

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung V, Sportmedizin

**Metabolommuster als trainingsassoziierte Biomarker  
bei Personen mit Multimorbidität**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Reul, Paula Camilla Lucy**

**2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatterin: Professorin Dr. B. Munz

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heikenwälder

Tag der Disputation: 10.06.2026

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Multimorbidität und körperliches Training .....	1
1.2 Metaboliten .....	4
1.3 Metabolommuster bei akuter körperlicher Belastung .....	6
1.4 Metabolommuster bei metabolischen Risikofaktoren/Erkrankungen .....	8
1.5 Fragestellung des Forschungsvorhabens .....	11
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 Berichterstattung.....	14
2.2 Studiendesign .....	14
2.3 Proband*innenkollektiv .....	14
2.4 Interventionen .....	17
2.5 Datenerhebung .....	17
2.6 Erhobene Messgrößen .....	21
2.7 Fallzahlplanung.....	26
2.8 Statistische Auswertung .....	26
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1 Ergebnisse zur Fragestellung 1: Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss ( $t_0$ ) .....	37
3.2 Ergebnisse zur Fragestellung 2: Multiple Regression der Metabolommuster zur Varianzanalyse der Veränderungen spiroergometrischer Zielgrößen während der Intervention ( $\Delta t_{t_6-t_0}$ ) .....	60
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>65</b>

4.1	Diskussion zur Fragestellung 1: Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss ( $t_0$ ) .....	65
4.2	Diskussion zur Fragestellung 2: Multiple Regression der Metabolommuster zur Varianzanalyse der Veränderungen spiroergometrischer Zielgrößen während der Intervention ( $\Delta t_{t_0-t_0}$ ) .....	81
4.3	Diskussion zur Methodik und Limitationen der Studie .....	85
4.4	Schlussfolgerung .....	90
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>92</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>105</b>
<b>Anhang</b>	<b>.....</b>	<b>106</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung des Carnitin-Shuttles.....	6
<b>Abbildung 2:</b> Ablauf der Datenerhebung für die vorliegende Forschungsarbeit .....	18
<b>Abbildung 3:</b> Relevante Metaboliten, deren Konzentrationen mittels Trockenblutkarten bestimmt wurden .....	21
<b>Abbildung 4:</b> Übersicht über Ein- und Ausschluss von Proband*innen .....	34
<b>Abbildung 5:</b> Ablauf der Studie .....	35
<b>Abbildung 6:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen im Gesamtkollektiv vor (Prä) und nach (Post) Durchführung des spiroergometrischen Belastungstests ( $t_0$ ).....	37
<b>Abbildung 7:</b> Liniendiagramme der Metabolitkonzentrationen im Gesamtkollektiv vor (Prä) und nach (Post) Durchführung des spiroergometrischen Belastungstests ( $t_0$ ).....	39
<b>Abbildung 8:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä) , differenziert nach Geschlecht.....	41
<b>Abbildung 9:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach Alter.....	42
<b>Abbildung 10:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach BMI .....	43
<b>Abbildung 11:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach (Prä-)diabetes .....	44
<b>Abbildung 12:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach Fitnesslevel.....	45
<b>Abbildung 13:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Geschlecht.....	46
<b>Abbildung 14:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Alter .....	47
<b>Abbildung 15:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach BMI .....	48
<b>Abbildung 16:</b> Boxplots der -Metabolitkonzentrationen, ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach (Prä-)diabetes .....	49

<b>Abbildung 17:</b> Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Fitnesslevel.....	50
---	----

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Acylcarnitine nach ihren Kettenlängen.....	23
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht über Messgrößen zur Gruppeneinteilung und Zielmessgrößen .....	25
<b>Tabelle 3:</b> Charakteristik des Proband*innen-Kollektivs ( $MW \pm SD$ ).....	36
<b>Tabelle 4:</b> Abhängiger t-Test zum Vergleich der Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest .....	38
<b>Tabelle 5:</b> Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich der Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest .....	38
<b>Tabelle 6:</b> Unabhängige t-Tests für Gruppenunterschiede .....	52
<b>Tabelle 7:</b> Mann-Whitney-U-Test für Gruppenunterschiede .....	52
<b>Tabelle 8:</b> Kruskal-Wallis-Test mit post-hoc-Test für Gruppenunterschiede.....	54
<b>Tabelle 9:</b> ANOVA mit post-hoc-Test für Gruppenunterschiede .....	55
<b>Tabelle 10:</b> Signifikante Korrelationen der Metaboliten (Prä) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ).....	56
<b>Tabelle 11:</b> Signifikante Korrelationen der $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Metaboliten mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ).....	57
<b>Tabelle 12:</b> Signifikante Korrelation der Metaboliten ( $t_0$ ) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ), differenziert nach Geschlecht.....	58
<b>Tabelle 13:</b> Signifikante Korrelationen der Metaboliten (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit $\Delta_{t_6-t_0}$ spiroergometrischer Zielgrößen.....	60
<b>Tabelle 14:</b> Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für $\Delta_{t_6-t_0} \dot{V}O_2\text{max}$ .....	61
<b>Tabelle 15:</b> Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für $\Delta_{t_6-t_0}$ Watt bei $RQ = 1$ .....	62
<b>Tabelle 16:</b> Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für $\Delta_{t_6-t_0}$ relative Watt bei $RQ = 1$ (W/kg) .....	63

<b>Tabelle 17:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Post) im Gesamtkollektiv .....	106
<b>Tabelle 18:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Geschlecht .....	107
<b>Tabelle 19:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Alter.....	108
<b>Tabelle 20:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Basisfitnesslevel ( $t_0$ ).....	109
<b>Tabelle 21:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach BMI.....	110
<b>Tabelle 22:</b> Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach (Prä-)diabetes .....	111

## Abkürzungsverzeichnis

AAA	Aromatic amino acid = Aromatische Aminosäure
BCAA	Branched-chain amino acid = Verzweigtkettige Aminosäure
BCKD-Komplex	Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex
BMI	Body-Mass-Index
CPT 1	Carnitin-Palmitoyltransferase 1 = Carnitin-Acyltransferase 1
CPT 2	Carnitin-Palmitoyltransferase 2 = Carnitin-Acyltransferase 2
DRT	Diabetes-Risiko-Test
HKA	Hauptkomponentenanalyse
IR	Insulinresistenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Long-chain acylcarnitines = Langkettige Acylcarnitine
MCA	Medium-chain acylcarnitines = Mittelkettige Acylcarnitine
NO	Stickstoffmonoxid
NW	Normal weight = Normalgewicht ( $BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$ )
Ob	Obesity = Adipositas ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
Ow 30 $\text{kg/m}^2$ )	Overweight = Übergewicht ( $27 \text{ kg/m}^2 < BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ )
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Arterieller Blutdruck
SCA	Short-chain acylcarnitines = Kurzkettige Acylcarnitine
t <sub>0</sub>	Baseline; die Zahl hinter dem t (Zeit) bezeichnet die Anzahl der Monate nach Studieneinschluss

