem Metabolischen Syndrom sowie dessen Komponenten**

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle, dargestellt in Abbildung 4B, zeigen für die Gesamtpopulation, dass ein Anstieg der Chemerinkonzentration pro Standardabweichung mit einer um 35 % höheren Chance für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms verbunden war. Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der Adiponektinkonzentration pro Standardabweichung in der Gesamtpopulation mit einer um 44 % geringeren Chance für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms assoziiert. Die genannten Ergebnisse bleiben auch bei geschlechtergetrennter Betrachtung der Modelle stabil. Ferner lässt sich in der Gesamtpopulation beobachten, dass ein Anstieg der Leptinkonzentration pro Standardabweichung mit einer um 55 % höheren Chance für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms assoziiert ist. Dieses Ergebnis konnte bei separater Betrachtung der Männer und Frauen allerdings nicht repliziert werden.

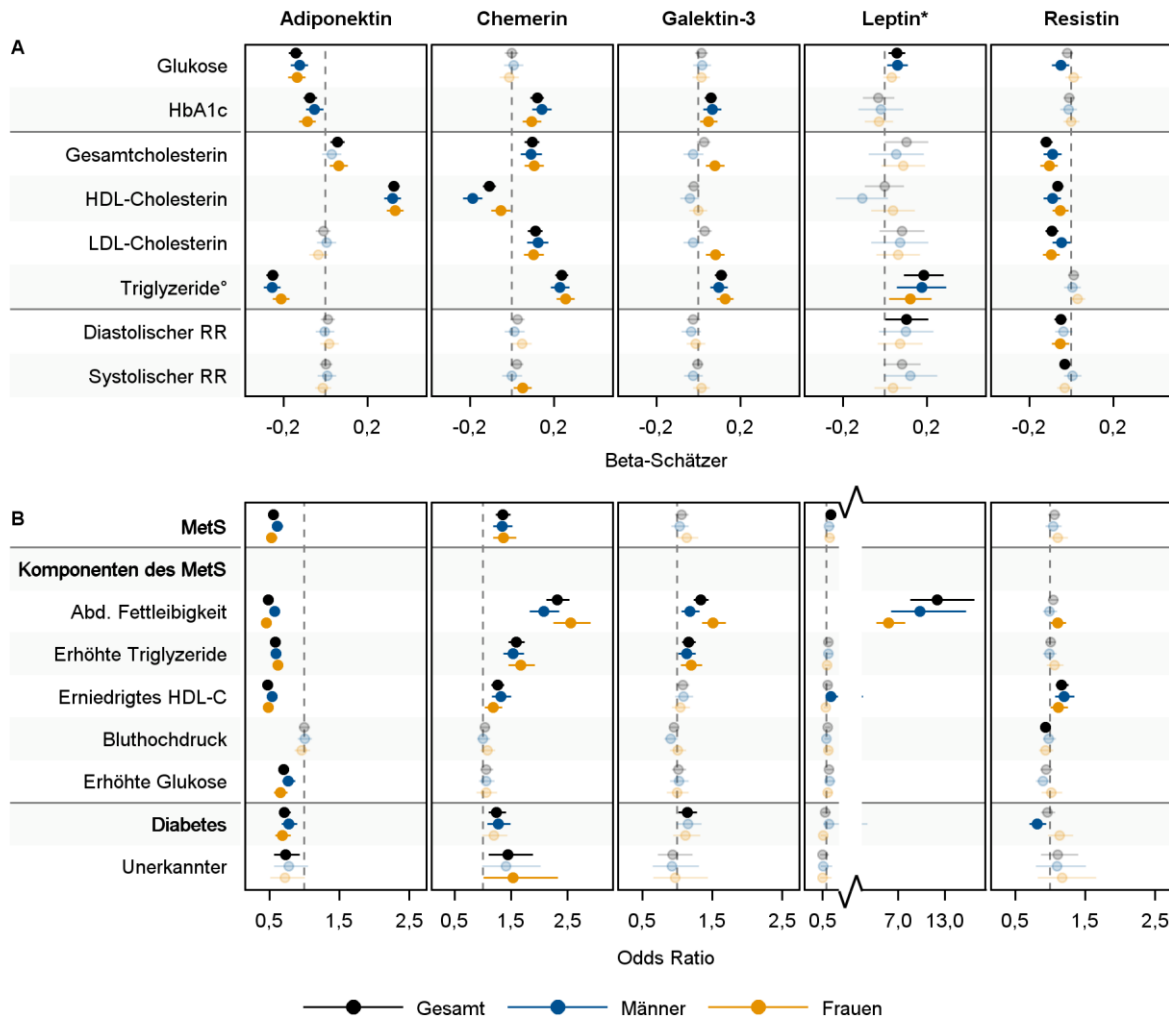


**Abbildung 3** Assoziationen zwischen physischer Inaktivität, Raucherverhalten und täglichem Alkoholkonsum mit den Adipokinen.

Die beiden linken Spalten zeigen die mittels Varianzanalyse vorhergesagten adjustierten Mittelwerte der jeweiligen Adipokinkonzentration mit 95 %-igen Konfidenzintervallen getrennt nach physischer Inaktivität und Raucherstatus. Die Spalte auf der rechten Seite zeigt die mittels linearer Regressionsanalysen vorhergesagten Mittelwerte der jeweiligen Adipokinkonzentration mit zugehörigem 95 %-igen Konfidenzintervall in Abhängigkeit des täglichen Alkoholkonsums. Alle Analysen wurden für beide Geschlechter zusammen (schwarz;  $n = 4116$ ) sowie für Männer (blau;  $n = 1989$ ) und Frauen (orange;  $n = 2127$ ) getrennt durchgeführt. Alle Modelle wurden adjustiert für Alter, (Geschlecht,) Taillenumfang und Nüchternstatus. Die abhängigen Variablen (Adipokine) wurden log2-transformiert und z-standardisiert. \*Die Leptinkonzentration wurden in einer Subpopulation von 946 Probanden (404 Männer + 524 Frauen) gemessen.

Betrachtet man die verschiedenen Komponenten des Metabolischen Syndroms, so lässt sich die beobachtete Assoziation zwischen Leptin und dem Metabolischen Syndrom vollständig auf den starken Zusammenhang zwischen Leptin und dem Vorliegen einer abdominellen Fettleibigkeit zurückführen. Im Gegensatz dazu wiesen die Adiponektin- und Chemerin-konzentrationen auch Zusammenhänge mit den anderen Komponenten des Metabolischen Syndroms auf. Adiponektin zeigte in der gemeinsamen und den geschlechterspezifischen Untersuchungen inverse Assoziationen mit fast allen betrachteten Komponenten des Metabolischen Syndroms. Einzig zum Bluthochdruck ließ sich keine signifikante Assoziation identifizieren. Für Chemerin ließen sich zudem in allen untersuchten Populationen positive Assoziationen mit abdomineller Fettleibigkeit, erhöhten Triglyzeriden und erniedrigtem HDL-Cholesterin beobachten. Ferner wurden positive Assoziationen zwischen Galektin-3 und abdomineller Fettleibigkeit sowie erhöhten Triglyzeriden nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Resistin und abdomineller Fettleibigkeit konnte nur für Frauen aufgezeigt werden. Für alle Populationsgruppen ließ sich dagegen eine positive Assoziation zwischen Resistin und dem Vorliegen eines erniedrigten HDL-Cholesterins identifizieren. Weiterhin zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen Resistin und dem Vorliegen eines Bluthochdrucks in der Gesamtpopulation.

Die Adiponektinkonzentration war in allen untersuchten Populationen invers mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus assoziiert. Darüber hinaus war eine inverse Assoziation zwischen Adiponektin und dem Vorliegen eines unbekanntes Diabetes mellitus sichtbar, allerdings nur in der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu konnten bei Chemerin und Galektin-3 signifikant positive Assoziationen mit dem Vorliegen eines (unbekanntes) Diabetes mellitus beobachtet werden. In geschlechtergetrennten Analysen blieben diese Assoziationen nicht immer stabil. Für Resistin ließ sich ausschließlich bei Männern eine inverse Assoziation mit dem Vorliegen eines bekannten Diabetes mellitus detektieren.



**Abbildung 4** Assoziationen zwischen den Adipokinen und verschiedenen Stoffwechselfparametern, Blutdruck sowie dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und dessen Komponenten.

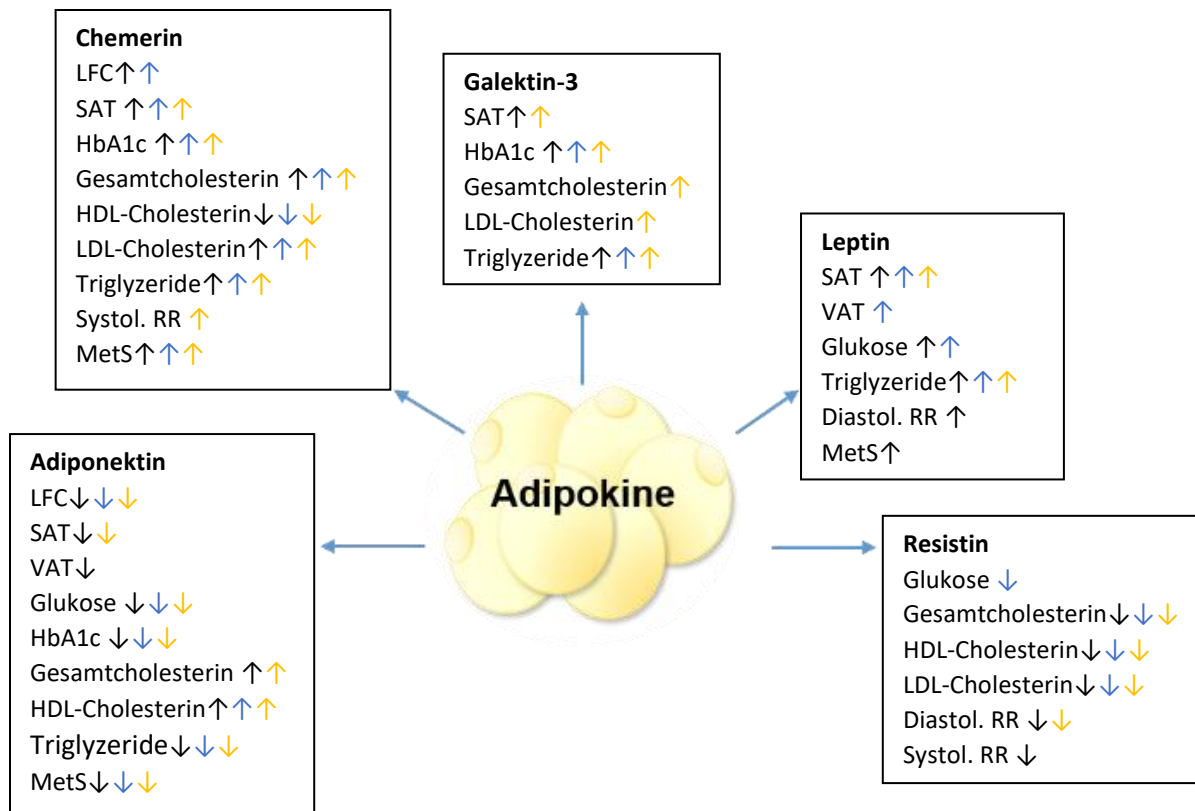
A) Beta-Schätzer mit 95 %-igen Konfidenzintervallen aus linearen Regressionsanalysen zur Untersuchung der Assoziationen zwischen Adipokinkonzentration und verschiedenen Stoffwechselfparametern bzw. dem Blutdruck. B) Odds Ratios mit 95 %-igen Konfidenzintervallen aus logistischen Regressionsanalysen zur Untersuchung der Assoziationen zwischen Adipokinkonzentration und Metabolischem Syndrom (MetS) bzw. dessen Komponenten. Analysen wurden für beide Geschlechter zusammen (schwarz; n = 4116), für Männer (blau; n = 1989) und Frauen (orange; n = 2127) getrennt durchgeführt. Signifikante Assoziationen sind hervorgehoben ( $p < 0,05$ ). Adjustierung aller Regressionsmodelle für Alter, (Geschlecht,) Raucherstatus, körperliche Inaktivität, täglicher Alkoholkonsum, Taillenumfang, Nüchternstatus (Ausnahme MetS-Komponente abdominelle Fettleibigkeit: keine Adjustierung für Taillenumfang). Abhängige und unabhängige Variablen der linearen Regressionsanalysen wurden ( $\log_2$  transformiert) und z-standardisiert. Diabetes mellitus: selbst berichteter Diabetes mellitus oder  $HbA1c \geq 6,5 \%$  oder Einnahme hypoglykämischer Medikamente. Unerkannter Diabetes mellitus:  $HbA1c \geq 6,5 \%$ , nicht selbst berichteter Diabetes mellitus und keine Einnahme hypoglykämischer Medikamente. \*Bestimmung von Leptin in Subpopulation (404 Männer + 524 Frauen). HbA1c = glykolisiertes Hämoglobin; HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; RR = Blutdruck.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig Daten einer großen, bevölkerungsbasierten Studie genutzt, um die Assoziationen von mehreren unterschiedlichen Adipokinen mit verschiedenen Fettkompartimenten sowie mit metabolischen Risikofaktoren und Phänotypen zu untersuchen und vergleichend gegenüberzustellen. Dabei wiesen die fünf betrachteten Adipokine insgesamt sehr unterschiedliche Assoziationen zu den verschiedenen Phänotypen auf. Insgesamt zeigte sich, dass eine hohe Adiponektinkonzentration mit günstigen Stoffwechselbedingungen verbunden war, wohingegen eine hohe Konzentration von Chemerin, Galektin-3 oder Leptin mit einem weniger vorteilhaften Stoffwechselprofil assoziiert war. Interessanterweise konnte weiter beobachtet werden, dass sich die identifizierte Assoziation zwischen Leptin und dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms vollständig auf den starken Zusammenhang zwischen Leptin und dem Vorliegen einer abdominalen Adipositas zurückführen lässt. Im Gegensatz dazu waren die Adiponektin- und Chemerinkonzentrationen mit einem breiteren Spektrum metabolischer Phänotypen assoziiert. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass eine überproportionale Menge an SAT signifikant mit der Konzentration von Adiponektin, Chemerin, Galektin-3 und insbesondere Leptin assoziiert ist.

Die vorliegenden Analysen wurden sowohl für beide Geschlechter gemeinsam als auch getrennt durchgeführt. Abbildung 5 zeigt einen Überblick über die identifizierten statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den Adipokinen und den verschiedenen untersuchten Fettkompartimenten, Stoffwechselfparametern sowie dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms. Die ermittelten Regressionsergebnisse für die unterschiedlichen Populationen waren insgesamt gut vergleichbar. In einigen Fällen ließ sich bei den geschlechtergetrennten Modellen allerdings keine statistische Signifikanz identifizieren. Hier könnten geringere Fallzahlen und die damit verbundene geringere statistische Power zur Detektion einer Assoziation eine Rolle spielen. Darüber hinaus gibt es einzelne Assoziationen, die nur für eines der beiden Geschlechter signifikant waren.





**Abbildung 5** Überblick über die identifizierten statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den Adipokinen und den verschiedenen untersuchten Fettkompartimenten, Stoffwechselparametern sowie dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms (MetS).

Die Pfeile geben die Richtung der Assoziation an (↑ positiv, ↓ invers), die Farbe verdeutlicht, in welcher Untersuchungspopulation die Assoziation identifiziert werden konnte (Gesamtpopulation (grau), Männer (blau), Frauen (orange)). HbA1c = glykolisiertes Hämoglobin; HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; LFC = Leberfettgehalt; MetS = Metabolisches Syndrom; RR = Blutdruck; SAT = subkutanes Fettgewebe; VAT = viszerales Fettgewebe.

#### 4.1 Abdominelle Fettkompartimente und Adipokine

Die durchgeführten Analysen in der Gesamtpopulation zeigten inverse Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt, sowie der Menge des SAT und VAT mit der Adiponektinkonzentration. Darüber hinaus ließen sich positive Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt und Chemerin sowie zwischen SAT und der Konzentration von Chemerin, Galektin-3 und Leptin beobachten. Die stärksten Zusammenhänge wurden dabei zwischen der Menge des SAT und der Leptinkonzentration detektiert.

