
**Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch**

**Der Einfluss eines dreimonatigen Ausdauertrainings auf
Lymphozyten und die Adipozytokine Resistin, Leptin und
Adiponektin bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln**

**vorgelegt von
Paula Wenning
aus Langenfeld**

**promoviert am
12. Februar 2014**

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. Dr. rer. nat. R. J. Wiesner

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. rer. nat. Klara Brixius

Sven Voss

Dr. Annette Schmidt

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln 13.08.2013

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden unter meiner Mitarbeit im Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln in der Abteilung für präventive und rehabilitative Sport- und Leistungsmedizin sowie in der Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Laborwerte wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln ermittelt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wilhelm Bloch für die Ermöglichung der Arbeit, die gute Betreuung und die kompetente Unterstützung.

Ein großer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Klara Brixius für Ihre intensive und unermüdliche Betreuung, ihre Geduld und Ihr Engagement.

Zudem möchte ich allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin, die an der DiabetesAktiv-Studie beteiligt waren, für die interessante Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Sven Voss und Dr. Annette Schmidt für die Messung und Auswertung der Immunzellen sowie Anke Schmitz für die wertvolle Unterstützung im Labor.

Ein herzlicher Dank auch an die Patienten, die durch Ihre Teilnahme die DiabetesAktiv-Studie ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihren Zuspruch und ihre Unterstützung bedanken. Danke Stamo und Lisa für eure wertvollen Ratschläge und die stetige Motivation.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Diabetes	1
1.2 Immunsystem	3
1.3 Diabetes und Immunsystem	6
1.4 Diabetes und Sport.....	10
1.5 Sport und Immunsystem.....	12
1.6 Adipozytokine	15
1.6.1 Leptin	15
1.6.2 Adiponektin	16
1.6.3 Resistin	17
1.7 Fragestellung.....	18
2 Methodik	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Probandenkollektiv	19
2.3 Untersuchungseinheiten	21
2.3.1 Erhebung der morphometrischen Parameter	22
2.3.2 Fahrradergometrie	22
2.3.3 Venöse Blutabnahme.....	23
2.3.4 Blutanalyse	24
2.4 Durchflusszytometrie	30
2.4.1 Materialien	31
2.4.2 Methodik	33
2.5 Trainingseinheiten	38
2.6 Statistik.....	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Anthropometrische, Glukosestoffwechsel- und Fettstoffwechsel-Parameter	41
3.2 Leistungsparameter	43
3.3 Adipozytokine	43
▪ Resistin	44
▪ Leptin	44

▪ Adiponektin	45
3.4 Immunstatus	46
3.4.1 Leukozyten.....	47
▪ Granulozyten.....	47
▪ Monozyten.....	47
▪ Lymphozyten.....	47
3.4.2 CD3 ⁻ -Lymphozyten.....	47
▪ CD3 ⁻ -Lymphozyten gesamt	47
▪ B-Lymphozyten (CD3 ⁻ CD19 ⁺)	47
▪ Natürliche Killer-Zellen (CD3 ⁻ CD16 ⁺)	47
3.4.3 CD3 ⁺ -Lymphozyten.....	47
▪ CD3 ⁺ -Lymphozyten gesamt	47
▪ T4-Lymphozyten (CD3 ⁺ CD4 ⁺).....	48
▪ T8-Lymphozyten (CD3 ⁺ CD8 ⁺).....	48
▪ T4/T8-Ratio	48
3.4.4 T4-Subpopulationen.....	48
▪ T4-Gedächtniszellen (CD45RA ⁻ CD45RO ⁺)	48
▪ Naive T4-Zellen (CD45RA ⁺ CD45RO ⁻).....	48
▪ Regulative T-Zellen (CD25 ⁺⁺ CD127 ^{low})	48
4 Diskussion	49
4.1 Granulozyten	50
4.2 B-Lymphozyten.....	53
4.3 T4/T8-Ratio.....	56
4.4 T4-Gedächtniszellen (CD45RO ⁺)/ Naive T4-Lymphozyten (CD45RA ⁺).....	58
4.5 Regulative T-Lymphozyten (CD25 ⁺⁺ CD127 ^{low})	60
4.6 Natürliche Killerzellen	65
4.7 Vergleichbare Studien	67
4.8 Adipozytokine	68
4.8.1 Resistin	68
4.8.2 Leptin	70
4.8.3 Adiponektin	74
4.9 Zusammenfassung	77
5 Literaturverzeichnis	80

6 Anhang	100
6.1 Abbildungsverzeichnis	100
6.2 Tabellenverzeichnis	100
6.3 Abstract	103
7 Lebenslauf	104

Abkürzungsverzeichnis

AGEs	Advanced glycation end products
AdipoR1/R2	Adiponektinrezeptor 1 und 2
APC	Antigen präsentierende Zelle (antigen presenting cell)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	B-Zell-Rezeptor
BMI	Body-Mass-Index
°C	Grad Celsius
CAL-Lyse	Lösung zur Lyse von Erythrozyten und Fixierung von Leukozyten
CD	Cluster of differentiation
cm	Zentimeter
CoA	Coenzym A
CRP	C-reaktives Protein
db/db	Homozygot für eine Punktmutation im Gen des Leptinrezeptors
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG/ BEKG	Elektrokardiogramm/ Belastungselektrokardiogramm
et al.	und andere
FACS	Fluorescence-activated-cell-sorter
FoxP3	Forkhead/winged-helix transcription factor
FSC	Vorwärtsstreulicht (Forwardscatter)
g	Relative Zentrifugalbeschleunigung
GLUT 4	Glukosetransporter Typ 4
HbA1c	Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
hi	high
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
hs-CRP	Hoch-sensitives C-reaktives Protein
¹²⁵ I	Iodisotop (Massenzahl 125)

IDIS	Institut für Dokumentation und Information, Sozialmedizin und öffentliches Gesundheitswesen
IFG	Impaired fasting Glucose
Ig	Immunglobulin
IGT	Impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
IMTG	Intramyozelluläre Triglyzeride
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LDL	Low-density Lipoprotein
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex (major-histocompatibility-complex)
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
mW	Milliwatt
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
µl	Mikroliter
µl/sec	Mikroliter pro Sekunde
µm	Mikrometer
µU/ml	Mikrounits pro Milliliter
n	Anzahl
NF-κB	Transkriptionsfaktor nuclear factor-κB
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
NIR	Nahe infrarotem Licht (near infra red)
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
nm	Nanometer
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/l	Pikomol pro Liter
PPAR-γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-gamma

RES	Retikuloendotheliales-System
RIA	Radioimmunoassay
RPE	Received perception of exertion
u.a.	unter anderem
SSC	Seitwärtsstreulicht (Sidescatter)
TGF- β	Transformierender-Wachstumsfaktor-beta
T _H -Zelle	T-Helferzelle
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
Treg	Regulative T-Zelle
iTreg	adaptive/ inducible Treg
nTreg	natural Treg
U1/ U2	erste/ zweite Untersuchungseinheit
v.a.	vor allem
VFG	Viszerales Fettgewebe
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WinMDI	Windows Multiple Document Interface for Flow Cytometry

1 Einleitung

1.1 Diabetes

Diabetes mellitus ist der Überbegriff für eine Gruppe metabolischer Erkrankungen, die gekennzeichnet sind durch Hyperglykämie und den daraus resultierenden Folgekrankheiten an Blutgefäßen, Augen, Niere, Herz und Nerven. Bei der Erkrankung kommt es durch verminderte Insulinproduktion und/ oder eingeschränkte Wirkung am Zielgewebe zu Störungen des Zuckerstoffwechsels, zusätzlich treten jedoch auch Störungen des Fett- und Proteinstoffwechsels auf (American Diabetes Association 2013).

Der Diabetes mellitus ist mit aktuell 347 Millionen Erkrankten weltweit und steigender Prävalenz (WHO 2012) ein ernst zu nehmendes Gesundheitsproblem, dass zu schweren Folgekrankheiten, Komplikationen und zu einer erhöhten Sterblichkeit führt. Eine weitere Problematik stellen die enormen Kosten dar, die durch diese Stoffwechselerkrankung verursacht werden (American Diabetes Association 2008; Icks, Rathmann et al. 2005).

In unserer Studie wird nur auf den Typ 2 Diabetes eingegangen, der mit einem Anteil von 90-95% die häufigste Diabetesform darstellt (American Diabetes Association 2013).

Beim Typ 2 Diabetes steht die Insulinresistenz im Vordergrund. Diese erstreckt sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis hin zum vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz. Eine Insulintherapie ist meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, teilweise sogar gar nicht notwendig (non insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM). Bei dieser Form des Diabetes steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter, Übergewicht und Bewegungsmangel. Daher besteht eine häufige Assoziation mit dem metabolischen Syndrom, einem Krankheitskomplex aus Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2, abdomineller Adipositas und/oder Dyslipoproteinämie sowie einer essentiellen arteriellen Hypertonie (Schmidt und Lang 2007).

Tabelle 1-1: Differentialdiagnostische Kriterien zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 (Kerner und Brückel 2011).

	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres bis höheres Erwachsenenalter
Auftreten/ Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	Polyurie Polydipsie Gewichtsverlust Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normalgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder nur gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
Familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30-50%	> 50%
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	Multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
Diabetes assoziierte Antikörper	ca. 90-95% bei Manifestation	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf β -zytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

Neue Beobachtungen zeigen jedoch, dass das Erkrankungsalter zunehmend abnimmt und auch jüngere Menschen an einem Typ 2 Diabetes erkranken. Der Ersatz von körperlicher Aktivität durch beispielsweise Fernsehen und Computerspiele in Kombination mit hochkalorischer Ernährung kann zu massiven Gewichtsproblemen bereits im Jugendalter führen, die sich in das Erwachsenen-

alter fortsetzen und frühzeitig zu Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus führen können (Valente, Strong et al. 2001).

Im Gegensatz zum Typ 1 entwickelt sich der Typ 2 Diabetes schleichend und wird meist erst einige Jahre nach Krankheitsbeginn diagnostiziert. Stoffwechselentgleisungen sind selten und da die typischen Symptome wie Polyurie, Polydipsie oder häufige Infektionen schleichend beginnen, werden sie von den Betroffenen erst spät als Symptome erkannt. Da die Erkrankung dadurch meist viele Jahre unbehandelt bleibt, besteht für diese Diabetiker ein hohes Risiko für die makro- und mikrovaskulären Folgeschäden (American Diabetes Association 2013).

Zusätzlich zu Alter, Bewegungsmangel und Übergewicht spielt beim Typ 2 Diabetes, mehr noch als beim Typ 1, die genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle. Bei eineiigen Zwillingen wurden Konkordanzraten von bis zu 90% beschrieben. Die genaue genetische Grundlage ist bis jetzt jedoch noch nicht ausreichend geklärt (American Diabetes Association 2013; Hauner, von Ferber et al. 1992).

In Tabelle 1 sind die typischen Charakteristika des Typ 2 Diabetes im Vergleich zum Typ 1 aufgelistet.

1.2 *Immunsystem*

Das Immunsystem lässt sich in einen angeborenen und einen erworbenen (adaptativen) Teil unterteilen. Zu den zellulären Bestandteilen des **angeborenen Immunsystems** gehören mononukleäre Phagozyten (Makrophagen), die aus Monozyten hervorgehen, segmentkernige Phagozyten (neutrophile Granulozyten), eosinophile Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Diese Zellen produzieren verschiedene Mediatoren und Akute-Phase-Proteine, wie z.B. Interferon- γ (INF- γ) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) (Roda, Parihar et al. 2006). Die Immunantwort ist unspezifisch, erfolgt innerhalb von Minuten bis Stunden und bildet keine Gedächtniszellen aus. Zusätzlich induzieren die Komponenten die adaptative Immunantwort (Janeway, Travers et al. 2002a).

Die **natürlichen Killerzellen** zeichnen sich u.a. durch den Oberflächenmarker CD16⁺ aus und bilden zusammen mit den B- und T- Zellen die Population der

Lymphozyten (Cerwenka und Lanier 2001). Sie besitzen die Fähigkeit unabhängig von major-histocompatibility-complex (MHC)-Molekülen gegen entartete und virusinfizierte Zellen vorzugehen. Sie spielen somit eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Tumoren und v.a. viralen Infektionskrankheiten sowie in der Regulierung der Hämatopoese (Scott und Trinchieri 1995).

Das **adaptive Immunsystem** zeichnet sich durch Gedächtnisbildung und Spezifität aus. Gedächtniszellen sorgen für eine lebenslange Immunität, also dafür, dass bei erneutem Kontakt mit einem Antigen (Sekundärantwort) die Abwehr schneller, intensiver und spezifischer abläuft als die Primärantwort (Beverley 2008). Die Zellen der adaptiven Immunabwehr können im Gegensatz zu den Zellen des angeborenen Immunsystems erst gegen Pathogene tätig werden, wenn sie von antigen-präsentierenden Zellen (APC), wie Makrophagen, dendritischen Zellen, Granulozyten und B-Zellen, aktiviert wurden (Weiss 1990).

Zu den Bestandteilen des adaptativen Immunsystems gehören die T-Lymphozyten, die B-Lymphozyten sowie eosinophile und basophile Granulozyten.

T-Zellen (CD3⁺) schützen den Körper durch ihre Fähigkeit, Zellen, die von Krankheitserregern befallen wurden oder Zellen, die Produkte von Krankheitserregern aufgenommen haben, zu erkennen. **CD8⁺ T-Zellen**, auch zytotoxische T-Zellen genannt, haben die Aufgabe, infizierte Zellen durch Einleitung der Apoptose zu beseitigen (Janeway, Travers et al. 2002b; Janeway, Travers et al. 2002c). **CD4⁺ T-Zellen** werden auch T-Helferzellen (T_H-Zellen) genannt und differenzieren sich nach Aktivierung entweder zu T_H1-, T_H2- oder regulativen T-Zellen. Sie zeichnen sich durch unterschiedliche Aufgaben aus und sind entscheidend für den weiteren Charakter der Immunantwort (Mosmann und Coffman 1989). **T_H1-Zellen** sezernieren v.a. Interferon- γ , Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-2 (IL-2) und dienen damit vorwiegend der Makrophagenaktivierung. **T_H2-Zellen** lösen eine humorale Immunantwort aus. Sie sezernieren IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 und führen damit vor allem zur Aktivierung von B-Zellen (Janeway, Travers et al. 2002d). **Regulative T-Zellen** spielen eine wichtige Rolle bei der Prävention von unerwünschten oder exzessiven Immunantworten (Dobrzanski 2013) und bei der Wahrung einer immunologischen Selbsttoleranz und Homöostase (Chen, Wu et al. 2013).

Die meisten regulativen T-Zellen werden über die Oberflächenmarker CD4, die α -Kette des IL-2 Rezeptors CD25 (Shvidel, Braester et al. 2012) und den

Transkriptionsfaktor FoxP3 definiert (Liu, Putnam et al. 2006). Letzterer reguliert die Entwicklung und Funktion der Tregs (Fontenot, Gavin et al. 2003). Man unterscheidet zwischen den CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ natural Tregs (nTregs) und den adaptive/ inducible Tregs (iTregs) (Josefowicz und Rudensky 2009), die aus aktivierten konventionellen T-Zellen durch Hochregulierung der FoxP3-Expression entstehen (Dons, Raimondi et al. 2012). Daneben gibt es noch FoxP3-negative Tregs, wie die IL-10 sezernierenden Tr1-Zellen und TGF- β sezernierenden Th3-Zellen (Collison, Workman et al. 2007; Maynard, Harrington et al. 2007).

Zur Stimulation der Tregs ist die spezifische T-Zell-Rezeptor vermittelte Aktivierung notwendig (Thornton, Piccirillo et al. 2004), dagegen ist die Wirkung unspezifisch und erfolgt durch Produktion suppressiver Zytokine und Zell-Zell-Kontakte (O'Connell, Yi et al. 2010; Thornton, Piccirillo et al. 2004).

Da es sich bei FoxP3 um ein intrazelluläres Protein handelt, ist der Einsatz zur Identifizierung von regulativen Zellen im Menschen erschwert (Liu, Putnam et al. 2006). Hierfür bietet sich der Oberflächenmarker CD127, die α -Kette des IL-7 Rezeptors, an (Seddiki, Santner-Nanan et al. 2006). Die meisten FoxP3⁺-Tregs sind CD25⁺ und CD127^{lo/-} (Ziegler 2006), sodass mit dieser Kombination 7-8% der CD4⁺-Zellen als regulative T-Zellen erkannt werden können (Liu, Putnam et al. 2006).

B-Lymphozyten sind für die humorale Abwehr verantwortlich. Sie sind charakterisiert durch den Oberflächenmarker CD19⁺. Für die Antigenerkennung besitzen diese Zellen membrangebundene Antikörper, die als B-Zell-Rezeptoren (BCR) bezeichnet werden. Bindet dieser BCR das für ihn spezifische Antigen, so kommt es unter Hilfe von T_H2-Zellen zur Aktivierung. Ein Teil der B-Zellen differenziert sich zu Plasmazellen, die ins Knochenmark wandern, wo sie rasch und in großen Mengen langlebige und hochaffine Antikörper produzieren und sezernieren. Der andere Teil generiert sich zu B-Gedächtniszellen. Diese haben durch die hohe Antigenaffinität eine niedrige Aktivierungsschwelle und können daher bei einem Zweitkontakt mit dem gleichen Antigen eine schnellere und spezifischere Immunglobulinantwort produzieren (Janeway, Travers et al. 2002d). Zur Gruppe der **Granulozyten** gehören neben den neutrophilen auch die **basophilen** und **eosinophilen Granulozyten**.

Basophile Granulozyten gehören zusammen mit den Mastzellen zu den sekretorischen Zellen des erworbenen Immunsystems. Durch Degranulation rufen

beide Zelltypen eine lokale Entzündungsreaktion mit gesteigerter Durchblutung und Permeabilität der Blutgefäße hervor. Dadurch kommt es zu einer Ansammlung von Flüssigkeit und Proteinen im Gewebe und der Einstrom von weiteren Effektorzellen wird vereinfacht (Caughey 2011; Kay 2001). Neben diesen Eigenschaften werden den basophilen Granulozyten auch immunregulatorische Funktionen zugesprochen (Williams und Galli 2000). **Eosinophile Granulozyten** sind multifunktionelle Leukozyten. Ihre Hauptaufgabe wurde lange Zeit als sekretorische Effektorzellen bei allergischen Reaktionen wie Asthma und Parasitenbekämpfung, vor allem bei Wurminfektionen, gesehen (Shi 2004; Weller 1994). Neue Erkenntnisse zeigen, dass Eosinophile nicht nur effektorische, sondern auch immunregulatorische Aufgaben sowohl im Rahmen des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems ausführen.

1.3 *Diabetes und Immunsystem*

Neben den bekannten und anerkannten Ursachen für Typ 2 Diabetes wird seit längerem auch eine Hypothese diskutiert, laut welcher das Immunsystem eine Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung spielt.

Zahlreiche Studien über das angeborene Immunsystem haben gezeigt, dass Entzündungsmarker bzw. Akute-Phase-Proteine, insbesondere Interleukin-6 (IL-6), assoziiert sind mit Typ 2 Diabetes (Nilsson, Jovinge et al. 1998; Pickup, Mattock et al. 1997; Pradhan, Manson et al. 2001). Eine Studie konnte zeigen, dass die Konzentration von Akute-Phase-Proteinen im Serum, speziell von Interleukin 6, bei Typ 2 Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit zunehmenden Symptomen des metabolischen Syndroms ansteigt (Pickup, Mattock et al. 1997). Weitere Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen C-reaktivem Protein (CRP) sowie IL-6 und verminderter Glukosetoleranz (Muller, Martin et al. 2002) beziehungsweise Insulinresistenz (Temelkova-Kurktschiev, Siegert et al. 2002). Yoshikane et al. konnten nachweisen, dass die Konzentration von hochsensitivem CRP (hs-CRP) signifikant mit Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Übergewicht und metabolischem Syndrom korreliert. Vor allem das metabolische Syndrom und Diabetes zeigten eine deutliche Assoziation mit der Höhe des hs-CRPs. Außerdem fand sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der

Risikofaktoren und dem Serumwert des Entzündungsmarkers (Yoshikane, Yamamoto et al. 2007). TNF- α scheint als einziger Entzündungswert erst beim manifesten Typ 2 Diabetes erhöht zu sein (Katsuki, Sumida et al. 1998; Muller, Martin et al. 2002). Dagegen hat ein Großteil von prospektiven Studien gezeigt, dass Entzündungsmarker wie Leukozyten, niedriges Serumalbumin, Sialinsäure oder Fibrinogen schon vor Manifestation erhöht sind und somit prädiktive Werte darstellen (Barzilay, Abraham et al. 2001; Festa, D'Agostino et al. 2002; Pradhan, Manson et al. 2001; Thorand, Lowel et al. 2003). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass neutrophile Granulozyten mit dem Schweregrad einer Typ 2 Diabeteserkrankung positiv korrelieren (Okano, Araki et al. 2008).

Ein wichtiger Pathomechanismus des Diabetes ist die Entwicklung einer Atherosklerose. Bei dieser ist eine Entzündung als Bestandteil der Pathogenese bekannt und auch hier können Entzündungsmarker prädiktiv genutzt werden (Blake und Ridker 2002; Ridker, Hennekens et al. 2000). Eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems scheint also sowohl beim Typ 2 Diabetes als auch bei der Atherosklerose ein pathogenetisch wichtiger Bestandteil zu sein. Daher können Zytokine im Rahmen einer Atherosklerose zu einer systemischen Akute-Phase-Reaktion führen und/oder Zytokine und Akute-Phase-Proteine im Rahmen eines Typ 2 Diabetes eine Atherosklerose fördern (Pickup 2004). Man muss jedoch berücksichtigen, dass Entzündungsmarker in Typ 2 Diabetes auch dann eine Rolle spielen, wenn keine vaskuläre Erkrankung vorliegt (Crook, Tutt et al. 1993).

Der genaue Effekt von inflammatorischen Zytokinen auf den Glukosestoffwechsel im Menschen ist nicht bekannt (Pickup 2004) und auch der Mechanismus, der zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt, konnte bis heute nicht genau bestimmt werden. Da Insulin selber die Synthese von Akute-Phase-Proteinen hemmen kann (Campos und Baumann 1992), wird diskutiert, dass eine zytokininduzierte Insulinresistenz die Akute-Phase-Antwort möglicherweise verstärkt (Pickup 2004). Als weitere Einflussfaktoren werden eine genetische oder angeborene Neigung für ein hyperreagibles angeborenes Immunsystem (Pannacciulli, De Pergola et al. 2002; Pickup 2004), Rassenzugehörigkeit (Pickup, Chana et al. 1996), Ernährung (Orban, Remaley et al. 1999), Alter (Caswell, Pike et al. 1993) und Stress diskutiert (Wales 1995).

Neben der angeborenen Immunabwehr zeigt auch das adaptive Immunsystem Veränderungen, die als mögliche Ursachen des Diabetes diskutiert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass der Schweregrad einer Diabeteserkrankung negativ mit der Anzahl der CD19⁺-Lymphozyten korreliert (Okano, Araki et al. 2008). Bezüglich der CD3⁺-Lymphozyten gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. In einer Studie mit 142 Typ 2 Diabetikern aus Japan waren keine Unterschiede bei CD4⁺-, CD8⁺-, CD56⁺-, CD25⁺- und CD45RO⁺-Lymphozyten im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe vorhanden (Okano, Araki et al. 2008). In einer anderen Studie zeigten sich dagegen die Anteile der CD3⁺-, CD4⁺- und CD8⁺28⁻-Lymphozyten sowie die CD4⁺/CD8⁺-Ratio bei diabetischen Patienten erhöht, jedoch im Zusammenhang mit postprandialen Hyperglykämien. Daher vermuten die Autoren, dass akute Hyperglykämien möglicherweise durch oxidativen Stress eine metabolische Schädigung hervorrufen, die zu einem Anstieg der CD4⁺- und CD8⁺28⁻-Lymphozyten führt (Dworacka, Winiarska et al. 2007).

Immunhistochemische Färbungen des Fettgewebes von Typ 2 Diabetikern zeigte einen hohen Gehalt an CD4⁺-Lymphozyten und Makrophagen. Die Infiltrationsraten der Lymphozyten korrelierten positiv mit dem BMI der Probanden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es sich aufgrund eines hohen Gehaltes von INF- γ bei einem Großteil der CD4⁺-Lymphozyten um T_H1-Zellen handelte, welche proinflammatorische Zytokine wie INF- γ und TNF- α sezernieren. Unterstützt wurde dies weiterhin durch den Nachweis von HLA-DR, einem Indikator für Zellaktivierung durch INF- γ . Da HLA-DR hauptsächlich auf Makrophagen zu finden ist, kann von einer inflammatorischen Aktivierung dieser Zellen durch T-Lymphozyten ausgegangen werden. Durch die Korrelation mit dem BMI bei diabetischen Patienten kann von einem möglichen Zusammenhang zwischen der entzündlichen Reaktion im Fettgewebe und der Entstehung einer Insulinresistenz ausgegangen werden (Kintscher, Hartge et al. 2008).

In Mausmodellen konnte nachgewiesen werden, dass CD4⁺FoxP3⁺ regulative T-Zellen im Fettgewebe von insulinresistenten adipösen Mäusen reduziert sind. Unter normalen metabolischen Umständen akkumulieren Tregs hauptsächlich im viszeralen Fettgewebe (VFG), weniger dagegen im subkutanen Fettgewebe (Feuerer, Herrero et al. 2009). Daher assoziiert man auch das VFG mit der Entstehung einer Insulinresistenz (Bosello und Zamboni 2000). Wissenschaftler

diskutieren, ob die Abnahme der regulativen T-Zellen ein primärer oder sekundärer Effekt ist. Für eine sekundäre Abnahme spricht unter anderem, dass es bei Adipositas zu einer Zunahme von hauptsächlich proinflammatorisch agierenden Makrophagen und damit folglich auch zu einer Zunahme von inflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-6 (Lumeng, Bodzin et al. 2007) sowie zu einer Zunahme von Leptin und zu einer Abnahme von Adiponektin kommt (Suganami, Nishida et al. 2005). Man geht davon aus, dass sich diese Änderungen ungünstig auf Akkumulation, Expansion und Überleben der regulativen T-Zellen auswirken (Feuerer, Herrero et al. 2009). Für Adiponektin konnte in einer Studie von Wolf et al. eine positive Korrelation mit Tregs festgestellt werden. Bei zunehmendem Übergewicht kam es zu einer Reduktion des Adipozytokins sowie der T-Lymphozyten (Wolf, Wolf et al. 2004). Für Leptin zeigte sich dagegen eine inverse Korrelation mit den Tregs (De Rosa, Procaccini et al. 2007).

Auf der anderen Seite kann die Abnahme der Tregs auch ein primärer Effekt sein, der bei zunehmendem Übergewicht die Zunahme der proinflammatorischen Makrophagen und proinflammatorischen Zytokine begünstigt (Feuerer, Herrero et al. 2009). Was jedoch initial zu einer Treg Zellabnahme führt, ist bisher unbekannt. Es wird spekuliert, dass lokale Hypoxie (Hosogai, Fukuhara et al. 2007), zunehmende Adipozytensterblichkeit (Cinti, Mitchell et al. 2005) oder Adipozytenstress (Furukawa, Fujita et al. 2004) mögliche Auslöser sein können.

In einer prospektiven Langzeitstudie mit den Pima-Indianern, welche bekannt für ihre hohe Prävalenz von Typ 2 Diabetes und Übergewicht sind (Knowler, Pettitt et al. 1991), wurden γ -Globulin Werte als Marker für die Aktivierung des adaptiven Immunsystems gemessen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Assoziation von hohen γ -Globulin Werten mit Übergewicht und einer höheren Inzidenz für Typ 2 Diabetes (Lindsay, Krakoff et al. 2001). Gamma-Globuline sind zwar unspezifische Marker des adaptiven Immunsystems, deuten jedoch darauf hin, dass auch die humorale Immunantwort in der Entzündungsreaktion bei Übergewicht und Diabetes eine Rolle spielt.

In dieser Studie wurde ein spezielles Augenmerk auf die Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems gelegt und deren Bedeutung bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern im Zusammenhang mit Ausdauertraining untersucht.

1.4 *Diabetes und Sport*

Bewegung bedeutet Muskelarbeit und Muskelarbeit bedeutet Energieverbrauch. In Ruhe wird die Energie im Skelettmuskel in Form von Adenosintriphosphat (ATP) hauptsächlich durch die Oxidation freier Fettsäuren bereitgestellt. Zu Beginn der Muskelarbeit wird vorrangig Energie aus Glukose gewonnen, bei länger andauernden Belastungen werden Glukose und zum größeren Teil freie Fettsäuren genutzt. Die Glukose wird dabei zunächst aus den muskeleigenen Glykogenreserven bereitgestellt. Nach einigen Minuten bewirken Muskelkontraktionen, ebenso wie Insulin, die Translokation des Glukosetransporters GLUT-4 in die Sarkolemmmembran und Glukose wird aus der Blutbahn in die Muskelzellen transportiert. Parallel dazu wird in der Leber Glukose freigesetzt. Hierfür wird die Insulinsekretion im Pankreas gehemmt, wodurch der Insulinspiegel in der Pfortader sinkt (Kemmer, Halle et al. 2007). Die genauen molekularen Mechanismen, die zur Translokation des GLUT-4-Transporters während der Muskelkontraktionen führen, sind noch nicht komplett erforscht.