T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
t <sub>6</sub>	6 Monate nach Studienbeginn; die Zahl hinter dem t (Zeit) bezeichnet die Anzahl der Monate nach Studieneinschluss
$\dot{V}O_2\text{max}$	Maximale Sauerstoffaufnahme
W	Watt

# 1 Einleitung

## 1.1 Multimorbidität und körperliches Training

Die post-industrielle Gesellschaft ist geprägt von veränderten Lebensgewohnheiten, die unter anderem durch eine zunehmende Sesshaftigkeit, einen Mangel an körperlicher Aktivität und eine Umstellung der Ernährungsweise gekennzeichnet sind. Diese Veränderungen stehen im Widerspruch zu den evolutionären Voraussetzungen unseres Körpers und stellen Risikofaktoren für die Entstehung lebensstilbedingter, nicht-infektiöser chronischer Erkrankungen, wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Erkrankungen des Bewegungsapparates dar. Nicht-infektiöse chronische Erkrankungen kamen in der Menschheitsgeschichte bisher selten vor, sind in der heutigen Gesellschaft allerdings weit verbreitet und gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die entsprechende evolutionäre Mismatch-Hypothese besagt, dass der Mensch sich in Umgebungen entwickelt hat, die sich grundlegend von der heutigen unterscheiden: Eigenschaften, die früher vorteilhaft waren, sind heutzutage unzureichend angepasst („mismatched“) und können die Entstehung von Erkrankungen begünstigen (Lea et al., 2023; Lieberman et al., 2021).

Multimorbidität bezeichnet das gleichzeitige Vorliegen von 2 oder mehr chronischen Erkrankungen und geht mit großen individuellen und gesellschaftlichen Herausforderungen einher. Personen mit Multimorbidität haben ein höheres Risiko früher zu sterben und werden öfter und mit längerer Aufenthaltsdauer ins Krankenhaus eingewiesen als Personen mit *einer* chronischen Erkrankung (Skou et al., 2022). Zudem ist Multimorbidität mit einem höheren Risiko für einen Verlust an Lebensqualität, funktionellen Beeinträchtigungen, hohen sozioökonomischen Kosten und Polypharmazie, sprich der Einnahme mehrerer Medikamente, assoziiert (Skou et al., 2022).

Die Prävalenz für Multimorbidität steigt kontinuierlich an (Rijken et al., 2018). Laut Ergebnissen des national repräsentativen Deutschen Alterssurvey (DEAS) aus dem Jahr 2017, an dem Personen im Alter zwischen 43 und 92 Jahren

teilnahmen, waren 53% der Personen mit mindestens 2 chronischen Erkrankungen diagnostiziert (Amirzada et al., 2023).

Eine der Hauptursachen für die Entstehung von chronischen Erkrankungen ist körperliche Inaktivität (Booth et al., 2012). In Deutschland zeigte eine repräsentative Analyse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2014“ (GEDA-2014/2015-EHIS) mit 24.000 Befragten, dass die aktuellen Bewegungsempfehlungen in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung nicht erfüllt werden: Lediglich 42,6 % der Frauen und 48,0 % der Männer erreichen die Vorgabe, mindestens 150 Minuten moderates aerobes Training pro Woche zu absolvieren. Muskelkräftigende Übungen werden noch seltener durchgeführt: Nur 27,6 % der Frauen und 31,2 % der Männer integrieren diese mindestens zweimal wöchentlich in ihren Alltag (Finger et al., 2017). Sudeck et al. zeigten in einer Querschnittsanalyse zur oben genannten GEDA-Umfrage von 2014, dass die Bewegungsempfehlungen von Personen mit nicht-infektiösen chronischen Erkrankungen in den meisten Fällen noch unzureichender erfüllt werden, als in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung: Der Umfang von aerobem Training war besonders gering bei Menschen mit Diabetes mellitus, Adipositas, Schlaganfall, COPD und Depressionen, während es keine Unterschiede bei Personen mit Krebserkrankungen oder Arthrose im Vergleich zur allgemeinen erwachsenen Bevölkerung gab. Krafttraining wurde von Personen mit Diabetes mellitus, Adipositas und Depressionen seltener ausgeführt, während Personen mit muskuloskelettalen Erkrankungen wie Arthrose oder Rückenschmerzen mehr Krafttraining als die allgemeine erwachsene Bevölkerung durchführten. (Sudeck et al., 2021).

Gleichzeitig kann körperliches Training das Auftreten von chronischen Erkrankungen verhindern und den Verlauf dieser positiv beeinflussen (Booth et al., 2012). So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass 150 Minuten pro Woche moderater, bzw. 75 Minuten pro Woche intensiver aerober Sport, das relative Risiko für die Gesamtmortalität einer durchschnittlichen, ansonsten eher sitzenden Person, um circa 50% senkt (Lieberman et al., 2021). Ein zusätzlicher Überlebensvorteil zeigte sich, wenn ergänzend mindestens 2 Mal pro Woche Krafttraining durchgeführt wurde (Zhao et al., 2020).

Die Bezeichnung als „Multi-“ oder „Polypill“ (Pareja-Galeano et al., 2015) in der Literatur beschreibt die Bedeutung von körperlicher Aktivität für die Therapie und Prävention von chronischen Erkrankungen, die medikamentöser Therapie teilweise überlegen ist oder diese zumindest ergänzen kann (Ortega et al., 2018). Zudem sind nahezu keine unerwünschten Nebenwirkungen sowie niedrige Kosten mit körperlicher Aktivität verbunden (Pareja-Galeano et al., 2015).

Insbesondere in der Primär- und Sekundärprävention von nicht-übertragbaren Zivilisationserkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Übergewicht/Adipositas, Arthrose) kann körperliche Aktivität effektiv eingesetzt werden. Diese Erkrankungen sind durch ähnliche Pathomechanismen charakterisiert, die mit chronischen geringgradigen Inflammationsprozessen einhergehen, welche durch körperliche Aktivität reduziert werden können (Pedersen & Saltin, 2015).