Der Großteil der bisherigen Untersuchungen, die Assoziationen zwischen den verschiedenen Fettkompartimenten des Körpers und den Adipokinkonzentrationen betrachtet haben, konzentrierte sich ausschließlich auf die Adipokine Leptin oder Adiponektin [126–128]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit zeigten die publizierten Studien mehrheitlich eine inverse Assoziation zwischen SAT bzw. VAT und Adiponektin [127,128]

sowie eine positive Assoziation zwischen den genannten Fettkompartimenten und der Leptin- [126–128] bzw. Chemerinkonzentration [26]. Die Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt und den zirkulierenden Adipokinkonzentrationen wurden bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht, die allerdings widersprüchliche Ergebnisse berichteten [126,128]. Diese Diskrepanz könnte durch Unterschiede im Forschungsdesign, in der Studienpopulation und in den Methoden zur Quantifizierung der einzelnen Fettkompartimente erklärt werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass die verschiedenen Fettkompartimente in hohem Maße miteinander korrelieren. Diese Multikollinearität zwischen den Fettkompartimenten wurde jedoch, mit Ausnahme zweier Publikationen aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald [26,126], in den oben genannten Studien nicht berücksichtigt [127,128]. Mit Hilfe der durch Varianzzerlegung angepassten Fettwerte konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass insbesondere eine überproportionale Menge an SAT mit den untersuchten Adipokinen assoziiert ist.

Verschiedene Forschungsarbeiten konnten zeigen, dass die Menge von SAT und VAT mit einer Reihe unterschiedlicher metabolischer Risikofaktoren korreliert [129,130]. Im Vergleich scheint die Menge von VAT allerdings stärker mit einem nachteiligen metabolischen Profil assoziiert zu sein als die Menge von SAT [129,130]. Wie bereits erwähnt, korrelieren die Fettkompartimente sehr stark miteinander, daher ist es methodisch schwierig die eigenständigen Effekte der jeweiligen Fettkompartimente herauszuarbeiten. Es gibt einige Studien, die die individuellen Anteile der Fettkompartimente in Relation zueinander untersuchten und zeigen konnten, dass eine große Menge von VAT bei einer gleichzeitig niedrigen Menge von SAT mit einem nachteiligen kardiometabolischen Profil assoziiert ist [131,132]. Interessanterweise scheint aber auch der umgekehrte Fall (eine große Menge von SAT bei gleichzeitig geringer Menge von VAT) ebenfalls mit einem nachteiligen kardiometabolischen Profil verbunden zu sein [133]. Dieses ist wiederum mit hohen Chemerin-, Galektin-3- und Leptinkonzentrationen sowie niedrigen Adiponektin-konzentrationen im Blut assoziiert [1]. Alles in allem zeigen diese sowie die vorliegenden Untersuchungsergebnisse, dass SAT ein zentrales Fettkompartiment darstellt, welches bei der wissenschaftlichen Untersuchung von Übergewicht und seinen assoziierten Phänotypen nicht vernachlässigt werden sollte. Die Adipokine könnten die Zusammenhänge zwischen der Menge der jeweiligen Fettkompartimente und den metabolischen Risikofaktoren eventuell mediieren. Der physiologische Zusammenhang zwischen der Körperfettverteilung und der zirkulierenden

Adipokinkonzentration bleibt aktuell allerdings unklar. Mehrere Publikationen [24,134–138] stellten Korrelationen zwischen der Adipokingenexpression und deren Konzentrationen im Blut fest. Möglicherweise spiegeln die zirkulierenden Adipokinkonzentrationen die unterschiedliche Sekretionskapazität dieser Adipokine in den Fettkompartimenten wider [128]. In einer experimentellen Studie von Weigert et al. [40] an humanem und murinem Fettgewebe sowie Portal-, Leber- und systemischem Venenblut konnte z.B. gezeigt werden, dass mehr Galektin-3 im VAT als im SAT zu finden ist und passend dazu die Galektin-3-Konzentration im Portalvenenblut im Vergleich zu jener im Leber- und systemischen Blut besonders hoch ist. Allerdings war die untersuchte Fallzahl in dieser Studie sehr gering und die zugrundeliegenden Mechanismen sind weiterhin unklar.

#### **4.2 Metabolische Risikofaktoren und Adipokine**

In den vorliegenden Analysen weisen körperlich inaktive Personen höhere Chemerin- und Leptinkonzentrationen auf als Personen mit einem aktiveren Lebensstil. Für die anderen untersuchten Adipokine konnten keine Zusammenhänge mit der körperlichen Aktivität aufgezeigt werden. Allerdings ist die hier verwendete Definition zur Charakterisierung der körperlichen Aktivität mittels Interview vergleichsweise unpräzise. Andere epidemiologische Studien, die die Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und der Adipokinkonzentration untersucht haben, wiesen ähnliche Probleme bei dieser Definition auf [139,140]. Dies könnte möglicherweise auch die widersprüchlichen Beobachtungen der verglichenen Studien erklären [139,140]. In der wissenschaftlichen Literatur lassen sich aber auch einige wenige Querschnittsstudien finden, die den Zusammenhang zwischen Adiponektin und Leptin mit der körperlichen Aktivität unter Zuhilfenahme eines Accelerometers untersucht haben [141–145]. Der Accelerometer erfasst das individuelle Aktivitätsniveau deutlich präziser und objektiver und die genannten Untersuchungen können damit validere Aussagen liefern. In diesen Studien zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und dem Energieverbrauch zur Leptinkonzentration [141,142]. Zusätzlich wurde eine positive Assoziation mit der Adiponektinkonzentration berichtet [142]. Eine Vielzahl randomisierter Interventionsstudien konnte außerdem beobachten, dass sportliche Aktivitäten mit vorteilhaften Veränderungen der Leptin- und Chemerinkonzentrationen einhergehen [138,146–148]. Trainingsinterventionen von unterschiedlichem Ausmaß führten dabei zu einer Verringerung der Chemerin-

[138,146–148] und Leptinkonzentration [146,149,150], die mit Verbesserungen des Lipid-Profils [148], der Insulinsensitivität [138,147] sowie einer Verringerung des Körperfetts [146,148] korrelierten.

Die vorliegenden Analysen zeigen in der Gesamtpopulation, dass Raucher höhere Chemerin- und Galektin-3-Konzentrationen sowie niedrigere Adiponektin- und Leptinkonzentrationen aufwiesen als Nichtraucher. Analog zu diesen Ergebnissen wurde auch in der Mehrzahl der vorhandenen Querschnittsstudien bei aktiven Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine geringere Adiponektinkonzentration festgestellt [140,151–153]. Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Leptinkonzentration ist sehr viel widersprüchlicher [140,154–156]. Interventionsstudien haben jedoch gezeigt, dass sowohl die Adiponektin- [157,158] als auch die Leptinkonzentration [157,159] nach der Raucherentwöhnung signifikant anstiegen. Möglicherweise ist die höhere Leptinkonzentration der Ex-Raucher auf einen mit der Raucherentwöhnung einhergehenden Anstieg der Körperfettmasse zurückzuführen [157,159]. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen Resistin und dem Raucherstatus festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten vorangegangene Untersuchungen übereinstimmend, dass Raucher höhere Resistinspiegel aufweisen als Nicht-Raucher [140,155,156,160,161]. Diese Diskrepanz in den Studienergebnissen könnte sich durch Unterschiede in den zugrundeliegenden Studienpopulationen [155,156,160,161] oder die fehlende Adjustierung für potentielle Störfaktoren wie Taillenumfang oder Größe [155,156,160] erklären lassen. Für Chemerin und Galektin-3 lassen sich in der vorhanden Literatur derzeit nur wenige Studien mit meist kleinen Fallzahlen finden, die den Zusammenhang mit dem Raucherstatus untersucht haben [161–166]. Die Ergebnisse der Mehrheit dieser Forschungsarbeiten zeigten, in Übereinstimmung zu den vorliegenden Befunden, höhere Konzentrationen der beiden genannten Adipokine bei Rauchern verglichen mit Nicht-Rauchern [162,163,165,166]. Die genauen Mechanismen, durch die das Rauchen die Adipokinkonzentrationen beeinflussen könnte, sind weitgehend unbekannt. Möglicherweise ist die durch das Rauchen verursachte langanhaltende Entzündungsreaktion in der Lunge mitverantwortlich für die hohen Chemerinspiegel, die sich bei Rauchern beobachten lassen [162]. Eine Untersuchung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) legt darüber hinaus die Vermutung nahe, dass Galektin-3 möglicherweise einen Einfluss auf die Pathogenese der COPD ausübt und als spezifischer Biomarker der Gewebeentzündung eine Ergänzung zu den konventionellen Akute-Phase-Proteine darstellen könnte [163]. Auch

Resistin zeigte positive Assoziationen zu pulmonalen Entzündungsreaktionen [161]. Außerdem haben eine Reihe von Studien an Menschen und Ratten gezeigt, dass der Tabakkonsum den Appetit reduziert [167], den Energieverbrauch und die Thermogenese stimuliert [168] sowie das Körpergewicht senkt [167]. Adipokine als endokrine Signale, die in enger Beziehung zum Körperfett stehen, könnten diese Effekte vermitteln.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass der Alkoholkonsum signifikant mit der Adiponektinkonzentration (positiv) sowie der Resistinkonzentration (invers) assoziiert ist. Mit den anderen betrachteten Adipokinen lassen sich dagegen keine signifikanten Zusammenhänge erkennen. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen berichten die meisten vorangegangenen Publikationen von einer positiven Assoziation zwischen Adiponektin und dem Alkoholkonsum [169,170]. Mehrere humane Interventionsstudien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigen [171–177]. Die Ergebnisse von Beulens et al. [171] liefern zudem Hinweise darauf, dass sich die detektierte Assoziation unabhängig von Veränderungen im Körpergewicht und Körperfett der Probanden beobachten lässt. Joosten und Kollegen [176] beobachteten darüber hinaus, dass alkoholinterventionsbedingte Änderungen der Adiponektin-mRNA-Spiegel im Fettgewebe mit Änderungen der Adiponektinkonzentration im Blut korrelierten. Daher vermuten die Autoren, dass der alkoholbedingte Anstieg der Adiponektinspiegel durch eine De-novo-Synthese vermittelt wird [176]. Für die anderen hier betrachteten Adipokine liegen nur wenige, nicht konsistente Daten bezüglich ihres Zusammenhangs mit dem Alkoholkonsum vor [140,178,179]. Ren und Kollegen [179] beobachteten im Unterschied zu den hier vorgelegten Analyseergebnissen erhöhte Serum-Chemerinkonzentrationen bei Probanden mit höherem Alkoholkonsum. Für Leptin konnte in früheren Untersuchungen sowohl positive [180], inverse [181] als auch keine [140,154,182] Assoziationen mit dem Alkoholkonsum beobachtet werden. Die Ergebnisse aus humanen Interventionsstudien sind an dieser Stelle ebenfalls nicht konsistent. Djurovic und Kollegen [183] sowie Roth und Kollegen [184] beobachteten einen Anstieg der Serumkonzentration von Leptin mit zunehmendem Alkoholkonsum während Beulens und Kollegen [173] keine Unterschiede der Leptinspiegel zwischen Interventions- und Kontrollgruppe feststellen konnten. Im Unterschied zu den vorliegenden Analyseergebnissen konnten Beulens et al. in zwei Interventionsstudien keinen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der Resistinkonzentration im Serum feststellen [171,173].

### **4.3 Adipokine und metabolische Phänotypen**

In den präsentierten Analysen werden unterschiedliche Assoziationsmuster zwischen den untersuchten Adipokinen und den verschiedenen metabolischen Phänotypen aufgezeigt. In der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur lassen sich derzeit eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Studien finden, die die Beziehung zwischen spezifischen Adipokin-konzentrationen und verschiedenen Stoffwechselfparametern oder metabolischen Phänotypen untersucht haben. Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Arbeiten, die zum Teil auf Daten sehr kleiner [19,25,185,186] oder spezifischer Patientenpopulationen [25,154] basieren, mit den Befunden der vorliegenden Analysen überein. Es zeigte sich, dass eine hohe Adiponektinkonzentration mit einem günstigen Stoffwechselprofil assoziiert ist [185,187], während eine hohe Chemerin-, Leptin-, Galektin-3- und Resistinkonzentration mit einem ungünstigen metabolischen Profil verbunden ist [19,25,38,107,108,154,186–188]. Die vorliegenden Analysen zeigen weiter, dass ein Anstieg der Chemerin- und Leptinkonzentration mit einer höheren Chance für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms einhergeht. Im Gegensatz dazu lässt sich beobachten, dass ein Anstieg der Adiponektinkonzentration mit einer signifikant niedrigeren Chance für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms assoziiert ist. Für die Adipokine Resistin und Galektin-3 kann dagegen kein Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom beobachtet werden. Darüber hinaus wird mit Hilfe der vorliegenden Daten ersichtlich, dass Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Dyslipidämie für den beobachteten Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und dem Metabolischen Syndrom scheinbar keine Rolle spielen. Der identifizierte Zusammenhang lässt sich stattdessen vollständig durch die starke Beziehung zwischen Leptin und dem Vorliegen einer abdominalen Fettleibigkeit erklären.

Leptin wird hauptsächlich von Fettgewebe freigesetzt und ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [189]. Durch die Bindung und Aktivierung an seinen Rezeptor im Gehirn ist es Leptin möglich, die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch zu steuern [189]. Allerdings ließ sich interessanterweise auch beobachten, dass übergewichtige Personen höhere Leptinkonzentrationen im Blutkreislauf aufweisen als normalgewichtige Personen [189]. Daher wird angenommen, dass eine Periode der Überernährung zu einer Leptinresistenz führen kann [189]. Dies könnte entweder auf eine geringere Empfindlichkeit der Leptinrezeptoren gegenüber hypothalamischem Leptin oder auf einen Defekt beim Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen sein [189].

Im Gegensatz zu der Leptinkonzentration sind die Adipokine Adiponektin und Chemerin in den vorliegenden Analysen mit einem breiteren Spektrum von Stoffwechselerkrankungen, einschließlich Diabetes mellitus und Dyslipidämie, assoziiert. Mehrere experimentelle Studien haben gezeigt, dass Chemerin den Insulinsignalweg in verschiedenen Zelltypen moduliert [190–192]. Allerdings widersprechen sich die aufgezeigten Befunde. In vitro konnte die Gabe von Chemerin eine Insulinresistenz induzieren [190,192]. Dabei wurde beobachtet, dass Chemerin die insulinabhängige Glukoseaufnahme in den Adipozyten [192] und Skelettmuskelzellen [190] verringert sowie die insulinvermittelte Signalkaskade in den Skelettmuskelzellen durch Beeinträchtigung der Aktivität von Proteinkinasen hemmt [190]. Im Gegensatz dazu ließ sich in vivo an chemerindefizienten Mäusen eine vorteilhafte Wirkung des Adipokins hinsichtlich der Glukoseaufnahme in den Muskelzellen sowie der Insulinsekretion und -sensitivität beobachten [191]. Die exakten molekularen Mechanismen der Wirkung von Chemerin auf den Glukosestoffwechsel sind demnach derzeit noch nicht identifiziert. Der hier beobachtete Zusammenhang zwischen einer niedrigen Adiponektinkonzentration im Blut und dem Vorliegen eines Typ-2-Diabetes mellitus konnte in verschiedenen klinischen, experimentellen und genetischen Studien ebenfalls belegt werden [193–195]. Im Tierversuch ließ sich beobachten, dass die infolge von Übergewicht oder eines induzierten Diabetes mellitus aufgetretene Insulinresistenz durch die Gabe von Adiponektin aufgehoben werden kann [10]. Adiponektin scheint durch eine Verbesserung der Plasmaclearance und der Oxidation freier Fettsäuren in den Muskelzellen [196] sowie durch die Hemmung der Glukoseausschüttung in den Leberzellen [11] diesen Effekt zu vermitteln. Insgesamt deuten die vorhandenen Untersuchungsergebnisse darauf hin, dass Adiponektin und Chemerin eine wichtige Rolle im Rahmen des Glukosestoffwechsels spielen.

Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Analysen, dass Resistin das einzige untersuchte Adipokin war, das nicht signifikant mit dem Vorliegen einer abdominellen Adipositas assoziiert ist. Beim Menschen ist die exakte Rolle von Resistin in Zusammenhang mit Fettleibigkeit noch nicht vollständig geklärt. Vorangegangene Querschnittsstudien liefern dahingehend kein eindeutiges Bild. Sie zeigten entweder schwache [102,188] oder aber keine Korrelationen zwischen Resistin und Übergewicht auf [108,197]. Es ist zudem bekannt, dass die Resistinexpression im menschlichen Fettgewebe vergleichsweise niedrig ist [2]. Daher wird angenommen, dass die zirkulierende Resistinkonzentration beim Menschen hauptsächlich durch die hohe Expression in den peripheren mononukleären Blut- und Knochenmarkszellen

reguliert wird [2]. Dies würde auch erklären, warum in der vorliegenden Arbeit nur eine schwache Korrelation zwischen der Resistinkonzentration im Serum und dem Taillenumfang sowie keine Assoziation mit der Menge von SAT oder VAT beobachtet werden konnte. Alles in allem ist anzunehmen, dass Resistin bei Adipositas und seinen metabolischen Folgen für den Menschen wahrscheinlich keine entscheidende Rolle spielt.

#### **4.4 Stärken und Limitationen der vorliegenden Untersuchungen**

Die wesentlichen Stärken dieser Studie liegen in der verwendeten bevölkerungsbasierten Stichprobe sowie der zugrundeliegenden, hoch standardisierten Datenerfassung. In der präsentierten Untersuchung wurden Daten von über 4000 Probanden in Hinblick auf ihren Zusammenhang zwischen der Konzentration von fünf unterschiedlichen Adipokinen im Blut und verschiedenen abdominellen Fettkompartimenten sowie metabolischen Risikofaktoren und Phänotypen ausgewertet. Frühere epidemiologische Untersuchungen konzentrierten sich dagegen zumeist auf ein oder zwei spezifische Adipokine und analysierten dabei häufig Daten von sehr selektiven Patientenpopulationen. Durch das Querschnittsdesign der vorgestellten Untersuchungen lassen sich die kausalen Zusammenhänge zwischen den analysierten Parametern jedoch nicht beurteilen.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Analysen, dass die untersuchten Adipokine unterschiedlich mit abdominellen Fettkompartimenten sowie metabolischen Risikofaktoren und Phänotypen assoziiert sind. Mit Ausnahme von Resistin ließen sich für alle untersuchten Adipokine signifikante Assoziationen mit der Menge an subkutanem Fettgewebe beobachten, die stärksten Assoziationen zeigten sich dabei zu Leptin. Zusammengefasst war eine hohe Adiponektinkonzentration mit einem vorteilhaften Stoffwechselprofil verbunden, während eine hohe Chemerin-, Galektin-3- und Leptinkonzentrationen mit ungünstigen Stoffwechselbedingungen assoziiert war. Interessanterweise ließ sich die identifizierte Assoziation zwischen Leptin und dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms in erster Linie auf den besonders starken Zusammenhang zwischen Leptin und dem Vorliegen einer abdominellen Fettleibigkeit zurückführen. Assoziationen zu anderen Komponenten des Metabolischen Syndroms waren an dieser Stelle nicht sichtbar. Die Adiponektin- und Chemerinkonzentration war im Gegensatz dazu mit einem deutlich breiteren Spektrum



metabolischer Phänotypen assoziiert. Die Galektin-3- und Resistinkonzentrationen scheinen bei metabolischen Erkrankungen jeweils nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Insgesamt liefert diese Studie ein besseres Verständnis über die Assoziationen einer Reihe aktuell im Fokus des wissenschaftlichen Interesses stehender Adipokine mit unterschiedlichen Fettkompartimenten, metabolischen Risikofaktoren und Phänotypen. Es ist bislang jedoch nur sehr wenig über das gesamte Spektrum der komplexen Physiologie und Beziehungen zwischen den verschiedenen Adipokinen bekannt. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die Bedeutung der Adipokine im Rahmen des Stoffwechselmetabolismus weiter herauszuarbeiten.

## 5. Zusammenfassung

Diese Studie liefert einen umfassenden Überblick über die Assoziationen der fünf Adipokine Adiponektin, Chemerin, Galektin-3, Leptin und Resistin mit der Menge unterschiedlicher Fettkompartimente sowie metabolischer Risikofaktoren und Phänotypen. Dafür wurden Daten von 4116 Teilnehmern der bevölkerungsbasierten SHIP-TREND-Studie mittels multivariabler linearer und logistischer Regressionsmodelle analysiert.

Adipöse Teilnehmer weisen verglichen mit normalgewichtigen Probanden höhere Chemerin-, Galektin-3- und Leptinkonzentrationen sowie niedrigere Adiponektinkonzentrationen auf. Der Leberfettgehalt sowie die Menge des subkutanen (SAT)- und viszeralen Fettgewebes (VAT) waren jeweils unabhängig voneinander invers mit der Adiponektinkonzentration assoziiert. Zusätzlich konnten unabhängige positive Assoziationen zwischen dem Leberfettgehalt, der Menge des SAT und der Chemerinkonzentration sowie zwischen SAT und der Galektin-3- und Leptinkonzentration beobachtet werden. Bei körperlich inaktiven Teilnehmern vs. körperlich aktiveren Probanden wurde eine höhere Chemerin- und Leptinkonzentration festgestellt. Darüber hinaus wiesen Raucher vs. Nichtraucher eine höhere Chemerin- und Galektin-3-Konzentration sowie eine niedrigere Leptin- und Adiponektinkonzentration auf. Der Alkoholkonsum war positiv mit dem Adiponektin- und invers mit dem Resistinspiegel assoziiert. Alle untersuchten Adipokine zeigten zudem signifikante Assoziationen mit mindestens einem Lipidmarker auf. Mit Ausnahme von Resistin wurden für alle untersuchten Adipokine signifikante Assoziationen mit dem Glukosestoffwechsel festgestellt. Insgesamt war eine hohe Adiponektinkonzentration mit einem vorteilhaften Stoffwechselprofil verbunden, wohingegen eine hohe Chemerin-, Galektin-3- bzw. Leptinkonzentration mit ungünstigen Stoffwechselbedingungen assoziiert war. Interessanterweise scheint eine hohe Leptinkonzentration aber hauptsächlich auf Übergewicht hinzuweisen, wohingegen eine hohe Adiponektin- oder Chemerinkonzentration mit einem breiteren Spektrum metabolischer Phänotypen assoziiert ist. Galektin-3 und Resistin scheinen dagegen nur eine untergeordnete Rolle in Zusammenhang mit metabolischen Phänotypen zu spielen.

Zusammen gefasst trägt die vorliegende Untersuchung zu einem besseren Verständnis der Assoziationen von Adipokinen mit unterschiedlichen Fettkompartimenten, Verhaltensrisikofaktoren und metabolischen Phänotypen bei. Da bisher jedoch sehr wenig über das gesamte Spektrum der komplexen Physiologie der Adipokine bekannt ist, sind weitere Studien erforderlich, um Klarheit in diese Zusammenhänge zu bringen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(7):461–70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>.
- [2] Abate N, Sallam H, Rizzo M, Nikolic D, Obradovic M, Bjelogrljic P et al. Resistin: An Inflammatory Cytokine. Role in Cardiovascular Diseases, Diabetes and the Metabolic Syndrome. *CPD* 2014;20(31):4961–9. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131206103102>.
- [3] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270(45):26746–9.
- [4] Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271(18):10697–703.
- [5] 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). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221(2):286–9. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587>.
- [6] Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120(4):803–12. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483>.
- [7] Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 7:S13–8. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.233>.
- [8] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941):762–9. <https://doi.org/10.1038/nature01705>.
- [9] Lee S, Kwak H-B. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014;10(2):54–9. <https://doi.org/10.12965/jer.140100>.
- [10] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941–6. <https://doi.org/10.1038/90984>.
- [11] Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7(8):947–53. <https://doi.org/10.1038/90992>.
- [12] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42(3):231–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000083488.67550.B8>.
- [13] Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3236–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021883>.
- [14] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11(10):1096–103. <https://doi.org/10.1038/nm1295>.
- [15] Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007;115(11):1408–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941>.
- [16] Wong WT, Tian XY, Xu A, Yu J, Lau CW, Hoo RLC et al. Adiponectin is required for PPAR $\gamma$ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab* 2011;14(1):104–15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.05.009>.

- [17] Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007;13(3):332–9. <https://doi.org/10.1038/nm1557>.
- [18] Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997;109(1):91–5.
- [19] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687–94. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>.
- [20] Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(1):64–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710487105>.
- [21] Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, Kim J-Y, Ohyama T, Alt C et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* 2008;205(10):2207–20. <https://doi.org/10.1084/jem.20080300>.
- [22] Roh S-g, Song S-H, Choi K-C, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M et al. Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(4):1013–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.104>.
- [23] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175–88. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700793200>.
- [24] Alfadda AA, Sallam RM, Chishti MA, Moustafa AS, Fatma S, Alomaim WS et al. Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism. *Mol Cells* 2012;33(6):591–6. <https://doi.org/10.1007/s10059-012-0012-7>.
- [25] Cheon DY, Kang JG, Lee SJ, Ihm SH, Lee EJ, Choi MG et al. Serum Chemerin Levels are Associated with Visceral Adiposity, Independent of Waist Circumference, in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *Yonsei Med J* 2017;58(2):319–25. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.2.319>.
- [26] Zylla S, Pietzner M, Kühn J-P, Völzke H, Dörr M, Nauck M et al. Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters-results of a population-based study. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(2):468–75. <https://doi.org/10.1002/oby.21735>.
- [27] Hatziagelaki E, Herder C, Tsiavou A, Teichert T, Chounta A, Nowotny P et al. Serum Chemerin Concentrations Associate with Beta-Cell Function, but Not with Insulin Resistance in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *PLoS ONE* 2015;10(5):e0124935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124935>.
- [28] Kim SH, Lee SH, Ahn KY, Lee DH, Suh YJ, Cho SG et al. Effect of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):825–33. <https://doi.org/10.1111/cen.12249>.
- [29] Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, Bedossa P et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(6):2892–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2374>.
- [30] Adrych K, Stojek M, Smoczynski M, Sledzinski T, Sylwia S-W, Swierczynski J. Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012;44(5):393–7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.06.020>.

- [31] Zylla S, Rettig R, Völzke H, Endlich K, Nauck M, Friedrich N. Serum chemerin levels are inversely associated with renal function in a general population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(1):146–53. <https://doi.org/10.1111/cen.13449>.
- [32] Pfau D, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care* 2010;33(1):171–3. <https://doi.org/10.2337/dc09-1351>.
- [33] Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994;269(33):20807–10.
- [34] Argüeso P, Panjwani N. Focus on Molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res* 2010;92(1):2–3. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.11.009>.
- [35] Newlaczył AU, Yu L-G. Galectin-3--a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett* 2011;313(2):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.09.003>.
- [36] Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760(4):616–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.020>.
- [37] Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu F-T, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):32–9. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.526>.
- [38] Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating Galectin-3 Is Associated With Cardiometabolic Disease in the Community. *J Am Heart Assoc* 2015;5(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002347>.
- [39] Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, Shiochi H, Sumi K, Yamamoto N et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6(1):106. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-106>.
- [40] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1404–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1619>.
- [41] Li P, Liu S, Lu M, Bandyopadhyay G, Oh D, Imamura T et al. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. *Cell* 2016;167(4):973-984.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.025>.
- [42] Pejnovic NN, Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Milovanovic MZ, Nikolic IG et al. Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet-induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets. *Diabetes* 2013;62(6):1932–44. <https://doi.org/10.2337/db12-0222>.
- [43] Vora A, Lemos JA de, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(10):4449–58. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00398>.
- [44] Ghorbani A, Bhambhani V, Christenson RH, Meijers WC, Boer RA de, Levy D et al. Longitudinal Change in Galectin-3 and Incident Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(25):3246–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.076>.
- [45] Boer RA de, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012;272(1):55–64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x>.
- [46] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest* 2015;38(5):527–33. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0222-2>.

- [47] Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014;167(6):853-60.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.011>.
- [48] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2013;15(5):511-8. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs205>.
- [49] Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;182:168-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>.
- [50] Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol* 2016;64(6):595-602.
- [51] Yu X, Sun Y, Zhao Y, Zhang W, Yang Z, Gao Y et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Int Heart J* 2015;56(3):314-8. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-304>.
- [52] Meijers WC, van der Velde AR, Ruifrok WP, Schrotten NF, Dokter MM, Damman K et al. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e000962. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000962>.
- [53] Stoltze Gaborit F, Bosselmann H, Kistorp C, Iversen K, Kumler T, Gustafsson F et al. Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:117. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0290-7>.
- [54] Alam ML, Katz R, Bellovich KA, Bhat ZY, Brosius FC, Boer IH de et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Rep* 2019;4(1):103-11. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.013>.
- [55] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32. <https://doi.org/10.1038/372425a0>.
- [56] Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996;45(11):1638-43. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1638>.
- [57] Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-71. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90151-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5).
- [58] Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382(6588):250-2. <https://doi.org/10.1038/382250a0>.
- [59] Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111(9):1409-21. <https://doi.org/10.1172/JCI17490>.
- [60] Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351(10):987-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040388>.
- [61] Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of

- puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1066–70.  
<https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3878>.
- [62] Jacob RJ, Dziura J, Medwick MB, Leone P, Caprio S, During M et al. The effect of leptin is enhanced by microinjection into the ventromedial hypothalamus. *Diabetes* 1997;46(1):150–2.  
<https://doi.org/10.2337/diab.46.1.150>.
- [63] Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Hayase M, Tsuji T, Imagawa K et al. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neurosci Lett* 1997;224(3):149–52.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00163-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00163-8).
- [64] Tang-Christensen M, Holst JJ, Hartmann B, Vrang N. The arcuate nucleus is pivotal in mediating the anorectic effects of centrally administered leptin. *Neuroreport* 1999;10(6):1183–7.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199904260-00005>.
- [65] Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999;282(16):1568–75. <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1568>.
- [66] Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4003–9. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6955>.
- [67] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>.
- [68] Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metab Clin Exp* 2010;59(3):424–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.08.012>.
- [69] Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):295–301.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.295>.
- [70] Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1999;22(7):1097–104. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1097>.
- [71] Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1(11):1155–61. <https://doi.org/10.1038/nm1195-1155>.
- [72] Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP. Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(10):904–8.
- [73] Folsom AR, Jensen MD, Jacobs DR, Hilner JE, Tsai AW, Schreiner PJ. Serum leptin and weight gain over 8 years in African American and Caucasian young adults. *Obes Res* 1999;7(1):1–8.  
<https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00384.x>.
- [74] Al-Amodi HS, Abdelbasit NA, Fatani SH, Babakr AT, Mukhtar MM. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(3):357–64. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.030>.
- [75] Huang K-C, Lin RCY, Kormas N, Lee L-T, Chen C-Y, Gill TP et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4):470–5.  
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802531>.
- [76] Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG et al. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res* 2002;34(7):394–9.  
<https://doi.org/10.1055/s-2002-33472>.

- [77] Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(1):73–7. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.618893>.
- [78] Welsh P, Murray HM, Buckley BM, Craen AJM de, Ford I, Jukema JW et al. Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: results from a large prospective study in an elderly population. *Diabetes Care* 2009;32(2):308–10. <https://doi.org/10.2337/dc08-1458>.
- [79] Franks PW, Brage S, Luan J'a, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes Res* 2005;13(8):1476–84. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.178>.
- [80] Gannagé-Yared M-H, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):167–76. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02175>.
- [81] Li G, Xu L, Zhao Y, Li L, Fu J, Zhang Q et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. *PLoS ONE* 2017;12(10):e0186222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186222>.
- [82] Nappo A, González-Gil EM, Ahrens W, Bammann K, Michels N, Moreno LA et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(6):543–51. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.003>.
- [83] Andreasson AN, Undén A-L, Eloffsson S, Brismar K. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol* 2012;24(5):595–601. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22279>.
- [84] Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc* 2018;7(14). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008108>.
- [85] Liu J, Butler KR, Buxbaum SG, Sung JH, Campbell BW, Taylor HA. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):32–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03627.x>.
- [86] Yang H, Guo W, Li J, Cao S, Zhang J, Pan J et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12(3):e0166360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166360>.
- [87] Seven E, Husemoen LLN, Sehested TSG, Ibsen H, Wachtell K, Linneberg A et al. Adipocytokines, C-reactive protein, and cardiovascular disease: a population-based prospective study. *PLoS ONE* 2015;10(6):e0128987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128987>.
- [88] Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, Qasim AN, Reilly MP, Blumenthal RS et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015;239(1):67–72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.033>.
- [89] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307–12. <https://doi.org/10.1038/35053000>.
- [90] Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276(14):11252–6. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100028200>.
- [91] Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19(15):4046–55. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.15.4046>.