Im Rahmen einer Insulinresistenz, Hauptmerkmal des Typ 2 Diabetes, kommt es zu einer Akkumulation von intramyozellulären Triglyzeriden (IMTG) (Kelley, Goodpaster et al. 2002; Kiens 2006). Es wird angenommen, dass deren Metabolite wie z.B. Diacylglycerol (Romeu, Mestre et al. 1992) oder Zeramide, in die Insulinsignalkaskade eingreifen und dadurch zu einer Resistenz führen. Zum genauen Pathomechanismus werden verschiedene Thesen diskutiert. Zum einen konnte gezeigt werden, dass IMTG-Metabolite eine Serin-Kinase-Kaskade aktivieren, welche die insulin-stimulierte Aktivität der Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1) assoziierten Phosphatidylinositol-3-Kinase vermindern (Dresner, Laurent et al. 1999; Griffin, Marcucci et al. 1999). Dadurch kommt es zu einem reduzierten Glukose-Transport (Krssak, Falk Petersen et al. 1999) und zu einer reduzierten Glykogen-Synthese (Boden, Chen et al. 1994).

Eine weitere These geht davon aus, dass bei bewegungsarmen Personen der IMTG-Pool deutlich empfänglicher für oxidativen Stress ist. Aufgrund der bei mangelnder körperlicher Aktivität fehlenden Entleerungs- und Auffüllungszyklen soll es zur Bildung von Fett-Peroxidationsprodukten kommen, welche Insulinsignale hemmen (Russell, Gastaldi et al. 2003).

Eine dritte These sieht in einer Entzündungsreaktion mit Beteiligung des Transkriptionsfaktors nuclear factor- κ B (NF- κ B) und der c-Jun N-terminalen Kinase einen molekularen Mechanismus, der über Serin-Phosphorylierung des IRS-1 zu einer Hemmung der Insulinkaskade führt (Itani, Ruderman et al. 2002).

Aerobes Training führt nachweislich zu einer vermehrten Fett-Oxidation und somit zu einer Abnahme der intramyozellulären Lipide (Schrauwen, van Aggel-Leijssen et al. 2002; Solomon, Sistrun et al. 2008). Ausdauerathleten weisen dagegen erhöhte IMTGs auf, bei dennoch hoher Insulin-Sensitivität. Bei Ihnen dienen diese als wichtige Energiequelle des Muskels bei Belastung (Klein, Coyle et al. 1994; Krssak, Petersen et al. 2000). Nach einem Ausdauertraining mit übergewichtigen Probanden zeigten sich neben einer verbesserten Glukosetoleranz eine vermehrte Anzahl von Mitochondrien und mitochondrialen Enzymen. Entscheidend scheint also nicht der Gehalt der IMTGs, sondern die Höhe des Umsatzes bedingt durch eine verbesserte oxidative Kapazität (Bruce, Thrush et al. 2006).

Bei Übergewicht und Typ 2 Diabetes geht man zum einen von einer verminderten Anzahl von Mitochondrien und zum anderen von einer defekten Mitochondrienfunktion aus. In elektronenmikroskopischen Muskelaufnahmen von Typ 2 Diabetikern konnte eine verminderte Aktivität der Atmungskette mit bis zu 30% reduzierter ATP-Produktion festgestellt werden (Kelley, He et al. 2002; Razak und Anand 2004). Es ist nicht klar, ob eine mitochondriale Dysfunktion die primäre Ursache für Insulinresistenz ist, oder ob diese nicht eine sekundäre Adaption an eine verminderte körperliche Aktivität darstellt. Denn Studien mit Kombinationen aus körperlichem Training und Gewichtsverlust konnten zeigen, dass es im Rahmen des Trainings zu einer verbesserten Mitochondrienfunktion mit positiver Korrelation zur Insulinsensitivität kommt (Menshikova, Ritov et al. 2005). Des Weiteren konnte eine Zunahme der IMTG-Tropfen mit Reorganisation entlang des myofibrillären Apparates und in der Nähe von Mitochondrien nachgewiesen werden, entsprechend einer erhöhten oxidativen Kapazität unter Belastung (Tarnopolsky, Rennie et al. 2007).

Zu den weiteren Adaptationsvorgängen bei regelmäßiger Muskelarbeit gehört eine Veränderung der Muskelfasertypen. So findet man bei Ausdauerathleten vorwiegend den Muskelfasertyp I, während man bei Athleten, die Krafttraining betreiben, mehr Typ IIa und IIx Fasern findet (Wilson, Loenneke et al. 2012). In

Typ 2 Diabetikern und insulinresistenten Nichtdiabetikern zeigt sich eine verminderte Anzahl der Typ I Muskelfasern. Diese sind jedoch mit einer verbesserten Insulinsensitivität assoziiert (Stuart, McCurry et al. 2013). Zusätzlich kommt es durch körperliche Aktivität zu einer Dichtezunahme von GLUT4-Proteinen in den Muskelzellmembranen (Ojuka, Goyaram et al. 2012; Zisman, Peroni et al. 2000). Über diese Mechanismen kann körperliche Aktivität und insbesondere Ausdauertraining die Insulinsensitivität steigern und den Blutzuckerspiegel senken (Ojuka, Goyaram et al. 2012). Im prädiabetischen Stadium kann Ausdauertraining somit das Risiko für die Entstehung eines Diabetes reduzieren. Voraussetzung für den positiven therapeutischen Effekt von Training auf den Glukosestoffwechsel ist eine dauerhafte Anwendung. Daher ist eine lebenslange Umstellung auf einen aktiven Lebensstil essenziell (Kemmer, Halle et al. 2007).

1.5 Sport und Immunsystem

Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Immunabwehr kann am besten mit der „umgekehrten J-Hypothese“ beschrieben werden (Abbildung 1). Moderates Training führt demnach zu einer verbesserten Immunabwehr, während dauerhafte, zu intensive körperliche Aktivität zu einer Schwächung der Immunabwehr mit erhöhter Krankheitsanfälligkeit führt (Woods, Davis et al. 1999). Davon ausgehend, dass moderate körperliche Betätigung zu einer Verbesserung der Immunabwehr führt, müsste man annehmen, dass beim Vergleich von Athleten mit Untrainierten die Athleten eine bessere Immunabwehrlage aufweisen. Es gibt jedoch eine ganze Reihe von Studien, die diesen Vergleich angestellt haben und keinen signifikanten Unterschied zwischen Athleten und Nicht-Athleten bzw. Untrainierten vor und nach einer moderaten Trainingsintervention gefunden haben (Beshgetoor, Arrues et al. 2004; Gleeson, McDonald et al. 1995; Nieman, Buckley et al. 1995; Nieman, Nehlsen-Cannarella et al. 1998; Raso, Benard et al. 2007). Dennoch deutet einiges darauf hin, dass intensives Training Einfluss auf verschiedene Parameter des Immunsystems, wie z.B. Neutrophilenfunktion (Blannin, Chatwin et al. 1996; Hack, Strobel et al. 1994), Lymphozytenaktivierung (Gannon, Rhind et al. 2002; Hack, Weiss et al. 1997) und NK-Zell Zytotoxizität hat (Gleeson und Bishop 2005).

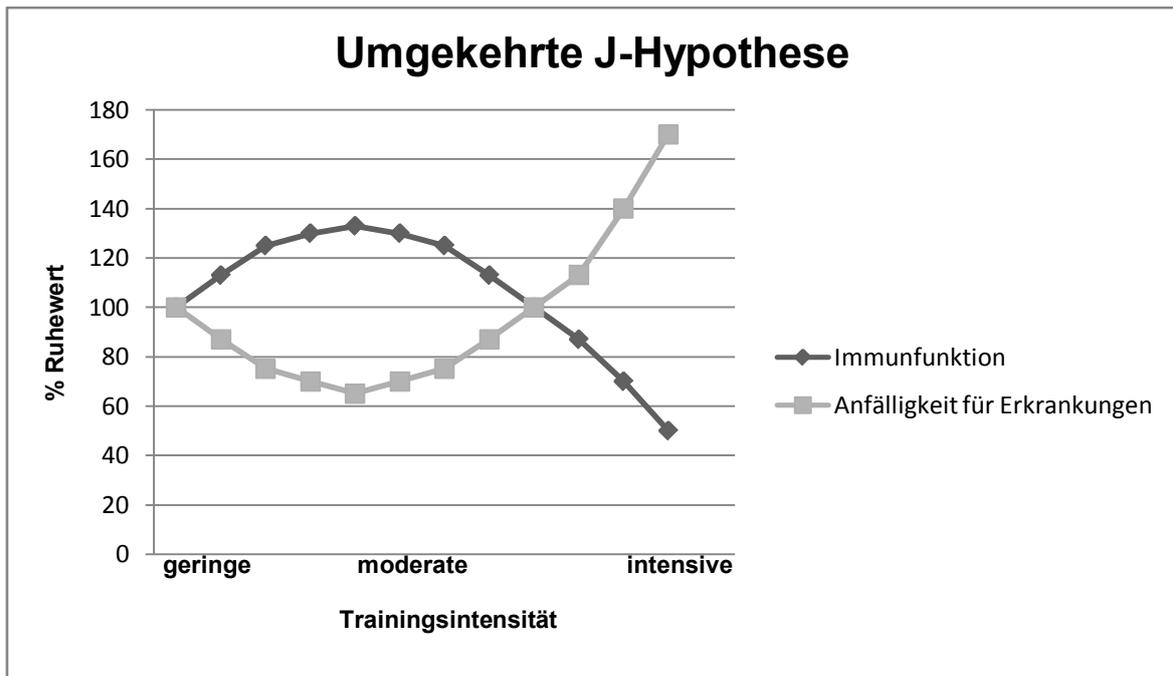


Abbildung 1: Umgekehrte J-Hypothese: Zusammenhang zwischen Trainingsintensität und der Immunfunktion bzw. der Anfälligkeit für Erkrankungen (Woods, Davis et al. 1999).

Es wird vermutet, dass die antiinflammatorische Wirkung von moderatem körperlichem Training u.a. durch eine Reduktion der viszeralen Fettmasse und durch den Einfluss auf lösliche Bestandteile wie proinflammatorische Zytokine erreicht wird.

Von intensivem Training weiß man, dass es zu einem Anstieg von Mediatoren wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion sowie zu einem Gewebeschaden führt, jedoch auch antiinflammatorische Mediatoren, wie z.B. IL-1 Rezeptorantagonist, IL-8 und IL-10 fördert (Kasapis und Thompson 2005; Peake, Suzuki et al. 2005; Pedersen, Ostrowski et al. 1998). Bei moderater körperlicher Aktivität kommt es dagegen zu einer positiven Wirkung auf diese Parameter (Albert, Glynn et al. 2004; Ford 2002; Tisi, Hulse et al. 1997; Wannamethee, Lowe et al. 2002). Der genaue Mechanismus ist bisher nicht geklärt, es wird jedoch vermutet, dass muskuläres IL-6 eine mögliche Rolle spielt (Pedersen und Bruunsgaard 2003). Dieses Zytokin stimuliert die hepatische CRP Produktion und scheint weitere vielfältige Aufgaben als Hormon bei der Unterstützung des Glukosehaushaltes und der Lipolyse während sportlicher Beanspruchung sowie immunregulatorisch durch Hemmung der TNF- α Produktion zu haben (Kasapis und Thompson 2005; Pedersen, Steensberg et al. 2003; Pedersen, Steensberg et al. 2001). Beim Typ 2 Diabetes sind verschiedene Entzündungsmarker im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion erhöht (Nilsson,

Jovinge et al. 1998; Pradhan, Manson et al. 2001). Regelmäßiges Ausdauertraining vermag also bei Diabetikern lösliche Entzündungsmarker zu vermindern und die Entzündungsreaktion zu minimieren (Albert, Glynn et al. 2004; Tisi, Hulse et al. 1997).

Die Auswirkungen von Sport auf die zellulären Bestandteile werden kontrovers diskutiert (Nieman, Buckley et al. 1995; Raso, Benard et al. 2007). Wie oben bereits erwähnt, betreffen die meisten Veränderungen vorwiegend die Funktion der Zellen (Gannon, Rhind et al. 2002; Gleeson und Bishop 2005; Hack, Weiss et al. 1997; McFarlin, Flynn et al. 2005). Jedoch gibt es auch Studien, die durch verschiedene Trainingsprogramme Veränderungen der Zellzahlen erreichen konnten. Bei Triathleten, die sich auf einen Ironman vorbereitet haben, ergab sich im Verlauf des halben Jahres vor dem Wettkampf eine Zunahme der „transitionalen“ (CD45RA⁺/CD45RO⁺) CD4⁺ und CD8⁺ Zellen sowie der differenzierten CD8⁺-Zellen, was von den Autoren als mögliche Reaktion auf neue Pathogene verstanden wird und die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen von Sportlern in Wettkampfphasen erklären kann (Cosgrove, Galloway et al. 2012). Beim Vergleich von Sprint- und Ausdauerathleten, Freizeitsportlern und körperlich inaktiven Probanden zeigten sich der prozentuale Anteil der regulativen T-Zellen an den Lymphozyten bei den Athleten am höchsten und den körperlich Inaktiven am niedrigsten (Handzlik, Shaw et al. 2013). Bei gesunden Männern zeigte sich der Grad der körperlichen Fitness, gemessen in VO₂max, mit einer niedrigeren altersbedingten Akkumulation von seneszenten T-Zellen auf Kosten von naiven CD4⁺- und CD8⁺-Zellen assoziiert (Spielmann, McFarlin et al. 2011). Ebenso gibt es Hinweise, dass der ebenfalls altersbedingten Abnahme von T1-Zellen durch moderates Training entgegengewirkt werden kann (Zhao, Zhou et al. 2012). Bei einer Studie mit übergewichtigen Frauen, konnte nach 6 Wochen Ergometertraining eine Abnahme der Monozyten, Leukozyten und Neutrophilen beobachtet werden (Michishita, Shono et al. 2010).

Im Rahmen eines Diabetes mellitus finden sich neben einer Akute-Phase-Reaktion auch Veränderungen der Zellzahlen, wie eine Zunahme der neutrophilen Granulozyten, eine Abnahme der zirkulierenden CD19⁺-Lymphozyten (Okano, Araki et al. 2008) oder eine Abnahme von regulativen T-Zellen im viszeralen Fettgewebe (Feuerer, Herrero et al. 2009).

Daher vermuten wir, dass durch körperliches Training diabetesbedingte Veränderungen der Immunzellzahlen verbessert bzw. normalisiert werden können.

Im Rahmen der Entzündung des viszeralen Fettgewebes bei Adipositas und Diabetes kommt es zu Veränderungen der Adipozytokine, wie z.B. zu einer Leptinzunahme und Adiponektinabnahme (Suganami, Nishida et al. 2005). Zusätzlich gibt es Vermutungen, dass Adipozytokine das Immunsystem modulatorisch beeinflussen können (Barnes und Miner 2009; Fantuzzi und Faggioni 2000; La Cava und Matarese 2004).

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Beschreibung der Adipozytokine, die im Rahmen unserer Studie untersucht wurden.

1.6 Adipozytokine

Adipozytokine werden Proteine genannt, die größtenteils von Fettzellen synthetisiert und sezerniert werden. Zu ihnen gehören u.a. Leptin, Adiponektin und Resistin.

1.6.1 Leptin

Leptin ist an der Regulation des Energiehaushaltes beteiligt und korreliert mit dem Body-Mass-Index (BMI) und der Fettmasse bei Übergewicht (Considine, Sinha et al. 1996; Vidal, Auboeuf et al. 1996). Der Hauptwirkungsort ist der Hypothalamus im zentralen Nervensystem (Ritchie, Ewart et al. 2004), jedoch steigert es auch die Fettoxidation in der Leber und die Lipolyse in Adipozyten und in der Skelettmuskulatur (Cheung, Clifton et al. 1997; Long und Zierath 2006). Es gibt Hinweise, dass Leptin das Immunsystem stimuliert und Entzündungsreaktionen verstärkt (Fantuzzi und Faggioni 2000; La Cava und Matarese 2004).

Hohe Leptinwerte sind mit einem Typ 2 Diabetes assoziiert (Wannamethee, Lowe et al. 2007). Man vermutet, dass es die Glukose-stimulierte Insulinsekretion hemmt, die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht eindeutig beschrieben (Dunmore und Brown 2013).

1.6.2 Adiponektin

Adiponektin zeichnet sich durch einen insulinsensitivierenden Effekt aus. Man vermutet, dass dieser durch eine Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase hervorgerufen wird, welche die zellulären Malonyl-Coenzym A (CoA)-Konzentration reguliert. Durch Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase kommt es zu einem Abfall von intrazellulärem Malonyl-CoA und dadurch folglich zu einer verminderten Lipogenese. Diese führt zu einer gesteigerten mitochondrialen Fettsäure- β -Oxidation (Yamauchi, Kamon et al. 2002). Adiponektin hemmt zusätzlich die messenger Ribonukleinsäure (mRNA)-Expression zweier Schlüsselenzyme der Glukoneogenese, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glucose-6-Phosphatase, und kann somit Einfluss auf die Glukoseproduktion der Leber nehmen (Kadowaki und Yamauchi 2005). Neben dem insulinsensitivierenden Effekt senkt Adiponektin die TNF- α Sekretion von Makrophagen und hat damit eine antiinflammatorische (Ouchi, Kihara et al. 2000) sowie eine antiatherogene Wirkung (Bastard, Maachi et al. 2006). Im Gegenzug können TNF- α und IL-6 die mRNA-Expression von Adiponektin in menschlichen Adipozyten senken (Bruun, Lihn et al. 2003).

Die Rolle von Adiponektin in der Pathogenese von Typ 2 Diabetes ist nicht eindeutig charakterisiert, jedoch konnten Studien zeigen, dass Adiponektin im Rahmen einer Typ 2 Diabeteserkrankung verringert ist (Tabák, Carstensen et al. 2012). Adiponektinrezeptoren konnten auf den Beta-Zellen des Pankreas nachgewiesen werden (Dunmore und Brown 2013), jedoch ist ein genauer Mechanismus bis heute unklar. Es gibt Hinweise, dass Adiponektin verschiedene schützende Effekte aufweist (Chetboun, Abitbol et al. 2012; Zhao, Feng et al. 2006), die bei Hyposekretion im Rahmen von Adipositas und Typ 2 Diabetes vermindert sind (Dunmore und Brown 2013).

Es konnte gezeigt werden, dass Adiponektin im Rahmen körperlichen Trainings ansteigt (Lee, Kim et al. 2012; Moghadasi, Mohebbi et al. 2012). Neben möglichen anderen Faktoren wird dies vermutlich durch eine Verminderung des Bauchfettes und der damit verbundenen Normalisierung der Adiponektinsekretion erreicht (Padra, Seres et al. 2012).

1.6.3 Resistin

Resistin wird, obwohl ebenfalls ein Adipozytokin, hauptsächlich von Monozyten sezerniert und ist mit verschiedenen Entzündungsmarkern assoziiert. Es führt zu einer gesteigerten Produktion von TNF- α , Monocyte chemoattractant chemokine, Brain-type natriuretischem Peptid und endothelialen Adhäsionsfaktoren. Proinflammatorische Marker wie IL-1, IL-6, C-reaktives Protein (CRP) und eben auch TNF- α sind dagegen mit einer gesteigerten Resistin-Expression assoziiert. Resistin wird eine wichtige Rolle in der Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen und einer koronaren Herzerkrankung zugesprochen (Burnett, Lee et al. 2005; Verma, Li et al. 2003). Im Rahmen von Entzündungen gibt es Hinweise, dass Resistin einen Einfluss auf die Rekrutierung der Immunzellen und die Sekretion von proinflammatorischen Faktoren hat (Barnes und Miner 2009). Ein Zusammenhang zwischen Resistin und Insulinresistenz ist nicht eindeutig. Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhten Resistinwerten und Übergewicht bzw. Insulinresistenz unterstützen (Azuma, Katsukawa et al. 2003; Fujinami, Obayashi et al. 2004) und solche, die keinen Zusammenhang nachweisen konnten (Burnett, Devaney et al. 2006; Lee, Chan et al. 2003).

1.7 Fragestellung

Sportliche Aktivität wirkt sich nachgewiesenermaßen positiv auf den Stoffwechsel von Typ 2 Diabetikern aus. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen (Hammar, Farahmand et al. 2010; Muller, Gorter et al. 2005) und Veränderungen verschiedener Zellzahlen des angeborenen und erworbenen Immunsystems (Okano, Araki et al. 2008). Körperliche Aktivität scheint positive Auswirkungen auf die Zellaktivität und die Zellzahl zu haben (Michishita, Shono et al. 2010; Spielmann, McFarlin et al. 2011).

Zusätzlich kommt es im Rahmen der Entzündung des viszeralen Fettgewebes bei Adipositas und Diabetes zu Veränderungen der Adipozytokine Leptin und Adiponektin (Suganami, Nishida et al. 2005).

Da es Hinweise gibt, dass Adipozytokine modulatorisch auf das Immunsystem wirken (Barnes und Miner 2009; Fantuzzi und Faggioni 2000; La Cava und Matarese 2004), besteht die Frage, ob durch ein sportliches Training nicht nur Veränderungen der Immunzellzahl, sondern auch der Adipozytokine erreicht werden können.

Es gibt kaum Studien, die bei Typ 2 Diabetikern die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die Adipozytokinkonzentrationen und das Immunsystem untersucht haben. Mit der DiabetesAktiv Studie wollen wir daher folgende Fragen klären:

- Führt ein dreimonatiges Ausdauertraining bei nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern zu einer Normalisierung von abweichenden Zellzahlen in der angeborenen und adaptativen Immunabwehr?
- Führt ein dreimonatiges Ausdauertraining bei nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern zu einer Normalisierung von Abweichungen der Adipozytokine Leptin, Resistin und Adiponektin?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der DiabetesAktiv-Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie, die sich mit der Auswirkung eines dreimonatigen Kraft- bzw. Ausdauertrainings auf metabolische und immunologische Parameter von männlichen nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern beschäftigt. Die Studie wurde im Rahmen der Dissertation von Thorsten Kreutz durchgeführt (Kreutz 2010)). Die in dieser Arbeit behandelten Probanden stellen eine Subgruppe des Probandenpools der Studie von Herrn Kreutz dar.

Die Studie erfolgte in dem Zeitraum vom 11.01.2007 bis zum 17.06.2007. Da keine Kontrollgruppe vorgesehen war, folgte nach einer Erstuntersuchung eine achtwöchige Phase im Sinne einer Auswaschphase, in der die Probanden ihre körperlichen Aktivitäten in dem Maße weiterführen sollten, wie sie es gewohnt waren. Die für diese Studie relevanten Daten wurden bei einer Eingangsuntersuchung (U1) vor und einer Abschlussuntersuchung nach der zwölfwöchigen Interventionsphase (U2) erhoben.

2.2 Probandenkollektiv

Als Einschlusskriterien für die Studie wurden männliches Geschlecht, Alter über 30 Jahre, ein nicht-insulinpflichtiger Typ 2 Diabetes und keine regelmäßige körperliche Aktivität festgelegt, als Ausschlusskriterien galten ein insulinpflichtiger Typ 1 und Typ 2 Diabetes, akutes Koronarsyndrom, schwere mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen des Diabetes mellitus, eine schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, limitierende orthopädische Begleiterkrankungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch und weitere bösartige Grunderkrankungen.

Zur Probandengewinnung wurde zum einen Informationsmaterial an praktizierende Ärzte der Allgemeinmedizin und Inneren Medizin in Köln gesandt, zum anderen erfolgte eine Anzeigenschaltung in zwei regionalen Tageszeitungen.

Die Interessenten wurden zu einem Informationsabend an der deutschen Sporthochschule geladen und dort über Studieninhalt und -ablauf aufgeklärt.

32 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert der Kraft- oder der Ausdauergruppe zugeteilt. Während des Studienverlaufs mussten 4 Teilnehmer aufgrund gesundheitlicher Probleme die Studie verlassen, ein weiterer konnte aufgrund einer Anwesenheit von weniger als 90% nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, sodass von den 16 Teilnehmern je Gruppe 13 aus der Kraftgruppe und 14 aus der Ausdauergruppe die Studie beendeten. Da sich diese Arbeit ausschließlich mit den Probanden der Ausdauergruppe beschäftigt, wird auf die Kraftgruppe nicht weiter eingegangen. In Tabelle 2-1 und Tabelle 2-2 sind die Profile der Probanden dargestellt.

Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule genehmigt und entsprach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Die Probanden wurden über Inhalt, Ablauf und mögliche Risiken der Studie ausführlich aufgeklärt und hatten vor Studienbeginn ihre schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Tabelle 2-1: Durchschnittswerte von Alter, Größe, Gewicht und BMI der Probanden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

Nicht-insulinpflichtige Diabetiker	
n	14
Alter (Jahre)	61 ± 8.66
Größe (cm)	179 ± 5.9
Gewicht (kg)	99.7 ± 11.51
BMI	31.14 ± 3.53

Tabelle 2-2: Alter, BMI und Dauermedikation der Probanden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

Teilnehmer	Alter (Jahre)	BMI	Dauermedikation
1.	64	28.3	Metformin
2.	70	28.5	Metformin, Acetylsalicylsäure (ASS)
3.	71	32.7	Metformin, Amlodipin, Bisoprolol, ASS, Simvastatin, Lansoprazol
4.	50	35.4	Metformin, Metoprolol, Simvastatin
5.	66	28.8	Metformin, Glibenclamid, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid + Ramipril
6.	47	29.6	Candesartan
7.	58	39.4	Metformin, ASS, Candesartan
8.	65	33.5	Metformin, Ramipril
9.	62	30.2	Metformin, ASS, Verapamil
10.	77	31.3	Metformin, Valsartan, ASS, Fluvastatin
11.	59	33.9	Lansoprazol bei Bedarf
12.	60	29.3	Enalapril
13.	55	25.4	Metformin, Nateglinid, Simvastatin
14.	50	29.9	Metformin, Glibenclamid, Bezafibrat

2.3 Untersuchungseinheiten

Die Untersuchungen, bestehend aus einer Basal- und Belastungsuntersuchung, wurden jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Institut für Kreislauforschung und Sportmedizin an der Sporthochschule Köln durchgeführt.

Die Basaluntersuchung am ersten Tag diente der Nüchternblutabnahme sowie der Bestimmung morphometrischer Daten. Bei der Belastungsuntersuchung am zweiten Tag erfolgten neben einer ärztlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung ein Ruhe- sowie ein Belastungselektrokardiogramm (EKG/BEKG), eine Echokardiographie, eine Endothelmessung und erneute Blutentnahmen.

In dieser Arbeit standen neben den morphometrischen Parametern und den Daten aus der Belastungsergometrie die Blutuntersuchung auf metabolische und immunologische Parameter sowie Adipozytokine im Fokus. Das Ruhe-EKG, die Echokardiographie und die Endothelmessung wurden nicht berücksichtigt.

2.3.1 Erhebung der morphometrischen Parameter

2.3.1.1 Alter, Größe und Gewicht

Das Alter wurde am Tag der Erstuntersuchung anhand des Geburtstages festgelegt. Die Körpergröße wurde an einer senkrechten Wand ohne Schuhe in aufrechter Position mit einem geeichten Messband Typ Seka 225 (Vogel und Halke, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Das Körpergewicht wurde ohne Schuhe und leicht bekleidet gemäß den standardisierten Messvorgaben der IDIS (Laaser und Wolters 1989) auf einer Standwaage Typ Seka 761 (Vogel und Halke, Hamburg, Deutschland) erfasst.

2.3.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Aus den Daten des Körpergewichts und der Körpergröße konnte anhand der folgenden Formel der BMI errechnet werden.

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße zum Quadrat (m}^2\text{)}$$

Nach den Richtlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (Hauner, Buchholz et al. 2007) erfolgte folgende Einteilung:

BMI \geq 25 kg/m² Übergewicht

BMI \geq 30 kg/m² Adipositas

2.3.2 Fahrradergometrie

Um die körperliche Leistungsfähigkeit im Verlauf der Studie zu evaluieren und diese in Zusammenhang mit morphometrischen, metabolischen und immunologischen Parametern beurteilen zu können, wurde bei der Eingangs- (U1) und Abschlussuntersuchung (U2) ein Belastungs-EKG auf einem Fahrradergometer (Ergoline Ergometrics 900, Ergoline, Bitz, Deutschland) durchgeführt. Auf diese Weise konnten auch gesundheitsgefährdende kardiale Veränderungen unter Belastung vor Trainingsbeginn ausgeschlossen werden. Die Blutdruckmessung erfolgte durch ein angeschlossenes halbautomatisches Blutdruckgerät nach dem Riva-Rocci Prinzip in den letzten zehn Sekunden jeder Belastungsstufe. Die Herzfrequenzmessung und Elektrokardiographie erfolgte

während der gesamten Untersuchung mittels Brustwandableitung nach Wilson und Extremitätenableitung nach Einthoven und Goldberger durch ein Sechskanal-EKG (Ergoscript EK3012, Ergoline, Bitz, Deutschland). Die Belastung erfolgte nach dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welches eine Ausgangsbelastung von 25 Watt vorsieht und im Abstand von 2 Minuten die Belastungsstufe um jeweils 25 Watt erhöht. Blutdruck, Herzfrequenz und EKG der letzten Sekunden einer jeweiligen Belastungsstufe wurden aufgezeichnet. Die Ergometrie erfolgte bis zur maximalen Ausbelastung, relevant für die Wertung war die jeweils letzte komplett durchgeführte Wattstufe. Die subjektive Belastung wurde von den Probanden anhand der Borg-Skala (Borg 1982) ermittelt.

Nach der maximalen Ausbelastung erfolgte eine Cool-Down-Phase mit einer zweiminütigen Belastung bei 25 Watt, danach solange 0 Watt, bis sich die Vitalparameter normalisiert hatten und der Testleiter die Untersuchung beenden konnte. Während dieser Erholungsphase wurden weiterhin im Zweiminuten-Takt Blutdruck ermittelt sowie Herzfrequenz und EKG abgeleitet.