Nachweislich gibt es zahlreiche Vorteile von körperlicher Aktivität bei Personen mit mindestens 2 chronischen Erkrankungen. Trainingsprogramme, die explizit für Personen mit Multimorbidität konzipiert wurden, konnten bereits hinsichtlich ihres Nutzens und Sicherheit evaluiert werden. Bislang fehlen jedoch spezifische wissenschaftliche Empfehlung hinsichtlich der konkreten Gestaltung der jeweiligen Trainingsprogramm (Barker et al., 2023; Bricca et al., 2020).

Die meistens Trainingsprogramme sind krankheitsspezifisch und bei Multimorbidität nur bedingt anwendbar, da hier mehrere Erkrankungen vorliegen und somit individuellere Anforderungen an ein Trainingsprogramm notwendig werden. Allerdings konnte festgestellt werden, dass sich krankheitsspezifische Trainingsempfehlungen für unterschiedliche Krankheitsbilder stark ähneln (de Souto Barreto, 2017). Daher könnte ein standardisiertes Trainingsprogramm mit individualisierten Elementen eine Möglichkeit darstellen, die Anforderungen und Bedürfnisse von Personen mit Multimorbidität an ein Trainingsprogramm besser zu erfüllen (de Souto Barreto, 2017). Außerdem sollten personale Faktoren (z.B. motivationale Aspekte für die Teilnahme an Trainingsprogrammen, persönliche Interessen, Fähigkeiten) und umweltbezogene Faktoren (zeitliche Integration von sportlicher Aktivität in den Alltag, Zugang zu wohnortnahem Trainingszentren

etc.) berücksichtigt werden, da diese zu einer längerfristigen und kontinuierlichen Durchführung von sportlicher Aktivität beitragen (Schweda et al., 2021).

Die Effektivität eines standardisierten Trainings- und Ernährungsprogramms mit individualisierten Elementen soll daher im Rahmen der MultiPill-Exercise-Studie untersucht werden.

## **1.2 Metaboliten**

Metaboliten sind niedermolekulare Stoffwechselintermediate. Sie können die Interaktion zwischen verschiedenen Stoffwechselwegen in einer Zelle aufzeigen. Die Gesamtheit dieser Moleküle, die zum Erhalt und Wachstum sowie zur Funktionsfähigkeit der Zelle beitragen, wird als Metabolom bezeichnet. (Pallares-Méndez et al., 2016). Eine Methode zur systematischen Untersuchung aller Metaboliten nennt sich „Metabolomics“. Sie ermöglicht die Charakterisierung von Stoffwechselunterschieden in Gruppen oder Individuen und kann kurz- und langfristige Effekte auf den Stoffwechsel widerspiegeln (Kelly et al., 2020).

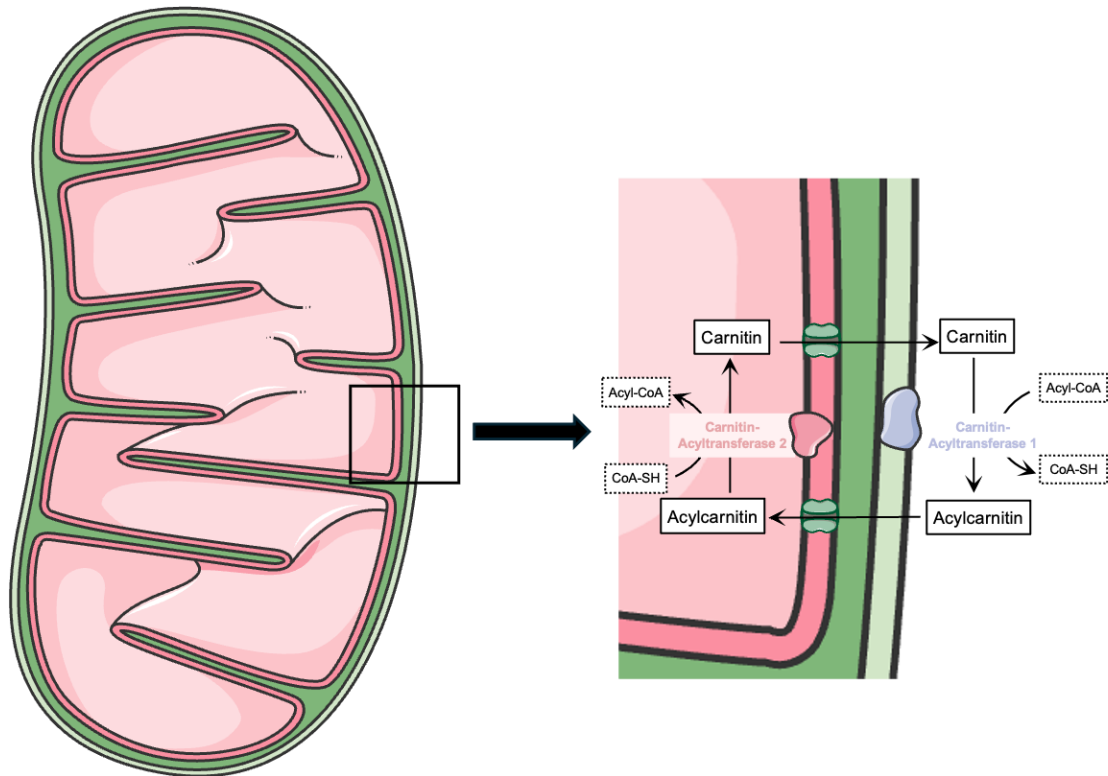
Teil des Metaboloms sind unter anderem verzweigt-kettige Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin), aromatische Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin), Methionin, Succinylaceton, Citrullin und Acylcarnitine. Diese Metaboliten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht und sollen daher im Folgenden näher definiert werden:

Aminosäuren lassen sich aufgrund ihrer biochemischen Struktur in Gruppen einteilen: Leucin, Isoleucin und Valin sind verzweigt-kettige Aminosäuren. Phenylalanin und Tyrosin gehören zur Gruppe der aromatischen Aminosäuren. Succinylaceton ist ein Abbauprodukt von Tyrosin (Horn, 2020).