- [92] Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(2):502–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.502>.
- [93] Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4503–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0437>.
- [94] Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285(2):561–4. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5173>.
- [95] McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2407. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8627>.
- [96] Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(2):472–6. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02841-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02841-3).
- [97] McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *The Lancet* 2002;359(9300):46–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07281-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07281-1).
- [98] Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10(1):1–5. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.1>.
- [99] Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1(2):e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010045>.
- [100] Hsu W-Y, Chao Y-W, Tsai Y-L, Lien C-C, Chang C-F, Deng M-C et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2011;226(8):2181–8. <https://doi.org/10.1002/jcp.22555>.
- [101] Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metab Clin Exp* 2008;57(4):494–501. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.11.010>.
- [102] Malo E, Ukkola O, Jokela M, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS et al. Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9(3):203–10. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0106>.
- [103] Youn B-S, Yu K-Y, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(1):150–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031121>.
- [104] Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM, Radaideh A, Alhader AA, Khabour OF. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 1):443–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.05.003>.
- [105] Al-Salam S, Rashed H, Adeghate E. Diabetes mellitus is associated with an increased expression of resistin in human pancreatic islet cells. *Islets* 2011;3(5):246–9. <https://doi.org/10.4161/isl.3.5.16427>.
- [106] Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care* 2009;32(2):329–34. <https://doi.org/10.2337/dc08-1625>.

- [107] Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):279–84. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02338>.
- [108] Asano H, Izawa H, Nagata K, Nakatochi M, Kobayashi M, Hirashiki A et al. Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population. *Diabetologia* 2010;53(2):234–46. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1517-2>.
- [109] Qasim AN, Metkus TS, Tadesse M, Lehrke M, Restine S, Wolfe ML et al. Resistin gene variation is associated with systemic inflammation but not plasma adipokine levels, metabolic syndrome or coronary atherosclerosis in nondiabetic Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):698–705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03375.x>.
- [110] Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ETH. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004;110(21):3335–40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147825.97879.E7>.
- [111] Xu W, Yu L, Zhou W, Luo M. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351(2):376–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.051>.
- [112] Awede B, Adovoeke D, Adehan G, MacFarlane NG, Azonbakin S, Dossou E et al. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a west-African population. *Physiol Rep* 2018;6(11):e13718. <https://doi.org/10.14814/phy2.13718>.
- [113] Daghestani MH, Daghestani M, Daghistani M, El-Mazny A, Bjørklund G, Chirumbolo S et al. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Lipids Health Dis* 2018;17(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0839-9>.
- [114] McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, Shofer JB, Chessler SD, Leonnetti DL et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999;22(1):65–70. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.65>.
- [115] Sahin-Efe A, Upadhyay J, Ko B-J, Dincer F, Park KH, Migdal A et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metab Clin Exp* 2018;79:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.011>.
- [116] Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, Chitson P, Gareeboo H, Alberti KGMM et al. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(7):1126–33. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803561>.
- [117] Wannamethee SG, Lowe GDO, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007;30(5):1200–5. <https://doi.org/10.2337/dc06-2416>.
- [118] Drechsler C, Delgado G, Wanner C, Blouin K, Pilz S, Tomaschitz A et al. Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(9):2213–21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010093>.
- [119] O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Ho JE, Vasani RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(9):1470–7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012090909>.
- [120] Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lörber R, Friedrich N et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011;40(2):294–307. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp394>.

- [121] WIdO / DIMDI. Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020. Köln; 2020.
- [122] Müller H-P, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. *NMR Biomed* 2011;24(1):17–24. <https://doi.org/10.1002/nbm.1549>.
- [123] Kühn J-P, Hernando D, Mensel B, Krüger PC, Ittermann T, Mayerle J et al. Quantitative chemical shift-encoded MRI is an accurate method to quantify hepatic steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2014;39(6):1494–501. <https://doi.org/10.1002/jmri.24289>.
- [124] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–421.
- [125] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.
- [126] Genske F, Kühn J-P, Pietzner M, Homuth G, Rathmann W, Grabe HJ et al. Abdominal fat deposits determined by magnetic resonance imaging in relation to leptin and vaspin levels as well as insulin resistance in the general adult population. *Int J Obes (Lond)* 2017. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.187>.
- [127] Park K-G, Park K-S, Kim M-J, Kim H-S, Suh Y-S, Ahn J-D et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2003.09.010>.
- [128] Lee JJ, Britton KA, Pedley A, Massaro JM, Speliotes EK, Murabito JM et al. Adipose Tissue Depots and Their Cross-Sectional Associations With Circulating Biomarkers of Metabolic Regulation. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002936>.
- [129] Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(1):39–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>.
- [130] Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(12):5419–26. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1378>.
- [131] Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(12):2354–61. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.86>.
- [132] Amati F, Pennant M, Azuma K, Dubé JJ, Toledo FGS, Rossi AP et al. Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(5):1115–7. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.401>.
- [133] Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 2009;32(6):1068–75. <https://doi.org/10.2337/dc08-2280>.
- [134] Sitticharoon C, Nway NC, Chatree S, Churintaraphan M, Boonpuan P, Maikaew P. Interactions between adiponectin, visfatin, and omentin in subcutaneous and visceral adipose tissues and serum, and correlations with clinical and peripheral metabolic factors. *Peptides* 2014;62:164–75. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.10.006>.

- [135] Lecke SB, Mattei F, Morsch DM, Spritzer PM. Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2011;95(6):2044–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.041>.
- [136] Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(3):E514–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3673>.
- [137] Knerr I, Herzog D, Rauh M, Rascher W, Horbach T. Leptin and ghrelin expression in adipose tissues and serum levels in gastric banding patients. *Eur J Clin Invest* 2006;36(6):389–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01642.x>.
- [138] Chakaroun R, Raschpichler M, Klötting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metab Clin Exp* 2012;61(5):706–14. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008>.
- [139] Kadoglou NPE, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2012;23(2):137–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.10.020>.
- [140] Marques-Vidal P, Bochud M, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Distribution of plasma levels of adiponectin and leptin in an adult Caucasian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03628.x>.
- [141] Henson J, Yates T, Edwardson CL, Khunti K, Talbot D, Gray LJ et al. Sedentary Time and Markers of Chronic Low-Grade Inflammation in a High Risk Population. *PLoS ONE* 2013;8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078350>.
- [142] Alessa HB, Chomistek AK, Hankinson SE, Barnett JB, Rood J, Matthews CE et al. Objective Measures of Physical Activity and Cardiometabolic and Endocrine Biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49(9):1817–25. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001287>.
- [143] Nielsen MS, Quist JS, Chaput J-P, Dalskov S-M, Damsgaard CT, Ritz C et al. Physical Activity, Sedentary Time, and Sleep and the Association With Inflammatory Markers and Adiponectin in 8- to 11-Year-Old Danish Children. *J Phys Act Health* 2016;13(6):733–9. <https://doi.org/10.1123/jpah.2015-0123>.
- [144] Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Gomez-Martinez S, Veses A, Romeo J, Veiga OL et al. Associations of physical activity and fitness with adipocytokines in adolescents: the AFINOS Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(3):252–9. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.010>.
- [145] Metcalf BS, Jeffery AN, Hosking J, Voss LD, Sattar N, Wilkin TJ. Objectively measured physical activity and its association with adiponectin and other novel metabolic markers: a longitudinal study in children (EarlyBird 38). *Diabetes Care* 2009;32(3):468–73. <https://doi.org/10.2337/dc08-1329>.
- [146] Venojärvi M, Wasenius N, Manderoos S, Heinonen OJ, Hernelahti M, Lindholm H et al. Nordic walking decreased circulating chemerin and leptin concentrations in middle-aged men with impaired glucose regulation. *Ann Med* 2013;45(2):162–70. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.727020>.
- [147] Stefanov T, Blüher M, Vekova A, Bonova I, Tzvetkov S, Kurktschiev D et al. Circulating chemerin decreases in response to a combined strength and endurance training. *Endocrine* 2014;45(3):382–91. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0003-2>.
- [148] Malin SK, Navaneethan SD, Mulya A, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults. *J Nutr Health Aging* 2014;18(6):608–15. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0459-7>.

- [149] Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* 2006;53(2):189–95. <https://doi.org/10.1507/endocrj.53.189>.
- [150] Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguierie N, Berlan M, Hejnova J et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metab Clin Exp* 2006;55(10):1375–81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.06.008>.
- [151] Takefuji S, Yatsuya H, Tamakoshi K, Otsuka R, Wada K, Matsushita K et al. Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Preventive medicine* 2007;45(6):471–5. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.07.001>.
- [152] Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T et al. Smoking status is associated with serum high molecular adiponectin levels in community-dwelling Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(4):423–30. <https://doi.org/10.5551/jat.3681>.
- [153] Erlandsson MC, Doria Medina R, Töyrä Silfverswärd S, Bokarewa MI. Smoking Functions as a Negative Regulator of IGF1 and Impairs Adipokine Network in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:3082820. <https://doi.org/10.1155/2016/3082820>.
- [154] Togo M, Hashimoto Y, Futamura A, Tsukamoto K, Satoh H, Hara M et al. Relationship between the serum level of leptin and life-style habits in Japanese men. *Horm Res* 2000;54(4):169–73. <https://doi.org/10.1159/000053254>.
- [155] Bokarewa MI, Erlandsson MC, Bjersing J, Dehlin M, Mannerkorpi K. Smoking is associated with reduced leptin and neuropeptide Y levels and higher pain experience in patients with fibromyalgia. *Mediators Inflamm* 2014;2014:627041. <https://doi.org/10.1155/2014/627041>.
- [156] Bai X-J, Fan L-H, He Y, Ren J, Xu W, Liang Q et al. Nicotine may affect the secretion of adipokines leptin, resistin, and visfatin through activation of KATP channel. *Nutrition* 2016;32(6):645–8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.001>.
- [157] Kryfti M, Dimakou K, Toumbis M, Daniil Z, Hatzoglou C, Gourgoulialis KI. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels. *Tob Induc Dis* 2015;13:30. <https://doi.org/10.1186/s12971-015-0054-7>.
- [158] Efstathiou SP, Skeva II, Dimas C, Panagiotou A, Parisi K, Tzanoumis L et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis* 2009;205(2):632–6.
- [159] Lee H, Joe K-H, Kim W, Park J, Lee D-H, Sung K-W et al. Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2006;409(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.013>.
- [160] Esbah O, Gürsoy G, Kirnap NG, Cetiner H, Demirbaş B, Acar Y et al. Relation of resistin levels with C-reactive protein, homocysteine and uric acid in smokers and non-smokers. *J Res Med Sci* 2011;16(10):1273–9.
- [161] Al Mutairi SS, Mojiminiyi OA, Shihab-Eldeen A, Al Rammah T, Abdella N. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers. *Dis Markers* 2011;31(1):1–7. <https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0793>.
- [162] Boyuk B, Guzel EC, Atalay H, Guzel S, Mutlu LC, Kucukyalçin V. Relationship between plasma chemerin levels and disease severity in COPD patients. *Clin Respir J* 2015;9(4):468–74. <https://doi.org/10.1111/crj.12164>.
- [163] Feng W, Wu X, Li S, Zhai C, Wang J, Shi W et al. Association of Serum Galectin-3 with the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit* 2017;23:4612–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.903472>.
- [164] Melin EO, Dereke J, Thunander M, Hillman M. Depression in type 1 diabetes was associated with high levels of circulating galectin-3. *Endocr Connect* 2018;7(6):819–28. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0108>.

- [165] Salha T, Andrijević D, Vrselja Z, Šerić V, Radić R, Curic G. Chemerin Blood Levels are Associated with MRI Measured Volumes of Abdominal Adipose Tissue Compartments and Lifestyle Choices. *Acta Clin Croat* 2017;56(4):663–72. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.04.13>.
- [166] Herenius MMJ, Oliveira ASF, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP, Lebre MC. Anti-TNF therapy reduces serum levels of chemerin in rheumatoid arthritis: a new mechanism by which anti-TNF might reduce inflammation. *PLoS ONE* 2013;8(2):e57802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057802>.
- [167] Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, Torelli GF, Kim HJ. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery* 1999;126(2):255–63.
- [168] Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1442–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.6.1442>.
- [169] Kotani K, Sakane N, Saiga K, Sano Y, Kurozawa Y. Lifestyle-related determinants and serum adiponectin concentrations in a general population of Japanese females. *Arch Med Res* 2007;38(8):887–90. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.06.008>.
- [170] Bell S, Britton A. The Role of Alcohol Consumption in Regulating Circulating Levels of Adiponectin: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2763–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1845>.
- [171] Beulens JWJ, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HFJ. The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(1):60–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.8>.
- [172] Beulens JWJ, van Loon LJC, Kok FJ, Pelsers M, Bobbert T, Spranger J et al. The effect of moderate alcohol consumption on adiponectin oligomers and muscle oxidative capacity: a human intervention study. *Diabetologia* 2007;50(7):1388–92. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0699-8>.
- [173] Beulens JWJ, Zoete EC de, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HFJ. Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(9):1098–105. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602821>.
- [174] Imhof A, Plamper I, Maier S, Trischler G, Koenig W. Effect of drinking on adiponectin in healthy men and women: a randomized intervention study of water, ethanol, red wine, and beer with or without alcohol. *Diabetes Care* 2009;32(6):1101–3. <https://doi.org/10.2337/dc08-1723>.
- [175] Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008;51(8):1375–81. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1031-y>.
- [176] Joosten MM, Witkamp RF, Hendriks HFJ. Alterations in total and high-molecular-weight adiponectin after 3 weeks of moderate alcohol consumption in premenopausal women. *Metab Clin Exp* 2011;60(8):1058–63. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.001>.
- [177] Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27(1):184–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.184>.
- [178] Marcelino-Rodríguez I, Almeida Gonzalez D, Alemán-Sánchez JJ, Brito Díaz B, Rodríguez Pérez MDC, Gannar F et al. Inverse association of resistin with physical activity in the general population. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182493>.
- [179] Ren R-z, Zhang X, Xu J, Zhang H-q, Yu C-x, Cao M-f et al. Chronic ethanol consumption increases the levels of chemerin in the serum and adipose tissue of humans and rats. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33(5):652–9. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.11>.