Zusätzlich wurde den Probanden vor der Belastung, am Ende jeder durchgeführten Wattstufe, beim Abbruch und fünf und zehn Minuten nach Testabbruch 20 µl arterialisiertes Kapillarblut aus dem Ohr zur Laktatbestimmung entnommen.

Die Durchführung der Fahrradergometrie und die allgemeinen Abbruchkriterien richteten sich nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Trappe und Löllgen 2000). Eine medizinische Notfallausrüstung stand jederzeit zur Verfügung.

Anhand der gewonnenen leistungsphysiologischen Parameter wurde für jeden Probanden ein Trainingsplan entsprechend seiner individuellen Belastbarkeit für die Interventionsphase entworfen.

2.3.3 Venöse Blutabnahme

Den Probanden wurden bei der Eingangs- (U1) und Abschlussuntersuchung (U2) jeweils drei Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Vakuetten mittels einer Butterfly Nadel aus einer Armvene entnommen. Die erste Blutentnahme erfolgte im nüchternen Zustand, die restlichen beiden Blutproben wurden unmittelbar nach dem Belastungs-EKG abgenommen.

Tabelle 2-3: Materialliste venöse Blutabnahme.

Produkt	Hersteller
Blood Collection Set	Becton Dickinson Vacutainer Systems Europe, Heidelberg, Deutschland
EDTA-Vakuette	Becton Dickinson Vacutainer Systems Europe, Heidelberg, Deutschland

2.3.4 Blutanalyse

2.3.4.1 Blutzucker

Die Glukosebestimmung in der nüchtern entnommenen venösen Blutprobe erfolgte mittels des ABX Pentra Glucose HK CP Reagenzsystems mittels Kolorimetrie. Die Messung erfolgte mit dem Zentrifugalanalysator Cobas Mira Plus. Werte bis 100 mg/dl sind normal, ab 100 – 125 mg/dl spricht man von einer erhöhten Nüchternglukose (IFG) (American Diabetes Association 2004).

Tabelle 2-4: Materialliste Blutzuckeranalyse.

Gerät	Hersteller
Cobas Mira Plus	Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz
ABX Pentra Glucose HK CP	ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich

2.3.4.2 Insulin

Die Analyse der Insulinkonzentration erfolgte mittels des Elektrochemilumineszenz Immunoassays Elecsys 2010 und Modular Analytics E170. Bei dieser Messmethode kommt es durch zwei monoklonale Anti-Insulin-Antikörper zur Sandwichkomplex-Bildung. Die quantitative Komplexmenge wird mittels eines magnetischen Feldes an der Messzelle ermittelt. Die genauen Insulinkonzentrationen werden anschließend anhand einer Kalibrationskurve bestimmt und in $\mu\text{U/ml}$ und pmol/l umgerechnet (Umrechnungsfaktoren: $\mu\text{U/ml} \times 6.945 = \text{pmol/l}$ bzw. $\text{pmol/l} \times 0.144 = \mu\text{U/ml}$). Normale Nüchterninsulinwerte liegen bei 2.6 - 24.9 $\mu\text{U/ml}$ bzw. 17.8 – 173 pmol/l (Roche Diagnostics 2011).

Tabelle 2-5: Materialliste Insulinanalyse.

Gerät	Hersteller
Elecsys 2010	Roche, Mannheim, Deutschland
Modular Analytics E170	Roche, Mannheim, Deutschland

2.3.4.3 Proinsulin

Zur quantitativen Bestimmung des Proinsulinspiegels aus dem Serum wurde ein Radioimmunoassay (RIA) genutzt. Bei dieser Methode wird die Probe mit einer bekannten Menge radioaktiven Antigens und Anti-Proinsulin-Antikörpern versetzt. Es kommt zur Komplexbildung der Antikörper zum einen mit Proinsulin und zum anderen mit dem radioaktiven Antigen. Nach vier Tagen wird die Strahlungsaktivität der Antikörperkomplexe gemessen und daraus die Proinsulinkonzentration berechnet. Der Normwert liegt bei 7.9 ± 1.5 pmol/l (Linco Research 2005).

Tabelle 2-6: Materialliste Proinsulinanalyse.

Material	Hersteller
Human Proinsulin RIA Kit Cat. # HPI-15K	Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA

2.3.4.4 HOMA-IR

Der homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)-Index ist ein Parameter zur Beurteilung der Insulinsensitivität. Er berechnet sich aus folgender Formel:

$$[\text{Nüchtern glukose (mmol/l)} \times \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml})] / 22.5$$

Bei einem Homa-IR < 2.0 besteht keine Insulinresistenz. In dem Bereich von 2.0 – 2.4 ist eine Insulinresistenz möglich und ab einem HOMA-IR von > 2.5 ist eine Insulinresistenz wahrscheinlich (Uniklinik Köln 2012).

< 2	keine Insulinresistenz
2.0 – 2.4	Insulinresistenz möglich
> 2.5	Insulinresistenz wahrscheinlich

2.3.4.5 Cholesterin

Die Analyse des Cholesterin erfolgte mittels des Reagenzsystems ABX Pentra Cholesterol CP (ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich). Bei dieser Methode wird durch einen enzymatisch, photometrischen Test das Cholesterin quantitativ bestimmt. Die Messung erfolgte mittels des Zentrifugalanalysators Cobas Mira Plus (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz).

Der Normalbereich liegt bei < 200 mg/dl, bei zusätzlichen Risikofaktoren sollte der Cholesterinwert unter 180 mg/dl liegen (Uniklinik Köln 2010a).

Tabelle 2-7: Materialliste Cholesterinanalyse.

Material	Hersteller
Cobas Mira Plus	Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz
ABX Pentra Cholesterol CP	ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich

2.3.4.6 Triglyzeride

Die quantitative Triglyzeridanalyse erfolgte mittels des Reagenzsystems ABX Pentra Triglycerides CP (ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich), die Messung mittels des Zentrifugalanalysators Cobas Mira Plus (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz). Der Normbereich liegt bei < 200 mg/dl (Uniklinik Köln 2010b).

Tabelle 2-8: Materialliste Triglyzeridanalyse.

Material	Hersteller
Cobas Mira Plus	Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz
ABX Pentra Triglycerides CP	ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich

2.3.4.7 HDL-Cholesterin

Die quantitative Analyse des High-density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterins erfolgte mit dem Reagenzsystem ABX Pentra HDL DIRECT CP (ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich). Bei dieser Methode wird der HDL-Gehalt durch eine „Accelerator selective detergent“-Methode ermittelt und mit dem Zentrifugalanalysator Cobas Mira Plus (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) gemessen.

Bei Männern sollte der HDL Wert zwischen 35 und 55 mg/dl liegen, bei Frauen zwischen 45 und 65 mg/dl (Uniklinik Köln 2010c).

Tabelle 2-9: Materialliste HDL-Cholesterinanalyse.

Material	Hersteller
ABX Pentra HDL DIRECT CP	ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich

2.3.4.8 LDL-Cholesterin

Die LDL Bestimmung erfolgt durch Berechnung mit der Friedewald-Formel:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5}$$

Es ist zu beachten, dass der Triglyzeridwert nicht mehr als 400 mg/dl betragen und dass keine Chylomikronämie vorliegen darf, da sonst die Aussagekraft der Formel beeinträchtigt ist (Friedewald, Levy et al. 1972).

Bei keinem oder einem Risikofaktor sollte der LDL-Wert unter 160 mg/dl liegen, bei zwei oder mehr Risikofaktoren unter 130 mg/dl, und wenn zusätzlich noch ein Diabetes besteht, sollte der Wert maximal 100 mg/dl betragen (Uniklinik Köln 2010d).

2.3.4.9 Leptin

Zur Bestimmung der Adipozytokin-Konzentrationen wurde jeweils ein Radioimmunoassay verwendet. Bei dieser Methode wird eine festgelegte Menge radioaktiv markierten Antigens als Indikator, in diesem Falle Adipozytokine, mit einem Antiserum, das eine limitierte Menge von Antikörpern enthält, inkubiert. Somit ist bekannt, welcher Prozentanteil der Antigene durch die Antikörper des Antiserums gebunden wird (bsp. standardisierte Lösung mit 50%-er Antigenbindung). Wird nun unmarkiertes Antigen in Form des Probandenserums hinzugefügt, kommt es zu einer Wettbewerbssituation zwischen markierten und nicht markierten Antigenen um die gleichbleibenden Bindungsstellen der Antikörper. Je größer die Konzentration der unmarkierten Antigene, desto weniger markierte Antigene können gebunden werden. Nach einer empirisch entwickelten Inkubationszeit werden die ungebundenen von den gebundenen markierten Antigenen getrennt und anschließend einer dieser Anteile oder beide ermittelt.

Anhand einer Standardkurve mittels ansteigender Konzentrationen von standardisiertem unmarkiertem Antigen kann die Konzentration des zu bestimmenden Antigens berechnet werden.

Zur Bestimmung der Leptinkonzentration wurde ein Human Leptin RIA Kit der Firma Linco Research verwendet. Die Blutproben wurden mit Assay Buffer, ¹²⁵I-Human Leptin und Human Leptin Antikörpern präpariert und anschließend 24 Stunden bei 4°C inkubiert. Danach wurde das Precipitating reagent hinzugegeben

und die Proben bei 2400 g und 4°C für 20 Minuten zentrifugiert, der Überstand dekantiert und die Proben für 1 Minute im Gamma Zähler gemessen.

Normbereich (BMI 18-25 = Normalgewicht): 3.8 ± 1.8 ng/ml (Linco Research 2001).

Tabelle 2-10: Materialliste Leptinanalyse.

Material	Hersteller
Human Leptin RIA Kit Cat. # HL-81K	Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA
Zentrifuge-Rotixa 1200	Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland

2.3.4.10 Adiponektin

Zur Bestimmung der Adiponektin-Konzentration wurde ein Human Adiponektin RIA Kit der Firma Linco Research verwendet. Die Blutproben wurden mit Assay Buffer, ^{125}I -Adiponektin und Adiponektin-Antikörpern präpariert und anschließend 24 Stunden bei 20°C inkubiert. Danach wurde der Rabbit Carrier und Precipitating reagent hinzugegeben und die Proben bei 2400 g und 4°C für 20 Minuten zentrifugiert, der Überstand dekantiert und die Proben für 1 Minute im Gamma Zähler gemessen.

Normwerte: 7-12 mg/l (Schöndorf, Maiworm et al. 2005).

Tabelle 2-11: Materialliste Adiponektinanalyse.

Material	Hersteller
Human Adiponectin RIA Kit Cat. # HADP-61K	Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA

2.3.4.11 Resistin

Zur Bestimmung der Resistinkonzentration wird das Resistin RIA Kit der Firma Phoenix Pharmaceuticals mit ^{125}I -markiertem Peptid als Indikator genutzt. Nach Präparation der Blutproben mit Rabbit anti-peptide serum erfolgte eine Inkubation für 24 Stunden bei 4°C. Anschließend wurde das ^{125}I -markierte Peptid hinzugegeben und die Proben erneut für 24 Stunden bei 4°C inkubiert. Nun erfolgte die Zugabe von Goat Anti-Rabbit IgG Serum und Normal Rabbit Serum. Nach Inkubation für 90 Minuten bei Raumtemperatur wurde RIA Buffer hinzugegeben, die Proben gemischt und bei 1700 g für 20 Minuten zentrifugiert,

anschließend der Überstand abpipettiert und die Proben mit dem Gamma-Zähler gemessen (Phoenix Pharmaceuticals 2006a).

Von Phoenix Pharmaceuticals wurde kein Normbereich angegeben, eine von der Firma durchgeführte Messung mit gesunden Personen ergab jedoch einen Referenzwert von 441.55 pg/ml (n = 5) (Phoenix Pharmaceuticals 2006b).

Tabelle 2-12: Materialliste Resistinanalyse.

Material	Hersteller	Katalognummer
Resistin RIA Kit	Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA	RK-028-39

Die Adipozytokine Leptin, Adiponektin und Resistin werden in dieser Arbeit im Zusammenhang mit den Zellen des Immunsystems ausgewertet. Eine genauere Analyse in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit, anthropometrische Parameter und Adipozytokinspiegel ist in der Dissertation von Daniel Schulz zu finden (Vergleich eines 3-monatigen Kraft- und Ausdauertrainings auf körperliche Leistungsfähigkeit, anthropometrische Parameter und Adipozytokinspiegel bei nicht insulinpflichtigen, inaktiven Typ-2-Diabetikern (Schulz 2011)).

2.4 Durchflusszytometrie

Bei Durchflusszytometern, auch FACS (Fluorescence-activated-cell-sorter) genannt, geht es um Zellen und Fluoreszenzen. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Trennung mikroskopisch kleiner Partikel anhand von Größe, intrazellulärer Beschaffenheit und Oberflächeneigenschaften. In der Regel werden dabei Zellen und Beads gemessen. Das Anwendungsspektrum reicht von Lymphozytentypisierungen bis hin zu Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und Zellzyklusanalysen.

Zur Typisierung der Lymphozyten werden die Zellen in der Regel mit fluoreszenzgekoppelten Antikörpern markiert. Die Messung der so behandelten Zellen wird durch Laser ermöglicht, die die gekoppelten Fluoreszenzfarbstoffe anregen, welche dadurch Licht einer bestimmten Wellenlänge emittieren. Für jeden unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoff bekommt man somit ein spezifisches Signal.

Unabhängig von der Fluoreszenz lässt sich eine Aussage über die Größe und Granularität der Zelle treffen. Dafür wird die Streuung der Strahlen genutzt, die die Zelle beim passieren des Lasers erzeugt. Die Streuung der Lichtstrahlen in Verlängerung der Richtung des Laserstrahls wird zur Bestimmung der Zellgröße genutzt (Vorwärtsstreulicht oder Forwardscatter – FSC). Das an Strukturen innerhalb der Zelle in einem 90°-Winkel reflektierte Licht wird als Seitwärtsstreulicht oder Sidescatter (SSC) bezeichnet und stellt die Zellgranularität dar (Abbildung 2) (Rahman, Lane et al. 2006).

Prinzip der Durchflusszytometrie

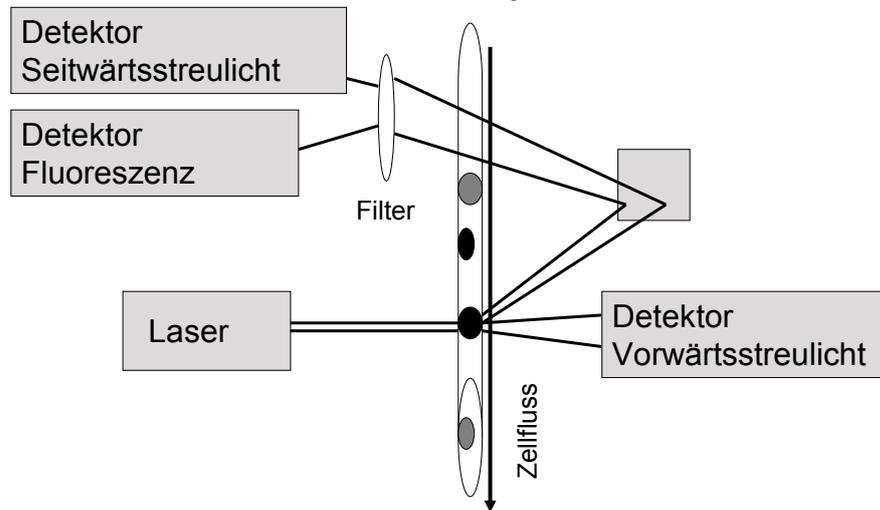


Abbildung 2: Prinzip der Durchflusszytometrie.

2.4.1 Materialien

► Antikörper für den Immunstatus

Tabelle 2-13: Herstellerangaben der Antikörper für den Immunstatus.

Antikörper	Konjugat	Hersteller	Katalognummer
CD45	APC-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	348815
CD3	PE-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	341111
CD4	APC	Becton Dickinson, Heidelberg, D	345771
CD8	PE	Becton Dickinson, Heidelberg, D	345773
CD16	PE	Becton Dickinson, Heidelberg, D	332779
CD19	APC	Becton Dickinson, Heidelberg, D	345791

► **Antikörper für die Gedächtniszellen**

Tabelle 2-14: Herstellerangaben der Antikörper für die Gedächtniszellen.

Antikörper	Konjugat	Hersteller	Katalognummer
CD45	APC-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	348815
CD45RO	PE-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	
CD45RA	PE	Becton Dickinson, Heidelberg, D	
CD4	APC	Becton Dickinson, Heidelberg, D	

► **Antikörper für die regulativen T-Zellen:**

Tabelle 2-15: Herstellerangaben der Antikörper für die regulativen T-Zellen.

Antikörper	Konjugat	Hersteller	Katalognummer
CD3	PE-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	348815
CD4	APC-Cy7	Becton Dickinson, Heidelberg, D	341111
CD25	APC	Becton Dickinson, Heidelberg, D	345771
CD127	PE	Becton Dickinson, Heidelberg, D	345773

► **Weiteres Material**

Tabelle 2-16: Herstellerangaben zu den Materialien CellWash, Assay Plate, Röhren und Cal-Lyse.

Produkt	Hersteller	Katalognummer
CellWash	Becton Dickinson, Heidelberg, D	349524
AssayPlate, 96 Well, U-Bottom	Becton Dickinson, Heidelberg, D	353910
Röhren Tubes, 4 ml	Sarstedt, Deutschland	55.478
Cal-Lyse	CALTAG Laboratories, Burlingame, CA, USA	GAS-010S-100

► Geräteparameter

Tabelle 2-17: Herstellerangaben der Zentrifuge.

Gerät	Hersteller
Zentrifuge-Rotixa 1200	Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland

Tabelle 2-18: Herstellerangaben der Geräteparameter.

Gerät	FACSArray (Becton Dickinson)
Laser	Grünlichtlaser: 532 nm (10 mW) Rotlichtlaser: 635 nm (10 mW)
Maximum Acquisition Rate	15000 events per second/ real time data
Six parameter detection	2 scatter, 4 Farben
FSC/SSC sensitivity	Identifikation von 2.5 µm bis 50 µm Beads möglich
Filter (Grünlichtlaser)	Yellow: 585/42 nm (PE) FarRed: 685 LP (PE-Cy7)
Filter (Rotlichtlaser)	Red: 661/16 nm (APC) NIR: 780/60 nm (APC-Cy7)

2.4.2 Methodik

2.4.2.1 Probenaufarbeitung

Von jedem Probanden wurden drei Blutproben à 100 µl in einem 4 ml Sarstedt-Röhrchen präpariert. Zur Bestimmung des Immunstatus, der Gedächtniszellen und der regulativen T-Zellen wurden die Proben mit den dafür nötigen Antikörpern versetzt (Tabelle 2-13, Tabelle 2-14, Tabelle 2-15) und nach vorsichtigem Vortexen für 25 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Anschließend wurden jeweils 100 µl CAL-Lyse zur Lyse der Erythrozyten hinzugegeben, die Proben erneut auf dem Vortex gemischt und für 10 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Nach Zugabe von einem Milliliter destilliertem Wasser (Millipore Qualität) und erneuter Mischung auf dem Vortex erfolgte eine Zentrifugation bei 300 g für fünf Minuten. Der Überstand mit den hämolysierten Erythrozyten wurde mit der Pipette entfernt, drei Milliliter CellWash zugeführt und erneut bei 200 g fünf Minuten zentrifugiert.

Nach einer weiteren Entfernung des Überstands wurde das Zellpellet für den Immunstatus in einem Milliliter, für die Gedächtniszellen und regulativen T-Zellen in 500 µl CellWash gelöst. Die so gelösten Zellen wurden in 250 µl Aliquoten in die Wells der Assay-Plate gefüllt und gemessen.

2.4.2.2 Messparameter

Zur Quantifizierung des Immunsystems der Studienteilnehmer wurden den Probanden vor der zwölfwöchigen Interventionsphase (U1) und zur Abschlussuntersuchung (U2) Blut für die Durchflusszytometrie entnommen.

Für den Immunstatus wurde zunächst der Anteil der Granulozyten, Monozyten und Leukozyten bestimmt. Als nächstes erfolgte die Unterteilung der Lymphozyten in weitere Subpopulationen, zum einen in die CD3⁺-Lymphozyten mit B-Lymphozyten (CD19⁺) und NK-Zellen (CD16⁺) und zum anderen in CD3⁺ T-Lymphozyten. Unter diesen wurde erneut zwischen T4- und T8-Lymphozyten unterschieden, sowie die T4/T8-Ratio ermittelt. Schließlich erfolgte unter den T4-Lymphozyten die Bestimmung von T4-Gedächtniszellen (CD45RA⁻RO⁺), naiven T4-Zellen (CD45RA⁺RO⁻) und regulativen T-Zellen (CD25⁺⁺CD127^{low}).

Die einzelnen Messmethoden wurden vor der Messung auf dem Gerät erstellt und als festes Template abgespeichert. Die Kompensation der Fluoreszenzfarbstoffe erfolgte automatisch, von der Software vorgegeben, nach Messung von einfach markierten Zellen. Dafür wurden einzeln markierte Ansätze für jeden Farbstoff sowie ein nicht markierter Ansatz nach dem unter Probenaufarbeitung beschriebenen Schema vorbereitet.

2.4.2.2.1 Immunstatus

► Loader Settings

Tabelle 2-19: Programmeinstellungen zur Untersuchung des Immunstatus.

Sample Flow Rate (µl/sec)	1.0
Sample Volume (µl)	50
Mixing Volume (µl)	50
Mixing Speed (µl/sec)	200
Number of Mixes	3
Wash Volume	800
Events to Acquire	30,000

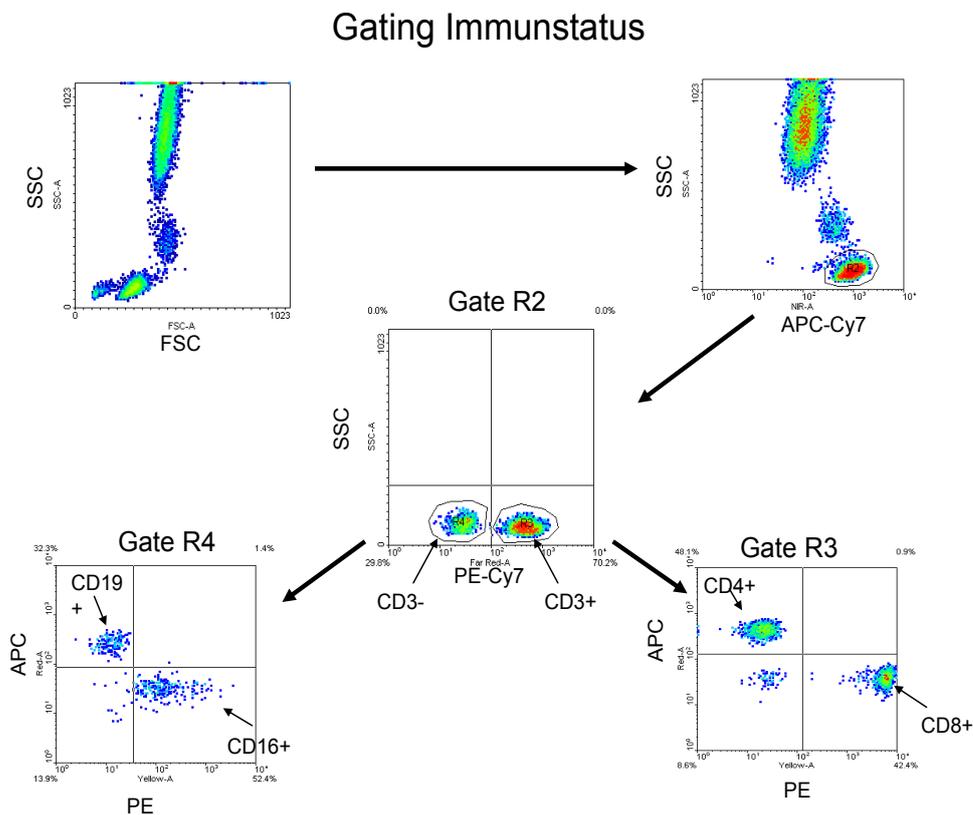


Abbildung 3: Gating Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI).

2.4.2.2.2 Gedächtniszellen

► Loader Settings

Tabelle 2-20: Programmeinstellungen zur Untersuchung der Gedächtniszellen.

Sample Flow Rate (µl/sec)	2.0
Sample Volume (µl)	100
Mixing Volume (µl)	50
Mixing Speed (µl/sec)	200
Number of Mixes	3
Wash Volume	800
Events to Acquire	100,000

Gating Gedächtniszellen

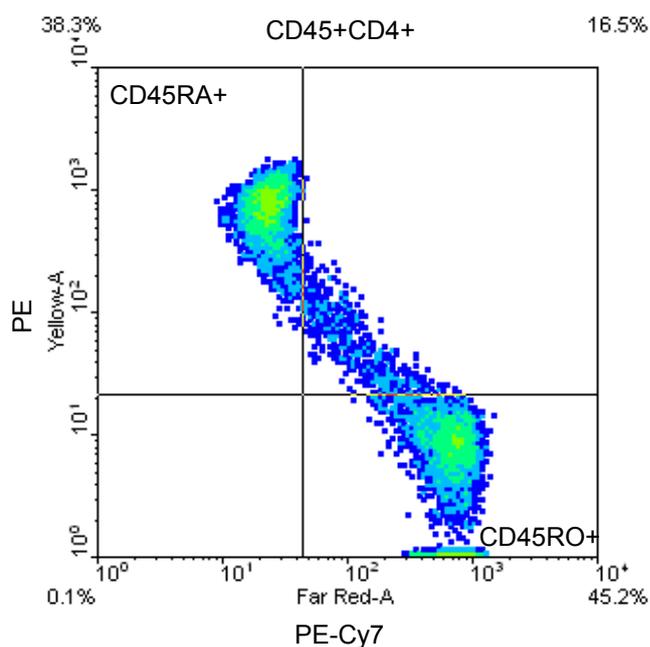


Abbildung 4: Gating Gedächtniszellen ($CD45^+CD4^+CD45RO^+CD45RA^-$), das Gating der $CD4^+$ Zellen erfolgt wie beim Schema des Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI)

2.4.2.2.3 Regulative T-Zellen

► Loader Settings

Tabelle 2-21: Programmeinstellungen zur Untersuchung der regulativen T-Zellen.

Sample Flow Rate ($\mu\text{l}/\text{sec}$)	1.0
Sample Volume (μl)	100
Mixing Volume (μl)	50
Mixing Speed ($\mu\text{l}/\text{sec}$)	200
Number of Mixes	3
Wash Volume	800
Events to Acquire	100,000

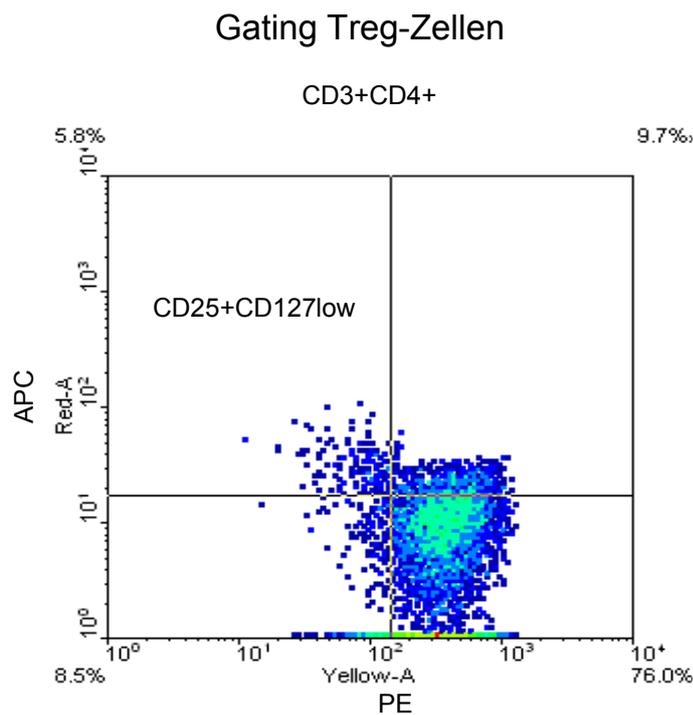


Abbildung 5: Gating der regulativen T-Zellen ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{low}}$), das Gating der CD3^+ und CD4^+ Zellen erfolgt wie beim Gating des Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI)

2.4.2.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit der Software des FACSArrays.

2.5 Trainingseinheiten

Das zwölfwöchige Interventionsprogramm erfolgte in Form eines sporttherapeutisch erarbeiteten Ausdauertrainings. Dazu wurden die Probanden zweimal in der Woche von Diplomsportwissenschaftlern an der Deutschen Sporthochschule Köln trainiert. Das Training erfolgte auf Fahrradergometern und die Trainingsintensität wurde für jeden Probanden individuell anhand des bei der Untersuchungseinheit U1 durchgeführten Belastungs-EKGs ermittelt. Um einen aeroben Trainingsbereich zu gewährleisten, wurde die Belastungsintensität bei der 2 mmol/l Laktatschwelle festgelegt. Die Trainingsüberwachung erfolgte durch das kontinuierliche Monitoring von Herzfrequenz und EKG-Ableitungen, des Weiteren erfolgten Blutdruckmessungen zu Beginn und zum Ende des Trainings und das subjektive Belastungsempfinden der Probanden wurde anhand der Borg-Skala ermittelt.

Eine Trainingseinheit setzte sich aus vier Abschnitten zusammen: zwei Aufwärmphasen, eine Trainingsphase und eine Erholungsphase (siehe Tabelle 2-22).

Tabelle 2-22: Aufbau einer Trainingseinheit.