Methionin und Citrullin sind ebenfalls Aminosäuren. Methionin ist eine schwefelhaltige Aminosäure und spielt eine entscheidende Rolle bei der Carnitin-Synthese. Bei Citrullin handelt es sich um eine nicht-proteinogene Aminosäure, die gleichzeitig Intermediärprodukt des Harnstoffzyklus ist (Horn, 2020).

Carnitin liegt zu einem Großteil in freier Form im Plasma vor. Ein kleinerer Anteil des Carnitins wird zur Synthese von Acylcarnitinen verwendet und liegt daher in veresterter Form vor. Die Menge an freiem und veresterten Carnitin wird als Gesamtcarnitin bezeichnet (Horn, 2020).

Die meisten Acylcarnitine werden im Rahmen des Fettsäurestoffwechsels synthetisiert. Einige Acylcarnitine können aber auch aus Abbauprodukten von verzweigtkettigen Aminosäuren (z.B. Valin, Leucin, Isoleucin) entstehen (Dambrova et al., 2022). Im Fettstoffwechsel stellen Acylcarnitine die Transportform aktivierter Fettsäuren verschiedener Kettenlängen (Acyl-CoAs) dar. Die aktivierten Fettsäuren werden mittels  $\beta$ -Oxidation in den Mitochondrien abgebaut. Da diese die innere Mitochondrienmembran nicht überwinden können, müssen sie aktiv mittels „Carnitin-Shuttle“ in das Mitochondrium transportiert werden (Abbildung 1). Hierfür katalysiert die Carnitin-Acyltransferase 1 (CPT 1) zunächst die Übertragung des Acyl-Rests auf das Carnitin. Die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase transportiert das Acylcarnitin in das Mitochondrium. Im Inneren des Mitochondriums findet die umgekehrte Reaktion statt: Die Carnitin-Acyltransferase 2 (CPT 2) überträgt den Acyl-Rest auf ein CoA. Carnitin wird anschließend wieder aus dem Mitochondrium herausgeschleust (Horn, 2020). Außerdem ermöglichen Acylcarnitine das Ausschleusen überschüssiger Substrate aus den Mitochondrien bei „Überladung“ der  $\beta$ -Oxidation, was folglich zu erhöhten Acylcarnitinwerten im Blut und Urin führt. Ursachen einer Sättigung der  $\beta$ -Oxidation können pathologisch sein, wie z.B. eine Insulinresistenz oder ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Physiologische Ursachen sind z.B. Fasten oder Sport (Lehmann et al., 2010).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Carnitin-Shuttles

*Anmerkung.* Dargestellt ist ein Mitochondrium (links im Bild) mit einer vergrößerten Darstellung (rechts im Bild). Acylcarnitin wird durch die Carnitin-Acyltransferase 1 im Zytosol gebildet und gelangt über einen Carnitin-Acylcarnitin-Transporter durch die innere Mitochondrienmembran (rosa). Im Mitochondrium wird Acylcarnitin mithilfe der Carnitin-Acyltransferase 2 wieder in Carnitin und die aktivierte Fettsäure (Acyl-CoA) gespalten. Carnitin gelangt zurück ins Zytosol und wird dort wiederverwendet.

Die Darstellung entspricht nicht der Originalgröße. Die Abbildung wurde mit Elementen von Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>) erstellt.

### 1.3 Metabolommuster bei akuter körperlicher Belastung

Metabolomics ermöglichen es, eine Momentaufnahme der aktuellen metabolischen Situation darzustellen. Eine akute körperliche Belastung stellt eine Herausforderung für den Körper dar, auf die der Stoffwechsel reagieren muss, um eine Homöostase aufrechtzuerhalten. Diese kurzfristigen Anpassungsvorgänge zeigen sich in den Metabolommustern, die eine Zu- oder Abnahme im Vergleich zur Konzentration vor der Belastung aufweisen können. (Contrepolis et al., 2020; Krug et al., 2012; Pallares-Méndez et al., 2016; Schraner et al., 2020, 2020; Zhang et al., 2017).

Die Richtung der Konzentrationsänderung ist jedoch nicht immer einheitlich beschrieben: Schraner et al. berichten in einem systematischen Review, dass sich die Konzentrationen von 37 der 53 untersuchten Aminosäuren als Antwort auf eine akute Belastung in unterschiedliche Richtungen verändern. Als mögliche Begründung wird der Verbrauch und die Synthese von Aminosäuren für eine Vielzahl an Reaktionen genannt, die sich in Abhängigkeit der verschiedenen Trainings- und Ernährungspläne einzelner Studien unterscheiden könnten (Schraner et al., 2020).

Die Konzentrationen kurz- und mittelkettiger Acylcarnitine hingegen scheinen nach einer akuten Belastung systematisch anzusteigen (Schraner et al., 2020). Die Akkumulation verkürzter Acylcarnitine ist ein Anzeichen einer unvollständigen  $\beta$ -Oxidation, da diese unter akuter Belastung durch verschiedene Mechanismen gehemmt oder verlangsamt wird (Contrepois et al., 2020; Zhang et al., 2017). Hierbei ist zusätzlich die Intensität der akuten körperlichen Belastung zu differenzieren: Friolet et al. beschreiben, dass sich bei einer niedrigen bis moderaten Intensität kein bzw. ein geringer Anstieg der Konzentration kurzkettiger Acylcarnitine zeigt, während bei einer akuten Belastung mit einer Intensität über dem Laktatschwellenwert ein deutlicher Anstieg der Konzentration kurzkettiger Acylcarnitine, bei gleichzeitigem Abfall des freien Carnitins zu beobachten ist (Friolet et al., 1994; Krug et al., 2012). Das freie Carnitin wird dabei verwendet, um Acylcarnitine aus freien Fettsäuremolekülen herzustellen (Contrepois et al., 2020; Zhang et al., 2017).

In einigen Studien sind außerdem Assoziationen zwischen Metabolommustern mit leistungsdiagnostischen Parametern, wie z.B. der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ) beschrieben (Carrard et al., 2022; Contrepois et al., 2020; Krug et al., 2012). Die  $\dot{V}O_2\text{max}$  ist ein Maß für die aerobe Fitness und zählt zu den besten Prädiktoren für die Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung (Ladenvall et al., 2016).

#### **1.4 Metabolommuster bei metabolischen Risikofaktoren/Erkrankungen**

In der Literatur sind zahlreiche Assoziation von Metabolomveränderungen mit Insulinresistenz (IR)/Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Übergewicht/Adipositas in Bevölkerungsgruppen aus Asien, USA und Europa beschrieben (Guasch-Ferré et al., 2016; Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016; Zhang et al., 2017).