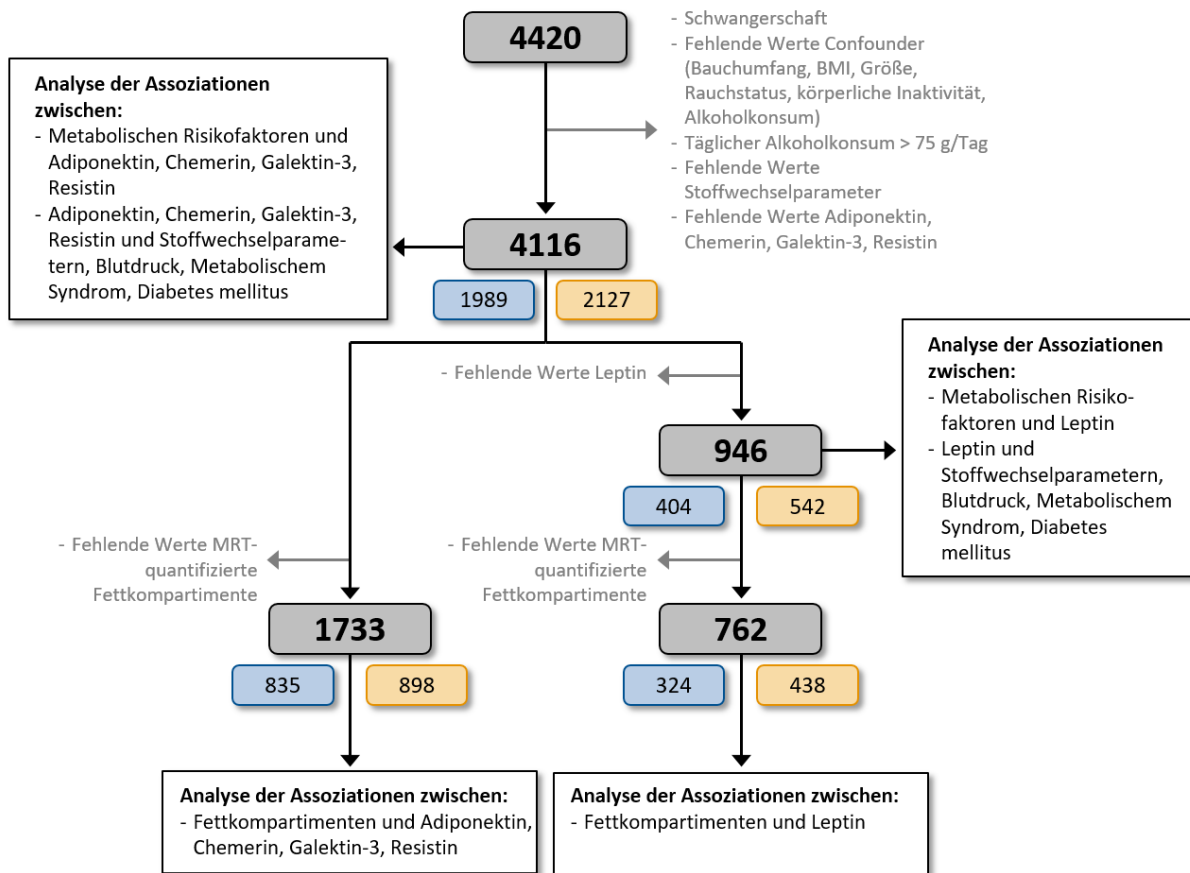
- [180] Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res* 1998;6(3):179–86. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00335.x>.
- [181] Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, Donahue RAD, Collier G et al. Cigarette Smoking, Alcohol Use, and Physical Activity in Relation to Serum Leptin Levels in a Multiethnic Population. *Annals of epidemiology* 1999;9(2):108–13. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(98\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(98)00037-4).
- [182] Lagiou P, Signorello LB, Mantzoros CS, Trichopoulos D, Hsieh CC, Trichopoulou A. Hormonal, lifestyle, and dietary factors in relation to leptin among elderly men. *Ann Nutr Metab* 1999;43(1):23–9. <https://doi.org/10.1159/000012763>.
- [183] Djurovic S, Berge KE, Birkenes B, Braaten Ø, Retterstøl L. The effect of red wine on plasma leptin levels and vasoactive factors from adipose tissue: a randomized crossover trial. *Alcohol Alcohol* 2007;42(6):525–8. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm056>.
- [184] Roth MJ, Baer DJ, Albert PS, Castonguay TW, Dorgan JF, Dawsey SM et al. Relationship between serum leptin levels and alcohol consumption in a controlled feeding and alcohol ingestion study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1722–5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg090>.
- [185] Altinova AE, Toruner F, Bukan N, Yasar DG, Akturk M, Cakir N et al. Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr J* 2007;54(2):221–6.
- [186] Shin H-Y, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):47–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04217.x>.
- [187] Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Wohland T, Schleinitz D, Fasshauer M et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(3):1015–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02085>.
- [188] Qi Q, Wang J, Li H, Yu Z, Ye X, Hu FB et al. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):585–93. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0427>.
- [189] Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8(1):21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>.
- [190] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58(12):2731–40. <https://doi.org/10.2337/db09-0277>.
- [191] Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K et al. Chemerin regulates  $\beta$ -cell function in mice. *Sci Rep* 2011;1:123. <https://doi.org/10.1038/srep00123>.
- [192] Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M et al. Interleukin-1 $\beta$  induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regul Pept* 2009;154(1-3):102–6. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.02.010>.
- [193] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731–7. <https://doi.org/10.1038/nm724>.
- [194] Richards JB, Waterworth D, O'Rahilly S, Hivert M-F, Loos RJF, Perry JRB et al. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS Genet* 2009;5(12):e1000768. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000768>.

- [195] Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2008;57(4):980–6. <https://doi.org/10.2337/db07-1419>.
- [196] Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(4):2005–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.041591798>.
- [197] Stenholm S, Koster A, Alley DE, Visser M, Maggio M, Harris TB et al. Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):55–65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03742.x>.



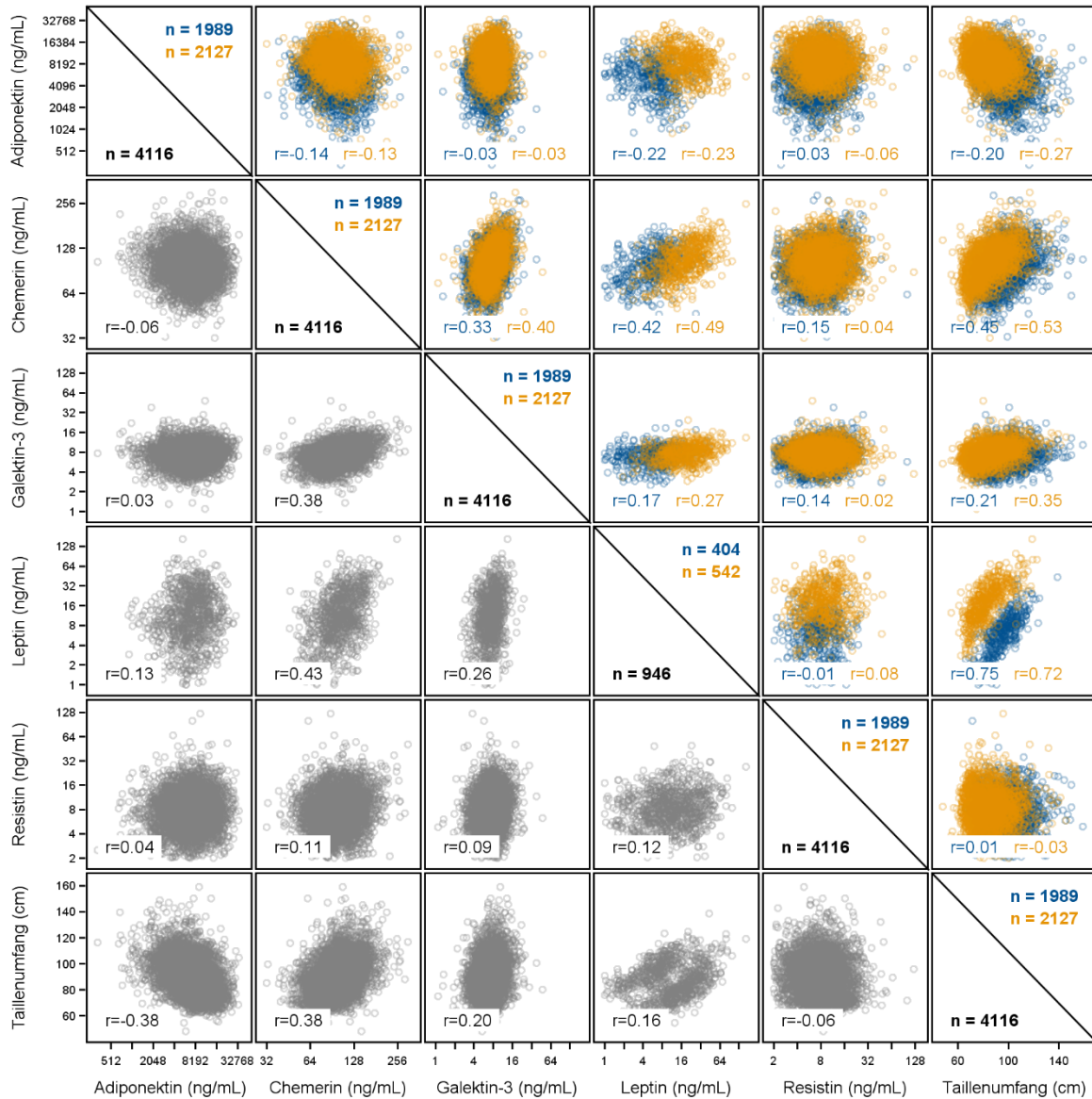
## 7. Anhang

### 7.1 Ergänzende Ergebnisse



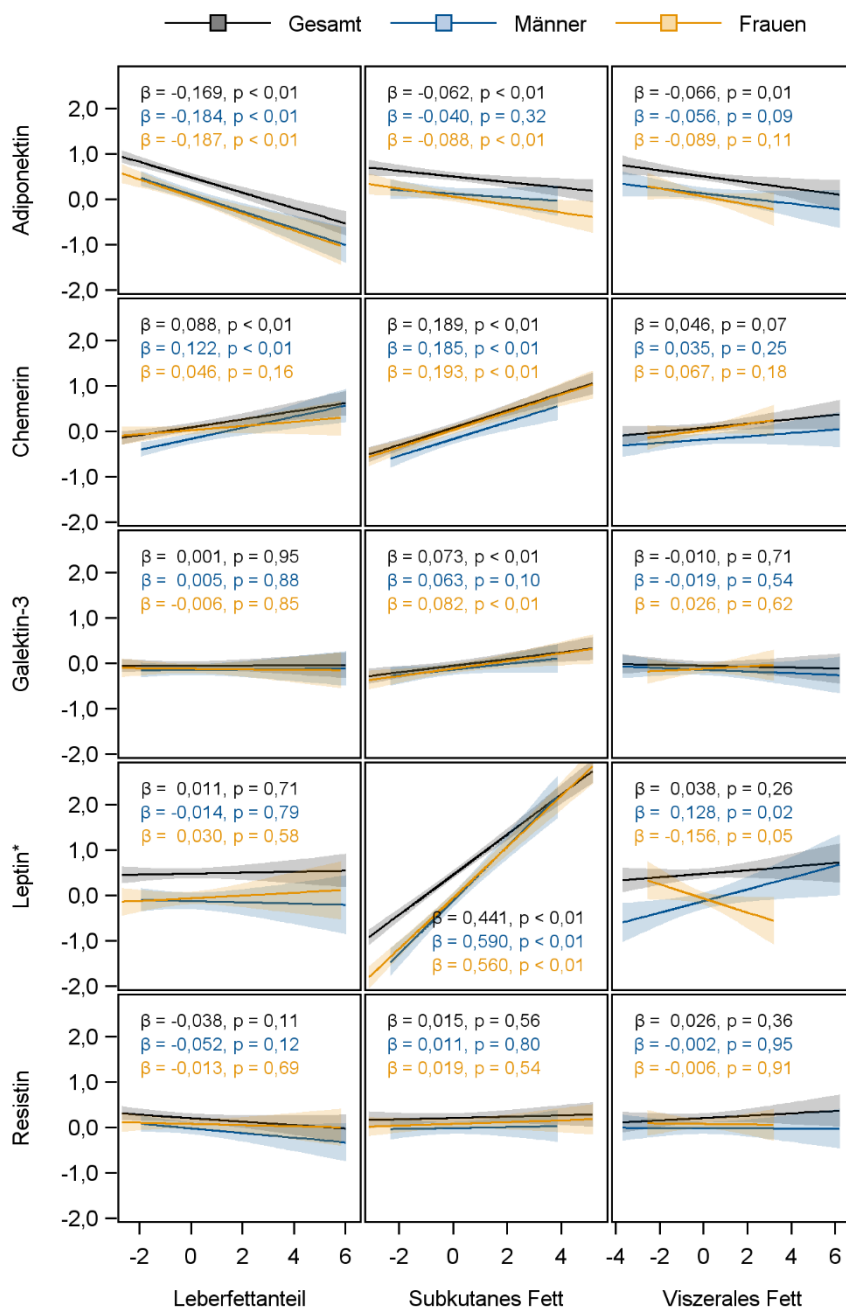
**Abbildung A1** Flussdiagramm zur Selektion der Studienpopulation.

Abgebildet ist die Entwicklung der Fallzahl für die gesamte Studienpopulation (schwarz), Männer (blau) und Frauen (orange). Die zugrundeliegenden Ausschlusskriterien sind in grau angegeben. BMI = Body-Mass-Index, MRT = Magnetresonanztomographie.



**Abbildung A2** Darstellung der Korrelationen zwischen den Adipokinen untereinander und mit dem Taillenumfang.

Die Adipokine sind log-2 skaliert dargestellt. Die Grafiken links der Diagonalen zeigen die Korrelationen für beide Geschlechter gemeinsam (grau). Die Grafiken rechts der Diagonalen zeigen die Korrelationen für Männer (blau) und Frauen (orange) getrennt.  $r$  = Spearman's Korrelationskoeffizient.



**Abbildung A3** Assoziationen zwischen Leberfettanteil, Subkutanem Fett oder Viszeralem Fett mit unterschiedlichen Adipokinen basierend auf adjustierten Fettwerten.

Die Abbildung zeigt die vorhergesagten linearen Regressionsgeraden mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Alle Analysen wurden für beide Geschlechter gemeinsam (schwarz; n = 1733) sowie für Männer (blau; n = 835) und Frauen (orange; n = 898) getrennt durchgeführt. Die Modelle wurden für Alter, (Geschlecht,) Raucherstatus, Größe, physische Inaktivität, Menge des täglichen Alkoholkonsums und Nüchternstatus adjustiert. Die adjustierten Fettwerte wurden geschlechtsspezifisch mittels Varianzerlegung berechnet. Die abhängigen Variablen (Adipokine) wurden log-2 transformiert und z-standardisiert. Die unabhängigen Variablen (adjustierte Fettkompartimente) wurden z-standardisiert. \*Die Leptinkonzentration wurde in einer Subpopulation von 762 Probanden (324 Männer + 438 Frauen) gemessen.



# Associations of a Panel of Adipokines with Fat Deposits and Metabolic Phenotypes in a General Population

Julian Fischer<sup>1</sup>, Henry Völzke<sup>2,3,4</sup>, Jan Kassubek<sup>5</sup>, Hans-Peter Müller<sup>5</sup>, Jens-Peter Kühn<sup>6,7</sup>, Matthias Nauck<sup>1,3</sup>, Nele Friedrich<sup>1,3</sup>, and Stephanie Zylla<sup>1,3</sup>

**Objective:** This study provides a comprehensive overview of the associations of five adipokines (adiponectin, chemerin, galectin-3, leptin, and resistin) with fat deposits, behavioral risk factors, and metabolic phenotypes.

**Methods:** Using multivariable linear and logistic regression models, cross-sectional data from 4,116 participants of the population-based Study of Health in Pomerania were analyzed.

**Results:** Participants with obesity showed higher chemerin, galectin-3, and leptin but showed lower adiponectin concentrations. Independently of other fat compounds, liver fat content, visceral adipose tissue, and subcutaneous adipose tissue (SAT) were inversely associated with adiponectin. Independent positive associations of liver fat content and SAT with chemerin as well as of SAT with galectin-3 and leptin were observed. Physically inactive participants had higher chemerin and leptin concentrations. Smokers had higher chemerin and galectin-3 as well as lower leptin. Alcohol consumption was associated with adiponectin (positive) and resistin (inverse). All adipokines were associated with at least one lipid marker. Associations with glucose metabolism were seen for adiponectin, chemerin, galectin-3, and leptin.

**Conclusions:** High adiponectin concentrations were related to favorable metabolic conditions, whereas high chemerin, galectin-3, and leptin were associated with an unfavorable metabolic profile. High leptin seems to be primarily indicative of obesity, whereas high adiponectin and chemerin are associated with a broader range of metabolic phenotypes.

*Obesity* (2020) 28, 1550-1559.

## Introduction

Adipose tissue is responsible for thermal insulation and mechanical organ protection and it acts as an important endocrine organ that secretes bioactive adipokines (1). These adipokines regulate biological processes in an autocrine, paracrine, or endocrine fashion in many different organs (1). Within the past several years, the number of discovered adipokines has steadily increased. Existing research studies in humans have shown that circulating adipokine concentrations are often associated with measures of body fat (e.g., BMI,

## Study Importance

### What is already known?

- ▶ Circulating adipokine concentrations are often correlated with measures of body fat and obesity, as well as associated parameters of metabolic diseases.
- ▶ However, the results of these previous studies are not consistent, and they often included only a small number of participants, just observed selected patient cohorts, or concentrated only on one or two specific adipokines.

### What does this study add?

- ▶ By using data from a large population-based sample and appropriate multivariable regression models, we showed that the observed adipokines are differently associated with metabolic parameters.
- ▶ Interestingly, high leptin concentrations seem to be primarily indicative of obesity, whereas high chemerin and adiponectin concentrations are associated with a broader range of metabolic phenotypes. Galectin-3 and resistin concentrations appear to play only a subordinate role within metabolic conditions.

### How might these results change the direction or the focus of clinical practice?

- ▶ This study provides a comprehensive overview of the associations of five adipokines with fat deposits as well as metabolic risk factors and phenotypes to clarify their meaning during metabolic abnormalities.

<sup>1</sup> Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany. Correspondence: Stephanie Zylla (stephanie.zylla@med.uni-greifswald.de) <sup>2</sup> Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany <sup>3</sup> German Centre for Cardiovascular Research, Partner Site Greifswald, Greifswald, Germany <sup>4</sup> German Center for Diabetes Research, Partner Site Greifswald, Greifswald, Germany <sup>5</sup> Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany <sup>6</sup> Department of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany <sup>7</sup> Institute and Polyclinic of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Dresden, Dresden, Germany.