Phase	Dauer	Intensität/ Charakteristik
Ausdauerphase I	2 Minuten	Belastung < 50% der empfohlenen Trainingsbelastung
Ausdauerphase II	5 Minuten	Progrediente Steigerung bis zur festgelegten Trainingsbelastung
Trainingsphase	15 - 40 Minuten	Zu Beginn 15 Minuten bei individuell festgelegter Trainingsbelastung, im Verlauf der dreimonatigen Interventionsphase progressive Steigerung auf 40 Minuten Dauer Subjektiv sollten dabei entsprechend der Borg-Skala RPE-Werte zwischen 11 und 14 erreicht werden
Erholungsphase	Bis zur Normalisierung der Vitalparameter	0 Watt Intensität, Dokumentation der Trainingsparameter im Protokoll durch den Sportwissenschaftler

Ziel des Interventionsprogramms war es, zum einen die Ausdauerleistung der Teilnehmer zu verbessern, zum anderen ihnen auch eine Anleitung zu einem sportlich aktiveren Lebensstil zu geben. Daher wurde zusätzlich ein Heimtrainingsprogramm für die Probanden entworfen. In dieser Trainingseinheit sollten die Probanden selbstständig 45 Minuten lang unter Pulskontrolle im aeroben Bereich trainieren. Als Sportart konnte jegliche Art von Ausdauerbelastung gewählt werden. Unterstützend wurden den Probanden im Verlauf der Interventionsphase die Grundtechniken des Walkens und des Nordic Walkings übermittelt. Zur Kontrolle des Heimtrainings mussten die Probanden die Einheit in einem Trainingsprotokoll kurz beschreiben und Dauer sowie Intensität anhand der Borg-Skala und Herzfrequenz dokumentieren.

Während der gesamten Interventionsphase mussten die Probanden keine Ernährungsvorschriften befolgen, jedoch wurden sie dazu aufgefordert, keine weiteren sportlichen Aktivitäten während des Studienzeitraumes zu beginnen, damit zusätzliche Trainingseinflüsse ausgeschlossen werden konnten.

2.6 Statistik

Zur Datenverarbeitung, statistischen Auswertung und graphischen Darstellung wurde Microsoft Office Excel 2007 12.0 genutzt.

Die Bearbeitung erfolgte sowohl mit Hilfe der deskriptiven als auch mit der induktiven Statistik.

► Deskriptive Statistik

- Mittelwert oder arithmetisches Mittel

Der Mittelwert gehört zu den Lagemaßen der Statistik. Er beschreibt den durchschnittlichen Wert einer erfassten Datenreihe und kann daher als repräsentativ angesehen werden.

- Standardabweichung

Die Standardabweichung beschreibt die durchschnittliche Abweichung der gesammelten Datenreihe von dem Mittelwert. Sie gehört zu den Streuungsmaßen der deskriptiven Statistik.

▶ Induktive Statistik

▪ T-Test

Für die Untersuchung der Ergebnisse aus den verschiedenen Untersuchungseinheiten wurde der gepaarte T-Test mit einem festgelegtem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische, Glukosestoffwechsel- und Fettstoffwechsel-Parameter

Um die Veränderungen des Immunsystems im Verlauf der Interventionsphase im Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechsellage beurteilen zu können, wurden verschiedene Parameter bestimmt, durch die eine Aussage über Körperkonstitution sowie Glukose- und Fettstoffwechsel möglich ist.

Neben Gewicht und BMI wurden daher zusätzlich Blutzucker, Insulin, Proinsulin, HOMA-IR-Index, Blutfettwerte und Fettgewebshormone jeweils zu Beginn (U1) und am Ende der Interventionsphase (U2) bestimmt. In Tabelle 3-1 werden die Parameter der Anthropometrik, der Leistung und des Glukose- und Fettstoffwechsels dargestellt.

Sowohl Gewicht als auch BMI konnten im Laufe der Studie signifikant gesenkt werden ($p: 0.04$, $p: 0.04$).

Bei den Parametern des Glukosestoffwechsels wurde der Nüchternblutzucker nicht beeinflusst ($p: 0.2$), das Insulin zeigte jedoch im Verlauf des Ausdauertrainings eine abfallende Tendenz, diese Veränderung erreichte jedoch keine Signifikanz ($p: 0.07$). Auch Proinsulin konnte durch das Training gesenkt werden, der Abfall verpasste jedoch knapp das Signifikanzniveau ($p: 0.051$). Zur weiteren Einschätzung des Glukosestoffwechsels wurde der HOMA-IR-Index berechnet. Entsprechend den Verläufen der Glukose- und Insulinwerte fiel auch der HOMA-Wert im Laufe der Untersuchung tendenziell ab ($p: 0.1$).

Zur Beurteilung des Fettstoffwechsels wurde bei den Probanden ein Blutfettprofil mit Cholesterin, Triglyzeriden, HDL- und LDL-Cholesterin erstellt. Hier zeigte sich bei allen Einzelwerten ebenfalls eine abfallende Tendenz.

Die durchschnittlichen Cholesterin- und LDL-Werte konnten im Laufe der Intervention signifikant reduziert werden ($p: 0.0003$, $p: 0.006$). Der Abfall der Triglyzeridwerte verfehlte dagegen knapp das Signifikanzniveau ($p: 0.051$). Das HDL-Cholesterin wurde nicht beeinflusst ($p: 0.2$).

Tabelle 3-1: Anthropometrische Daten und Parameter der Leistung, des Glukose- und Fettstoffwechsels vor (U1) und nach (U2) einer zwölfwöchigen Interventionsphase. In allen Bereichen zeigt sich im Verlauf des Trainings eine abfallende Tendenz. (# kein Wert vorhanden, * $p < 0.05$, ¹ (Hauner, Buchholz et al. 2007), ² (American Diabetes Association 2013), ⁵ (Roche Diagnostics 2011), ⁴ (Linco Research 2005), ⁵ (Uniklinik Köln 2012), ⁶ ohne Risikofaktoren, ansonsten 200 mg/dl, ⁷ (Uniklinik Köln 2010a), ⁸ (Uniklinik Köln 2010b), ⁹ (Uniklinik Köln 2010c), ¹⁰ > 1 Risikofaktor und Diabetes mellitus, ¹¹ (Uniklinik Köln 2010d))

Parameter	U1	U2	Referenzwerte
Anthropometrische Parameter			
Größe (cm)	179 ± 5.9		#
Gewicht (kg)	99.7 ± 11.9	98.8 ± 11.6*	#
BMI (kg/m ²)	31.1 ± 3.7	30.9 ± 3.6*	< 25 ¹
Glukosestoffwechselfparameter			
Nüchternglukose (mg/dl)	155 ± 34	145 ± 17	< 100 ²
Insulin (pmol/l)	168 ± 172	117 ± 66	17.8 – 173 ³
Proinsulin (pmol/l)	40 ± 25	32 ± 19	7.9 ± 1.5 ⁴
HOMA-Index	11 ± 15	6 ± 3	< 2.0 ⁵
Fettstoffwechselfparameter			
Cholesterin (mg/dl)	204 ± 36	184 ± 36*	180 ^{6,7}
Triglyzeride (mg/dl)	153 ± 86	122 ± 56	< 200 ⁸
HDL (mg/dl)	44 ± 7	43 ± 8	35 – 55 ⁹
LDL (mg/dl)	130 ± 29	117 ± 29*	< 100 ^{10,11}

3.2 Leistungsparameter

Um die körperliche Fitness der Probanden zu analysieren, wurden die Leistung als maximal erreichte Wattzahl und die maximale Herzfrequenz beim Belastungs-EKG ermittelt.

Weder die durchschnittliche Leistung, noch die mittlere Herzfrequenz der Probanden konnte durch die Intervention beeinflusst werden (p : 0.25, p : 0.29).

Tabelle 3-2: Maximale Leistung gemessen als höchste getretene Wattzahl in der Belastungselektrokardiographie und die maximale Herzfrequenz gemessen in Schläge/Minute zur Erst- (U1) und zur Abschlussuntersuchung (U2).

	U1	U2
Max. Leistung (Watt)	162 ± 32	171 ± 44
Max. Herzfrequenz (Schläge/Minute)	147 ± 23	144 ± 29

3.3 Adipozytokine

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Immunsystem, Insulinresistenz und Fettgewebshormonen festzustellen, wurden bei den Probanden die Resistin-, Leptin- und Adiponektinwerte bestimmt.

Tabelle 3-3: Die Adipozytokine Resistin, Leptin und Adiponektin vor (U1) und nach (U2) der zwölfwöchigen Interventionsphase. (# kein Wert angegeben, * $p < 0.05$, ¹ (Schulz 2011), ² (Linco Research 2001), ³ (Schöndorf, Maiworm et al. 2005))

Adipozytokine	U1	U2	Referenzwert
Resistin (pg/ml)	157.61 ± 24.88 ¹	142.14 ± 18.47 ^{1*}	#
Leptin (ng/ml)	9.41 ± 3.86 ¹	9.75 ± 4.8 ¹	3.8 ± 1.8 ²
Adiponektin (µg/ml)	5.75 ± 2.81 ¹	6.13 ± 2.45 ¹	7-12 ³

- **Resistin**

Der durchschnittliche Resistinwert konnte im Verlauf der Trainingsphase signifikant gesenkt werden ($p: 0.03$).

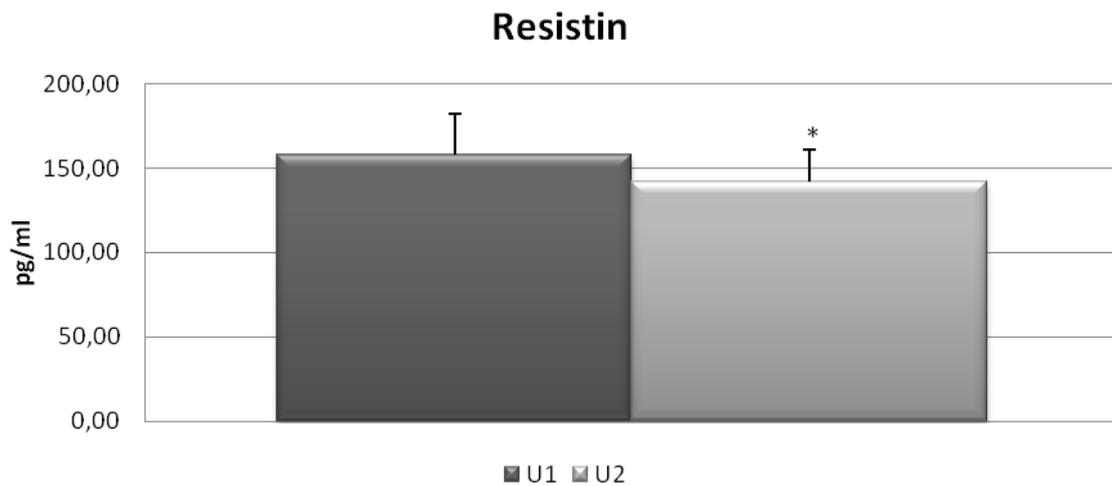


Abbildung 6: Resistinwerte im Verlauf der Trainingsintervention. (* $p < 0.05$)

- **Leptin**

Der durchschnittliche Leptinwert zeigte im Verlauf der Intervention keine Veränderung ($p: 0.3$).

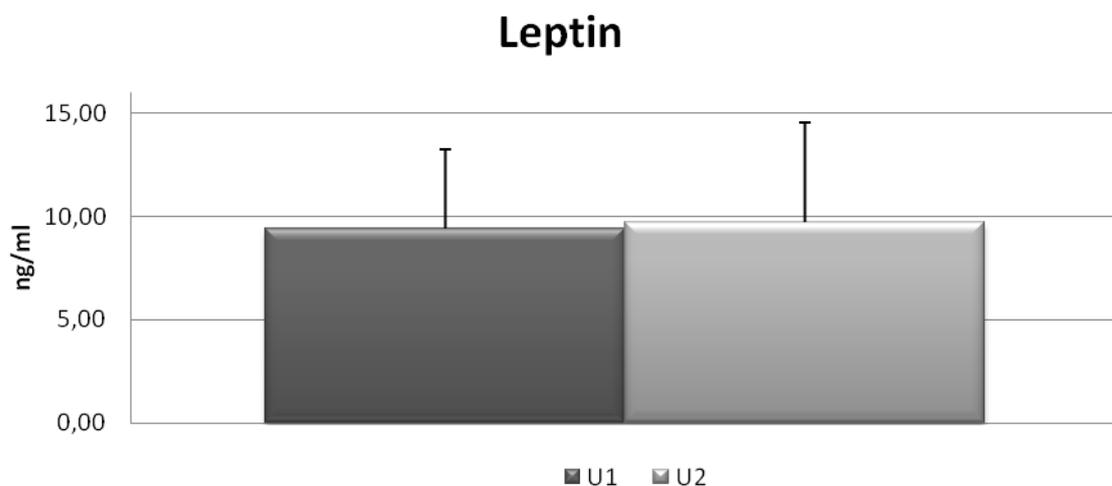


Abbildung 7: Leptinwerte im Verlauf der Trainingsintervention.

- **Adiponektin**

Auch der durchschnittliche Adiponektinwert konnte durch die Intervention nicht beeinflusst werden ($p: 0.3$).

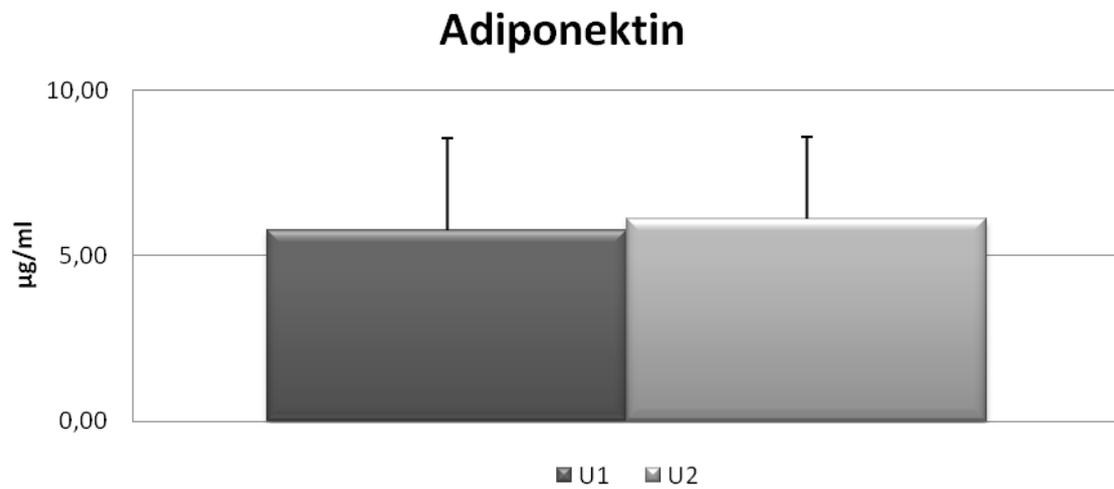


Abbildung 8: Adiponektinwerte im Laufe der Trainingsintervention.

3.4 Immunstatus

In Tabelle 3-4 die Ergebnisse der Untersuchung des Immunstatus zusammengefasst. Signifikante Veränderungen im Verlauf des Trainingsprogramms zeigten lediglich die Population der Granulozyten und der B-Lymphozyten.

Tabelle 3-4: Immunstatus der Probanden (n = 14) vor (U1) und nach (U2) dem zwölfwöchigen Interventionsprogramm. (# kein Wert angegeben, * p < 0.05, ¹(Uniklinik Köln 2010e), ²(Uniklinik Köln 2011))

Zellpopulation	U1 (%)	U2 (%)	Referenzwert (%)
Leukozyten			
Granulozyten	57.0 ± 5.5	59.5 ± 4.7*	55 – 81 ¹
Monozyten	7.7 ± 2.1	7.2 ± 2.8	2 – 14 ¹
Lymphozyten	35.3 ± 4.1	33.3 ± 3.8	25 – 40 ¹
CD3⁻-Lymphozytensubpopulation			
CD3 ⁻ -Lymphozyten	27.4 ± 7.2	27.0 ± 7.3	15 – 40 ²
B-Lymphozyten (CD3 ⁻ CD19 ⁺)	12.6 ± 4.7	11.5 ± 4.7*	7 – 23 ²
NK-Zellen (CD3 ⁻ CD16 ⁺)	14.8 ± 6.3	15.5 ± 7.2	10 – 19 ²
CD3⁺-Lymphozytensubpopulation			
CD3 ⁺ -Lymphozyten	70.3 ± 7.7	70.7 ± 7.7	60 – 85 ²
T4-Lymphozyten (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	46.9 ± 12.1	47.3 ± 12.3	29 – 59 ²
T8-Lymphozyten (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	20.9 ± 10.5	21.0 ± 11.2	19 – 48 ²
T4/T8 - Ratio	3.3 ± 2.7	3.4 ± 2.9	0.6 - 2.8 ²
CD4⁺Lymphozytensubpopulationen			
T4- Memory Lymphozyten (CD45RA ⁻ CD45RO ⁺)	51.8 ± 11.6	52.7 ± 10.9	#
T4-Naive Lymphozyten (CD45RA ⁺ CD45RO ⁻)	25.7 ± 11.8	25.2 ± 10.9	#
Treg-Lymphozyten (CD25 ⁺⁺ CD127 ^{low})	6.5 ± 1.6	6.1 ± 1.5	#

3.4.1 Leukozyten

- **Granulozyten**

Die Granulozyten zeigten von der ersten (U1) zur zweiten Untersuchungseinheit (U2) einen signifikanten Anstieg (p: 0.042).

- **Monozyten**

Die Monozyten zeigten keine trainingsbedingte Veränderung der Zellzahl (p: 0.18).

- **Lymphozyten**

Die Lymphozyten zeigten nach der Intervention einen tendenziellen Abfall, diese Entwicklung verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau (p: 0.054).

3.4.2 CD3⁻-Lymphozyten

- **CD3⁻-Lymphozyten gesamt**

Im Rahmen der Trainingsintervention wurde der Anteil der CD3⁻-Lymphozyten an den Lymphozyten nicht beeinflusst (p: 0.26).

- **B-Lymphozyten (CD3⁻CD19⁺)**

Der Anteil der B-Lymphozyten an den CD3⁻-Lymphozyten zeigte im Verlauf der Interventionsphase einen signifikanten Abfall (p: 0.0008).

- **Natürliche Killer-Zellen (CD3⁻CD16⁺)**

Der Anteil der NK-Zellen an den CD3⁻-Lymphozyten zeigte im Verlauf der Interventionsphase keine Veränderung (p: 0.19).

3.4.3 CD3⁺-Lymphozyten

- **CD3⁺-Lymphozyten gesamt**

Der Anteil der CD3⁺-Lymphozyten an den Lymphozyten wurde im Rahmen der Studie nicht beeinflusst (p: 0.27).

- **T4-Lymphozyten (CD3⁺CD4⁺)**

Der Anteil der T4-Lymphozyten an den CD3⁺ Lymphozyten konnte im Laufe des Trainingsprogramms nicht verändert werden (p: 0.31).

- **T8-Lymphozyten (CD3⁺CD8⁺)**

Auch bei den T8-Zellen der CD3⁺-Lymphozyten kam es im Verlauf der Interventionsphase zu keiner Veränderung (p: 0.41).

- **T4/T8-Ratio**

Ein wichtiger Marker zur Beurteilung des Immunsystems ist die T4/T8-Ratio. Den fehlenden Veränderungen der T4- und T8-Lymphozyten entsprechend, wurde auch die Ratio im Rahmen der Studie nicht beeinflusst (p: 0.2).

3.4.4 T4-Subpopulationen

- **T4-Gedächtniszellen (CD45RA⁻CD45RO⁺)**

Der Anteil der T4-Gedächtniszellen konnte im Verlauf der Intervention nicht verändert werden (p: 0.2).

- **Naive T4-Zellen (CD45RA⁺CD45RO⁻)**

Der Anteil der naiven T4-Zellen zeigte nach der Intervention ebenfalls keine Veränderung (p: 0.27).

- **Regulative T-Zellen (CD25⁺⁺CD127^{low})**

Die regulativen T4-Lymphozyten nahmen im Verlauf der Intervention tendenziell ab, diese Entwicklung war jedoch nicht signifikant (p: 0.09).

4 Diskussion

Die gängigste Ansicht bezüglich des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und dem Immunsystem wird durch die „umgekehrte J-Hypothese“ beschrieben. Diese besagt, dass regelmäßige körperliche Aktivität von moderater Intensität zu einer verbesserten Immunfunktion mit daraus resultierender verminderter Anfälligkeit für Krankheiten und Infektionen einhergeht. Dagegen führt eine zu intensive sportliche Betätigung laut dieser Theorie zu einer herabgesetzten Immunabwehr mit erhöhter Anfälligkeit für Krankheiten (siehe Abbildung 1) (Woods, Davis et al. 1999).

Im Rahmen eines Typ 2 Diabetes, der in unserer Studie untersucht wurde, werden Veränderungen verschiedener Zellzahlen des angeborenen und erworbenen Immunsystems beschrieben (Okano, Araki et al. 2008).

Zusätzlich kommt es auch durch die Entzündung des viszeralen Fettgewebes bei Adipositas und Diabetes zu Veränderungen von Adipozytokinen (Suganami, Nishida et al. 2005), welche immunmodulatorische Fähigkeiten aufweisen (Barnes und Miner 2009; Fantuzzi und Faggioni 2000; La Cava und Matarese 2004).

Ziel dieser Studie war es daher, zu untersuchen, ob Ausdauertraining von moderater Intensität bei nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern entsprechend dem Model der umgekehrten J-Hypothese einen Einfluss auf veränderte Zellzahlen des Immunsystems sowie auf veränderte Werte der Adipozytokine Resistin, Leptin und Adiponektin aufweist.

Nach der Intervention konnte eine signifikante Reduktion des Gewichtes, des BMIs, der Cholesterin- und LDL-Werte festgestellt werden. Auch die Triglyzerid-, Insulin- und Proinsulinwerte sowie der HOMA-Index zeigten eine abfallende Tendenz, verfehlten jedoch das gewählte Signifikanzniveau.

Somit konnten durch das durchgeführte Training die von uns angestrebten Verbesserungen bzw. zumindest eine Tendenz zur Verbesserung hinsichtlich Gewicht, BMI sowie Fett- und Glukosestoffwechselfparametern erzielt werden.

Die Hauptergebnisse unserer Studie bezüglich des Einflusses auf das Immunsystem waren ein Anstieg des prozentualen Granulozytenanteils und ein

Abfall des B-Lymphozytenanteils im Verlauf der zwölfwöchigen Trainingsphase. Des Weiteren kam es zu einem signifikanten Abfall des Adipozytokins Resistin.

4.1 Granulozyten

Im Verlauf der Intervention kam es zu einem signifikanten Anstieg des Granulozytenanteils ($p: 0.04$) im Vergleich zum Ausgangsstatus der Probanden, der Wert befand sich jedoch zu jeder Zeit im Normbereich.

Unal und Kollegen konnten hingegen in einer vergleichbaren Studie mit körperlich inaktiven Männern, die acht Wochen ein anaerobes oder aerobes Fahrradergometertraining absolvierten, keinen solchen Anstieg nachweisen (Unal, Erdem et al. 2005). Woods und Kollegen konnten ebenfalls nach einem sechsmonatigen moderaten aeroben Training bei nichtaktiven älteren Probanden keinen Effekt auf die Anzahl der Granulozyten-Subpopulationen sowie Leukozyten, Lymphozyten oder Monozyten feststellen (Woods, Ceddia et al. 1999). Diese Studien wurden jedoch mit gesunden Probanden und nicht von Diabetikern durchgeführt.

Zwischen Diabetes mellitus und Granulozyten besteht ein deutlicher Zusammenhang. Die Anzahl der Granulozyten ist positiv mit dem Schweregrad der Diabeteserkrankung assoziiert (Okano, Araki et al. 2008). Als Ursache für den Anstieg vor allem der neutrophilen Granulozyten wird eine Stimulation durch „advanced glycation end products“ (AGEs) diskutiert, die während hyperglykämischen Zuständen durch Brückenbildung von Zucker- und Aminogruppen entstehen (Jerums, Panagiotopoulos et al. 2003; Schmidt, Hori et al. 1995). Reaktive Sauerstoffspezies, die durch AGEs in Leukozyten produziert werden, führen zu DNA-Spaltungen und oxidativen DNA-Schäden und finden sich v.a. in polymorphkernigen Zellen wie Neutrophilen (Pitozzi, Giovannelli et al. 2003). Daher wird angenommen, dass ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten einen Kompensationsmechanismus für eine solche Dysfunktion darstellt (Okano, Araki et al. 2008). Diese Dysfunktion betrifft eine ganze Reihe von Geweben, wie z.B. vaskuläres Endothel und die Beta-Zellen des Pankreas, und führt zu einer Blockade der Insulinsekretion, -aktion und -produktion und damit sehr wahrscheinlich zu einem Progress eines Typ 2 Diabetes (Chen, Yan et al. 2004).

Durch sportliches Training scheint es möglich zu sein, einen positiven Einfluss auf erhöhte Granulozytenzahlen zu nehmen. Michishita und Kollegen untersuchten in ihrer Studie von 2010 übergewichtige Frauen, welche zwar keinen Diabetes, jedoch u.a. eine verminderte Glukosetoleranz und Hyperinsulinämie aufwiesen. Die Autoren konnten zeigen, dass eine sechswöchige Trainingseinheit von moderater Intensität zu einem Abfall der Granulozyten führte, wobei nur der Abfall der Neutrophilen, die mit 60% den Großteil der Granulozyten-Subpopulationen darstellen (Mackinnon 2000), signifikant war. Sie demonstrierten zusätzlich, dass Veränderungen des Neutrophilenanteils mit prozentualen Veränderungen der Insulinsensitivität und des BMIs assoziiert waren. Sie vermuten, dass die Trainingsintervention durch Verbesserung der Hyperinsulinämie und Gewichtsreduktion die Aktivität von Adipozytokinen und Chemokinen moduliert und somit einen Einfluss auf die Neutrophilen hat (Michishita, Shono et al. 2010). So konnte z.B. gezeigt werden, dass Resistin die chemotaktische Aktivität und die Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale der Neutrophilen hemmt (Cohen, Ilic et al. 2008). Da Resistin positiv mit der Fettmasse assoziiert ist (Zhang, Qin et al. 2003), würde eine Gewichtsreduktion folglich die Interferenz zwischen Resistin und neutrophilen Granulozyten vermindern. Dennoch halten es die Autoren für wahrscheinlich, dass multiple Mechanismen an der Regulation beteiligt sind (Michishita, Shono et al. 2010).

Der Granulozytenanteil unserer Probanden befand sich sowohl vor Beginn der Studie als auch danach jeweils im Normbereich. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein nicht-insulinpflichtiger Typ 2 Diabetes mellitus, d.h. die Probanden befanden sich alle im Anfangsstadium der Krankheit. Dies erklärt, dass die Erkrankung noch keinen wesentlichen Einfluss auf die Granulozytenzahl genommen hat und sich der durchschnittliche Wert sogar eher am unteren Rand des Normalbereiches befindet. Interessanterweise zeigten sich auch die Neutrophilenwerte in der Untersuchung von Michishita und Kollegen vor und nach der Trainingsperiode im Normbereich bzw. im unteren Teil des Normbereiches (Michishita, Shono et al. 2010; Uniklinik Köln 2010e). Sowohl die Probanden der zitierten als auch die der unseren Studie waren mittelalte, übergewichtige Personen mit verschiedenen kardialen und metabolischen Risikofaktoren, bei Michishita und Kollegen waren es Frauen, bei uns Männer. Ansonsten ist es schwierig diese beiden Studien zu vergleichen, da bei Michishita

und Kollegen die absoluten Zahlen und bei uns die Relativen ermittelt wurden (Michishita, Shono et al. 2010).

Okano und Kollegen fanden den Schweregrad des Typ 2 Diabetes von 142 Erkrankten mit der Zahl der Neutrophilen assoziiert. Dennoch befanden sich auch bei den Probanden mit hohem Schweregrad die Neutrophilen noch im Normbereich (Okano, Araki et al. 2008; Uniklinik Köln 2010e). Es ist also die Frage, ob Granulozyten bzw. Neutrophile durch den Diabetes so weit beeinflusst werden, dass sie abnorme Werte erreichen, oder ob Veränderungen der Zellzahlen Aussagen über den Schweregrad einer Diabeteserkrankung (Okano, Araki et al. 2008) oder einer koronaren Herzschädigung (Michishita, Shono et al. 2010) machen können, jedoch im Bereich der Normalverteilung.

Beim Vergleich von Leistungssportlern und inaktiven Personen scheint es, dass intensives Training zu einem Abfall der Granulozyten, insbesondere der Neutrophilen, moderates Training dagegen zu einem Anstieg führt (Woods, Davis et al. 1999), was unsere Ergebnisse unterstützten.

Zusätzlich scheinen Typ und Regelmäßigkeit der körperlichen Arbeit eine Rolle zu spielen. Beim Vergleich von Volleyballspielern und Langstreckenläufern mit einer nicht sportlich aktiven Vergleichsgruppe zeigte sich die Neutrophilenzahl bei den Volleyballspielern signifikant höher war als bei den Langstreckenläufern und den nichtaktiven Personen (Saygin, Karacabey et al. 2006). Das Trainingsprogramm dieser Studie scheint ausreichend gewesen zu sein, um einen Einfluss auf den Granulozytenanteil zu haben. Die Tatsache, dass sich unser Ergebnis jedoch von dem einer Studie mit ähnlichem Trainingsdesign unterscheidet (Michishita, Shono et al. 2010), zeigt, dass es vielfältige Einflüsse zu geben scheint, die die Wirkung auf die Granulozyten beeinflussen.