Einige Metabolomveränderungen ermöglichen zusätzlich Aussagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit, eine Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln: Morze et al. berichten in einer Metaanalyse von einem 26-36% höherem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bei einer Erhöhung der verzweigtkettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) und aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin) um eine Standardabweichung. Ebenfalls bekannt ist, dass höhere Konzentrationen von kurz- und langkettigen Acylcarnitinen mit einem 6-7% gesteigerten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Auch erhöhte Methioninkonzentrationen scheinen in einem Zusammenhang mit einem höheren Erkrankungsrisiko für Diabetes mellitus Typ 2 zu stehen (Morze et al., 2022).

Laut Pallares-Méndez et al. zeigen Stoffwechsellmuster von Personen mit Adipositas und Dysglykämie/T2DM große Ähnlichkeiten. Dementsprechend lassen sich ebenso bei Personen mit Adipositas hohe Konzentrationen von verzweigtkettigen und aromatischen Aminosäuren, sowie von Methionin und kurzkettigen Acylcarnitinen (C3, C5) nachweisen (Pallares-Méndez et al., 2016).

Für diese Veränderungen im Intermediärstoffwechsel werden in der Literatur zahlreiche Erklärungsansätze diskutiert, von denen Einige im Folgenden dargestellt werden sollen.

Die Pathophysiologie der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2 ist auf umfassende Veränderungen der Stoffwechselvorgänge zurückzuführen, die neben dem Glukosestoffwechsel auch erhebliche Veränderungen im Fett- und Aminosäurestoffwechsel mit sich bringen. Bei einer bestehenden Insulinresistenz kann Glucose nicht effizient in die Zellen aufgenommen werden. Um den Körper trotzdem ausreichend mit Energie zu versorgen, findet vermehrt Lipolyse statt,

wodurch es zu einem Anstieg von freien Fettsäuren im Blut kommt. Übersteigt die Menge an freien Fettsäuren die Kapazität der  $\beta$ -Oxidation und des Citratzyklus, kommt es zur unvollständigen  $\beta$ -Oxidation und es häufen sich Acyl-CoA-Moleküle in der mitochondrialen Matrix an (Huffman et al., 2014; Koves et al., 2008). Um das zelluläre Gleichgewichts aufrechtzuerhalten und Lipotoxizität zu vermeiden können angehäuften Acyl-CoA-Moleküle wieder in Acylcarnitine umgewandelt und zurück ins Blut abgegeben werden, wodurch es zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Acylcarnitinen verschiedener Kettenlängen kommen kann (Lehmann et al., 2010; Pallares-Méndez et al., 2016). Die Acylcarnitin-Akkumulation beeinträchtigt wiederum den Insulin-Signalweg und führt zusätzlich zu einer Hemmung der  $\beta$ -Oxidation (Longo et al., 2006; Pallares-Méndez et al., 2016; Randle et al., 1963; Rodríguez-Gutiérrez et al., 2012). Acylcarnitine interagieren außerdem mit NF- $\kappa$ B, einem zentralen Transkriptionsfaktor, der entzündliche Prozesse reguliert. Diese werden dadurch gefördert und tragen ebenfalls zur Insulinresistenz bei (Pallares-Méndez et al., 2016; Tilg & Moschen, 2008).

Neben den beschriebenen Veränderungen im Fettstoffwechsel, sind in der Literatur zudem Veränderungen im Aminosäurestoffwechsel beschrieben, die im Zusammenhang mit Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht/Adipositas auftreten. Insbesondere hohe Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin, der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin, sowie der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin scheinen mit den Erkrankungen assoziiert zu sein (Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016).

Hohe BCAA-Konzentrationen könnten möglicherweise durch Veränderungen in einem Enzymkomplex begründet sein könnte, der für den Abbau von verzweigtkettigen Aminosäuren zuständig ist (Adams, 2011; Pallares-Méndez et al., 2016; Pietiläinen et al., 2008). Hierbei handelt es sich um den BCKD-Komplex (branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex). Eine Erklärung für die Veränderungen im BCKD-Komplex könnte der Einfluss von Insulin sein: BCKD wird durch Phosphorylierung gehemmt, die Phosphorylierung wird wiederum

durch Insulin erhöht. Bei einem hohen Insulinspiegel, wie es bei einer Insulinresistenz der Fall sein kann, könnte es folglich zu einem verminderten Abbau von BCAA mit einer konsekutiven Akkumulation von BCAA im Blut kommen (Adams, 2011). Ein anderer Ansatz, der erklären könnte, wieso BCAA auch bei Personen mit Adipositas erhöht sind, ist die verminderte Expression von BCKD: Während sich im subkutanen Fettgewebe von Frauen mit Adipositas keine Veränderungen zeigten, ließ sich bei ihnen eine verminderte Expression von BCKD im viszeralem Fettgewebe nachweisen (Lackey et al., 2013).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Erhöhung von BCAA mit einer Akkumulation von aromatischen Aminosäuren (AAA) in Zusammenhang stehen könnte: Eine erhöhte Konzentration an BCAA verändert die Funktion des LAT1-Rezeptors (Large Neutral Amino Acid Transporter 1), der für die Aufnahme von BCAA und AAA in die Zelle verantwortlich ist. Hohe BCAA-Konzentrationen konkurrieren mit AAA um den LAT1-Transporter und erhöhen auf diese Weise die Plasma-Konzentration von AAA. (Breum et al., 2003; Fernstrom, 2005; Newgard et al., 2009).

Es lässt sich feststellen, dass in der Literatur Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und metabolischen Erkrankungen (Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht/Adipositas) sowie Metabolommustern und körperlicher Aktivität beschrieben sind. Nun stellt sich die Frage inwiefern sich Zusammenhänge bei Personen mit oben genannten chronischen Erkrankungen und ihren Metabolommustern bei körperlicher Aktivität zeigen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob Metabolommuster möglicherweise als prädiktive Marker geeignet sein könnten, um die Trainingsanpassung einer Person bei längerfristiger körperlicher Aktivität vorhersagen zu können. Dies könnte perspektivisch dabei helfen, Trainingsprogramme für Personen mit Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2 oder Übergewicht/Adipositas besser und individualisierter zu gestalten.