© 2020 The Authors. *Obesity* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of The Obesity Society (TOS).

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Received: 20 November 2019; Accepted: 21 April 2020; Published online 6 July 2020. doi:10.1002/oby.22871

fat mass, waist circumference) or obesity (2,3), as well as with markers of diabetes (4,5), dyslipidemia (2,4,5), and hypertension (6). Thus, it seems that the majority of adipokines are implicated in the pathogenesis of obesity and associated metabolic diseases. Moreover, a few randomized interventional trials have provided evidence that behavioral risk factors like smoking, alcohol consumption, and physical inactivity have an unfavorable influence on circulating adipokine concentrations (7-9). However, previous studies, which dealt with circulating adipokine concentrations in relation to behavioral risk factors and metabolic phenotypes in humans, mostly included only a small number of participants (2,3), just observed selected patient cohorts (2,3), or concentrated only on one or two specific adipokines (2,6,8). Furthermore, only a few human studies have investigated associations of circulating adipokine concentrations with fat deposits (2,4,10).

To our knowledge, a comprehensive investigation of the associations among different adipokines and a broad range of metabolic risk factors and phenotypes is still lacking. To improve the understanding of adipokines and their influence in metabolic health, data on large population-based cohorts are advantageous. Therefore, the aim of the present study is to provide a comprehensive overview of the cross-sectional associations of five different adipokines (adiponectin, chemerin, galectin-3, leptin, and resistin) with magnetic resonance imaging (MRI)-quantified fat deposits, behavioral risk factors, metabolic phenotypes, and blood pressure.

## Methods

### Study population

The Study of Health in Pomerania (SHIP) is a population-based study conducted in West Pomerania, a rural region in northeastern Germany (11). So far, the overall research project consists of two separate cohorts (SHIP and SHIP-TREND). The present study is based on data from SHIP-TREND. In SHIP-TREND, a stratified random sample of 8,826 persons, aged 20 to 79 years, was drawn from the central population registry of the German Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. A total of 4,420 individuals participated in the baseline examinations, which were conducted between 2008 and 2012. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and it was approved by the ethics committee of the University of Greifswald. SHIP data are publicly available for scientific purposes, and those interested can apply for data usage.

From the 4,420 participants, pregnant women ( $n=10$ ) and participants with missing values in adiponectin, chemerin, galectin-3, or resistin concentrations ( $n=188$ ) were excluded. Furthermore, we excluded participants with missing values in confounding or outcome variables ( $n=85$ ) or who had a daily alcohol consumption of more than 75 g ( $n=21$ ). The final study population consisted of 4,116 participants. Although measurements of adiponectin, chemerin, galectin-3, and resistin were available in all of these participants, leptin concentrations were available only in 946 of these 4,116 participants. Data on MRI of subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT), and liver fat content (LFC) were available in a subsample consisting of 762 participants for leptin measurements and 1,733 participants for the other adipokines. The different study populations that were available for the analyses are presented in a flowchart (Figure 1).

### Measurements

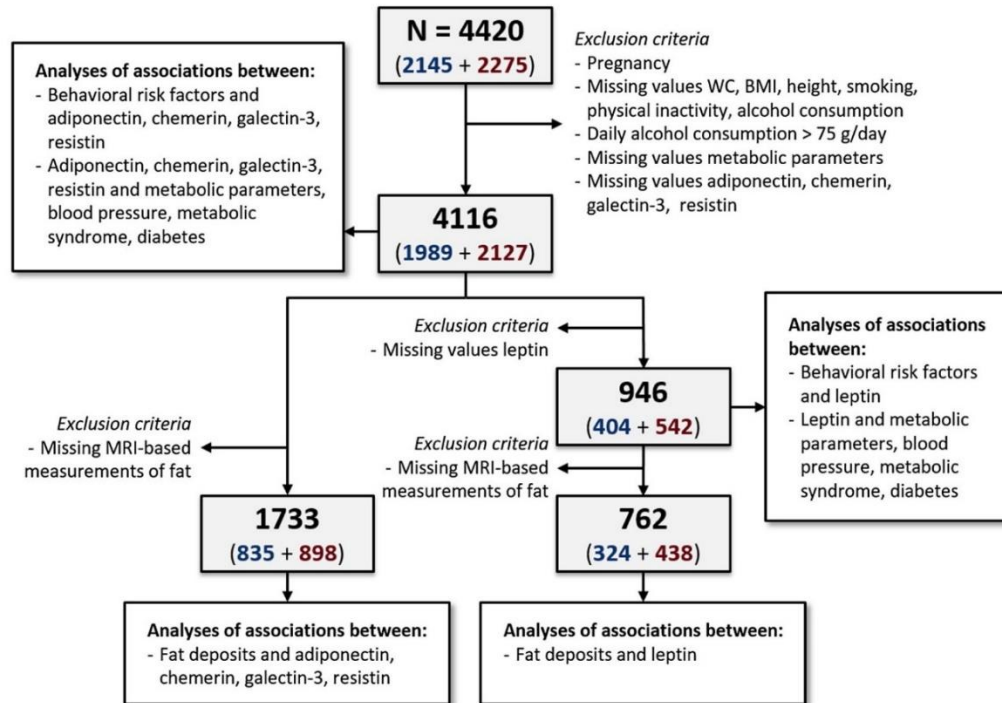
Data on age, sex, sociodemographic characteristics, and medical histories were obtained by standardized computer-assisted personal

interviews. Smoking status was categorized as current smoker or nonsmoker. Participants who participated in physical training during summer or winter for less than 1 h/wk were classified as being physically inactive. Mean daily alcohol consumption was calculated using beverage-specific pure-ethanol-volume proportions. Height, weight, and waist circumference of the individuals were quantified following a standardized protocol. Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm using an inelastic tape midway between the lower rib margin and the iliac crest in the horizontal plane, with the participant standing comfortably with weight distributed evenly on both feet. The measurement was taken at the level of the narrowest part of the waist. After a 5-minute resting period, blood pressure was measured three times on seated participants using a digital blood pressure monitor (HEM-705CP; Omron, Tokyo, Japan), with each reading being followed by a further resting period of 3 minutes. The mean of the second and third measurement was taken for these analyses.

MRI examinations were performed on a commercial 1.5-T magnetic resonance system (Magnetom Avanto, software version Syngo MR B15; Siemens Healthcare AG, Eschborn, Germany) using a body-phased array coil. The quantification of SAT and VAT was done using the in-house-developed Automatic Tissue and Labeling Analysis software from the University of Ulm, Germany (12). LFC was assessed using a three-echo chemical shift-encoded MRI of the liver. Postprocessing of MRI data was performed, and the proton-density fat fraction was acquired (13). At this time, the proton-density fat fraction is the noninvasive reference for assessment of liver fat. Proton-density fat fraction in the liver was measured with a region of interest placed in the center of the liver. Vessels and artifacts were excluded from the region of interest.

Blood samples were collected between 7 AM and 1 PM from the cubital vein in the supine position. The majority (62.1%,  $n=2,554$ ) of the observed participants were fasting (without eating or drinking for at least 8 hours) at the time of the blood sampling. Samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  in the Integrated Research Biobank of University Medicine, University of Greifswald, and were used in accordance with its regulations. Total triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and serum glucose concentrations were measured using the Dimension Vista analytical system (Siemens Healthcare AG). Glycated hemoglobin ( $\text{HbA}_{1c}$ ) was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) with spectrophotometric detection (Diamat Analyzer; Bio-Rad, Munich, Germany). Diabetes mellitus was defined as self-reported diabetes,  $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ , or use of hypoglycemic agents (classified according to anatomic, therapeutic, and chemical [ATC] code A10). Similarly, undiagnosed diabetes mellitus was defined as  $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ , no self-reported diabetes, and no use of hypoglycemic agents.

Metabolic syndrome was defined by three or more of the following five components, as proposed by the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (14) and the International Diabetes Federation (15) and updated with minor modifications by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (16): (1) abdominal obesity (men: waist circumference  $\geq 94$  cm, women: waist circumference  $\geq 80$  cm); (2) elevated triglycerides ( $\geq 2.3$  mmol/L for nonfasting participants or  $\geq 1.7$  mmol/L for fasting participants or use of lipid-modifying medication [ATC code C10AB or C10AD]); (3) reduced HDL-C (men:  $<1.03$  mmol/L in nonfasting and fasting participants, women:  $<1.29$  mmol/L in nonfasting participants or  $<1.3$  mmol/L in fasting participants); (4) elevated blood pressure (systolic blood pressure  $\geq 130$  mm Hg, diastolic blood pressure  $\geq 85$  mm Hg, or



**Figure 1** Flowchart presenting the selected study populations. Numbers printed in bold show number of participants available for the named analyses. Numbers of men (blue) and women (red) are also listed. MRI, magnetic resonance imaging; WC, waist circumference. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

use of antihypertensive medication [ATC code C02]); and/or (5) elevated glucose ( $\geq 8$  mmol/L for nonfasting participants,  $\geq 6.1$  mmol/L for fasting participants, or use of hypoglycemic agents [ATC code A10]). The number of participants categorized as having metabolic syndrome, its components, or diabetes mellitus in the different subpopulations is presented in Supporting Information Table S1.

Serum adiponectin, plasma chemerin, serum leptin (Mediagnost, Reutlingen, Germany), and serum resistin (AdipoGen LIFE SCIENCE, Liestal, Switzerland) concentrations were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Plasma galectin-3 concentrations were determined using a quantitative sandwich enzyme immunoassay (R&D Systems, Abingdon, UK). The interassay coefficients of variation were 6.8% and 6.2% (adiponectin), 5.8% and 5.5% (chemerin), 8.5% and 6.4% (galectin-3), and 6.0% and 8.4% (leptin) for low and high concentrations, respectively. The interassay coefficient of variation for resistin was 10.1% for intermediate concentrations.

### Statistical analyses

Continuous data were expressed as medians (25th and 75th quartiles), and nominal data were expressed as percentages. Concentrations of circulating adipokines were  $\log_2$ -transformed to achieve a normal distribution. Scatterplots and Spearman correlation coefficients were used to visualize the correlations of the adipokines with each other as well

as with waist circumference. To facilitate comparisons among associations of different adipokines with fat deposits and metabolic parameters, the adipokines, fat deposits, and metabolic parameters were scaled according to their SDs ( $z$  scores).

We applied the residual method, an approach suitable to avoid multicollinearity, to examine the associations of fat deposits (LFC, SAT, and VAT) with the different adipokines. For this purpose, fat values were decomposed in independent parts (residuals/adjusted fat values) by applying sex-specific linear regression models to all fat values. This approach allows us to analyze, for example, the amount of SAT that is not explained by VAT or LFC. Linear regression models (adjusted for age, sex, smoking status, height, physical inactivity, daily alcohol consumption, and fasting status) were obtained to examine the associations between unadjusted or adjusted fat values and different adipokines. Furthermore, the associations of behavioral risk factors (physical inactivity, smoking status, and daily alcohol consumption) with adipokines were examined by applying linear regression models adjusted for age, sex, waist circumference, and fasting status. Multivariable linear regression models (adjusted for age, sex, waist circumference, smoking status, physical inactivity, daily alcohol consumption, and fasting status) were further used to assess the associations of adipokines with different metabolic parameters and blood pressure. Likewise, logistic regression models were obtained to analyze the associations of adipokines with metabolic syndrome as well as its components and (undiagnosed) diabetes mellitus.

Within all regression analyses, we tested possible interaction effects between sex and the respective exposure variable. As we did not see significant effect modifications for the vast majority of observed associations, we decided to present only the results for both sexes combined in the main part of this paper. However, all described analyses were also sex-specific and were, moreover, repeated separately in men and women  $\leq 50$  years of age as well as in men and women  $> 50$  years of age. However, the number of cases in some subpopulations was comparatively small. Supporting Information Table S1 provides an overview of the numbers of participants and cases that were used in linear and logistic regression models analyzing the associations between adipokine concentrations and metabolic phenotypes. For reasons of space, the results of these sensitivity analyses are shown in the provided online Supporting Information (Supporting Information Figures S2-S7).

Statistical significance was assumed at  $P < 0.05$  and at  $P < 0.1$  for interactions. Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

## Results

### General characteristics: correlations of adipokines with each other and with waist circumference

The study sample included 4,116 participants aged 20 to 84 years. Baseline characteristics of the study participants according to adiposity measurements, behavioral risk factors, metabolic parameters, blood pressure, and adipokines are presented in Table 1. In addition, in Supporting Information Table S2, these characteristics are shown in a sex-specific format.

The correlations of the observed adipokines with each other and with waist circumference are presented in Supporting Information Figure S1. We observed mostly poor correlations among the adipokines ( $r = -0.06$  to  $+0.13$ ). Exceptions with moderate correlations were detected between chemerin and leptin ( $r = 0.43$ ), chemerin and galectin-3 ( $r = 0.38$ ), and galectin-3 and leptin ( $r = 0.26$ ). Adiponectin and chemerin showed moderate correlations with waist circumference ( $r = \pm 0.38$ ). The poor correlations observed between leptin and waist circumference ( $r = 0.16$ ) can be explained by sex differences, as sex-specific analyses revealed strong correlations between leptin and waist circumference for men ( $r = 0.75$ ) and women ( $r = 0.72$ ).

### Associations between fat deposits and adipokines

Multivariable linear regression analyses showed inverse associations of LFC, SAT, and VAT with adiponectin (Figure 2 and Table 2, "original fat values"). In contrast, positive associations of these fat deposits were observed with chemerin, galectin-3, and leptin. Resistin was the only adipokine that did not show any association with SAT or VAT. Here, only a weak inverse association with LFC was seen. As the observed fat deposits are known to be highly correlated with each other, we further applied the residual method to assess the effect of the fat deposits independently of each other. Some of the previously detected associations with adipokine concentrations disappeared when using adjusted fat values (Figure 2 and Table 2, "adjusted fat values"). However, the inverse associations of all fat deposits with adiponectin persisted, but a decrease in the effect estimates was noticed. Furthermore, independent positive associations of LFC and SAT with chemerin as well as of SAT with galectin-3 were observed. The strongest independent association was detected between SAT and leptin.

TABLE 1 Descriptive statistics of study population

	Whole population ( <i>n</i> = 4,116)
Men (%)	48.3
Age (y)	53 (40, 64)
Fasting ( $\geq 8$ h, %)	62.1
<b>Adiposity measurements</b>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 (24.5, 31.0)
Waist circumference (cm)	90.5 (80.1, 101.0)
Subcutaneous fat (MRI-based, L) <sup>a</sup>	7.3 (5.4, 9.8)
Visceral fat (MRI-based, L) <sup>a</sup>	3.5 (1.9, 5.6)
LFC (MRI-based, %) <sup>a</sup>	3.9 (2.4, 8.0)
<b>Behavioral risk factors</b>	
Physical inactivity (%)	30.5
Current smokers (%)	26.6
Alcohol consumption (g/d)	3.4 (0.7, 10.4)
<b>Metabolic parameters</b>	
Serum glucose (mmol/L)	5.4 (5.0, 6.0)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.3 (4.9, 5.7)
Total cholesterol (mmol/L)	5.4 (4.6, 6.1)
LDL-C (mmol/L)	3.3 (2.7, 4.0)
HDL-C (mmol/L)	1.4 (1.2, 1.7)
Total triglycerides (mmol/L)	1.4 (1.0, 2.0)
Systolic blood pressure (mmHg)	127.0 (114.5, 139.5)
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.5 (70.0, 83.5)
<b>Metabolic syndrome (%)</b>	
Abdominal obesity (%)	59.3
Elevated triglycerides (%)	28.0
Reduced HDL-C (%)	22.0
Elevated blood pressure (%)	46.2
Elevated glucose (%)	18.7
Diabetes (%)	12.1
Undiagnosed diabetes (%)	1.8
<b>Adipokines</b>	
Adiponectin (ng/mL)	6,969 (4,623, 10,319)
Chemerin (ng/mL)	98.0 (82.3, 117.9)
Galectin-3 (ng/mL)	7.5 (6.0, 9.2)
Leptin (ng/mL) <sup>b</sup>	11.1 (6.1, 21.0)
Resistin (ng/mL)	7.8 (5.5, 10.9)

Continuous data expressed as medians (first quartile, third quartile); nominal data given as percentages.