Die Interpretation unserer Ergebnisse stellt sich somit als schwierig dar. Der durchschnittliche relative Wert der Granulozyten befand sich zu Beginn des Trainings am unteren Rand des Normbereiches und wurde im Verlauf der Intervention angehoben, so dass er abschließend mitten im Normbereich lag. Wenn man dies beachtet, dann kann der Einfluss dieses Trainings zumindest nicht als schädigend für die Population der Granulozyten angesehen werden.

4.2 B-Lymphozyten

In unserer Studie kam es im Verlauf der Trainingseinheit zu einem signifikanten Abfall des prozentualen B-Lymphozytenanteils.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Anzahl der B-Lymphozyten negativ mit dem Schweregrad einer Diabeteserkrankung korreliert ist (Okano, Araki et al. 2008). Auf der Annahme, dass ab einem gewissen Schweregrad auch beim Typ 2 Diabetes Autoantikörper gegen Inselzellen des Pankreas gebildet werden (Pietropaolo, Barinas-Mitchell et al. 2000), basiert die Hypothese der Autoren, dass B-Lymphozyten aus dem Blut in das Retikuloendotheliale-System (RES) migrieren, um dort Autoantikörper zu produzieren. Unterstützt wird diese Annahme durch den Nachweis von erhöhten γ -Globulinen in Pima-Indianern, da diese auf eine aktive humorale Immunantwort hindeuten. Pima-Indianer sind bekannt für ihre hohe Prävalenz von Typ 2 Diabetes und Übergewicht (Lindsay, Krakoff et al. 2001).

Ein Einschlusskriterium dieser Studie war ein nicht-insulinpflichtiger Typ 2 Diabetes mellitus, die Probanden befanden sich also noch in einem frühen Stadium des Diabetes mit geringem Schweregrad. Dies erklärt, dass sich der relative Anteil der B-Lymphozyten im Normbereich befand.

Aufgrund des signifikanten Abfalls des B-Lymphozytenanteils unterscheidet sich diese Studie von anderen Studien, die Lymphozyten bei Leistungssportlern oder bei sportlich nicht aktiven Probanden nach moderatem Training untersucht haben. Wie bereits erwähnt, konnten Woods und Kollegen nach einem sechsmonatigen moderaten aeroben Training mit nichtaktiven älteren Probanden keinen Effekt auf die Lymphozytenzahl feststellen (Woods, Cedia et al. 1999). Eine Studie mit übergewichtigen Frauen, die über zwölf Monate entweder ein Training mit einer Intensität von 60 - 80% der maximalen Herzfrequenz absolvierten, sich einer Diät unterzogen oder beides durchführten, zeigte weder Veränderungen der totalen Lymphozyten noch der B-Lymphozyten in der Trainingsgruppe (Nieman, Nehlsen-Cannarella et al. 1998). Shimizu et al. konnten in ihrer Studie mit älteren Probanden nach sechs Monaten Kombinationstraining aus Ausdauer und Kraft keine Veränderungen in der Lymphozyten- sowie der Leukozyten- und T-Lymphozytenzahl nachweisen (Shimizu, Kimura et al. 2008). Bei der

Untersuchung von Leistungsschwimmern über einen Zeitraum von sieben Monaten wurden ebenfalls keine Veränderungen der prozentualen Anteile der B- und T-Lymphozyten festgestellt (Gleeson, McDonald et al. 1995). Lediglich Nehlsen-Cannarella und Kollegen konnten in ihrer Studie mit nichtaktiven, leicht übergewichtigen Frauen nach 15 Wochen moderaten Trainings einen Abfall der Gesamtlmphozyten beschreiben, wobei dieser hauptsächlich durch T-Lymphozyten verursacht wurde, die B-Lymphozyten zeigten keine Veränderung (Nehlsen-Cannarella, Nieman et al. 1991).

Dagegen zeigte sich beim Vergleich von Volleyballspielern mit nichtaktiven Personen die Lymphozytenzahlen in den Athleten signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (Saygin, Karacabey et al. 2006).

Auch wenn regelmäßige körperliche Aktivität anscheinend nur eine geringe Auswirkung auf die Lymphozytenzahl hat, so geht man dennoch davon aus, dass Training die Aktivierung und Proliferation der Lymphozyten beeinflusst.

In einer Studie mit Bahn- und Distanzläufern zeigten die Athleten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus Nichtathleten eine stärkere Expression von CD23⁺ auf B-Lymphozyten, einem Rezeptor für IgE (Yukawa, Kikutani et al. 1987). Dieser Rezeptor ist auch bei allergischen Erkrankungen erhöht (Schapowal, Hansel et al. 1993) und kann durch Katecholamine stimuliert werden (Paul-Eugene, Kolb et al. 1993). Daher gehen die Autoren davon aus, dass bei Leistungssportlern durch die hohe Trainingsintensität Katecholamine zu einer Steigerung des Rezeptors, und damit zu der gehäuften Anfälligkeit für allergische Erkrankungen führen, unter denen Leistungssportler häufig leiden (Baum, Liesen et al. 1994; Yukawa, Kikutani et al. 1987).

Beim Vergleich von aktiven und nicht aktiven übergewichtigen Frauen > 60 Jahren zeigten die Aktiven einen höheren Prozentsatz von CD25 exprimierenden Lymphozyten nach Mitogenstimulation, was als Zeichen einer erhöhten Aktivität der B-Lymphozyten gewertet werden kann. Die Autoren sehen ihre Ergebnisse damit in einer Reihe mit anderen Studien, die belegen, dass Langzeittraining die Immunfunktion verbessert (Gueldner, Poon et al. 1997).

Es gibt jedoch ebenfalls eine ganze Reihe von Studien, die keine erhöhte Aktivierbarkeit der Lymphozyten feststellen konnten (Gleeson, McDonald et al. 1995; Nieman, Brendle et al. 1995). Möglicherweise führen unterschiedliche Trainingsarten und -intensitäten zu dieser Diskrepanz (Mackinnon 2000).

Zusammenfassend deuten die Daten darauf hin, dass die Lymphozytenaktivierung im Rahmen moderater oder intensiver sportlicher Aktivität normal oder leicht erhöht ist. Ob es zu Veränderungen der Lymphozytenaktivierung im Rahmen dieser Studie gekommen ist, wurde nicht untersucht. Da die Studie im Frühjahr stattgefunden hat, können wir nicht ausschließen, dass jahreszeitliche Schwankungen aufgrund des vermehrten Pollenflugs zusätzlich eine Rolle in der Veränderung des B-Lymphozytenanteils spielt.

Die dreimonatige Trainingsintervention führte bei unseren Probanden zu einem Abfall des prozentualen B-Lymphozytenanteils. Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden im Rahmen unserer Studie nicht beleuchtet.

Die Anzahl der B-Lymphozyten ist negativ mit dem Schweregrad einer Diabeteserkrankung korreliert (Okano, Araki et al. 2008), jedoch kann eine Zunahme des Schweregrades nicht für den Abfall verantwortlich sein. Zum einen würde man aufgrund der Verbesserung von Gewicht, Fett- und Glukosestoffwechselfparametern eine Zunahme des Zellanteils erwarten und zum anderen waren die B-Lymphozyten während der gesamten Studie im Normbereich. Man vermutet, dass der Abfall der B-Zellen im Verlauf der Erkrankung mit einer erhöhten Inselzellantikörperproduktion im RES verbunden ist (Okano, Araki et al. 2008). Dieses Stadium wurde von unseren Probanden sehr wahrscheinlich noch nicht erreicht, da sie sich noch in einem Anfangsstadium befanden. Da wir die Produktion der γ -Globuline jedoch nicht untersucht haben, können wir diese Ursache nicht ausschließen. Eine weitere Ursache für einen Abfall des B-Lymphozytenanteils könnte eine verbesserte Funktion und Aktivität der Zellen sein. Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität auch zu einer gesteigerten Aktivität der B-Lymphozyten führen kann (Gueldner, Poon et al. 1997; Yukawa, Kikutani et al. 1987). Da die Lymphozytenaktivierung bei unseren Probanden nicht untersucht wurde, können wir abschließend nicht sagen, ob der Abfall der B-Lymphozyten nun eine positive oder negative Veränderung im Rahmen der Trainingsintervention darstellt. Weitere Studien, die zum einen mit einer Kontrollgruppe durchgeführt werden, um die oben beschriebenen saisonalen Einflüsse zu identifizieren, und zum anderen den Fokus auch auf die B-Lymphozytenfunktion legen, sind daher interessant und sinnvoll.

Im Verlauf der Intervention kam es, bis auf die bereits erwähnten trainingsbedingten Veränderungen, zu keiner weiteren statistisch signifikanten Veränderung der prozentualen Anteile von Monozyten und den Lymphozyten-Untergruppen CD3⁺, CD3⁻, CD16⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD45RA⁺, CD4⁺CD45RO⁺, CD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low} sowie der CD4⁺/CD8⁺-Ratio.

Damit decken sich unsere Ergebnisse mit einer Studie mit ähnlichem Trainingsprogramm. Im Rahmen einer sechsmonatigen Interventionsphase, während derer nichtaktive, ältere Personen ein aerobes Training absolvieren mussten, kam es zu keiner Veränderung der Anzahl der Leukozyten, Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen. Des Weiteren blieben die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der CD3⁺, CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen unverändert. Es bestand ein tendenzieller Anstieg der CD4⁺ bzw. CD8⁺CD45RA⁺ und ein tendenzieller Abfall der CD4⁺CD45RO⁺, doch diese Veränderungen waren nicht signifikant (Woods, Ceddia et al. 1999).

Beim Vergleich von 142 Typ 2 Diabetikern mit 34 gesunden Probanden zeigten sich erhöhte Neutrophile und erniedrigte B-Lymphozyten. Ansonsten gab es zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in den Populationen der CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, CD25⁺ und der CD45RO⁺ Lymphozyten (Okano, Araki et al. 2008). Vergleicht man die zellulären Bestandteile des Immunstatus von Typ 2 Diabetikern mit gesunden Personen, so würde man außer der positiven Korrelation der Neutrophilen und der negativen Korrelation der B-Lymphozyten mit dem Schweregrad der Erkrankung keine weiteren Unterschiede erwarten.

4.3 T4/T8-Ratio

Insgesamt befanden sich alle Zellen trotz der trainingsbedingten Veränderungen im Normbereich. Einzige Ausnahme war die T4/T8-Ratio, welche sowohl vor als auch nach der Studie erhöht war. Die CD4⁺ und die CD8⁺ T-Lymphozyten befanden sich während der Messungen vor und nach der Intervention im Normbereich, jedoch lagen die CD8⁺-Lymphozyten im unteren Bereich der Normalwerte, was die hohe Ratio erklären kann (CD8⁺-Lymphozyten U1: 20.9 ± 10.5%, U2: 21.0 ± 11.2%, Referenzbereich: 19 – 48% (Uniklinik Köln 2011)). Im Verlauf des Trainings wurde die Ratio nicht beeinflusst.

Die T4/T8-Ratio spielt in verschiedenen Krankheitsbildern eine Rolle. Von wichtiger Bedeutung ist sie z.B. in Autoimmunerkrankungen. Bei systemischem Lupus erythematodes ist sie je nachdem gegen welchen Zelltypen sich die Anti-T-Zell Antikörper richten, mal erhöht und mal erniedrigt (Morimoto, Reinherz et al. 1984). Dagegen zeigen Studien mit Typ 1 Diabetikern, dass hier aufgrund einer Reduktion der T4-Zellen mit einer Abnahme der Ratio zu rechnen (Faustman, Eisenbarth et al. 1989; Keast, Cameron et al. 1988; Rodier, Andary et al. 1984). Interessanterweise konnten zwei der Studien nachweisen, dass sich zum Diagnosezeitpunkt die T4/T8-Ratio nicht von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheidet (Faustman, Eisenbarth et al. 1989; Rodier, Andary et al. 1984). Rodier und Kollegen konnten eine Abnahme der Ratio auch im prädiabetischen Stadium nachweisen und sahen damit die These bestätigt, dass der Ausbruch der Erkrankung die Folge einer jahrelangen autoimmunen Zerstörung des Pankreas ist (Rodier, Andary et al. 1984).

Für den Typ 2 Diabetes gibt es kontroverse Aussagen. Es gibt Studien, die konnten eine T4/T8-Ratio im Normbereich nachweisen (Liu, Jing et al. 2011; Yang, Zhou et al. 2006) oder fanden keinen Unterschied im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Chang und Shaio 1995). Eine Studie konnte dagegen zeigen, dass Typ 2 Diabetiker im Vergleich zu gesunden Probanden eine niedrigere T4/T8-Ratio aufwiesen. Hier fand man bei Diabetikern und Personen mit einer verminderten Glukosetoleranz (IGT) reduzierte CD4⁺- und erhöhte CD8⁺-Zellen im Vergleich zu gesunden Probanden (Zhang und Zang 2012). Eine mögliche Ursache für die Verminderung der CD4⁺-Zellen könnte der Fakt sein, dass bei einer Entzündung des viszeralen Fettgewebes im Rahmen eines Diabetes CD4⁺-Zellen in das Fettgewebe einwandern (Kintscher, Hartge et al. 2008) und somit im peripheren Blut fehlen. Eine andere Studie konnte wiederum bei Typ 2 Diabetikern und Adipösen eine erhöhte T4/T8-Ratio im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Dieser Unterschied war in einem Abfall der CD8⁺-Lymphozyten begründet (Trushina, Mustafina et al. 2012).

Es gibt somit keine eindeutigen Ergebnisse, wie sich die T4/T8-Ratio im Rahmen eines Typ 2 Diabetes verhält und welche Bedeutung diese Veränderungen haben.

Es gibt Hinweise, dass die T4/T8-Ratio durch körperliche Aktivität vermindert wird (Keast, Cameron et al. 1988). Dies konnte zum Beispiel in einer Untersuchung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die unter Betablocker-Therapie ein 12

wöchiges aerobes Training absolviert haben, gezeigt werden (Sagiv, Ben-Sira et al. 2002).

In einer anderen Studie dagegen hat ein Tai Chi Chuan-Training für zwölf Wochen zu einer Zunahme der Ratio geführt hat, jedoch hatten die Probanden keinen Diabetes und waren auch sonst gesund (Yeh, Chuang et al. 2006).

Beim Vergleich von Leistungssportlern, Freizeitsportlern und Nichtsportlern konnte wiederum kein signifikanter Unterschied in der $CD4^+/CD8^+$ -Ratio festgestellt werden (Buyukyazi, Kutukculer et al. 2004).

Die $CD4^+$ - und $CD8^+$ -Zellen unserer Probanden befanden sich zu allen Untersuchungszeitpunkten im Normbereich. Die $CD8^+$ -Lymphozyten erreichten jedoch Werte des unteren Abschnittes, sodass möglicherweise aufgrund dieser Verteilung die T4/T8-Ratio oberhalb des normalen Bereiches liegt. Beide Zellpopulationen sowie die Ratio selbst zeigen im Laufe der Intervention keine Veränderungen.

Es ist also nicht klar, warum die T4/T8-Ratio bei unseren Probanden erhöht ist und ob diese Dysbalance der beiden Zellpopulationen durch den Typ 2 Diabetes bedingt ist oder sich negativ auf ihn auswirkt.

Es gibt nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Langzeitwirkung von körperlicher Aktivität auf die T4/T8-Ratio befassen. Deswegen und auch aufgrund der kontroversen Ergebnisse bei Typ 2 Diabetes sind weitere Studien in diesem Bereich notwendig.

4.4 T4-Gedächtniszellen ($CD45RO^+$)/ Naive T4-Lymphozyten ($CD45RA^+$)

Die $CD4^+$ -Subpopulation der $CD45RA^-CD45RO^+$ -Gedächtniszellen und der $CD45RA^+CD45RO^-$ - Naiven Lymphozyten zeigten im Verlauf der Trainingseinheit keine Veränderungen.

Bei einer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verändertem zellulären Immunstatus und Zeichen des Metabolischen Syndroms konnte gezeigt werden, dass die Zahl der $CD4^+CD45RO^+$ Gedächtniszellen mit zunehmender Ausprägung des Metabolischen Syndroms ansteigt (Tanigawa, Iso et al. 2004). Des Weiteren führt diätetisch induziertes Übergewicht zu einer Verminderung der

peripheren Naiven T-Zellen mit erhöhter Anzahl von Effektor-Gedächtniszellen (Yang, Youm et al. 2009). Auf der anderen Seite konnte eine Studie zeigen, dass bei Übergewichtigen die Zellantwort der CD4⁺CD45RO⁺-Zellen auf blastogenetische Stimulation signifikant vermindert ist (Tanaka, Isoda et al. 2001). Übergewicht scheint zwar zu einer Zellzunahme, jedoch auch zu einer Funktionsabnahme der CD4⁺CD45RO⁺-Gedächtniszellen zu führen.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Zellzahl ist eine altersbedingte Thymusatrophie mit Akkumulation der CD45RO⁺ T-Gedächtniszellen auf Kosten der naiven CD45RA⁺ T-Zellen (Miller 1995).

Die meisten Studien, die CD4⁺CD45RA⁺- bzw. CD45RO⁺-Lymphozyten im Zusammenhang mit Sport untersuchen, befassen sich mit der akuten Wirkung durch eine einmalige Belastung. Die wenigen Studien, die die Langzeitwirkung von körperlicher Aktivität untersuchen, beziehen sich meist auf die naiven CD4⁺-Lymphozyten. Vier Wochen eines Kombitrainings aus Kraft- und Intervalltraining mit mittelalten mäßig trainierten Männern zeigte eine abfallende Tendenz der CD4⁺CD45RA⁺-Zellen ohne Signifikanz (Weiss, Kinscherf et al. 1995). Ein fünf Tage dauerndes Fahrradergometer-Training mittlerer bis hoher Intensität von gesunden untrainierten Probanden zeigte drei Woche später einen nicht signifikanten Abfall der CD4⁺CD45RA⁺-Lymphozyten (Grazzi, Salmaggi et al. 1993). Nach einem sechsmonatigen Ausdauertraining mit älteren inaktiven Probanden kam es zu einer ansteigenden Tendenz der relativen und absoluten Zahlen der naiven CD4⁺CD45RA⁺ Zellen, jedoch zu keinen signifikanten Veränderungen (Woods, Ceddia et al. 1999).

Fasst man diese wenigen Ergebnisse zusammen, so scheint ein kurzzeitiges Training im anaeroben Bereich zu einer abfallenden Tendenz und ein langzeitiges Ausdauertraining zu einer zunehmenden Tendenz der naiven CD4⁺CD45RA⁺-Lymphozyten zu führen. Die Veränderungen der Zellpopulationen waren jedoch insgesamt nicht signifikant, sodass eine kausale Zuordnung nicht möglich ist.

Die CD4⁺CD45RO⁺-Gedächtniszellen werden in den genannten Studien nicht berücksichtigt.

In einer Studie, in der körperlich trainierte Probanden ein 20-minütiges Ergometertraining von mittlerer Intensität durchführten, kam es im Vergleich zu wenig trainierten Personen zu einem verminderten Anstieg der CD4⁺CDRO⁺-Gedächtniszellen bei gleichen Zellzahlen vor dem Training. Die Autoren

vermuten, dass körperliche Aktivität die Demargination der CD4⁺-Gedächtniszellen bei sportlichen Aktivitäten vermindert (Hong, Johnson et al. 2005).

Aufgrund der unterschiedlichen Studienprotokolle ist ein Vergleich mit unserer Studie schwierig, jedoch kam es auch bei unseren Probanden zu keiner signifikanten Veränderung der naiven CD4⁺CD45RA⁺- und der CD4⁺CD45RO⁺ Gedächtnis-Lymphozyten.

Für beide Zellpopulationen wurden vom Hersteller der Antikörper keine Referenzbereiche angegeben. In der Literatur findet sich für CD4⁺ Gedächtniszellen eine große Breite von Referenzwerten, sodass die Zellzahlen unserer Probanden je nach Autor entweder erhöht (15 – 30% (Laborzentrum Ettlingen 2012), 16.5 – 42.15% (Bisset, Lung et al. 2004)) oder erniedrigt waren (67.5 ± 11.0% (Gabriel, Schmitt et al. 1993)). Eine Aussage, ob unsere Werte nun Abweichungen zu Normwerten aufweisen und ob diese Abweichungen einen positiven oder negativen Einfluss auf das Immunsystem haben, ist uns daher leider nicht möglich. Die für naive T4-Lymphozyten in der Literatur gefundenen Referenzwerte zeigen, dass bei unseren Probanden die relativen Anteile vor und nach der Trainingsphase im Normbereich lagen (15 – 30% (Laborzentrum Ettlingen 2012), 20.5 ± 5.9% (Romeu, Mestre et al. 1992)). Somit zeigt sich diese CD4⁺-Subpopulation vom Diabetes und vom Ausdauertraining unbeeinflusst.

4.5 Regulative T-Lymphozyten (CD25⁺⁺CD127^{low})

Die CD25⁺⁺CD127^{low}-regulativen T-Zellen zeigten im Verlauf der Intervention eine abnehmende Tendenz, diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Regulative T-Zellen spielen in vielen Krankheitsbildern eine Rolle, so z.B. in verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Typ 1 Diabetes (Long und Buckner 2011) und systemischem Lupus erythematoses (Tower, Mathen et al. 2013), aber auch bei entzündlichen Darmerkrankungen (Muzes, Molnar et al. 2012), Transplantationen (Burrell, Nakayama et al. 2012) und der Tumorgenese (Dobrzanski 2013).

Bei entzündlichen Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa gibt es Hinweise, dass eine Dysbalance des Immunsystems mit einer veränderten Immunregulation, einer Diskrepanz der Anzahl der Tregs im Blut und

in der Kolonschleimhaut sowie ein Übermaß an proinflammatorischen Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen (Muzes, Molnar et al. 2012). Primär ist es die Aufgabe der Tregs, bei chronischer Entzündung wieder ein Immungleichgewicht zu erlangen. Untersuchungen zeigen jedoch, dass Veränderungen des Phänotyps der T-Zellen nicht nur die Regulation der chronischen Schleimhautentzündung beeinflussen können, sondern auch die Karzinogenese im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung fördern können (Erdman und Poutahidis 2010).

Ein ähnlicher Prozess konnte auch bei der Tumormunität beobachtet werden. Tumorzellen produzieren Antigene, mit denen sie sich von den gesunden Zellen der Umgebung unterscheiden und eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort des adaptativen Immunsystems auslösen (Dougan und Dranoff 2009; Van Der Bruggen, Zhang et al. 2002). Es scheint, dass regulative T-Zellen diese antitumor Immunantwort unterdrücken und somit das Tumorstadium unterstützen, jedoch gibt es bei verschiedenen Tumoren unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wirkung und Prognose (deLeeuw, Kost et al. 2012; Loddenkemper, Schernus et al. 2006; Wilke, Wu et al. 2010). Auch im Rahmen der Therapie gibt es kontroverse Ergebnisse, mal führte eine Depletion der Tregs prätherapeutisch zu einer Verbesserung der Immunantwort (Le und Jaffee 2012; Muranski, Boni et al. 2006; Yao, Ahmadzadeh et al. 2012), mal konnte auch ohne eine zytoablativ Maßnahme eine gute Immunantwort erzielt werden. (Hunder, Wallen et al. 2008; Le und Jaffee 2012). Die Autoren vermuten daher, dass nicht die Anzahl der Tregs entscheidend ist, sondern das Verhältnis von iTregs zu nTregs und halten eine Modulation der Tregs statt Depletion für eine mögliche Therapieoption (Dobrzanski 2013).

Es gibt Tumorarten, bei denen die Anzahl der regulativen T-Zellen negativ mit der Prognose der Patienten assoziiert ist (Loddenkemper, Schernus et al. 2006). Bei anderen Tumorarten, wie dem kolorektalen Karzinom fanden sich dagegen Hinweise, dass eine große Anzahl der Tregs prognostisch gut für das Überleben sei (Alvaro, Lejeune et al. 2005; deLeeuw, Kost et al. 2012; Grivennikov, Greten et al. 2010).

In Mausmodellen konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen $CD4^+CD25^+$ Tregs und Insulinresistenz festgestellt werden. So zeigte sich eine Akkumulation von $CD4^+CD25^+$ Tregs in VAT in dünnen, jedoch nicht in adipösen Mäusen

(Feuerer, Herrero et al. 2009). Diese Reduktion der Tregs im VAT war deutlich assoziiert mit der Entzündung des viszeralen Fettgewebes und der Insulinresistenz in den adipösen Tieren (Feuerer, Herrero et al. 2009; Winer, Chan et al. 2009). Der genaue Einfluss von regulativen T-Zellen auf die Entzündung im VAT ist noch nicht ausreichend geklärt, jedoch vermutet man, dass das von den Tregs sezernierte IL-10 eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Entzündung des VAT spielt (Ahima und Flier 2000; Feuerer, Herrero et al. 2009). Des Weiteren wird vermutet, dass Tregs die Differenzierung zu antiinflammatorischen M2 Makrophagen fördern können (Tiemessen, Jagger et al. 2007), die eine entscheidende Rolle in der Entzündung des VAT spielen (Chen, Wu et al. 2013; Deiluiis, Shah et al. 2011), sowie die Infiltration von CD8⁺-Zellen ins VAT reduzieren und dadurch eine T_H2 Antwort fördern (Eller, Kirsch et al. 2011), welche die Insulinsensitivität steigert (Winer, Chan et al. 2009).

Bei Menschen kann die Rolle der Tregs in der Entzündung des viszeralen Fettgewebes nicht so eindeutig dargestellt werden. Hier zeigen sich kontroverse Ergebnisse. Eine Studie konnte eine Verminderung der Tregs in übergewichtigen Personen im Vergleich zur schlanken Kontrollgruppe nachweisen (Luczynski, Wawrusiewicz-Kurylonek et al. 2012; Yun, Jialal et al. 2010). Dagegen gibt es eine Studie, die keinen Unterschied in der Anzahl der zirkulierenden FoxP3⁺ Tregs in übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern feststellen konnte (Svec, Vasarhelyi et al. 2007) sowie eine Studie, die sogar einen erhöhten Anteil der FoxP3⁺ Tregs im VAT nachweisen konnte (Zeyda, Huber et al. 2011). Die Autoren gehen davon aus, dass eine Diskrepanz in der Definition der Tregs zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen kann, da die FoxP3⁺ Tregs im Menschen nicht alle die gleiche Funktion aufweisen (Sakaguchi, Miyara et al. 2010). So zeigte sich bei übergewichtigen Personen mit Insulinresistenz eine Reduktion der nTregs und einen Anstieg der iTregs im VAT im Vergleich zur schlanken Kontrollgruppe, was die kontroversen Ergebnisse bei Studien an Menschen erklären kann. Die Autoren vermuten, dass die Reduktion der Tregs der entscheidende Faktor in der Pathogenese im T2D zu sein scheint (Eller, Kirsch et al. 2011). Jedoch gibt es auch im Hinblick auf Typ 2 Diabetes kontroverse Ergebnisse. Beim Vergleich von Typ 2 Diabetikern mit gesunden Personen fand sich kein Unterschied in der Expressionsrate von CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulativen T-Zellen (Xu, Su et al. 2009). Eine Verminderung

von CD4⁺CD25^{hi} regulativen T-Zellen konnten dagegen in einer anderen Untersuchung von Typ 2 Diabetikern nachgewiesen werden (Zeng, Shi et al. 2012).

Ob die Änderungen der Zellzahl der zirkulierenden CD4⁺-Tregs eine Folge des Typ 2 Diabetes sind oder ein auslösender Faktor in seiner Entwicklung, ist bisher noch nicht geklärt (Zeng, Shi et al. 2012). Eine Abnahme der Tregs würde jedoch die Zunahme von proinflammatorischen M1 Makrophagen (Zeng, Shi et al. 2012) und CD8⁺-Zellen im VFG erklären, welche die lokale T_H1-Antwort und damit die Entzündung des VFGs fördern (Chen, Wu et al. 2013) und somit die Insulinsensitivität reduzieren. Der genaue Mechanismus für eine Reduktion der Tregs ist bisher nicht bekannt, jedoch gehen die Autoren nicht von einer verminderten Thymusausschüttung aus, sondern von einer erhöhten Anfälligkeit der Tregs für Apoptose.

Für die CD25⁺⁺CD127^{low}-regulativen T-Zellen wurde vom Hersteller der Antikörper ebenfalls kein Referenzwert angegeben. Vergleicht man die Werte unserer Probanden mit Referenzbereichen die man in der Literatur findet, dann lagen die Werte vor und nach der Intervention im Normbereich ($6.4 \pm 2.5\%$ (Hardy, Vari et al. 2012), $6.35 \pm 0.26\%$ (Seddiki, Santner-Nanan et al. 2006)).

Zeng et al. haben in ihrer Studie herausgefunden, dass kein Zusammenhang zwischen CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻-Tregs und dem HbA1c-Level sowie den Werten der Triglyzeride und des HDL- und LDL-Cholesterins besteht (Zeng, Shi et al. 2012). Diese Tatsache würde in unserer Studie das Fehlen einer signifikanten Veränderung der relativen Werte trotz der Verbesserung der metabolischen Parameter erklären.

Es gibt kaum Studien, die sich mit Sport und regulativen T-Zellen befassen, insbesondere im Zusammenhang mit moderatem Langzeittraining.