Hierzu wurde im Vorfeld eine erste Pilotstudie mit  $n = 39$  Proband\*innen durchgeführt. Parallel zu einer Trainingsstudie („MultiPill-Pilotstudie“) erfolgten Biomarkeranalysen an Proband\*innen mit mindestens 2 nicht-übertragbaren

Zivilisationskrankheiten. Folgende Diagnosen führten zum Einschluss: Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht/Adipositas ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), Herz-Kreislaufkrankung und Arthrose in Knie- oder Hüftgelenk. Der Studie lag ein Trainingsprogramm zugrunde, welches von der Abteilung Sportmedizin des Universitätsklinikums Tübingen erstellt wurde. Im März 2020 begann die Pilotstudie. Die Proband\*innen absolvierten ein 24-wöchiges Trainingsprogramm und 3 Diagnostiktermine zu folgenden Zeitpunkten: Vor Beginn des Trainingsprogramms ( $t_0$ ), nach 12 Wochen ( $t_3$ ) und nach 24 Wochen ( $t_6$ ). Präliminäre Ergebnisse der Pilotstudie gaben Hinweise darauf, dass spezifische Metabolommuster mit nachfolgend erfassten Parametern der Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-0} \dot{V}O_{2\text{max}}$ ) assoziiert sein könnten. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass  $\Delta_{t_6-0} \dot{V}O_{2\text{max}}$  positiv mit der Mobilisierung ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) sowohl kurz- ( $r = 0,397$ ) als auch langkettiger Acylcarnitine ( $r = 0,568$ ) korrelierte. Obwohl die Zusammenhänge keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ) bei einer kleinen Stichprobengröße von  $n = 9$  erreichten, könnten die beobachteten Trends darauf hindeuten, dass mobilisierte Acylcarnitine bei akuter Belastung potenziell relevante Informationen bezüglich der Trainingsanpassung liefern können (Dissertation von Rebecca Rolf). Um diese vorläufigen Hinweise zu prüfen und die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, sollte im Rahmen der MultiPill-Hauptstudie eine Biomarkeranalyse mit einer größeren Stichprobengröße durchgeführt werden, was im Folgenden dargestellt wird.

### **1.5 Fragestellung des Forschungsvorhabens**

In der Literatur sind zahlreiche Assoziationen von Metabolommustern mit Übergewicht/Adipositas und Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben: Insbesondere hohe Konzentrationen von verzweigtkettigen und aromatischen Aminosäuren sowie hohe Konzentrationen von Methionin und Acylcarnitinen verschiedener Kettenlängen scheinen mit Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht/Adipositas assoziiert zu sein (Dambrova et al., 2022; Guasch-Ferré et al., 2016; Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016). Zudem ändern sich Metabolitkonzentrationen bei akuter

Belastung (Schranner et al., 2020): Für Aminosäuren sind uneinheitliche Konzentrationsänderungen beschrieben, die je nach Studiendesign variieren. Acylcarnitine scheinen hingegen oftmals zu einer Konzentrationszunahme mit einer gleichzeitigen Abnahme von freiem Carnitin in Folge einer akuten Belastung zu führen (Contrepolis et al., 2020; Schranner et al., 2020; Zhang et al., 2017). Aufgrund dieser Rationale sollen in der weiteren Forschungsarbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

**Fragestellung 1:** Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss ( $t_0$ )

*Fragestellung 1a: Wie stellen sich die Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt  $t_0$  dar?*

Es sollten die Konzentrationen verschiedener Aminosäuren und Acylcarnitine im Kollektiv der MultiPill-Exercise-Studie ermittelt werden und untersucht werden, ob sich die Metabolitkonzentrationen nach einer akuten Belastung signifikant verändert darstellen. Hierbei sollte auf Grundlage der Literatur, der Frage nachgegangen werden, ob verkürzte Acylcarnitine im Rahmen der akuten, intensiven Belastung akkumulieren. Außerdem stellte sich die Frage, ob sich, wie in der Literatur beschrieben, inkonsistente Konzentrationsänderungen der untersuchten Aminosäuren, als Antwort auf eine akute Belastung darstellen. Hierzu sollte zusätzlich zu einer vergleichenden Teststatistik der Prä- und Post-Werte, eine visuelle Darstellung der individuellen Konzentrationsänderungen der einzelnen Proband\*innen sowie der Mittelwerte im Gesamtkollektiv erfolgen.

*Fragestellung 1b: Unterscheiden sich die Metabolitkonzentrationen (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) bei einer Gruppierung nach Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes und Fitnesslevel?*

Die Konzentrationen verschiedener Metaboliten vor (Prä) einem spiroergometrischen Belastungstest sowie die Konzentration der mobilisierten Metaboliten ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) während des Belastungstests sollten

gruppendifferenziert auf Konzentrationsunterschiede analysiert werden und die Ergebnisse mit publizierten Daten verglichen werden.

*Fragestellung 1c: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ )?*

Die Konzentrationen (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) verschiedener Aminosäuren und Acylcarnitinen sollten in Korrelationsanalysen auf Zusammenhänge mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) untersucht werden und die Ergebnisse mit publizierten Daten verglichen werden.

*Fragestellung 1d: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ), wenn eine Differenzierung nach Gruppen (Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes, Basisfitnesslevel) erfolgt?*

Aminosäuren und Acylcarnitine, die in Fragestellung 1b signifikante Gruppenunterschiede der Metabolitkonzentrationen aufweisen, sollten einer gruppendifferenzierten Korrelationsanalyse mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) zugeführt werden. Die Ergebnisse sollten mit publizierten Daten verglichen werden.

**Fragestellung 2:** Multiple Regression der Metaboliten zur Varianzanalyse der Veränderungen spiroergometrischer Zielgrößen während der Intervention ( $t_6-t_0$ )

*Tragen die Metabolommuster zur Varianzaufklärung der Trainingsanpassung in multiplen Regressionsmodellen bei?*

Die Trainingsanpassung sollte als  $\Delta_{t_6-t_0}$  der spiroergometrischen Zielgrößen vor ( $t_0$ ) und nach ( $t_6$ ) der Intervention berechnet werden. Mittels multipler Regression sollte analysiert werden, ob sich Metabolommuster (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) vor Interventionsbeginn als Prädiktoren in einem Regressionsmodell eignen, um die Trainingsanpassung nach einer Intervention vorhersagen zu können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Berichterstattung

Die Berichterstattung erfolgt gemäß den CONSORT-Richtlinien für randomisiert-kontrollierte Studien, um die Transparenz und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen (Schulz et al., 2010).