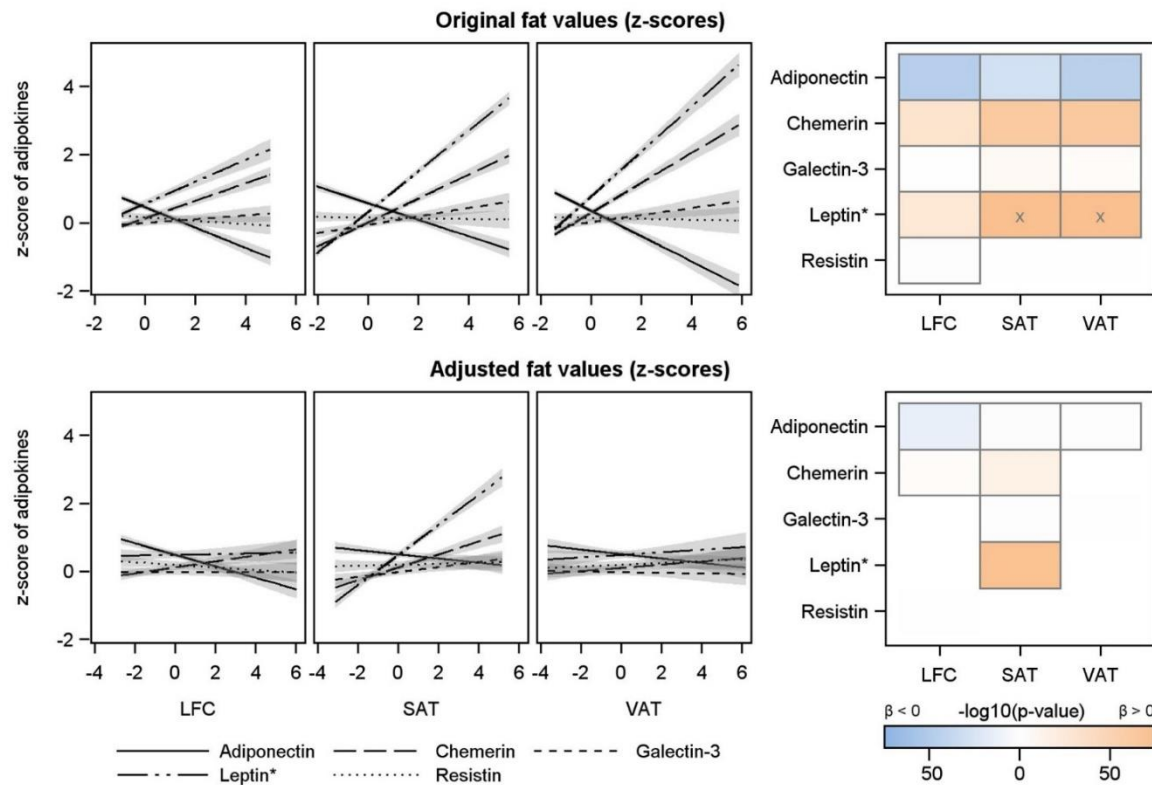
<sup>a</sup>MRI examinations performed in subsample of 1,733 participants.

<sup>b</sup>Leptin concentration measured in subsample of 946 participants.

HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LFC, liver fat content; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MRI, magnetic resonance imaging.

### Associations of different behavioral risk factors with adipokines

Physical inactivity was associated with higher chemerin and leptin concentrations (Figure 3). Moreover, smokers had higher chemerin and galectin-3 as well as lower adiponectin and leptin concentrations than nonsmokers (Figure 3). Alcohol consumption was associated with adiponectin (positive) and resistin (inverse) concentrations (Figure 3).



**Figure 2** Associations between liver fat content (LFC), subcutaneous adipose tissue (SAT), or visceral adipose tissue (VAT) and different adipokines based on original (upper part) and adjusted (lower part) fat values ( $n = 1,733$ ). Left side of the figure shows predicted mean levels of adipokines. Right side of the figure shows color-coded  $P$  values based on linear regression analyses (the darker the color, the smaller the  $P$  value; significant associations are outlined,  $P < 0.05$ ). Associations with  $P < 10^{-75}$  are highlighted with an  $x$ . Color of the rectangle represents direction of the association (inverse associations [ $\beta < 0$ ] are colored in blue shades; positive associations [ $\beta > 0$ ] are colored in orange shades). All models were adjusted for age, sex, smoking status, height, physical inactivity, daily alcohol consumption, and fasting status. Adjusted fat values were calculated sex-specifically on the basis of the residuals method. Outcomes (adipokines):  $\log_2$ -transformed,  $z$  score-standardized; exposures (fat compounds):  $z$  score-standardized. \*Leptin concentration was measured in a subsample of 762 participants. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

### Associations of adipokines with metabolic phenotypes and blood pressure

Significant associations with parameters of glucose metabolism (HbA<sub>1c</sub> and serum glucose) were seen for adiponectin, chemerin, galectin-3, and leptin (Figure 4A). Thereby, adiponectin (inverse) and chemerin (positive) showed the strongest associations, with similar strengths but in opposite directions. All of the observed adipokines were associated with at least one lipid marker (Figure 4A). In general, high chemerin, galectin-3, and leptin concentrations were related to an unfavorable lipid profile, whereas high adiponectin concentrations were related to a more favorable lipid profile. Remarkably, resistin was inversely associated with LDL-C, total cholesterol, and HDL-C. Furthermore, resistin was inversely associated with diastolic blood pressure (Figure 4A).

### Associations of adipokines with metabolic syndrome, its components, and diabetes

Logistic regression models revealed that each 1-SD increase of leptin or chemerin concentrations was associated with 55% or 35% higher odds

of having metabolic syndrome, respectively (Figure 4B). In contrast, a 1-SD increase in adiponectin concentrations was associated with 44% lower odds of having metabolic syndrome. The analyses of the distinct components of metabolic syndrome have indicated that the associations between leptin and metabolic syndrome can be fully explained by its strong relation to abdominal obesity, whereas adiponectin and chemerin concentrations also showed associations with the other components of metabolic syndrome (Figure 4B). Significant associations with diabetes were observed for galectin-3 (positive), chemerin (positive), and adiponectin (inverse) concentrations (Figure 4B).

### Sex-specific analyses of the presented associations

For the vast majority of the observed associations, the regression results were clearly comparable with those found in sex-specific analyses. In general, we saw that the sex-specific regression estimates ran in the same direction and had a similar strength compared with those detected in both sexes. However, in a few cases, associations lost their significance if only



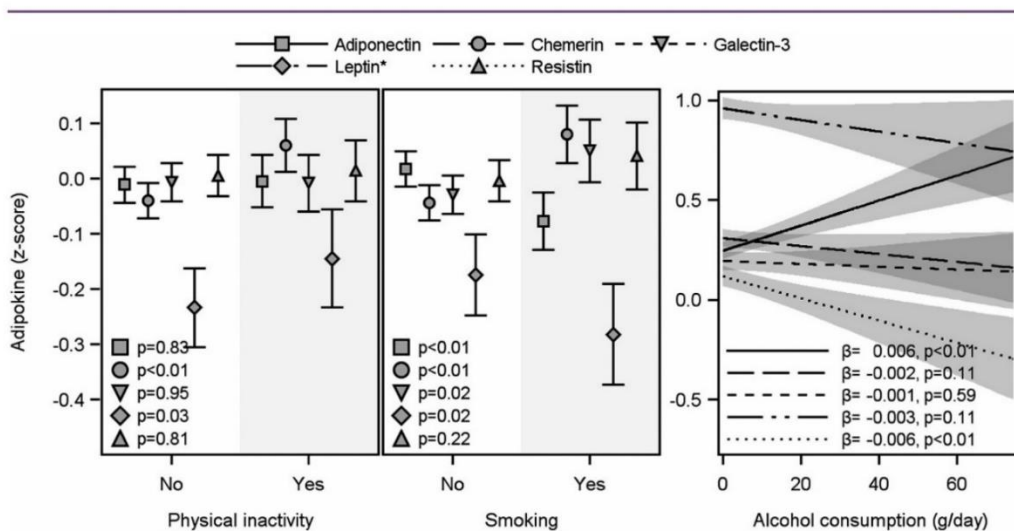
**TABLE 2** Results from linear regression analyses ( $n = 1,733$ ): associations between LFC, SAT, or VAT and different adipokines based on original (upper part) and adjusted (lower part) fat values

	LFC			SAT			VAT		
	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
<b>Original fat values (z scores)</b>									
Adiponectin	-0.299	0.021	<0.01	-0.243	0.021	<0.01	-0.371	0.026	<0.01
Chemerin	0.255	0.021	<0.01	0.351	0.021	<0.01	0.438	0.026	<0.01
Galectin-3	0.054	0.022	0.01	0.122	0.022	<0.01	0.103	0.028	<0.01
Leptin <sup>a</sup>	0.320	0.029	<0.01	0.597	0.018	<0.01	0.658	0.027	<0.01
Resistin	-0.050	0.024	0.04	-0.010	0.025	0.67	-0.013	0.030	0.66
<b>Adjusted fat values (z scores)</b>									
Adiponectin	-0.169	0.021	<0.01	-0.062	0.023	<0.01	-0.066	0.026	0.01
Chemerin	0.088	0.022	<0.01	0.189	0.022	<0.01	0.046	0.026	0.07
Galectin-3	0.001	0.022	0.95	0.073	0.023	<0.01	-0.010	0.026	0.71
Leptin <sup>a</sup>	0.011	0.029	0.71	0.441	0.024	<0.01	0.038	0.034	0.26
Resistin	-0.038	0.024	0.11	0.015	0.025	0.56	0.026	0.028	0.36

All models adjusted for age, sex, smoking status, height, physical inactivity, daily alcohol consumption, and fasting status. Adjusted fat values calculated sex-specifically on basis of residuals method. Outcomes (adipokines):  $\log_2$ -transformed, z score-standardized; exposures (fat compounds): z score-standardized.

<sup>a</sup>Leptin concentration measured in subsample of 762 participants.

LFC, liver fat content; SAT, subcutaneous adipose tissue; VAT, visceral adipose tissue.

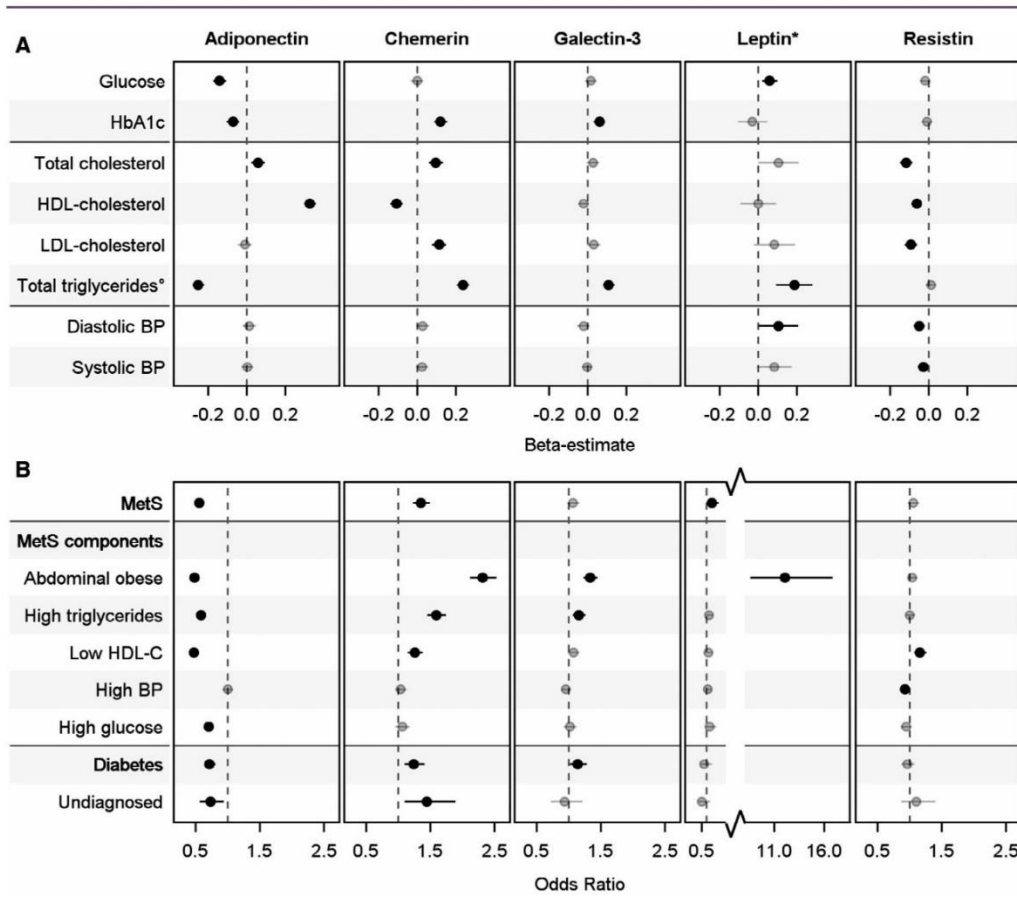


**Figure 3** Associations of physical inactivity, smoking status, and daily alcohol consumption with different adipokines ( $n = 4,116$ ). Two panels on the left show adjusted mean adipokine levels with 95% CIs. Panel on the right shows estimated linear regression lines with corresponding 95% CIs. All models were adjusted for age, sex, waist circumference, and fasting status. Outcomes (adipokines):  $\log_2$ -transformed, z score-standardized. \*Leptin concentration was measured in a subsample of 946 participants.

men or women were observed. This was especially true when the analyses were further divided according to the age of the participants ( $\leq 50$  and  $>50$  years), possibly explained by the reduced number of cases in the different subpopulations. A detailed comparison of all regression results detected in men and women is presented in Supporting Information Figures S2-S7.

## Discussion

In the present study, we investigated the associations of five adipokines with different fat deposits, behavioral risk factors, and metabolic phenotypes. In general, associations between the considered adipokines and



**Figure 4 (A)** Beta estimates from linear regression analyses ( $n=4,116$ ) for the associations of circulating adipokine concentrations with different metabolic parameters and blood pressure as well as **(B)** odds ratios from logistic regression analyses ( $n=4,116$ ) for the associations between circulating adipokine concentrations and metabolic syndrome (MetS) as well as its components. Significant associations stand out in bold ( $P < 0.05$ ). All analyses were adjusted for age, sex, smoking status, physical inactivity, daily alcohol consumption, waist circumference, and fasting status (exception: the MetS component abdominal obesity had no adjustment for waist circumference). Outcomes for linear regression analyses: (\* $\log_2$ -transformed) z score-standardized. Exposures (adipokines):  $\log_2$ -transformed, z score-standardized. Diabetes was defined as self-reported diabetes,  $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ , or use of hypoglycemic agents (classified according to anatomic, therapeutic, and chemical code A10). Undiagnosed diabetes was defined as  $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ , no self-reported diabetes, and no use of hypoglycemic agents. \*Leptin concentration was measured in a subsample of 946 participants. BP, blood pressure;  $HbA_{1c}$ , glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome.

different phenotypes were quite different. High adiponectin concentrations were related to more favorable metabolic conditions, whereas high concentrations of chemerin, galectin-3, and leptin were associated with a less favorable metabolic profile. Interestingly, high concentrations of leptin were strongly related to abdominal obesity, suggesting that circulating leptin is primarily indicative of this phenotype. In contrast, adiponectin and chemerin concentrations were associated with a broader range of metabolic phenotypes. Furthermore, we observed that a disproportional amount of SAT was significantly associated with four out of five adipokines. Sex had only a minor influence on the examined associations. In general, the detected results were applicable to both sexes.

### Fat deposits and adipokines

The present analyses showed inverse associations of LFC, SAT, and VAT with adiponectin concentrations as well as positive associations of these fat deposits with chemerin, galectin-3, and leptin concentrations. The majority of existing reports regarding the different contributions of body fat deposits to circulating adipokine concentrations have focused on leptin or adiponectin (10,17,18). In line with our results, these studies have mainly presented inverse associations of SAT and VAT with adiponectin (17,18), as well as positive associations with leptin (10,17,18) and chemerin concentrations (4). The contribution of LFC to circulating adipokine concentrations was addressed in only a few studies that reported conflicting results (10,18). Differences in

research design, study population, and methods applied to quantify the different fat deposits may explain the inconsistent results. The different fat deposits are known to be highly correlated with each other. But, with two exceptions that were both published by our research group (4,10), this multicollinearity was not taken into account in the previous studies (17,18). By using adjusted fat values, we observed that a disproportional amount of SAT was especially associated with the investigated adipokines. A high amount of SAT among those with low VAT values has been shown to be generally associated with an adverse cardiometabolic risk factor profile (19), which in turn is related to high chemerin, galectin-3, and leptin as well as low adiponectin concentrations in the blood (1) and therefore may explain the detected results.