Ein Studienprogramm mit zwölf Wochen Tai Chi Chuan-Training mit Typ 2 Diabetikern konnte einen signifikanten Anstieg der CD4⁺CD25⁺ regulativen T-Lymphozyten nachweisen (Yeh, Chuang et al. 2007). Gleiches konnte bei einem 12-wöchigen Tai Chi Chuan-Training mit gesunden Probanden gezeigt werden (Yeh, Chuang et al. 2006). Eine andere Studie konnte zeigen, dass ein Jahr moderates Ergometertraining zumindest bei älteren Männern zu einem Anstieg des prozentualen Anteils der CD4⁺CD25⁺-Zellen im Vergleich zu einer

untrainierten Kontrollgruppe geführt hat. Bei Frauen konnte dieser Effekt während der ganzen Trainingsperiode nicht nachgewiesen werden (Broadbent und Gass 2008). Es ist nicht klar, warum die Zunahme des prozentualen Anteils der CD4⁺CD25⁺-Zellen nur bei den Männern zu beobachten war und nicht bei den Frauen. Die Autoren vermuten, dass für Frauen mehr Trainingseinheiten, höhere Trainingsintensitäten oder mehr als zwölf Monate Training notwendig sind um einen Einfluss auf die Zellen zu haben.

Auch in unserer Studie handelt es sich um ältere Männer, die ein moderates Ausdauertraining mittels Fahrradergometer absolviert haben. Bei uns kam es jedoch zu keiner Veränderung der Zellpopulation. Beide Studien sind im Frühjahr begonnen worden, sodass ein unterschiedlicher saisonaler Einfluss ausgeschlossen werden kann. Auch könnte man die unterschiedlichen Ergebnisse mit der unterschiedlichen Trainingsdauer begründen, jedoch zeigte sich in der Zwölf-Monats-Studie bereits vom ersten Monat an eine Zunahme des relativen Anteils der CD4⁺CD25⁺-Zellen. Dennoch sind wir der Meinung, dass sowohl die Intensität als auch der Umfang unseres Trainings nicht ausreichend waren, um eine Auswirkung auf die Tregs zu erreichen.

Ein wichtiger Punkt, der die Vergleichbarkeit der Studien erschwert, ist die Tatsache, dass in der Zwölf-Monats-Studie Raucher und Personen mit Glukoseintoleranz und Diabetes von der Studie ausgeschlossen wurden. Vergleicht man Gewicht und BMI, so waren unsere Probanden deutlich schwerer und wiesen einen höheren BMI auf. Generell ist die Deutung der Ergebnisse schwierig, da es nach unserem Wissen keine weiteren Studien mit älteren Männern gibt, ob gesund oder Diabetiker, die sich mit der Auswirkung von moderatem Langzeittraining auf CD4⁺CD25⁺-Lymphozyten befasst haben. Durch die kleine Probandenzahl in unserer und der zitierten Studie ist die Aussagekraft ohnehin eingeschränkt.

Weitere Studien sind daher interessant und notwendig, auch im Hinblick auf den möglichen Unterschied zwischen Männern und Frauen.

4.6 Natürliche Killerzellen

Der prozentuale Anteil der Natürlichen Killerzellen zeigte im Verlauf der Studie keine Veränderung.

Es ist bekannt, dass NK-Zellen auf intensives akutes Training sehr empfindlich mit einem Anstieg reagieren (Nieman 1996). Natürliche Killerzellen weisen eine hohe Konzentration von adrenergen Oberflächenrezeptoren auf, sodass es durch die sympathische Stimulation während einer intensiven Trainingseinheit zu einer vermehrten Aktivierung mit einem Anstieg der NK-Zellzahl im Blut kommen kann (Unal, Erdem et al. 2005). Dieser Effekt ist jedoch nur kurzzeitig und verschwindet in der Regel 30 Minuten nach Beendigung der Belastung aufgrund einer Kortisol gesteuerten Verteilung der Zellen aus dem Blut in andere Kompartimente (Nieman und Pedersen 1999).

Für moderates Langzeit-Ausdauertraining gibt es keine eindeutigen Ergebnisse. Unal und Kollegen zeigten in ihrer achtwöchigen Studie mit nicht aktiven Männern, die ein aerobes oder ein anaerobes Langzeittraining absolviert haben, signifikante Anstiege der NK-Zellen (Unal, Erdem et al. 2005). Raso und Kollegen fanden dagegen nach einem zwölf-monatigen moderaten Krafttraining bei nichtaktiven, älteren Frauen keine Veränderungen der NK-Zellen (Raso, Benard et al. 2007). Auch in einer weiteren Studie mit einer Krafttrainings-Intervention konnte keine Veränderung in der Anzahl der NK-Zellen nachgewiesen werden (Flynn, Fahlman et al. 1999). In einer Ausdauer-Studie an Frauen mit mildem Übergewicht und nichtaktivem Lebensstil zeigte eine 15-wöchige Intervention keinen Einfluss auf die NK-Zellzahl (Nieman, Nehlsen-Cannarella et al. 1990). Ebenso konnte dieser nicht in einer acht Wochen dauernden Studie mit Brustkrebspatientinnen, die ein aerobes Training absolvierten, nachgewiesen werden (Nieman, Cook et al. 1995).

Beim Vergleich von Leistungssportlern mit nichttrainierten Kontrollprobanden zeigte sich, dass Leistungsrennfahrer eine höhere Anzahl NK-Zellen sowie eine stärkere NK-Zellaktivität aufwiesen (Pedersen, Tvede et al. 1989). Für eine zwölf-wöchige kardiorespiratorische Interventionsphase wurden ältere, nichtaktive Frauen mit gut trainierten und ausdauerwettkampferfahrenen Frauen verglichen, wobei die sportlich aktive Gruppe bessere NK-Zellaktivitäten zeigten (Nieman, Henson et al. 1993).

Zusammenfassend hängt der Einfluss von sportlicher Aktivität auf NK-Zellen wahrscheinlich von Art der Belastung und Dauer der Intervention ab. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Verbesserung der NK-Zellaktivität nur bei langandauerndem intensivem Training erfolgt. In unserer Studie zeigten die NK-Zellen keine Veränderung, daher war vermutlich die Interventionsphase zu kurz und die Intensität zu gering, um eine Veränderung hervorzurufen.

NK-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung des Typ 1 Diabetes, jedoch ist wenig bekannt über die Rolle in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes (Guo, Xu et al. 2012).

Eine Studie konnte zeigen, dass bei Typ 2 Diabetikern die Anzahl der Natürlichen Killerzellen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht war (Tsujiura, Matsuo et al. 2009). Eine andere Studie konnte dagegen zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der NK-Zellen im peripheren Blut von Typ 2 Diabetikern und gesunden Kontrollen besteht (Guo, Xu et al. 2012). Wobei es sich bei dieser Studie um neu diagnostizierte Diabetiker handelte und bei der zuerst zitierten auch Diabetiker mit längerer Krankheitsgeschichte untersucht wurden. Diese Studien unterstützen unsere Ergebnisse, da sich unsere Probanden noch in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden und die NK-Zellen sich daher ähnlich wie bei Guo und Kollegen noch im Normalbereich hielten.

Bei den neu diagnostizierten Diabetikern konnte trotz einer konstanten Zellzahl ein erhöhtes Vorkommen aktivierter NK-Zellen festgestellt werden, was zusätzlich mit einer erhöhten Degranulation assoziiert war. Die Autoren vermuten daher, dass diese NK-Zellen in der übergewichts-assoziierten Entzündungsreaktion der Pathogenese des Typ 2 Diabetes eine Rolle spielen (Guo, Xu et al. 2012). Dagegen gibt es eine weitere Studie mit neu diagnostizierten Diabetikern und einer gesunden Vergleichsgruppe, die zeigt, dass die NK-Zell Aktivität bei Diabetikern und Gesunden gleich war (Zhang und Zang 2012).

Die Rolle von Natürlichen Killerzellen in der Entstehung des Typ 2 Diabetes scheint komplex, jedoch zeigen sich im fortgeschrittenen Stadium sowohl Zellzahl als auch Zellaktivität erhöht. Ob diese Entwicklung nun die Ursache oder lediglich eine Folge des Fortschreitens der Erkrankung ist, kann zum aktuellen Zeitpunkt nur vermutet werden.

Die Ergebnisse der zitierten Studien über Typ 2 Diabetes und NK-Zellen sollten jedoch generell aufgrund der geringen Probandenzahl mit Vorsicht interpretiert

werden. Auch unserer Studie mangelt es an einer genügend großen Probandenzahl sowie an einem in Intensität und Dauer ausreichenden Trainingsprogramm, um eine eindeutige Aussage über mögliche Veränderungen der NK-Zellen im Rahmen eines Typ-2 Diabetes zu beschreiben. Weitere Studien mit größerer Teilnehmerzahl und mit der Unterscheidung von neu diagnostizierten und länger bekannten Diabetikern mit Fokus auf die Zellzahl und Zellaktivität sind notwendig, um eine Rolle der NK-Zellen in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes zu verdeutlichen.

4.7 Vergleichbare Studien

Es gibt bisher kaum vergleichbaren Studien, in denen bei Typ 2 Diabetikern der zelluläre Immunstatus nach einem moderaten Ausdauertraining untersucht wurde. In den Studien, die bisher existieren, wurde z.B. von Typ 2 Diabetikern ein zwölf Wochen dauerndes Tai Chi Chuan-Training absolviert. Hier kam es zu einem signifikanten Abfall des prozentualen Anteils der CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten, die Veränderung der absoluten Zahlen erreichte jedoch nicht das gewählte Signifikanzniveau. Die zytotoxischen CD8⁺CD28⁺ T-Zellen zeigten ebenfalls prozentual einen signifikanten Abfall, nicht jedoch absolut. Bei den regulativen T-Zellen kam es sowohl bei den prozentualen als auch bei den absoluten Zahlen zu einem signifikanten Anstieg (Yeh, Chuang et al. 2007).

Damit unterscheiden sich die Ergebnisse deutlich von denen unserer Studie. Bei unseren Probanden wurden die CD4⁺ und CD8⁺ Zellen nicht verändert und der Anteil der regulativen T-Zellen nahm tendenziell ab, jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen. Die Autoren der zitierten Studie begründen ihre Ergebnisse mit einer möglichen Verbesserung der kardiopulmonalen Fitness, die zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels mit weniger glykosylierten Proteinen führt (Yeh, Chuang et al. 2007). Denn glykosylierte Modulationen von Leukozyten-Oberflächenrezeptoren (Müller, Jenner et al. 2004; Sun, Duffy et al. 2006) und löslichen Zytokinen (Van den Steen, Rudd et al. 1998) führen zu einer erheblichen Schädigung der Immunfunktion.

Die Diskrepanz zu unseren Studienergebnissen könnte durch die unterschiedliche Art des Trainings bedingt sein. Tai Chi Chuan beinhaltet langsame Abfolgen

bestimmter Bewegungen, bei denen Balance und Koordination eine Rolle spielen, während unsere Intervention ein Ausdauertraining beinhaltet hat. Jedoch verbessert das Tai Chi Chuan-Training den BMI, die Triglyzeride und das HDL genauso, wie es durch unser Training erfolgte (Chen, Ueng et al. 2010). Generell scheint diese chinesische Kampfkunst das Immunsystem unabhängig von der Stoffwechsellage zu beeinflussen. Zwölf Wochen eines Trainings mit Nichtdiabetikern führte zu einem Anstieg der relativen und absoluten Zellzahlen der CD4⁺CD25⁺-regulativen T-Zellen, zu einem Abfall der Monozyten und zu einer erhöhten T4/T8-Ratio (Yeh, Chuang et al. 2006).

Unserem besten Wissen nach existieren bis dato keine Studien mit einem ähnlichen Design. In einer Tierstudie absolvierten diabetische Ratten ein dreiwöchiges Programm mit moderatem Training, welches zu einem Abfall verschiedener Marker des angeborenen Immunsystem führte, wie TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP und freie Fettsäuren sowie die Ausschüttung von reaktiven Sauerstoffspezies durch Neutrophile und Makrophagen. Die Autoren interpretieren dies als deutlichen antiinflammatorischen Effekt (Belotto, Magdalon et al. 2010). Jedoch wird auch in den bekannten Tierstudien in keiner Weise auf die zellulären Bestandteile des Immunsystems eingegangen.

4.8 Adipozytokine

4.8.1 Resistin

Die Intervention führte zu einem signifikanten Abfall des Resistins, ansonsten wurden keine Veränderungen der Adipozytokine durch das Training erreicht.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist der Zusammenhang zwischen Resistin und Insulinresistenz nicht eindeutig. Studien unterstützen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Resistinwerten und Übergewicht bzw. Insulinresistenz (Azuma, Katsukawa et al. 2003; Fujinami, Obayashi et al. 2004) und widersprechen diesem wiederum (Burnett, Devaney et al. 2006; Lee, Chan et al. 2003). Auch die Wirkung von Sport auf Resistinwerte wird kontrovers diskutiert (Gueugnon, Mougin et al. 2012; Izadpanah, Barnard et al. 2012).

Zhang und Kollegen fanden in ihrer Studie eine Korrelation zwischen Nüchternserumwerten von Resistin und der Area under the curve für Glukose nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT), dem prozentualen Körperfett und dem Insulin-Sensitivitäts-Index (Zhang, Qin et al. 2002). Diese Parameter wurden bei unseren Probanden nicht bestimmt, jedoch kam es zu signifikanten Abnahmen von Gewicht und BMI sowie nicht signifikanten Verbesserungen von Insulin, Proinsulin und HOMA-IR. Bei einer Korrelation würde man daher eine Abnahme des Resistinwertes erwarten, was durch unsere Ergebnis bestätigt wird (Schulz 2011).

Bei der Interpretation unserer Werte muss jedoch beachtet werden, dass von der Herstellerfirma kein Normbereich angegeben wurde. Im Rahmen einer vom Hersteller durchgeführten Untersuchung wurde jedoch bei gesunden Probanden ein Wert von 441.55 pg/ml (n = 5) festgestellt (Phoenix Pharmaceuticals 2006b). Im Vergleich zu unseren Resistinwerten ist dieser Referenzwert wesentlich höher (U1: 157.61 ± 24.88 pg/ml; U2: 142.14 ± 18.47 pg/ml (Schulz 2011)). Vergleicht man diese Werte jedoch mit denen aus der Literatur, dann fällt auf, dass unsere Werte sowie auch der Referenzwert des RIA Kits deutlich unter denen anderer Studien liegen. Yin und Kollegen untersuchten die Resistinwerte von neudiagnostizierten Typ 2 Diabetikern und fanden einen durchschnittlichen Wert von 12.3 ± 2.7 ng/ml im Vergleich zu 6.1 ± 0.6 ng/ml von einer Kontrollgruppe (Yin, Gao et al. 2012). Eine Studie, die Resistinwerte von Patienten mit Metabolischem Syndrom und einer Kontrollgruppe untersucht hat, fand Werte für Resistin von 25.865 ± 25.8 ng/ml für die Diabetiker und 9.60 ± 9.915 ng/ml für die Kontrollgruppe (Musialik 2012).

In einer Studie dagegen, in der die Resistinlevel von Patientinnen mit Anorexia nervosa und gesunden Kontrollpersonen mit dem gleichen RIA Kit von Phoenix pharmaceuticals untersucht wurden, wurde für die Patientinnen ein durchschnittlicher Resistinwert von 252.9 ± 17.93 pg/ml und für die Kontrollgruppe ein Wert von 324.1 ± 15.36 pg/ml gemessen (Dostalova, Kunesova et al. 2006).

Wie es zu dieser Diskrepanz zwischen unseren Werten, dem Referenzwert des Kits und den Literaturwerten kommt, können wir nicht erklären.

Betrachtet man jedoch den Vergleich der Probanden zu den jeweiligen Kontrollgruppen, so zeigt sich, dass die Resistinwerte bei den Diabetikern bzw. den Patienten mit metabolischem Syndrom erhöht waren. Diese Beobachtung

unterstützt die Entwicklung der Resistinwerte in unserer Untersuchung, denn hier kam es bei einer Verbesserung der metabolischen Merkmale zu einem Abfall der Resistinwerte (Schulz 2011).

Resistin wurde bei seiner Entdeckung als ein Molekül charakterisiert, welches in Mäusen potentiell eine Insulinresistenz auslösen kann (Steppan, Bailey et al. 2001). Dass diese Rolle nicht auf den Menschen übertragbar ist, hat sich gezeigt (Nagaev und Smith 2001). Man konnte jedoch nachweisen, dass Resistin in den Inselzellen des Pankreas exprimiert wird und diese Expression auch bei einem Typ 2 Diabetes erhöht ist (Minn, Patterson et al. 2003; Scotece, Conde et al. 2011). Resistin scheint also zumindest als intrazelluläres Protein eine Rolle zu spielen, ein Einfluss auf die Regulierung der Beta-Zellen bleibt jedoch nachzuweisen. Auch die Rolle des Resistins im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität scheint komplex und bedarf weiterer Studien.

Zum Einfluss des Resistins auf das Immunsystem ist wenig beschrieben, jedoch gibt es zunehmend Hinweise, dass regulatorische Fähigkeiten im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen bestehen (Scotece, Conde et al. 2011). Bei der rheumatischen Arthritis konnten erhöhte Werte in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden (Schaffler, Ehling et al. 2003). Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen der Höhe der Werte und CRP-Werten festgestellt werden (Senolt, Housa et al. 2007). In Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, einer weiteren rheumatoiden Erkrankung, konnte eine positive Korrelation zwischen Resistin Serumwerten und dem Entzündungsgrad, der Nierenfunktion und der Knochendichte festgestellt werden (Almehed, d'Elia et al. 2008). Ob Resistin nun als Begleiterscheinung oder als auslösender Faktor für diese oder andere Erkrankungen, wie z.B. Typ 2 Diabetes eine Rolle spielt, bedarf weiterer Untersuchungen.

4.8.2 Leptin

Im Hinblick auf das Adipozytokin Leptin führte die Trainingsintervention zu keiner Veränderung (Schulz 2011). Für Leptin wurde ein Referenzbereich von 3.8 ± 1.8 ng/ml (Linco Research 2001) durch den Hersteller angegeben, die Werte waren also prä- und postinterventionell erhöht. Leptin ist an der Regulation des

Energiehaushaltes beteiligt und korreliert mit BMI und Fettmasse (Considine, Sinha et al. 1996; Vidal, Auboeuf et al. 1996). Es steigert die Fettoxidation in der Leber und die Lipolyse in Adipozyten und in der Skelettmuskulatur (Cheung, Clifton et al. 1997; Long und Zierath 2006).

Hohe Leptinwerte sind mit einem Typ 2 Diabetes assoziiert (Wannamethee, Lowe et al. 2007). Da Leptin die normale Insulinsekretion einschränkt, vermutet man, dass bei Übergewicht eine Leptinresistenz die auftretende Hyperinsulinämie erklären kann (Zhao, Feng et al. 2006). Des Weiteren scheinen bei Leptinresistenz auch die antiapoptotischen Fähigkeiten des Leptins in den Beta-Zellen vermindert zu sein. Es wurden zwei Formen des Leptinrezeptors in den Beta-Zellen des Pankreas nachgewiesen, es scheinen also verschiedene Wege für Leptin zu existieren, die Glukose-stimulierte Insulinsekretion zu hemmen (Dunmore und Brown 2013).

Unsere Probanden waren mit einem durchschnittlichen BMI von 31.1 ± 3.7 vor und 30.9 ± 3.6 nach der Trainingseinheit übergewichtig, sodass die erhöhten Leptinwerte dazu passten. Jedoch kommt es trotz der signifikanten BMI- und Gewichtsreduktion zu keiner Veränderung (Schulz 2011) und nicht, wie in anderen Studien mit körperlichem Training gezeigt werden konnte (Phillips, Patrizi et al. 2012; Sjögren, Sierra-Johnson et al. 2012), zu einem Abfall. Eine genaue Ursache dafür können wir nicht benennen. Der Gewichtsverlust war zwar signifikant, letztendlich handelte es sich im Durchschnitt jedoch nur um knapp ein Kilogramm. Wir gehen daher davon aus, dass das Training zu moderat war, um eine solche Gewichtsreduktion zu bewirken, die sich positiv auf das Leptin auswirkt.

Des Weiteren korreliert Leptin positiv mit dem Hüftumfang (Selthofer-Relatic, Divkovic et al. 2012). Viszerales Fett, dass durch den Hüftumfang gemessen wird (Li, Katashima et al. 2012), besitzt endokrine Funktionen und produziert Adipozytokine wie TNF- α , Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 und Visfatin, welche eine wichtige Rolle in der Entstehung von übergewichtsassozierten Erkrankungen wie Atherosklerose und Typ 2 Diabetes spielen (Padra, Seres et al. 2012). Da der Hüftumfang bei unseren Probanden nicht untersucht wurde, können wir nicht ausschließen, dass das viszerale Fett trotz signifikanter Gewichts- und BMI-Reduktion nicht genügend reduziert wurde, um auch den Leptinspiegel ausreichend zu beeinflussen.

Es gibt verschiedene Studien, die zeigen, dass sportliche Bewegung den Leptinspiegel senken kann (Phillips, Patrizi et al. 2012; Sjögren, Sierra-Johnson et al. 2012). Der exakte Mechanismus dazu ist weitgehend unbekannt, am ehesten wird ein Einfluss auf die Genexpression diskutiert. Untersuchungen zeigen jedoch auch hier kontroverse Ergebnisse. In einer Studie mit Frauen, die sechs Monate eine Diät, ein körperliches Training oder eine Kombination aus beiden absolviert haben, zeigte die Gruppe mit körperlichem Training keine signifikante Veränderung, die Gruppe mit Diät und körperlichem Training dagegen eine signifikante Reduktion der Genexpression (Campbell, Foster-Schubert et al. 2013). In einer weiteren Studie, in der Frauen mit an Typ 2 Diabetes erkrankten Eltern teilnahmen, wurde von diesen ein 7 Wochen dauerndes sportliches Training durchgeführt. Hier zeigte sich der Leptinspiegel nach dem Training reduziert, die lange Isoform der Leptin mRNA war dagegen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Moran, Barwell et al. 2011). Weitere Studien haben gezeigt, dass Gewichtsverlust durch Diät die Sekretion und mRNA-Expression von Leptin senken kann (Arvidsson, Viguerie et al. 2004; Viguerie, Vidal et al. 2005)). Die Autoren vermuten daher, dass Gewichtsverlust oder Kalorienreduktion auch im Rahmen von körperlichem Training notwendig sind, um die Genexpression des Leptins zu beeinflussen (Campbell, Foster-Schubert et al. 2013).

Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine starke Korrelation zwischen zirkulierenden HDL-Werten und dem Leptin mRNA-Level besteht, sodass ein physiologischer Zusammenhang zwischen der Funktion des Fettgewebes und dem Lipoprotein-Stoffwechsel vermutet wird (Bastard, Hainque et al. 1999). Auch der HDL-Wert wurde in unserer Trainingsintervention nicht beeinflusst, ein weiterer Hinweis dafür, dass unser Training von Dauer und Umfang nicht ausreichend war, um einen Effekt auf diese Parameter zu erreichen.

Der hexosamine biosynthetic pathway moduliert die Leptin Genexpression und wird daher ebenfalls als möglicher Faktor diskutiert, der das Energiedefizit nach körperlicher Aktivität über die Leptinkonzentration reguliert (Hulver und Houmard 2003).

Die Wirkung von Leptin auf das Immunsystem wird vielfältig diskutiert. Es ist bekannt, dass Leptin einen modellierenden Einfluss auf die T-Zellfunktion hat. So

bewirkt Leptin die Expression und Sekretion von IL-1 α , IL-1 β , IL-6 und TNF- α und fördert die T_H-1 Antwort (Karmiris, Koutroubakis et al. 2006). Zusätzlich wird eine negative Korrelation mit regulativen T-Zellen beschrieben (Balato, Nino et al. 2011; De Rosa, Procaccini et al. 2007), sowie eine positive Korrelation mit der Proliferation von Effektor T-Zellen. Aufgrund dieser Fähigkeiten scheint Leptin bei Autoimmunerkrankungen eine mögliche Rolle zu spielen (Scotece, Conde et al. 2011). Es gibt Studien, die erhöhte Leptinspiegel in Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nachgewiesen haben, wobei es dort auch kontroverse Ergebnisse gibt (Barbier, Vidal et al. 2003; Biesiada, Czepiel et al. 2012; Tuzun, Uygun et al. 2004). Erhöhte Leptinwerte konnten auch in Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (Wang, Baidoo et al. 2013), allergischer Kontaktdermatitis (Balato, Nino et al. 2011) und systemischem Lupus erythematodes festgestellt werden (Chung, Long et al. 2009). Bei akuten systemischen Entzündungen wie Sepsis scheint Leptin ebenfalls eine Rolle zu spielen (Behnes, Brueckmann et al. 2012). Eine weitgehend proinflammatorische Rolle konnte für Leptin im Rahmen einer Osteoarthritis nachgewiesen werden (Gomez, Scotece et al.; Koskinen, Vuolteenaho et al. 2011).

Die Rolle von Leptin auf das Immunsystem bei Diabetikern ist kaum erforscht. Eine Studie konnte zeigen, dass Leptin die humorale Immunität und die Leberfunktion in übergewichtigen Kindern beeinflussen kann (Okamatsu, Matsuda et al. 2009). Im Rahmen einer Leptinresistenz, die sich durch hohe Leptinwerte auszeichnet, scheint Leptin nicht nur mit IL-6 zu interagieren, sondern auch mit CRP, welches eine besondere Rolle in der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen spielt (Martin, Qasim et al. 2008).

In unserer Studie wurden keine Akute-Phase-Proteine untersucht, daher wären weitere Studien diesbezüglich interessant, um den Zusammenhang von Leptin und Akuten-Phase-Proteinen während eines Ausdauertrainings in Typ 2 Diabetikern zu untersuchen.

Wie bereits erwähnt wird für Leptin eine negative Assoziation mit regulativen T-Zellen und eine positive Assoziation mit der Proliferation von Effektorzellen beschrieben (Balato, Nino et al. 2011; De Rosa, Procaccini et al. 2007; Scotece, Conde et al. 2011). Keine Subpopulation der CD3⁺-Lymphozyten zeigte jedoch eine signifikante Veränderung, sodass dies auch zu den fehlenden Veränderungen des Leptins passt. Ein Interventionsprogramm von größerem

Umfang, längerer Dauer sowie höherer Intensität ist voraussichtlich notwendig, um hier signifikante Ergebnisse zu erzielen.

4.8.3 Adiponektin

Der durchschnittliche Adiponektinwert zeigte im Verlauf der Intervention keine Veränderung. Als limitierender Faktor ist zu beachten, dass vom Hersteller kein Referenzwert angegeben wurde. Wenn man die Werte unserer Probanden mit Werten aus der Literatur vergleicht, so waren diese vor und nach der Trainingseinheit vermindert (U1: 5.75 ± 2.81 µg/ml; U2: 6.13 ± 2.45 µg/ml (Schulz 2011); 7-12 µg/ml (Schöndorf, Maiworm et al. 2005)).

Adiponektin weist insulinsensitivierende (Kadowaki und Yamauchi 2005; Yamauchi, Kamon et al. 2002), antiinflammatorische (Ouchi, Kihara et al. 2000) und antiatherogene (Bastard, Maachi et al. 2006) Eigenschaften auf. Der insulinsensitivierende Effekt entsteht durch eine Verbesserung der Glukoseaufnahme in den Muskel, eine verminderte hepatische Glukoseproduktion und eine Zunahme der Fettsäureoxidation in Leber und Muskulatur (Kadowaki und Yamauchi 2005).

Die Rolle von Adiponektin in der Pathogenese von Typ 2 Diabetes ist nicht eindeutig charakterisiert, jedoch konnten Studien zeigen, dass Adiponektin im Rahmen einer Typ 2 Diabeteserkrankung verringert ist (Hotta, Funahashi et al. 2000; Tabák, Carstensen et al. 2012). Obwohl Adiponektinrezeptoren auf den Beta-Zellen des Pankreas nachgewiesen werden konnten (Dunmore und Brown 2013), ist der genaue Mechanismus, wie Adiponektin die Inselzellen beeinflusst, bis heute unklar. Es gibt jedoch Hinweise, dass Adiponektin den Zelltod von Beta-Zellen durch Verminderung proapoptotischer Effekte von freien Fettsäuren und Zytokinen hemmt (Zhao, Feng et al. 2006). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Adiponektin die β -Zellproliferation steigert (Chetboun, Abitbol et al. 2012). Wenn nun bei Übergewicht oder im Rahmen eines Typ 2 Diabetes weniger Adiponektin sezerniert wird, fehlen diese protektiven Effekte des Adiponektins (Dunmore und Brown 2013).

Ein verminderter Adiponektinspiegel konnte auch bei unseren Probanden nachgewiesen werden, was am ehesten auf eine Hyposekretion durch vermehrtes

Bauchfett zurückzuführen ist (Padra, Seres et al. 2012). Wir vermuten daher, dass ähnlich wie bei Leptin die Gewichtsreduktion trotz Signifikanz nicht ausreichend war, um eine Verbesserung des Adiponektinwertes durch Reduktion des viszeralen Fettgewebes zu erreichen.