### 2.2 Studiendesign

Die hier dargestellte Studie ist eine Substudie innerhalb des Forschungsprojektes „MultiPill-Exercise“. Hierbei handelt sich um eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT), Abteilung Sportmedizin in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des UKT, dem Institut für Sportwissenschaft, Arbeitsbereich Bildungs- und Gesundheitsforschung im Sport und der Krankenkasse AOK Baden-Württemberg. Das Forschungsprojekt wurde an insgesamt 7 Standorten in Baden-Württemberg durchgeführt. Die vorliegende Substudie berücksichtigt eine Teilstichprobe der Standorte Tübingen und Reutlingen (Schweda et al., 2021, 2022).

Das Forschungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft. Es liegt ein positives Ethikvotum vor (628/2021BO2 vom 21.09.21).

### 2.3 Proband\*innenkollektiv

Das Proband\*innen-Kollektiv berücksichtigte nicht-sportliche Personen mit Multimorbidität, die folgende **Einschlusskriterien** erfüllten:

- Mindestens 2 der folgenden chronischen Erkrankungen oder bestehende Risikofaktoren für diese Erkrankungen: Übergewicht/Adipositas (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>), Herz-Kreislauf-Erkrankung (Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Arteriosklerose), Arthrose in Knie- oder Hüftgelenk, Diabetes mellitus Typ 2

- Die wöchentliche körperliche Aktivität entspricht < 75% der WHO-Empfehlung, d.h. < 110 Minuten moderate oder < 50 Minuten intensive Aktivität.
- AOK-Versicherung seit mindestens 2 Jahren
- Stabile Medikation der Herz-Kreislauf-Erkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 seit 3 Monaten
- Hausärztliches oder fachärztliches Privat Rezept, das mindestens 2 Erkrankungen oder bestehende Risikofaktoren diagnostiziert, sowie die Eignung zur Teilnahme am Sportprogramm attestiert.
- Gute Deutschkenntnisse. Die Teilnehmenden sollten in der Lage sein, Fragebögen auszufüllen und den Anweisungen während der Diagnostik und Sporttherapie folgen zu können.
- Proband\*innen, die in Welle 2 (Interventionsbeginn im Oktober 2022) teilgenommen hatten, wurden nur dann in das Kollektiv aufgenommen, wenn sie 3 Monate nach Interventionsbeginn weitere Fragebögen ausgefüllt hatten, da diese Gegenstand weiterer Forschung im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Trockenblutkarten sein sollten. Für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sind jedoch die Inhalte der Fragebögen nicht relevant.

Zur standardisierten Beurteilung der Risikofaktoren während des Screenings wurden der PROCAM-Schnelltest (Assmann-Stiftung für Prävention, o. J.) der Assmann-Stiftung für Prävention sowie der Diabetes-Risiko-Test (DRT) (diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, o. J.) des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) durchgeführt. Eine Berechnung der entsprechenden Risikoscores fand nur statt, sofern die betreffende Person nicht bereits eine Diabetes- oder Herz-Kreislauf-Erkrankung diagnostiziert bekommen hatte.

Der PROCAM-Score wurde mithilfe des PROCAM-Schnelltests berechnet. Bei einem Score von  $\geq 10\%$  ist das Risiko für einen Myokardinfarkt in den nächsten 10 Jahren im Vergleich zu anderen gleichaltrigen Personen erhöht. Es besteht damit ein Risikofaktor, der in Kombination mit einer weiteren Erkrankung oder

einem Risikofaktor für eine weitere Erkrankung zum Studieneinschluss führen kann.

Mithilfe des Diabetes-Risiko-Tests wurde die Wahrscheinlichkeit ermittelt, in den nächsten 5 Jahren eine manifeste Diabetes mellitus Typ 2-Erkrankung zu entwickeln. Bei einem DRT-Score  $\geq 57$  Punkten besteht hierfür ein erhöhtes Risiko und somit ein Risikofaktor, der ebenfalls in Kombination mit einem weiteren Risikofaktor zu einem Studieneinschluss führen kann.

Folgende Kriterien führten zum **Ausschluss** von der Studienteilnahme:

- Einschränkungen in der Aufnahme der körperlich-sportlichen Aktivität
- Verwendung einer Gehhilfe im Alltag
- Vorhandene Knie- oder Hüft-Endoprothese oder bestehender Termin für einen Gelenkersatz
- Diagnostizierte Folgeerkrankungen durch bestehende Grunderkrankung, z.B. Myokardinfarkt bei Herz-Kreislauf-Erkrankung oder diabetische Retinopathie bei Diabetes-Erkrankung
- Akuter Bandscheibenvorfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Frische Frakturen oder Operationen innerhalb der letzten 3 Monate
- Spontanfraktur in der Vergangenheit als Hinweis für eine schwere Osteoporose oder Knochenmetastasen
- Ablatio retinae, Glaukom oder über dem Normbereich erhöhter Augeninnendruck
- Auffälligkeiten im Ruhe- oder Belastungs-EKG
- Blutdruckmessung in Ruhe: Systolischer Wert  $> 180$  mmHg, diastolischer Wert  $> 100$  mmHg

Die Rekrutierung der Probanden fand in 2 Wellen statt. Es folgte die Interventionsphase, die sich in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur Studiengruppe gestaltete. Nach 24 Wochen erfolgte erneut eine Diagnostik ( $t_6$ ).