The mechanistic link between body fat distribution and circulating adipokine concentrations remains unclear. It might be possible that circulating adipokine concentrations reflect the different secretory capacity of these adipokines in the specific fat depot (18), as correlations between adipokine gene expression and its circulating concentrations were reported (20). An experimental study showed clear differences in the adipokine secretion profiles among different fat deposits, especially between SAT and VAT (3).

### Behavioral risk factors and adipokines

We observed that physically inactive participants had higher chemerin and leptin concentrations compared with those with a more active lifestyle. Epidemiological studies are often unable to measure physical activity appropriately and thus they use poor and imprecise characterizations (21,22). This might be a reason for the inconsistent findings reported in previous studies (21,22). However, a few cross-sectional studies have used an accelerometer as a more objective measurement (23,24) and have mainly revealed an inverse association between leptin and physical activity (23,24). However, the association between adiponectin and physical activity remains unclear (23,24). Several randomized trials have further reported beneficial changes in leptin and chemerin concentrations after exercise interventions, which correlated with improvements in body fat, dyslipidemia, and insulin sensitivity (9,25).

The present analyses showed that smokers had higher chemerin and galectin-3, as well as lower adiponectin and leptin concentrations, than nonsmokers. In line with our results, the majority of existing cross-sectional studies have reported lower concentrations of adiponectin in current smokers compared with nonsmokers (22). Data concerning leptin concentrations are much more conflicting (22,26,27). However, intervention studies have shown that both adiponectin and leptin concentrations significantly increase after smoking cessation (7,28). Only a few studies have examined the relation between smoking and the other three adipokines and reported ambiguous results (29-31). Consequently, the precise mechanisms by which smoking influences adipokine concentrations are largely unknown. Several human and rat studies have shown that tobacco use reduces appetite (32), stimulates energy expenditure and thermogenesis (33), and decreases body weight (32). Adipokines as endocrine signals that are strongly related with body fat may mediate these effects.

Our analyses revealed that alcohol consumption was significantly associated with adiponectin (positive) and resistin (inverse) concentrations. In line with our results, the majority of previous reports have detected positive relations with adiponectin (34,35), whereas only few and inconsistent data exist for the other adipokines (22,27,36). Several interventional trials in humans have further confirmed the observed

positive association with adiponectin by showing that moderate alcohol intake increases adiponectin concentrations (8,37). In rodent studies, this has also been demonstrated for resistin (38), leptin (38), and chemerin (36). Nevertheless, it remains unclear whether these findings can be translated to humans.

### Adipokines and metabolic phenotypes

With respect to the investigated adipokines, different association patterns with metabolic phenotypes, including obesity, glucose and lipid metabolism, and blood pressure were observed. There is a substantial bulk of research on the relation between circulating adipokine concentrations and different metabolic phenotypes. In general, these findings are in line with our results, as they have shown that high adiponectin concentrations are associated with a favorable metabolic profile (5), whereas high chemerin, leptin, galectin-3, and resistin concentrations are associated with more unfavorable metabolic phenotypes (2,6,26,39). In the present analyses, higher odds for metabolic syndrome were actually seen only for high chemerin and leptin concentrations as well as low adiponectin concentrations. Thereby, metabolic disorders, including an unfavorable lipid profile or diabetes, actually seem not to matter for the observed association between circulating leptin and metabolic syndrome because this association can be fully explained by the strong relation of leptin to abdominal obesity. Leptin is primarily released by adipose tissue and it can cross the blood-brain barrier (40). Through binding to and activating its receptor in the brain-, leptin has been reported to decrease food intake and increase energy expenditure (40). However, as individuals with obesity generally exhibit higher circulating leptin concentrations than individuals with normal weight, it has been claimed that a period of overeating results in leptin resistance, either through less hypothalamic leptin sensitivity or through a defect in the transport of leptin across the blood-brain barrier (40). In the present analyses, in contrast to leptin, adiponectin and chemerin were associated with a broader range of metabolic components, including diabetes and dyslipidemia. Several experimental studies have provided evidence that chemerin modulates insulin signaling in different cell types (41,42), but the exact molecular mechanisms are still ambiguous. Results from various clinical, experimental, and genetic studies support the association between decreased adiponectin concentrations and type 2 diabetes mellitus (43,44). Together, a major role of adiponectin and chemerin in insulin resistance can be assumed.

Interestingly, the present analyses showed that resistin was the only observed adipokine that was not associated with abdominal obesity. In humans, the exact role of resistin in obesity is still under debate. Resistin expression is known to be relatively low in human adipose tissue (45), and it has been assumed that the circulating resistin concentrations are mainly regulated by resistin's high expression levels in peripheral blood mononuclear cells and bone marrow cells (45). This would also explain why we did not observe any association of SAT or VAT with resistin. We assume that resistin probably does not play a crucial role during obesity or its metabolic consequences in humans.

### Strengths and limitations

The main strengths of our study are the large, population-based sample size and the highly standardized data collection. We examined more than 4,000 participants by measuring their adipokine concentrations, SAT, VAT, LFC, and different metabolic and behavioral characteristics. Unlike previous researchers, we did not focus only on patients with a specific disease. Moreover, we considered the multicollinearity among the different

fat deposits. However, the study is limited by its cross-sectional design. Therefore, we were not able to describe any causality and could not evaluate the adipokines as risk factors for metabolic syndrome or diabetes mellitus.

## Conclusion

Adipokines are differently associated with metabolic risk factors and phenotypes. Unlike high adiponectin concentrations, high chemerin, galectin-3, and leptin are associated with unfavorable metabolic conditions. Interestingly, high leptin concentrations seem to be primarily indicative of obesity, whereas high adiponectin and chemerin concentrations are associated with a broader range of metabolic phenotypes. Galectin-3 and resistin appear to play only a subordinate role within metabolic conditions. Overall, our study provides a better understanding of the associations of a panel of circulating adipokines with different fat deposits, behavioral risk factors, and metabolic phenotypes. However, very little is known about the full range of the complex physiology among adipokines. Thus, further studies are urgently needed to clarify some of their roles. **O**

## Acknowledgements

SHIP is part of the Community Medicine Research Net of University Medicine, University of Greifswald, which is supported by the German Federal State of Mecklenburg–West Pomerania. Restrictions apply to the availability of data generated or analyzed during this study to preserve patient confidentiality or because they were used under license. The corresponding author will on request detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided.

**Funding agencies:** This work was funded by grants from the German Federal Ministry of Education and Research (grants 01ZZ0403, 01ZZ0103, and 01GI0883), the Ministry for Education, Research and Cultural Affairs, and the Ministry of Social Affairs of the Federal State of Mecklenburg–West Pomerania.

**Disclosure:** The authors declared no conflict of interest.

**Supporting information:** Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

## References

- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:461-470.
- Cheon DY, Kang JG, Lee SJ, et al. Serum chemerin levels are associated with visceral adiposity, independent of waist circumference, in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Yonsei Med J* 2017;58:319-325.
- Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1404-1411.
- Zylla S, Pietzner M, Kühn JP, et al. Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters—results of a population-based study. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:468-475.
- Altinova AE, Toruner F, Bukan N, et al. Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr J* 2007;54:221-226.
- Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. *J Am Heart Assoc* 2015;5:e002347. doi:10.1161/JAHA.115.002347
- Efstathiou SP, Skeva II, Dimas C, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis* 2009;205:632-636.
- Imhof A, Plamper I, Maier S, Trischler G, Koenig W. Effect of drinking on adiponectin in healthy men and women: a randomized intervention study of water, ethanol, red wine, and beer with or without alcohol. *Diabetes Care* 2009;32:1101-1103.
- Polak J, Klimcakova E, Moro C, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism* 2006;55:1375-1381.
- Genske F, Kühn JP, Pietzner M, et al. Abdominal fat deposits determined by magnetic resonance imaging in relation to leptin and vaspin levels as well as insulin resistance in the general adult population. *Int J Obes (Lond)* 2017;42:183-189.
- Völzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011;40:294-307.
- Müller HP, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. *NMR Biomed* 2011;24:17-24.
- Kühn JP, Hernando D, Mensel B, et al. Quantitative chemical shift-encoded MRI is an accurate method to quantify hepatic steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1494-1501.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Zimmet PZ, Alberti KG, Shaw J. International diabetes federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Voice* 2005;50:31-33.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- Park KG, Park KS, Kim MJ, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:135-142.
- Lee JJ, Britton KA, Pedley A, et al. Adipose tissue depots and their cross-sectional associations with circulating biomarkers of metabolic regulation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002936. doi:10.1161/JAHA.115.002936
- Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 2009;32:1068-1075.
- Sitticharon C, Nway NC, Chatree S, Churintaraphan M, Boonpuan P, Maikaew P. Interactions between adiponectin, visfatin, and omentin in subcutaneous and visceral adipose tissues and serum, and correlations with clinical and peripheral metabolic factors. *Peptides* 2014;62:164-175.
- Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2012;23:137-142.
- Marques-Vidal P, Bochud M, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Distribution of plasma levels of adiponectin and leptin in an adult Caucasian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:38-46.
- St-Pierre DH, Faraj M, Karelis AD, et al. Lifestyle behaviours and components of energy balance as independent predictors of ghrelin and adiponectin in young non-obese women. *Diabetes Metab* 2006;32:131-139.
- Henson J, Yates T, Edwardson CL, et al. Sedentary time and markers of chronic low-grade inflammation in a high risk population. *PLoS One* 2013;8:e78350. doi:10.1371/journal.pone.0078350
- Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* 2006;53:189-195.
- Togo M, Hashimoto Y, Futamura A, et al. Relationship between the serum level of leptin and life-style habits in Japanese men. *Horm Res* 2000;54:169-173.
- Marcelino-Rodríguez I, Almeida Gonzalez D, Alemán-Sánchez JJ, et al. Inverse association of resistin with physical activity in the general population. *PLoS One* 2017;12:e0182493. doi:10.1371/journal.pone.0182493
- Lee H, Joe KH, Kim W, et al. Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2006;409:47-51.
- Boyuk B, Guzel EC, Atalay H, Guzel S, Mutlu LC, Kucukyalcin V. Relationship between plasma chemerin levels and disease severity in COPD patients. *Clin Respir J* 2015;9:468-474.
- Feng W, Wu X, Li S, et al. Association of serum galectin-3 with the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit* 2017;23:4612-4618.
- Al Mutairi SS, Mojiminiyi OA, Shihab-Eldeen A, Al Rammah T, Abdella N. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma. COPD and cigarette smokers. *Dis Markers* 2011;31:1-7.
- Miyata G, Meguid MM, Fetisov SO, Torelli GF, Kim HJ. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery* 1999;126:255-263.
- Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1442-1447.
- Kotani K, Sakane N, Saiga K, Sano Y, Kurozawa Y. Lifestyle-related determinants and serum adiponectin concentrations in a general population of Japanese females. *Arch Med Res* 2007;38:887-890.
- Bell S, Britton A. The role of alcohol consumption in regulating circulating levels of adiponectin: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2763-2768.
- Ren RZ, Zhang X, Xu J, et al. Chronic ethanol consumption increases the levels of chemerin in the serum and adipose tissue of humans and rats. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33:652-659.
- Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HF. The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:60-66.
- Pravdova E, Macho L, Fickova M. Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats. *Endocr Regul* 2009;43:117-125.
- Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:279-284.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8:21-34.

41. Sell H, Laucienė J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58:2731-2740.
42. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, et al. Chemerin regulates beta-cell function in mice. *Sci Rep* 2011;1:123. doi:10.1038/srep00123
43. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-737.
44. Richards JB, Waterworth D, O'Rahilly S, et al.; GIANT Consortium. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS Genet* 2009;5:e1000768. doi:10.1371/journal.pgen.1000768
45. Abate N, Sallam HS, Rizzo M, et al. Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2014;20:4961-4969.

### 7.3 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin unter Betreuung von Frau PD Dr. Nele Friedrich durchgeführt.

Die in der vorliegenden Studie untersuchten SHIP-TREND-Daten wurden federführend von der Abteilung SHIP-KEF (Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald) erhoben. Die laborchemische Bestimmung der untersuchten Adipokine erfolgte am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald. Die MRT-Untersuchungen wurden vom Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt. Die gesammelten Daten werden vom Forschungsverbund Community Medicine (<http://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/forschungsverbund/>) verwaltet und können von internen sowie externen Wissenschaftlern beantragt werden.

Gemeinsam mit meiner Betreuerin habe ich das Thema für die vorliegende Arbeit entwickelt und einen positiv begutachteten Datennutzungsantrag (SHIP/2018/32/D) beim Forschungsverbund Community Medicine gestellt. Die statistischen Analysen erfolgten am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin anhand eines von mir ausgearbeiteten Analyseplans. Sowohl die Interpretation der Studienergebnisse als auch die Einordnung in den aktuellen Stand der Literatur habe ich selbstständig vorgenommen. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgte in enger Rücksprache mit der Betreuerin am Institut. Das publizierte Manuskript habe ich eigenständig verfasst. Es wurde durch meine Co-Autoren Henry Völzke, Jan Kassubek, Hans-Peter Müller, Jens-Peter Kühn, Matthias Nauck, Nele Friedrich und Stephanie Zylla anschließend revidiert. Darauf basierend habe ich selbstständig diese Arbeit verfasst.

Greifswald, den 11.11.2021



---

Julian Fischer

#### 7.4 Eidesstattliche Erklärung

### Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum 11.11.2021

  
Unterschrift

## 7.5 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Julian Constantin Fischer  
Anschrift: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
Tel.: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
E-Mail: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
Geburtsdatum und -ort: 02.07.1995 in Tübingen

### Schulische Ausbildung

XX  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XX XXX XXXXXXXXXXXXXXX

### Freiwilligendienst/Ausbildung

20XX XXXXXX XX XXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXX  
20XX – 20XX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXX  
XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX  
20XX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
XXXXXXXX XXX XXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXX  
XXX XXXXXXXXXXXXXXX XXX

### Studium

Seit 01.10.20XX Studium der Humanmedizin an der Universität Greifswald  
XX.XX.20XX XXXXX XXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXX  
Seit 20XX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX XXX X XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX  
XXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
Seit XX.XX.20XX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX XXX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXX  
XXX XXXXXXXXXXXXXXX XX XXXXXXXXXXXXXXX  
XX.XX.20XX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX



**Famulaturen/ Hospitation**

20XX XXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX  
XXXXXXX  
20XX XXXXX XXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXX  
20XX XXXXXXXX XXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXX XXXXXXXX  
20XX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
XXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX

**geplante PJ-Tertiale**

20XX – 20XX XXXXXXXX XXXXXXXX  
20XX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX  
20XX XXXXXXXX XXXXX XXXXXXXX

**Doktorarbeit**

Seit 10/2017 „Assoziationen verschiedener Adipokine mit abdominellen  
Fettkompartimenten sowie metabolischen Risikofaktoren und  
Phänotypen in der allgemeinen Bevölkerung“  
– Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der  
Universitätsmedizin Greifswald

**Berufstätigkeit**

20XX – 20XX XX-XXXXXXXX XX XXX XXXXX XX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXX XXX  
XXXXXXXXXXXX XXX XXXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXX  
SS 20XX bis WS 20XX XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XXX XXXXXXX XXX XXXXXXX- XXX  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX

Unterschrift: 

## Danksagung

Für die Überlassung des interessanten Themas danke ich PD Dr. Nele Friedrich aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald.

Meiner Betreuerin, Dr. Staphanie Zylla, danke ich insbesondere für ihre stete Unterstützung, ihre zahlreichen fachlichen Anregungen und ihrer Hilfe bei der statistischen Auswertung, die für mich bei der Anfertigung der Dissertation sehr wertvoll waren.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Völzke sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung SHIP-KEF, die an der SHIP-Studie beteiligt waren, sowie natürlich allen Probandinnen und Probanden, die sich im Rahmen der SHIP-Studie für die Untersuchung zur Verfügung stellten. Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald für die Laborarbeit sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Greifswald für die MRT-Untersuchungen. Nicht zu letzt danke ich meinen Co-Autoren Henry Völzke, Jan Kassubek, Hans-Peter Müller, Jens-Peter Kühn, Matthias Nauck, Nele Friedrich und Stephanie Zylla für die Revision des publizierten Manuskriptes.

Auch meiner Familie, meiner Freundin sowie meinen Freunden danke ich für die Motivation und die Erholung zwischen den Arbeitsstunden. Besonders möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich jederzeit unterstützte und motivierte.