Der Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Adiponektin sind ähnlich wie bei Leptin nicht eindeutig. Studien zur Genexpression von Adiponektin zeigen kontroverse Ergebnisse. In einer Studie mit Töchtern von Typ 2 Diabetes betroffenen Eltern zeigten diese nach 7 Wochen Ausdauertraining eine Abnahme des zirkulierenden Adiponektins, jedoch keine Änderung der Genexpression (Moran, Barwell et al. 2011). In einer Studie mit 60 Personen mit normaler oder gestörter Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes waren bei den Subgruppen mit IGT und Typ 2 Diabetes die Adiponektinwerte erniedrigt und die mRNA-Expression der Rezeptoren AdipoR1 und -R2 erhöht. Nach einem vier wöchigen körperlichen Training kam es zu einer Zunahme des zirkulierenden Adiponektins sowie zu einer Zunahme der AdipoR1/R2 mRNA-Expression im Muskel (Bluher, Bullen et al. 2006). In einer Studie mit Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigte sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Adiponektin-, jedoch eine verminderte AdipoR1-Expression. Nach einem 4 monatigen Ausdauer- und Kraft-Kombitraining zeigte sich die Adiponektin-Expression reduziert und die Expression des AdipoR1 konnte soweit gesteigert werden, dass die Werte denen der Kontrollgruppe entsprachen (Van Berendoncks, Garnier et al. 2011). Eine Gruppe von mittelalten übergewichtigen Männern absolvierte ein 12 Wochen dauerndes intensives sportliches Training. Hier zeigten sich nach der Intervention eine signifikante Zunahme der Adiponektin Geneexpression im subkutanen Fettgewebe von Bauch und Gesäß und eine Zunahme der Plasmakonzentration von Adiponektin (Moghadas, Mohebbi et al. 2012).

In Studien, in denen lediglich eine Diät durchgeführt wurde, zeigte sich in übergewichtigen Probanden durch Gewichtsverlust eine Zunahme der AdipoR1-Expression (Kim, Maachi et al. 2006; Rasmussen, Lihn et al. 2006).

Adiponektin ist im Rahmen einer Insulinresistenz vermindert (Hotta, Funahashi et al. 2000; Tabák, Carstensen et al. 2012). Folglich würde man erhöhte Werte des Rezeptors als Kompensation erwarten. Die verschiedenen aufgeführten Studien zeigen jedoch kontroverse Ergebnisse.

Auf medikamentöser Ebene können Thiazolidindione die Expression von Adiponektin steigern, daher wird vermutet, dass PPAR- γ bei der Regulierung des Adiponektins bei körperlicher Aktivität eine Rolle spielen könnte (Maeda, Takahashi et al. 2001).

Abschließend ist es uns jedoch nicht möglich zu klären, ob die gut dokumentierte Verbesserung der Insulinsensitivität durch körperliche Aktivität aufgrund einer Regulierung von Adiponektin und seinen Rezeptoren erreicht wird.

Ähnlich wie bei den Wechselwirkungen mit sportlicher Aktivität ist ein Zusammenspiel mit dem Immunsystem durch Studien nachgewiesen, genaue Mechanismen, können jedoch nur vermutet werden. Für Adiponektin konnten vornehmlich antiinflammatorische Effekte festgestellt werden. In Endothelzellen vermag Adiponektin das Signal von endotheliale NF- κ B zu hemmen, die Makrophagenfunktion zu regulieren (Yokota, Oritani et al. 2000) sowie die TNF- α Synthese zu hemmen (Tilg und Moschen 2008). Zusätzlich kann Adiponektin antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und IL-1 Rezeptorantagonist in Leukozyten induzieren (Wolf, Wolf et al. 2004).

Auch in experimentellen Tiermodellen mit verschiedenen Leberentzündungen konnte Adiponektin antiinflammatorische und protektive Effekte aufweisen (Kamada, Tamura et al. 2003; Masaki, Chiba et al. 2004; Xu, Wang et al. 2003).

Aufgrund seiner entzündungshemmenden Eigenschaften wird das Fehlen von Adiponektin als möglicher begünstigender Faktor für die leichtgradige Entzündungsreaktion im Rahmen einer Insulinresistenz diskutiert (Villarreal-Molina und Antuna-Puente 2012). Für diese Wirkung scheint hauptsächlich der Rezeptor AdipoR1 verantwortlich zu sein (Yamaguchi, Argueta et al. 2005).

Adiponektin weist bei gewissen Erkrankungen jedoch auch eine schädigende Rolle auf. So konnten bei rheumatischer Arthritis proinflammatorische und knorpelschädigende Funktionen nachgewiesen werden, hauptsächlich durch Stimulation der Produktion entzündungsfördernder Zytokine wie IL-6 (Ehling, Schaffler et al. 2006), IL-8 (Katano, Okamoto et al. 2009) vascular endothelial growth factor und matrix metalloproteinase-1 und -13 (Choi, Lee et al. 2009). Bei Osteoarthritis wird eine lokale Adiponektinproduktion durch den infrapatellaren Fettkörper als mögliche pathophysiologische Veränderung diskutiert (Klein-Wieringa, Kloppenburg et al. 2011).

Dennoch scheint eine vermehrte Produktion von Adiponektin durch Gewichtsverlust im Rahmen einer Diät und/ oder körperlicher Aktivität die leichtgradige Entzündungsreaktion bei einem Typ 2 Diabetes zu vermindern und damit auch die Insulinresistenz zu verbessern.

4.9 Zusammenfassung

In unserer Studie wurde bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern der Einfluss eines 12 wöchigen Ausdauertrainings mittlerer Intensität auf die zellulären Bestandteile des Immunsystems und die Adipozytokine Leptin, Adiponektin und Resistin untersucht. Dafür wurde den Probanden in der Eingangs- (U1) und der Ausgangsuntersuchung (U2) Blut abgenommen und mittels Durchflusszytometrie und Radioimmunassays untersucht. Im Verlauf der Intervention kam es zu einer signifikanten Zunahme des Granulozytenanteils sowie zu einem signifikanten Abfall des B-Lymphozytenanteils. Bei den Adipozytokinen zeigte das Resistin einen signifikanten Abfall.

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass bei Typ 2 Diabetikern erhöhte Leukozytenzahlen, besonders neutrophile Granulozyten, zu finden sind (Barzilay, Abraham et al. 2001; Okano, Araki et al. 2008). Die Werte unserer Teilnehmer befanden sich jedoch durchgehend im Normbereich, was sehr wahrscheinlich durch das frühe Stadium des Diabetes bedingt ist. Durch den trainingsbedingten Anstieg waren die Granulozyten nach der Intervention nicht mehr im unteren Grenzbereich der Norm, was als positiv gewertet werden kann.

Bei den B-Lymphozyten ist eine Abnahme der B-Lymphozyten mit zunehmendem Schweregrad eines Diabetes beschrieben (Okano, Araki et al. 2008). Doch auch hier befanden sich die Werte unserer Probanden vor und nach der Trainingsintervention im Normbereich, ebenfalls am ehesten durch das frühe Stadium des Diabetes bedingt.

Ob die trainingsbedingte Reduktion mit einer erhöhten Inselzellantikörperproduktion im RES verbunden (Okano, Araki et al. 2008) oder durch eine verbesserte Funktion und Aktivität der Zellen bedingt ist (Gueldner, Poon et al. 1997; Yukawa, Kikutani et al. 1987), können wir abschließend aufgrund

fehlender Untersuchung von γ -Globulinproduktion und Lymphozytenaktivierung nicht sagen. Daher ist es uns auch nicht möglich, den Abfall der B-Lymphozyten als eine positive oder negative Veränderung im Rahmen der Trainingsintervention zu interpretieren.

Bei den Adipozytokinen wurde das Resistin durch die Intervention signifikant reduziert. Dies kann generell als eine positive Entwicklung beschrieben werden (Azuma, Katsukawa et al. 2003; Fujinami, Obayashi et al. 2004), aufgrund der Diskrepanz zu dem Referenzwert des Untersuchungs-Kits und den Vergleichswerten aus der Literatur sind die von uns gemessenen Werte jedoch nicht vergleichbar und daher nur mit Vorsicht zu betrachten.

Diese Studie weist Limitationen auf. So handelte es sich hierbei um eine Pilot-Studie, zu der leider nur eine kleine Zahl von Probanden rekrutiert wurde. Diese wurden auf zwei Gruppen aufgeteilt, wobei nur die Ausdauergruppe Thema dieser Arbeit ist. Die Ergebnisse dieser Studie müssen daher unter diesem Aspekt betrachtet werden.

Eine weitere wichtige Limitation dieser Studie ist die Tatsache, dass lediglich die prozentualen Anteile der Zellen bestimmt wurden. Das heißt, die relativen Anteile der Granulozyten und Lymphozyten könnten sich durch die gegensinnigen Veränderungen gegenseitig beeinflusst haben, ohne eine Veränderungen der absoluten Zahlen als Ursache aufzuweisen. Um diesem Problem der Interpretation entgegen zu wirken, ist die zusätzliche Bestimmung der absoluten Zahlen in zukünftigen Studien erforderlich.

Als dritte Limitation sind die bereits erwähnten fehlenden Normwerte für Adiponektin und Resistin sowie die T4-Gedächtnislymphozyten, naiven T4-Lymphozyten und regulativen T-Lymphozyten durch die Hersteller der Untersuchungs-Kits bzw. der Antikörper zu nennen.

Als vierte Limitation ist zu beachten, dass unsere Probanden nicht-insulinpflichtig waren. Aus diesem Grunde waren wahrscheinlich auch alle Zellparameter zu Beginn der Studie im normalen Bereich mit Ausnahme der T4/T8-Ratio. Folglich sind unsere Ergebnisse eher repräsentativ für gesunde übergewichtige Menschen als für Diabetiker.

Als weitere Limitation ist zu nennen, dass ein möglicher Einfluss von Medikamenten auf die körperliche Leistungsfähigkeit oder das Immunsystem nicht beachtet wurde. Ein Großteil der Probanden nahm jedoch während der Intervention u.a. Metformin ein, für das eine ein möglicher Einfluss auf die Energiegewinnung und das Herz-Kreislaufsystems beschrieben ist (Braun, Eze et al. 2008; Malin, Stephens et al. 2010). Studien, die den pharmakologischen Aspekt im Rahmen einer Trainingsintervention mit Typ 2 Diabetikern betrachten, sind daher interessant und notwendig.

Mit dieser Studie kann die These, dass moderates Ausdauertraining die Immunfunktion verbessert, nicht eindeutig unterstützt werden. Bei den Granulozyten hat das Training zumindest zu einer Verlagerung aus dem Randbereich Richtung Zentrum des Normbereiches geführt. Da wir bei unseren Probanden nicht die Zellaktivität untersucht haben, können wir keine Aussage darüber machen, ob die Veränderungen der zellulären Parameter im Rahmen des Diabetes eine positive oder eine negative Veränderung für das Immunsystem darstellen. Die positive Auswirkung von moderatem Ausdauertraining auf Adipozytokine bei Typ 2 Diabetikern kann durch den signifikanten Abfall des Resistins bestätigt werden. Jedoch sind weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl und Probanden mit fortgeschrittenem Typ 2 Diabetes erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

Durch die Verbesserung relevanter Stoffwechselfparameter muss Sport jedoch unabhängig von seiner Wirkung auf das Immunsystem sowohl in der Prävention als auch im Rahmen der Therapie als schonende, nebenwirkungsarme und günstige Alternative und/ oder Ergänzung angesehen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Ahima RS, Flier JS (2000). Leptin. *Annu Rev Physiol.* 62: 413-37.
2. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM (2004). Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 93(2): 221-5.
3. Almeheed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H (2008). Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 10(1): R15.
4. Alvaro T, Lejeune M, Salvado MT, Bosch R, Garcia JF, Jaen J, Banham AH, Roncador G, Montalban C, Piris MA (2005). Outcome in Hodgkin's lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. *Clin Cancer Res.* 11(4): 1467-73.
5. American Diabetes Association (2004). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 27(1): 5-10.
6. American Diabetes Association (2008). Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care.* 31(3): 596-615.
7. American Diabetes Association (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 36 Suppl 1: S67-74.
8. Arvidsson E, Viguerie N, Andersson I, Verdich C, Langin D, Arner P (2004). Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes.* 53(8): 1966-71.
9. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T (2003). Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 11(8): 997-1001.
10. Balato N, Nino M, Patruno C, Matarese G, Ayala F (2011). "Eczemas" and leptin. *Dermatitis.* 22(6): 320-3.
11. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, Cherbut C, Galmiche JP (2003). Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol.* 27(11): 987-91.
12. Barnes KM, Miner JL (2009). Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci.* 10(1): 96-107.
13. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP (2001). The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes.* 50(10): 2384-9.
14. Bastard JP, Hainque B, Dusserre E, Bruckert E, Robin D, Vallier P, Perche S, Robin P, Turpin G, Jardel C, Laville M, Forest C, Vidal H (1999). Peroxisome proliferator activated receptor-gamma, leptin and tumor necrosis factor-alpha mRNA expression during very low calorie diet in subcutaneous adipose tissue in obese women. *Diabetes Metab Res Rev.* 15(2): 92-8.
15. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 17(1): 4-12.
16. Baum M, Liesen H, Enneper J (1994). Leucocytes, lymphocytes, activation parameters and cell adhesion molecules in middle-distance runners under different training conditions. *Int J Sports Med.* 15 Suppl 3: S122-6.

17. Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Putensen C, Saur J, Borggreffe M, Hoffmann U (2012). Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis.* 12: 217.
18. Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, Vinolo MA, Curi R, Pithon-Curi TC, Hatanaka E (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol.* 162(2): 237-43.
19. Beshgetoor D, Arrues S, McGuire K (2004). Effect of competitive training on T-cell mediated immune function in Master's female athletes. *Int J Sports Med.* 25(7): 553-8.
20. Beverley PC (2008). Primer: making sense of T-cell memory. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 4(1): 43-9.
21. Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, Targosz A, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, Konturek SJ, Brzozowski T, Mach T (2012). Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol.* 63(5): 471-81.
22. Bisset LR, Lung TL, Kaelin M, Ludwig E, Dubs RW (2004). Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy adult population in Switzerland. *Eur J Haematol.* 72(3): 203-12.
23. Blake GJ, Ridker PM (2002). Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 252(4): 283-94.
24. Blannin AK, Chatwin LJ, Cave R, Gleeson M (1996). Effects of submaximal cycling and long-term endurance training on neutrophil phagocytic activity in middle aged men. *Br J Sports Med.* 30(2): 125-9.
25. Bluher M, Bullen JW, Jr., Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Kloting N, Niebauer J, Schon MR, Williams CJ, Mantzoros CS (2006). Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(6): 2310-6.
26. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L (1994). Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 93(6): 2438-46.
27. Borg GA (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 14(5): 377-81.
28. Bosello O, Zamboni M (2000). Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.* 1(1): 47-56.
29. Braun B, Eze P, Stephens BR, Hagobian TA, Sharoff CG, Chipkin SR, Goldstein B (2008). Impact of metformin on peak aerobic capacity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 33(1): 61-7.
30. Broadbent S, Gass G (2008). Aerobic training increases the stimulated percentage of CD4+CD25+ in older men but not older women. *Eur J Appl Physiol.* 103(1): 79-87.
31. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, Dyck DJ (2006). Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 291(1): E99-E107.
32. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B (2003). Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 285(3): E527-33.

33. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV (2006). Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(1): 64-8.
34. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE (2005). The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 182(2): 241-8.
35. Burrell BE, Nakayama Y, Xu J, Brinkman CC, Bromberg JS (2012). Regulatory T cell induction, migration, and function in transplantation. *J Immunol.* 189(10): 4705-11.
36. Buyukyazi G, Kutukculer N, Kutlu N, Genel F, Karadeniz G, Ozkutuk N (2004). Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training. *J Sports Med Phys Fitness.* 44(2): 207-14.
37. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Makar KW, Kratz M, Hagman D, Schur EA, Habermann N, Horton M, Abbenhardt C, Kuan LY, Xiao L, Davison J, Morgan M, Wang CY, Duggan C, McTiernan A, Ulrich CM (2013). Gene Expression Changes in Adipose Tissue with Diet- and/or Exercise-Induced Weight Loss. *Cancer Prev Res (Phila).* 6(3): 217-31.
38. Campos SP, Baumann H (1992). Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol.* 12(4): 1789-97.
39. Caswell M, Pike LA, Bull BS, Stuart J (1993). Effect of patient age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med.* 117(9): 906-10.
40. Caughey GH (2011). Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators. *Adv Exp Med Biol.* 716: 212-34.
41. Cerwenka A, Lanier LL (2001). Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol.* 1(1): 41-9.
42. Chang FY, Shaio MF (1995). Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 28(2): 137-46.
43. Chen SC, Ueng KC, Lee SH, Sun KT, Lee MC (2010). Effect of t'ai chi exercise on biochemical profiles and oxidative stress indicators in obese patients with type 2 diabetes. *J Altern Complement Med.* 16(11): 1153-9.
44. Chen X, Wu Y, Wang L (2013). Fat-resident Tregs: an emerging guard protecting from obesity-associated metabolic disorders. *Obes Rev.*
45. Chen Y, Yan SS, Colgan J, Zhang HP, Luban J, Schmidt AM, Stern D, Herold KC (2004). Blockade of late stages of autoimmune diabetes by inhibition of the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol.* 173(2): 1399-405.
46. Chetboun M, Abitbol G, Rozenberg K, Rozenfeld H, Deutsch A, Sampson SR, Rosenzweig T (2012). Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: role of leptin and adiponectin. *J Cell Biochem.* 113(6): 1966-76.
47. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA (1997). Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology.* 138(10): 4489-92.
48. Choi HM, Lee YA, Lee SH, Hong SJ, Hahm DH, Choi SY, Yang HI, Yoo MC, Kim KS (2009). Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-

- like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res Ther.* 11(6): R161.
49. Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P, Stein CM (2009). Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus.* 18(9): 799-806.
50. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 46(11): 2347-55.
51. Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Hörl WH (2008). Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol.* 181(6): 3761-8.
52. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DA (2007). The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 450(7169): 566-9.
53. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334(5): 292-5.
54. Cosgrove C, Galloway SD, Neal C, Hunter AM, McFarlin BK, Spielmann G, Simpson RJ (2012). The impact of 6-month training preparation for an Ironman triathlon on the proportions of naive, memory and senescent T cells in resting blood. *Eur J Appl Physiol.* 112(8): 2989-98.
55. Crook MA, Tutt P, Simpson H, Pickup JC (1993). Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 219(1-2): 131-8.
56. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G (2007). A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity.* 26(2): 241-55.
57. Deiluiis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, Perry K, Hazey J, Kampfrath T, Kollengode M, Sun Q, Satoskar AR, Lumeng C, Moffatt-Bruce S, Rajagopalan S (2011). Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in tregulatory cell numbers. *PLoS One.* 6(1): e16376.
58. deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH (2012). The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clin Cancer Res.* 18(11): 3022-9.
59. Dobrzanski MJ (2013). Expanding roles for CD4 T cells and their subpopulations in tumor immunity and therapy. *Front Oncol.* 3: 63.
60. Dons EM, Raimondi G, Cooper DK, Thomson AW (2012). Induced regulatory T cells: mechanisms of conversion and suppressive potential. *Hum Immunol.* 73(4): 328-34.
61. Dostalova I, Kunesova M, Duskova J, Papezova H, Nedvidkova J (2006). Adipose tissue resistin levels in patients with anorexia nervosa. *Nutrition.* 22(10): 977-83.
62. Dougan M, Dranoff G (2009). Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol.* 27: 83-117.
63. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI (1999). Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest.* 103(2): 253-9.

64. Dunmore SJ, Brown JE (2013). The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 216(1): T37-45.
65. Dworacka M, Winiarska H, Borowska M, Abramczyk M, Bobkiewicz-Kozłowska T, Dworacki G (2007). Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Circ J.* 71(6): 962-7.
66. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Scholmerich J, Neumann E, Muller-Ladner U (2006). The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol.* 176(7): 4468-78.
67. Eller K, Kirsch A, Wolf AM, Sopper S, Tagwerker A, Stanzl U, Wolf D, Patsch W, Rosenkranz AR, Eller P (2011). Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes.* 60(11): 2954-62.
68. Erdman SE, Poutahidis T (2010). Roles for inflammation and regulatory T cells in colon cancer. *Toxicol Pathol.* 38(1): 76-87.
69. Fantuzzi G, Faggioni R (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 68(4): 437-46.
70. Faustman D, Eisenbarth G, Daley J, Breitmeyer J (1989). Abnormal T-lymphocyte subsets in type I diabetes. *Diabetes.* 38(11): 1462-8.
71. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM (2002). Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 51(4): 1131-7.
72. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D (2009). Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 15(8): 930-9.
73. Flynn MG, Fahlman M, Braun WA, Lambert CP, Bouillon LE, Brolinson PG, Armstrong CW (1999). Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J Appl Physiol.* 86(6): 1905-13.
74. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY (2003). Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 4(4): 330-6.
75. Ford ES (2002). Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology.* 13(5): 561-8.
76. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18(6): 499-502.
77. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M (2004). Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 339(1-2): 57-63.
78. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 114(12): 1752-61.
79. Gabriel H, Schmitt B, Kindermann W (1993). Age-related increase of CD45RO+ lymphocytes in physically active adults. *Eur J Immunol.* 23(10): 2704-6.
80. Gannon GA, Rhind S, Shek PN, Shephard RJ (2002). Naive and memory T cell subsets are differentially mobilized during physical stress. *Int J Sports Med.* 23(3): 223-9.

81. Gleeson M, Bishop NC (2005). The T cell and NK cell immune response to exercise. *Ann Transplant.* 10(4): 43-8.
82. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA (1995). The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.* 102(1): 210-6.
83. Gomez R, Scotece M, Conde J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 70(11): 2052-4.
84. Grazi L, Salmaggi A, Dufour A, Gritti A, Lazzaroni M, Bussone G, Nespolo A, Parati E (1993). Short and medium-term influence of physical activity on immune parameters. *Int J Neurosci.* 71(1-4): 267-76.
85. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI (1999). Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 48(6): 1270-4.
86. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 140(6): 883-99.
87. Gueldner SH, Poon LW, La Via M, Virella G, Michel Y, Bramlett MH, Noble CA, Paulling E (1997). Long-term exercise patterns and immune function in healthy older women. A report of preliminary findings. *Mech Ageing Dev.* 93(1-3): 215-22.
88. Gueugnon C, Mouglin F, Simon-Rigaud ML, Regnard J, Nègre V, Dumoulin G (2012). Effects of an in-patient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 37(4): 672-9.
89. Guo H, Xu B, Gao L, Sun X, Qu X, Li X, Liu S, Feng J, Wang J, Tang Y, Yan G, Gao X, Jiang Y (2012). High frequency of activated natural killer and natural killer T-cells in patients with new onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Biol Med (Maywood).* 237(5): 556-62.
90. Hack V, Strobel G, Weiss M, Weicker H (1994). PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *J Appl Physiol.* 77(4): 1731-5.
91. Hack V, Weiss C, Friedmann B, Suttner S, Schykowski M, Erbe N, Benner A, Bartsch P, Droge W (1997). Decreased plasma glutamine level and CD4+ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training. *Am J Physiol.* 272(5 Pt 1): E788-95.
92. Hammar N, Farahmand B, Gran M, Joelson S, Andersson SW (2010). Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 19(12): 1287-92.
93. Handzlik MK, Shaw AJ, Dungey M, Bishop NC, Gleeson M (2013). The influence of exercise training status on antigen-stimulated IL-10 production in whole blood culture and numbers of circulating regulatory T cells. *Eur J Appl Physiol.*
94. Hardy MY, Vari F, Rossetti T, Hart DN, Prue RL (2012). A flow cytometry based assay for the enumeration of regulatory T cells in whole blood. *J Immunol Methods.*
95. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G (2007). Evidenzbasierte Leitlinien. Prävention und Therapie der Adipositas, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin: S. 6.

96. Hauner H, von Ferber L, Köster I (1992). Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch Med Wochenschr.* 117(17): 645-50.
97. Hong S, Johnson TA, Farag NH, Guy HJ, Matthews SC, Ziegler MG, Mills PJ (2005). Attenuation of T-lymphocyte demargination and adhesion molecule expression in response to moderate exercise in physically fit individuals. *J Appl Physiol.* 98(3): 1057-63.
98. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 56(4): 901-11.
99. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(6): 1595-9.
100. Hulver MW, Houmard JA (2003). Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med.* 33(7): 473-82.
101. Hunder NN, Wallen H, Cao J, Hendricks DW, Reilly JZ, Rodmyre R, Jungbluth A, Gnjatic S, Thompson JA, Yee C (2008). Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med.* 358(25): 2698-703.
102. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G (2005). Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Robert-Koch-Institut. Berlin, Robert-Koch-Institut. 24: 7-34.
103. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G (2002). Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes.* 51(7): 2005-11.
104. Izadpanah A, Barnard RJ, Almeda AJ, Baldwin GC, Bridges SA, Shellman ER, Burant CF, Roberts CK (2012). A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 303(4): E542-50.
105. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002a). Grundbegriffe der Immunologie. In: 5. Auflage Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 1-36.
106. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002b). Wie Antigene den T Lymphozyten präsentiert werden. In: Immunologie. 5. Auflage Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 167-96.
107. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002c). Die T-Zell-vermittelte Immunität. In: Immunologie. 5. Auflage Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 317-63.
108. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002d). Die adaptive Immunität gegenüber Infektionen. In: Immunologie. 5. Auflage Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 409-53.
109. Jerums G, Panagiotopoulos S, Forbes J, Osicka T, Cooper M (2003). Evolving concepts in advanced glycation, diabetic nephropathy, and diabetic vascular disease. *Arch Biochem Biophys.* 419(1): 55-62.
110. Josefowicz SZ, Rudensky A (2009). Control of regulatory T cell lineage commitment and maintenance. *Immunity.* 30(5): 616-25.

111. Kadowaki T, Yamauchi T (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 26(3): 439-51.
112. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, Maeda N, Nishizawa H, Nagaretani H, Okamoto Y, Kihara S, Miyagawa J, Shinomura Y, Funahashi T, Matsuzawa Y (2003). Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology.* 125(6): 1796-807.
113. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA (2006). Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 12(2): 100-5.
114. Kasapis C, Thompson PD (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 45(10): 1563-9.
115. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T (2009). Implication of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res Ther.* 11(1): R3.
116. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, Fujii M, Tsuchihashi K, Goto H, Nakatani K, Yano Y (1998). Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(3): 859-62.
117. Kay AB (2001). Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med.* 344(1): 30-7.
118. Keast D, Cameron K, Morton AR (1988). Exercise and the immune response. *Sports Med.* 5(4): 248-67.
119. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L (2002). Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr.* 22: 325-46.
120. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB (2002). Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes.* 51(10): 2944-50.
121. Kemmer F, Halle M, Stummvoll M, Thurm U, Zimmer P (2007). Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetologie.* 2 Suppl 2: 207-10.
122. Kerner W, Brückel J (2011). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie.* 6: 107-10.
123. Kiens B (2006). Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev.* 86(1): 205-43.
124. Kim MJ, Maachi M, Debard C, Loizon E, Clement K, Bruckert E, Hainque B, Capeau J, Vidal H, Bastard JP (2006). Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss. *Eur J Endocrinol.* 155(1): 161-5.
125. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Bluher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N (2008). T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(7): 1304-10.
126. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Yusuf E, Kwekkeboom JC, El-Bannoudi H, Nelissen RG, Zuurmond A, Stojanovic-Susulic V,

- Van Osch GJ, Toes RE, Ioan-Facsinay A (2011). The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis.* 70(5): 851-7.
127. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR (1994). Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am J Physiol.* 267(6 Pt 1): E934-40.
128. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BV, Bogardus C, Bennett PH (1991). Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr.* 53(6 Suppl): 1543S-51S.
129. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E (2011). Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 29(1): 57-64.
130. Kreuz T (2010). Der Einfluss einer sporttherapeutischen Trainingsintervention auf die Dichte der Monocarboxylattransporter in Skelettmuskulatur und Erythrozyten bei nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern. Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin. Köln, Deutsche Sporthochschule Köln: S. 1-120.
131. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI (1999). Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia.* 42(1): 113-6.
132. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, Price T, Laurent D, Rothman DL, Roden M, Shulman GI (2000). Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(2): 748-54.
133. La Cava A, Matarese G (2004). The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* 4(5): 371-9.
134. Laaser U, Wolters P (1989). [Public health sciences graduate study at the Bielefeld University in the framework of comparative endeavours]. *Soz Präventivmed.* 34(5): 223-6.
135. Laborzentrum Ettlingen. (2012). Leistungsverzeichnis:
http://www.laborzentrum.org/l.htm#document_tags (zuletzt abgerufen am 04.10.2012)
136. Le DT, Jaffee EM (2012). Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective. *Cancer Res.* 72(14): 3439-44.
137. Lee JA, Kim JW, Kim DY (2012). Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Menopause.* 19(3): 296-301.
138. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS (2003). Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(10): 4848-56.
139. Li X, Katashima M, Yasumasu T, Li KJ (2012). Visceral fat area, waist circumference and metabolic risk factors in abdominally obese Chinese adults. *Biomed Environ Sci.* 25(2): 141-8.
140. Linco Research (2001). Human Leptin RIA Kit 250 Tubes (Cat. # HL-81K), Linco Research, Inc.: 1-12.

141. Linco Research (2005). Human Proinsulin RIA Kit 250 Tubes (Cat.# HPI-15K). Linco Research, St. Charles, Missouri 63304 USA.
142. Lindsay RS, Krakoff J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC (2001). Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Diabetes*. 50(7): 1598-603.
143. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA (2006). CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med*. 203(7): 1701-11.
144. Liu Y, Jing H, Wang J, Zhang R, Zhang Y, Zhang Y, Xu Q, Yu X, Xue C (2011). Micronutrients decrease incidence of common infections in type 2 diabetic outpatients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 20(3): 375-82.
145. Loddenkemper C, Schernus M, Noutsias M, Stein H, Thiel E, Nagorsen D (2006). In situ analysis of FOXP3+ regulatory T cells in human colorectal cancer. *J Transl Med*. 4: 52.
146. Long SA, Buckner JH (2011). CD4+FOXP3+ T regulatory cells in human autoimmunity: more than a numbers game. *J Immunol*. 187(5): 2061-6.
147. Long YC, Zierath JR (2006). AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*. 116(7): 1776-83.
148. Luczynski W, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Ilendo E, Bossowski A, Glowinska-Olszewska B, Kretowski A, Stasiak-Barmuta A (2012). Generation of functional T-regulatory cells in children with metabolic syndrome. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 60(6): 487-95.
149. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 117(1): 175-84.
150. Mackinnon LT (2000). Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc*. 32(7 Suppl): S369-76.
151. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y (2001). PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 50(9): 2094-9.
152. Malin SK, Stephens BR, Sharoff CG, Hagobian TA, Chipkin SR, Braun B (2010). Metformin's effect on exercise and postexercise substrate oxidation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 20(1): 63-71.
153. Martin SS, Qasim A, Reilly MP (2008). Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 52(15): 1201-10.
154. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H (2004). Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 40(1): 177-84.
155. Maynard CL, Harrington LE, Janowski KM, Oliver JR, Zindl CL, Rudensky AY, Weaver CT (2007). Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from Foxp3+ and Foxp3- precursor cells in the absence of interleukin 10. *Nat Immunol*. 8(9): 931-41.
156. McFarlin BK, Flynn MG, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL (2005). Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 60(10): 1315-8.

157. Menshikova EV, Ritov VB, Toledo FG, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE (2005). Effects of weight loss and physical activity on skeletal muscle mitochondrial function in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 288(4): E818-25.
158. Michishita R, Shono N, Inoue T, Tsuruta T, Node K (2010). Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *Am J Med Sci.* 339(2): 152-6.
159. Miller R (1995). Immune System. In: E. J. Masoro. *Handbook of Physiology (Section 11: Aging)*. Oxford University Press, 555–90.
160. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, Harlan DM, Shalev A (2003). Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 310(2): 641-5.
161. Moghadasi M, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S, Noroozi H, Pirooznia N (2012). High-intensity endurance training improves adiponectin mRNA and plasma concentrations. *Eur J Appl Physiol.* 112(4): 1207-14.
162. Moran CN, Barwell ND, Malkova D, Cleland SJ, McPhee I, Packard CJ, Zammit VA, Gill JM (2011). Effects of diabetes family history and exercise training on the expression of adiponectin and leptin and their receptors. *Metabolism.* 60(2): 206-14.
163. Morimoto C, Reinherz EL, Distaso JA, Steinberg AD, Schlossman SF (1984). Relationship between systemic lupus erythematosus T cell subsets, anti-T cell antibodies, and T cell functions. *J Clin Invest.* 73(3): 689-700.
164. Mosmann TR, Coffman RL (1989). TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 7: 145-73.
165. Müller I, Jenner J, Handgretinger R, Riberdy J, Kerst G (2004). Glycosylation and lectins-examples of immunesurveillance and immune evasion. *Histol Histopathol.* 19(2): 527-33.
166. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE (2005). Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 41(3): 281-8.
167. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H (2002). Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia.* 45(6): 805-12.
168. Muranski P, Boni A, Wrzesinski C, Citrin DE, Rosenberg SA, Childs R, Restifo NP (2006). Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy--how far can we go? *Nat Clin Pract Oncol.* 3(12): 668-81.
169. Musialik K (2012). The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol.* 70(12): 1237-42.
170. Muzes G, Molnar B, Sipos F (2012). Regulatory T cells in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 18(40): 5688-94.
171. Nagaev I, Smith U (2001). Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 285(2): 561-4.
172. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ, Markoff PA, Chritton DB, Gusewitch G, Lee JW (1991). The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc.* 23(1): 64-70.

173. Nieman DC (1996). Immunologic changes associated with strenuous exercise. *Clin J Sport Med.* 6(2): 140.
174. Nieman DC, Brendle D, Henson DA, Suttles J, Cook VD, Warren BJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL (1995). Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med.* 16(5): 329-33.
175. Nieman DC, Buckley KS, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Ahle JC, Simandle S, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL (1995). Immune function in marathon runners versus sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc.* 27(7): 986-92.
176. Nieman DC, Cook VD, Henson DA, Suttles J, Rejeski WJ, Ribisl PM, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL (1995). Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int J Sports Med.* 16(5): 334-7.
177. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, Nehlsen-Cannarella SL (1993). Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 25(7): 823-31.
178. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Koch AJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, Utter A (1998). Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc.* 30(5): 679-86.
179. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JW, Arabatzis K (1990). The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med.* 11(6): 467-73.
180. Nieman DC, Pedersen BK (1999). Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* 27(2): 73-80.
181. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H (1998). Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18(8): 1199-202.
182. O'Connell PJ, Yi S, Carrington EM, Lew AM (2010). Role of regulatory T cells in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 15(2): 224-9.
183. Ojuka EO, Goyaram V, Smith JA (2012). The role of CaMKII in regulating GLUT4 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 303(3): E322-31.
184. Okamatsu Y, Matsuda K, Hiramoto I, Tani H, Kimura K, Yada Y, Kakuma T, Higuchi S, Kojima M, Matsuishi T (2009). Ghrelin and leptin modulate immunity and liver function in overweight children. *Pediatr Int.* 51(1): 9-13.
185. Okano K, Araki M, Yamamoto M, Ishikawa T, Ichihara K, Yamada O (2008). Exploration of hematological and immunological changes associated with the severity of type 2 diabetes mellitus in Japan. *Nurs Health Sci.* 10(1): 65-9.
186. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP (1999). The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(6): 2126-33.
187. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y (2000). Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 102(11): 1296-301.
188. Padra JT, Seres I, Foris G, Paragh G, Jr., Kónya G, Paragh G (2012). Leptin triggers Ca(2+) imbalance in monocytes of overweight subjects. *Neuropeptides.* 46(5): 203-9.

189. Pannacciulli N, De Pergola G, Giorgino F, Giorgino R (2002). A family history of Type 2 diabetes is associated with increased plasma levels of C-reactive protein in non-smoking healthy adult women. *Diabet Med.* 19(8): 689-92.
190. Paul-Eugene N, Kolb JP, Calenda A, Gordon J, Kikutani H, Kishimoto T, Mencia-Huerta JM, Braquet P, Dugas B (1993). Functional interaction between beta 2-adrenoceptor agonists and interleukin-4 in the regulation of CD23 expression and release and IgE production in human. *Mol Immunol.* 30(2): 157-64.
191. Peake JM, Suzuki K, Wilson G, Hordern M, Nosaka K, Mackinnon L, Coombes JS (2005). Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation. *Med Sci Sports Exerc.* 37(5): 737-45.
192. Pedersen BK, Bruunsgaard H (2003). Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports.* 13(1): 56-62.
193. Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H (1998). The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol.* 76(5): 505-11.
194. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hall G, Plomgaard P, Febbraio MA (2003). Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch.* 446(1): 9-16.
195. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P (2001). Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.* 536(Pt 2): 329-37.
196. Pedersen BK, Tvede N, Christensen LD, Klarlund K, Kragbak S, Halkjr-Kristensen J (1989). Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med.* 10(2): 129-31.
197. Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB (2012). Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 44(11): 2099-110.
198. Phoenix Pharmaceuticals (2006a). General Protocol for RK-028-39 Resistin (43-65) (Human) - RIA Kit (range: 100 - 12800 pg/ml), Phoenix Pharmaceuticals, Inc.: 1-15.
199. Phoenix Pharmaceuticals. (2006b). Resistin (42 - 65) (Human) - RIA Kit (RK-028-39) References:
http://www.phoenixpeptide.com/catalog/product_info.php?cPath=25_43&products_id=4470 (zuletzt abgerufen am 02.05.2013)
200. Pickup JC (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27(3): 813-23.
201. Pickup JC, Chana T, Mattock MB, Samuel A, Mather HM (1996). Serum sialic acid concentrations in Asian diabetic patients in the UK. *Diabet Med.* 13(3): 284-5.
202. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 40(11): 1286-92.
203. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M (2000). Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 49(1): 32-8.
204. Pitozzi V, Giovannelli L, Bardini G, Rotella CM, Dolara P (2003). Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leukocytes. *Mutat Res.* 529(1-2): 129-33.
205. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 286(3): 327-34.

206. Rahman M, Lane A, Swindell A, Bartram S (2006). Introduction to Flow Cytometry. Serotec Ltd. Endeavour House, Langford Business Park, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GF, UK.
207. Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, Bruun JM, Rasmussen M, Richelsen B (2006). Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring)*. 14(1): 28-35.
208. Raso V, Benard G, AJ DASD, Natale VM (2007). Effect of resistance training on immunological parameters of healthy elderly women. *Med Sci Sports Exerc*. 39(12): 2152-9.
209. Razak F, Anand SS (2004). Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. *N Engl J Med* 2004; 350: 664-71. *Vasc Med*. 9(3): 223-4.
210. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 342(12): 836-43.
211. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, Salt IP (2004). The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*. 107(6): 519-32.
212. Roche Diagnostics. (2011). Insulin: Elecsys and cobas e Geräte <http://www.medizin.uni-koeln.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Testkits/Roche/Insulin.pdf> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
213. Roda JM, Parihar R, Magro C, Nuovo GJ, Tridandapani S, Carson WE, 3rd (2006). Natural killer cells produce T cell-recruiting chemokines in response to antibody-coated tumor cells. *Cancer Res*. 66(1): 517-26.
214. Rodier M, Andary M, Richard JL, Mirouze J, Clot J (1984). Peripheral blood T-cell subsets studied by monoclonal antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes: effect of blood glucose control. *Diabetologia*. 27 Suppl: 136-8.
215. Romeu MA, Mestre M, González L, Valls A, Verdaguer J, Corominas M, Bas J, Massip E, Buendia E (1992). Lymphocyte immunophenotyping by flow cytometry in normal adults. Comparison of fresh whole blood lysis technique, Ficoll-Paque separation and cryopreservation. *J Immunol Methods*. 154(1): 7-10.
216. Russell AP, Gastaldi G, Bobbioni-Harsch E, Arboit P, Gobelet C, Deriaz O, Golay A, Witztum JL, Giacobino JP (2003). Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? *FEBS Lett*. 551(1-3): 104-6.
217. Sagiv M, Ben-Sira D, Goldhammer E (2002). Beta-blockers, exercise, and the immune system in men with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc*. 34(4): 587-91.
218. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA (2010). FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 10(7): 490-500.
219. Saygin O, Karacabey K, Ozmerdivenli R, Zorba E, Ilhan F, Bulut V (2006). Effect of chronic exercise on immunoglobulin, complement and leukocyte types in volleyball players and athletes. *Neuro Endocrinol Lett*. 27(1-2): 271-6.
220. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tärner I, Scholmerich J, Müller-Ladner U, Gay S (2003). Adipocytokines in synovial fluid. *Jama*. 290(13): 1709-10.
221. Schapowal A, Hansel TT, Walker C (1993). T-Zell-Aktivierung in Blut und Nasenpolypen von Asthmatikern. *Allergologie*. 16: 187-93.

222. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D (1995). Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest.* 96(3): 1395-403.
223. Schmidt R, Lang F (2007). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 30. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 30. Auflage, S. 696.
224. Schöndorf T, Maiworm A, Emmison N, Forst T, Pfützner A (2005). Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. *Clin Lab.* 51(9-10): 489-94.
225. Schrauwen P, van Aggel-Leijssen DP, Hul G, Wagenmakers AJ, Vidal H, Saris WH, van Baak MA (2002). The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression. *Diabetes.* 51(7): 2220-6.
226. Schulz D (2011). Vergleich eines 3-monatigen Kraft- und Ausdauertrainings auf körperliche Leistungsfähigkeit, anthropometrische Parameter und Adipozytokinspiegel bei nicht insulinpflichtigen, inaktiven Typ-2-Diabetikern. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Abdominalzentrum, Universität zu Köln.
227. Scotece M, Conde J, Gomez R, Lopez V, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualillo O (2011). Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *ScientificWorldJournal.* 11: 1932-47.
228. Scott P, Trinchieri G (1995). The role of natural killer cells in host-parasite interactions. *Curr Opin Immunol.* 7(1): 34-40.
229. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, Solomon M, Selby W, Alexander SI, Nanan R, Kelleher A, Fazekas de St Groth B (2006). Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med.* 203(7): 1693-700.
230. Selthofer-Relatic K, Divkovic D, Radic R, Vizjak V, Selthofer R, Steiner R, Bosnjak I (2012). Overweight - early stage of "adipokines related cardiovascular diseases": leptin and adiponectin relation to anthropometric parameters. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona.* 9(2): 198-203.
231. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, Jirasek T, Svobodova R, Veigl D, Anderlova K, Muller-Ladner U, Pavelka K, Haluzik M (2007). Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis.* 66(4): 458-63.
232. Shi HZ (2004). Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol.* 76(3): 520-7.
233. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, Kuno S, Kono I (2008). Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc Immunol Rev.* 14: 24-37.
234. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, Tadmor T, Klepfish A, Ruchlemer R, Shtalrid M, Berrebi A, Polliack A (2012). Cell surface expression of CD25 antigen (surface IL-2 receptor alpha-chain) is not a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study of 281 patients. *Ann Hematol.* 91(10): 1597-602.
235. Sjögren P, Sierra-Johnson J, Kallings LV, Cederholm T, Kolak M, Halldin M, Brismar K, de Faire U, Hellénus ML, Fisher RM (2012). Functional changes in adipose tissue in a randomised controlled trial of physical activity. *Lipids Health Dis.* 11: 80.

236. Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK, Del Aguila LF, Marchetti CM, O'Carroll SM, O'Leary VB, Kirwan JP (2008). Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J Appl Physiol.* 104(5): 1313-9.
237. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, Smith PJ, Pircher H, Simpson RJ (2011). Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun.* 25(8): 1521-9.
238. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 409(6818): 307-12.
239. Stuart CA, McCurry MP, Marino A, South MA, Howell ME, Layne AS, Ramsey MW, Stone MH (2013). Slow-Twitch Fiber Proportion in Skeletal Muscle Correlates with Insulin Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.*
240. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(10): 2062-8.
241. Sun J, Duffy KE, Ranjith-Kumar CT, Xiong J, Lamb RJ, Santos J, Masarapu H, Cunningham M, Holzenburg A, Sarisky RT, Mbow ML, Kao C (2006). Structural and functional analyses of the human Toll-like receptor 3. Role of glycosylation. *J Biol Chem.* 281(16): 11144-51.
242. Svec P, Vasarhelyi B, Paszthy B, Korner A, Kovacs L, Tulassay T, Treszl A (2007). Do regulatory T cells contribute to Th1 skewness in obesity? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 115(7): 439-43.
243. Tabák AG, Carstensen M, Witte DR, Brunner EJ, Shipley MJ, Jokela M, Roden M, Kivimäki M, Herder C (2012). Adiponectin Trajectories Before Type 2 Diabetes Diagnosis: Whitehall II study. *Diabetes Care.* 35(12): 2540-7.
244. Tanaka S, Isoda F, Ishihara Y, Kimura M, Yamakawa T (2001). T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. *Clin Endocrinol (Oxf).* 54(3): 347-54.
245. Tanigawa T, Iso H, Yamagishi K, Muraki I, Kawamura N, Nakata A, Sakurai S, Ohira T, Shimamoto T (2004). Association of lymphocyte sub-populations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis.* 173(2): 295-300.
246. Tarnopolsky MA, Rennie CD, Robertshaw HA, Fedak-Tarnopolsky SN, Devries MC, Hamadeh MJ (2007). Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292(3): R1271-8.
247. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M (2002). Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism.* 51(6): 743-9.
248. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, Koenig W (2003). C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med.* 163(1): 93-9.
249. Thornton AM, Piccirillo CA, Shevach EM (2004). Activation requirements for the induction of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *Eur J Immunol.* 34(2): 366-76.

250. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, van Herwijnen MJ, John S, Taams LS (2007). CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(49): 19446-51.
251. Tilg H, Moschen AR (2008). Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond).* 114(4): 275-88.
252. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP (1997). Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 14(5): 344-50.
253. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN (2013). Regulatory T cells in Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.*
254. Trappe H, Löllgen H (2000). Leitlinien der Ergometrie. *Z Kardiol.* 89: 821-37.
255. Trushina EN, Mustafina OK, Soto S, Sentsova TB, Plotnikova OA, Alekseeva RI, Sharafetdinov K, Semenchenko I, Kuznetsov VD (2012). [Subpopulation content of lymphocytes in peripheral blood in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity]. *Vopr Pitan.* 81(5): 60-5.
256. Tsujimura T, Matsuo Y, Keyaki T, Sakurada K, Imanishi J (2009). Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 85(3): 286-92.
257. Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z, Ozel AM, Erdil A, Yaman H, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K (2004). Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 19(4): 429-32.
258. Unal M, Erdem S, Deniz G (2005). The effects of chronic aerobic and anaerobic exercises on lymphocyte subgroups. *Acta Physiol Hung.* 92(2): 163-71.
259. Uniklinik Köln. (2010a). Cholesterin: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
260. Uniklinik Köln. (2010b). Triglyceride: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
261. Uniklinik Köln. (2010c). HDL-Cholesterin: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
262. Uniklinik Köln. (2010d). LDL-Cholesterin: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
263. Uniklinik Köln. (2010e). Kleines Blutbild und Differentialblutbild (maschinell bzw. mikroskopisch): <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 23.01.2013)
264. Uniklinik Köln. (2011). Lymphozytentypisierung: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 23.01.2013)
265. Uniklinik Köln. (2012). Insulin: <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Daten/Insulin.html#> (zuletzt abgerufen am 29.12.2012)
266. Valente AM, Strong W, Sinaiko AR (2001). Obesity and insulin resistance in young people. *Am Heart J.* 142(3): 440-4.
267. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D, Van Hoof V, Dewilde S, Vrints CJ, Ventura-Clapier R, Conraads VM (2011). Exercise training reverses adiponectin resistance in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Heart.* 97(17): 1403-9.

268. Van den Steen P, Rudd PM, Dwek RA, Van Damme J, Opdenakker G (1998). Cytokine and protease glycosylation as a regulatory mechanism in inflammation and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol.* 435: 133-43.
269. Van Der Bruggen P, Zhang Y, Chaux P, Stroobant V, Panichelli C, Schultz ES, Chapiro J, Van Den Eynde BJ, Brasseur F, Boon T (2002). Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human T cells. *Immunol Rev.* 188: 51-64.
270. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA (2003). Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 108(6): 736-40.
271. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, Laville M (1996). The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest.* 98(2): 251-5.
272. Viguierie N, Vidal H, Arner P, Holst C, Verdich C, Avizou S, Astrup A, Saris WH, Macdonald IA, Klimcakova E, Clement K, Martinez A, Hoffstedt J, Sorensen TI, Langin D (2005). Adipose tissue gene expression in obese subjects during low-fat and high-fat hypocaloric diets. *Diabetologia.* 48(1): 123-31.
273. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B (2012). Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie.* 94(10): 2143-9.
274. Wales JK (1995). Does psychological stress cause diabetes? *Diabet Med.* 12(2): 109-12.
275. Wang S, Baidoo SE, Liu Y, Zhu C, Tian J, Ma J, Tong J, Chen J, Tang X, Xu H, Lu L (2013). T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 171(1): 63-8.
276. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N (2007). Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.* 30(5): 1200-5.
277. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L (2002). Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation.* 105(15): 1785-90.
278. Weiss A (1990). Structure and function of the T cell antigen receptor. *J Clin Invest.* 86(4): 1015-22.
279. Weiss C, Kinscherf R, Roth S, Friedmann B, Fischbach T, Reus J, Dröge W, Bärtsch P (1995). Lymphocyte subpopulations and concentrations of soluble CD8 and CD4 antigen after anaerobic training. *Int J Sports Med.* 16(2): 117-21.
280. Weller PF (1994). Eosinophils: structure and functions. *Curr Opin Immunol.* 6(1): 85-90.
281. WHO. (2012). Diabetes Fact sheet N°312:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (zuletzt abgerufen am 11.12.2012)
282. Wilke CM, Wu K, Zhao E, Wang G, Zou W (2010). Prognostic significance of regulatory T cells in tumor. *Int J Cancer.* 127(4): 748-58.
283. Williams CM, Galli SJ (2000). The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 105(5): 847-59.
284. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS (2012). The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. *J Strength Cond Res.* 26(6): 1724-9.
285. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F, Maezawa Y, Drucker DJ, Engleman E, Winer D, Dosch

- HM (2009). Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 15(8): 921-9.
286. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 323(2): 630-5.
287. Woods JA, Ccedia MA, Wolters BW, Evans JK, Lu Q, McAuley E (1999). Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 109(1): 1-19.
288. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC (1999). Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 31(1): 57-66.
289. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ (2003). The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 112(1): 91-100.
290. Xu J, Su HL, Wang JH, Zhang CH (2009). [Role of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in type 2 diabetic nephropathy]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 29(1): 137-9.
291. Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, Kagishita M, Nonaka K, Saito T, Hanazawa S, Yamashita Y (2005). Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett.* 579(30): 6821-6.
292. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 8(11): 1288-95.
293. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Rood J, Kumar KG, Butler AA, Dixit VD (2009). Obesity accelerates thymic aging. *Blood.* 114(18): 3803-12.
294. Yang ZF, Zhou ZG, Tang WL, Huang G, Peng J, Li X, He L (2006). [Decrease of FOXP3 mRNA in CD4+ T cells in latent autoimmune diabetes in adult]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 86(36): 2533-6.
295. Yao X, Ahmadzadeh M, Lu YC, Liewehr DJ, Dudley ME, Liu F, Schrumpp DS, Steinberg SM, Rosenberg SA, Robbins PF (2012). Levels of peripheral CD4(+)FoxP3(+) regulatory T cells are negatively associated with clinical response to adoptive immunotherapy of human cancer. *Blood.* 119(24): 5688-96.
296. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Eng HL (2006). Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells. *Br J Sports Med.* 40(3): 239-43.
297. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Wang PW, Yang KD (2007). Tai chi chuan exercise decreases A1C levels along with increase of regulatory T-cells and decrease of cytotoxic T-cell population in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 30(3): 716-8.
298. Yin J, Gao H, Yang J, Xu L, Li M (2012). Measurement of salivary resistin level in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2012: 359724.
299. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y (2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 96(5): 1723-32.

300. Yoshikane H, Yamamoto T, Ozaki M, Matsuzaki M (2007). Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in lifestyle-related disease and metabolic syndrome. *J Cardiol.* 50(3): 175-82.
301. Yukawa K, Kikutani H, Owaki H, Yamasaki K, Yokota A, Nakamura H, Barsumian EL, Hardy RR, Suemura M, Kishimoto T (1987). A B cell-specific differentiation antigen, CD23, is a receptor for IgE (Fc epsilon R) on lymphocytes. *J Immunol.* 138(8): 2576-80.
302. Yun JM, Jialal I, Devaraj S (2010). Effects of epigallocatechin gallate on regulatory T cell number and function in obese v. lean volunteers. *Br J Nutr.* 103(12): 1771-7.
303. Zeng C, Shi X, Zhang B, Liu H, Zhang L, Ding W, Zhao Y (2012). The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J Mol Med (Berl).* 90(2): 175-86.
304. Zeyda M, Huber J, Prager G, Stulnig TM (2011). Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 19(4): 743-8.
305. Zhang J, Qin Y, Zheng X, Qiu J, Gong L, Mao H, Jia W, Guo J (2002). The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 82(23): 1609-12.
306. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, Zou DJ (2003). Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med.* 20(10): 828-31.
307. Zhang QL, Zang SF (2012). Correlation of T lymphocyte subsets with blood glucose level and the first-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 34(3): 254-7.
308. Zhao G, Zhou S, Davie A, Su Q (2012). Effects of moderate and high intensity exercise on T1/T2 balance. *Exerc Immunol Rev.* 18: 98-114.
309. Zhao YF, Feng DD, Chen C (2006). Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 38(5-6): 804-19.
310. Ziegler SF (2006). FOXP3: of mice and men. *Annu Rev Immunol.* 24: 209-26.
311. Zisman A, Peroni OD, Abel ED, Michael MD, Mauvais-Jarvis F, Lowell BB, Wojtaszewski JF, Hirshman MF, Virkamaki A, Goodyear LJ, Kahn CR, Kahn BB (2000). Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nat Med.* 6(8): 924-8.

6 Anhang

6.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Umgekehrte J-Hypothese: Zusammenhang zwischen Trainingsintensität und der Immunfunktion bzw. der Anfälligkeit für Erkrankungen (Woods, Davis et al. 1999).	13
Abbildung 2: Prinzip der Durchflusszytometrie.	31
Abbildung 3: Gating Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI)	35
Abbildung 4: Gating Gedächtniszellen ($CD45^+CD4^+CD45RO^+CD45RA^-$), das Gating der $CD4^+$ Zellen erfolgt wie beim Schema des Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI)	36
Abbildung 5: Gating der regulativen T-Zellen ($CD3^+CD4^+CD25^+CD127^{low}$), das Gating der $CD3^+$ und $CD4^+$ Zellen erfolgt wie beim Gating des Immunstatus. (Abbildung erstellt mit Software WinMDI)	37
Abbildung 6: Resistinwerte im Verlauf der Trainingsintervention. (* $p < 0.05$)	44
Abbildung 7: Leptinwerte im Verlauf der Trainingsintervention.	44
Abbildung 8: Adiponektinwerte im Laufe der Trainingsintervention.	45

6.2 *Tabellenverzeichnis*

Tabelle 1-1: Differentialdiagnostische Kriterien zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 (Kerner und Brückel 2011).	2
Tabelle 2-1: Durchschnittswerte von Alter, Größe, Gewicht und BMI der Probanden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.	20

Tabelle 2-2: Alter, BMI und Dauermedikation der Probanden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.	21
Tabelle 2-3: Materialliste venöse Blutabnahme.	24
Tabelle 2-4: Materialliste Blutzuckeranalyse.	24
Tabelle 2-5: Materialliste Insulinanalyse.	24
Tabelle 2-6: Materialliste Proinsulinanalyse.	25
Tabelle 2-7: Materialliste Cholesterinanalyse.	26
Tabelle 2-8: Materialliste Triglyzeridanalyse.	26
Tabelle 2-9: Materialliste HDL-Cholesterinanalyse.	26
Tabelle 2-10: Materialliste Leptinanalyse.	28
Tabelle 2-11: Materialliste Adiponektinanalyse.	28
Tabelle 2-12: Materialliste Resistinanalyse.	29
Tabelle 2-13: Herstellerangaben der Antikörper für den Immunstatus.	31
Tabelle 2-14: Herstellerangaben der Antikörper für die Gedächtniszellen.	32
Tabelle 2-15: Herstellerangaben der Antikörper für die regulativen T-Zellen.	32
Tabelle 2-16: Herstellerangaben zu den Materialien CellWash, Assay Plate, Röhren und Cal-Lyse.	32
Tabelle 2-17: Herstellerangaben der Zentrifuge.	33
Tabelle 2-18: Herstellerangaben der Geräteparameter.	33
Tabelle 2-19: Programmeinstellungen zur Untersuchung des Immunstatus.	35
Tabelle 2-20: Programmeinstellungen zur Untersuchung der Gedächtniszellen.	36
Tabelle 2-21: Programmeinstellungen zur Untersuchung der regulativen T-Zellen.	37

Tabelle 2-22: Aufbau einer Trainingseinheit.	38
Tabelle 3-1: Anthropometrische Daten und Parameter der Leistung, des Glukose- und Fettstoffwechsels vor (U1) und nach (U2) einer zwölfwöchigen Interventionsphase. In allen Bereichen zeigt sich im Verlauf des Trainings eine abfallende Tendenz. (# kein Wert vorhanden, * $p < 0.05$, ¹ (Hauner, Buchholz et al. 2007), ² (American Diabetes Association 2013), ⁵ (Roche Diagnostics 2011), ⁴ (Linco Research 2005), ⁵ (Uniklinik Köln 2012), ⁶ ohne Risikofaktoren, ansonsten 200 mg/dl, ⁷ (Uniklinik Köln 2010a), ⁸ (Uniklinik Köln 2010b), ⁹ (Uniklinik Köln 2010c), ¹⁰ > 1 Risikofaktor und Diabetes mellitus, ¹¹ (Uniklinik Köln 2010d)).	42
Tabelle 3-2: Maximale Leistung gemessen als höchste getretene Wattzahl in der Belastungselektrokardiographie und die maximale Herzfrequenz gemessen in Schläge/Minute zur Erst- (U1) und zur Abschlussuntersuchung (U2).	43
Tabelle 3-3: Die Adipozytokine Resistin, Leptin und Adiponektin vor (U1) und nach (U2) der zwölfwöchigen Interventionsphase. (# kein Wert angegeben, * $p < 0.05$, ¹ (Schulz 2011), ² (Linco Research 2001), ³ (Schöndorf, Maiworm et al. 2005))	43
Tabelle 3-4: Immunstatus der Probanden (n = 14) vor (U1) und nach (U2) dem zwölfwöchigen Interventionsprogramm. (# kein Wert angegeben, * $p < 0.05$, ¹ (Uniklinik Köln 2010e), ² (Uniklinik Köln 2011)).	46

6.3 Abstract

It has been demonstrated that alterations of adipocytokines can alter immune status in type 2 diabetes. The present study investigated changes of adipocytokine plasma concentrations and cellular immune status in overweight men, suffering from non-insulin dependent type 2 diabetes (n=14, age 61.0 ± 8.7 years, BMI 31.1 ± 3.5 kg/cm²). Subjects underwent a three months endurance exercise intervention (twice per week for up to 45 minutes) cycling at a heart rate corresponding to a 2 mmol/l lactate threshold. Before and after the intervention testing for Adipocytokines (leptin, adiponectin, resistin) and cellular immune status (including T memory cells and regulative T cells) was performed by RIA and FACS accordingly.

The exercise intervention improved physical fitness, anthropometric and metabolic parameters of all subjects. We observed a significant decline for resistin and for the CD19⁺ B-cells. The CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg-cells decreased, however not statistically significant. All other parameters remained unchanged.

In conclusion, even though only training twice a week, the exercise affected parts of the cellular immune system as well as resistin levels in men suffering from non-insulin dependent type 2 diabetes.

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.