## **2.4 Interventionen**

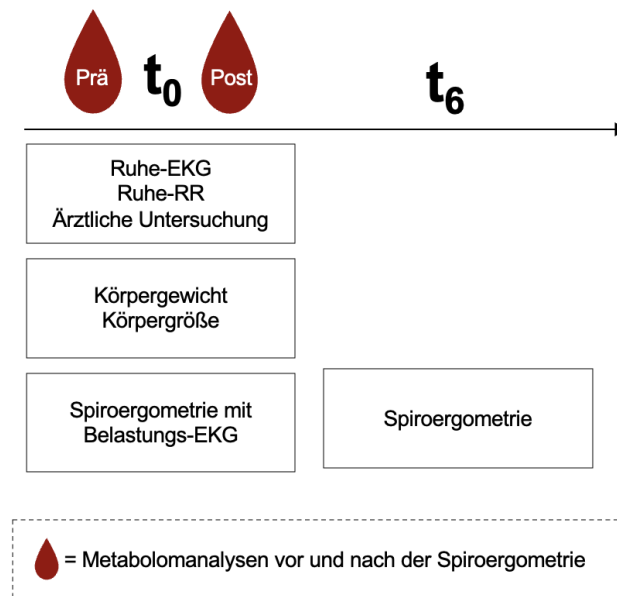
Die Proband\*innen wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 in die Interventions- oder Kontrollgruppe eingeteilt. Die Interventionsgruppe nahm am MultiPill-Exercise-Programm statt. Hierbei handelte es sich um eine 24-wöchige Lebensstilintervention mit Fokus auf einem strukturierten Trainingsprogramm und gesunder Ernährung. Das Programm beinhaltete Ausdauertraining, Krafttraining, funktionelles Training und Trainingseinheiten in verschiedenen Sportarten sowie theoretische Einheiten zu Themen wie Motivationspsychologie, Verhaltensänderungstechniken oder Trainings- und Ernährungslehre. In Woche 1-12 fanden 2 Trainingseinheiten à 45-90 Minuten im wohnortnahen AOK-Gesundheitszentrum in Tübingen oder Reutlingen statt. Eine dritte Trainingseinheit wurde zuhause absolviert. In Woche 13-24 fand nur noch eine Trainingseinheit im AOK-Zentrum statt, während 2 Trainingseinheiten selbständig in Vereinen, Fitnessstudios oder zuhause durchgeführt werden sollten.

Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe konnten bis zu 2 Kurse aus dem herkömmlichen AOK-BW-Gesundheitsangebot auswählen. Je nach Kurs betrug die Dauer zwischen 8 und 10 Wochen, wobei sich die Kurse mit Themen wie Ernährung, Bewegung und Entspannung beschäftigten. Eine Beratung bezüglich der Kursauswahl erfolgte mit Unterstützung der AOK-Bewegungsfachkräfte am Tag der Diagnostik zum Zeitpunkt  $t_0$ . Weitere Details zu den Interventionen können unter Schweda et al. nachgelesen werden (Schweda et al., 2021, 2022).

## **2.5 Datenerhebung**

Die vorliegende Substudie wurde aus logistischen Gründen nur an Patient\*innen der Studienzentren Tübingen und Reutlingen durchgeführt. Sie berücksichtigt die Erhebungszeitpunkte vor ( $t_0$ , die Zahl steht hierbei für die Monate nach Baseline) und nach ( $t_6$ ) der 6-monatigen Interventionsphase. Zuvor erfolgte jeweils ein Telefonscreening und die Basisdiagnostik ( $t_0$ ). Bei der Diagnostik wurde eine umfangreiche Testbatterie durchgeführt. Für die hier vorliegende Substudie von Bedeutung ist der spiroergometrische Belastungstest, sowie die

Trockenblutkarten, die vor und nach dem Belastungstest erstellt wurden (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Ablauf der Datenerhebung für die vorliegende Forschungsarbeit

### *Standardisierte Vorbereitung*

Die Proband\*innen wurden im Vorhinein darüber informiert, 2 Stunden vor ihrem Diagnostiktermin nichts mehr zu essen, nur noch Wasser zu trinken und sich keiner intensiven körperlichen Betätigung auszusetzen. Diese standardisierte Vorbereitung sollte dazu beitragen, Störfaktoren durch eine Reduktion kurzfristiger ernährungs- oder trainingsbedingter Veränderungen im Stoffwechsel zu vermeiden.

### *Sportmedizinische Eingangsuntersuchung*

Bei allen potenziellen Teilnehmenden wurde am ersten Diagnostiktag eine körperliche Untersuchung durch das ärztliche Personal der Sportmedizin des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1) wurden erneut abgefragt, um mögliche Änderungen, die sich seit dem Telefonscreening ergeben haben könnten, detektieren zu können. Es wurde ein 12-Kanal-EKG in Ruhe sowie eine Blutdruck- und Pulsmessung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Erhebung der anthropometrischen Daten. Bei

Auffälligkeiten im Ruhe-EKG oder zu hohen Blutdruckwerten (systolisch > 180 mmHg, diastolisch > 100 mmHg), konnte kein spiroergometrischer Belastungstest durchgeführt werden und es wurde zunächst eine kardiologische Abklärung empfohlen.

### *Spiroergometrie*

Am selben Tag absolvierten die Teilnehmenden einen spiroergometrischen Belastungstest in der Sportmedizin des Universitätsklinikums Tübingen. Der Test wurde auf einem Fahrradergometer mittels des Atemgastestgeräts aeroscan® professional (Aeroscan GmbH, Leipzig, Deutschland) durchgeführt. Zeitgleich wurde ein Belastungs-EKG aufgezeichnet, welches im Anschluss ärztlich befundet wurde. Die Herzfrequenz wurde mit einem zusätzlichen Herzfrequenz-Sensor gemessen, der mit dem aeroscan-Gerät verbunden war. Das Fahrradergometer wurde vor Beginn des Belastungstests auf die teilnehmende Person eingestellt. Die Lenker- und Sattelhöhe wurden notiert, um eine vergleichbare Einstellung für die Diagnostik zum Zeitpunkt  $t_6$  sicherstellen zu können.

Zunächst erfolgte eine standardisierte Erklärung des Ablaufs für die teilnehmende Person. Diese lag als Standardarbeitsanweisung in schriftlicher Form allen Mitgliedern des Studienteams vor, wurde während Probemessungen eingeübt und während der Datenerhebung nach dem entsprechenden Schema durchgeführt.

Die Teilnehmenden fuhren ein Stufenprotokoll, welches in Abhängigkeit vom Gewicht der teilnehmenden Person berechnet wurde:

$$\text{Startwattzahl} = \text{Körpergewicht (kg)} * 0,5$$

$$\text{Inkrement} = \text{Körpergewicht (kg)} * 0,3$$

Zu Beginn wurde eine Ruhemessung von 120 Sekunden durchgeführt. Ziel der Ruhemessung war die Messung des Ruheenergieumsatzes und die Gewöhnung der Person an das Atemgerät.

Eine Stufe dauerte 120 Sekunden. Während der ersten 90 Sekunden fand die Belastung ohne Atemgerät statt. Anschließend musste der\*die Proband\*in eine Nasenklammer aufsetzen und die letzten 30 Sekunden durch das Atemgerät atmen. In der nächsten Belastungsstufe wurde um die berechnete Wattzahl (Inkrement) gesteigert. In jeder dritten Belastungsstufe erfolgte eine Blutdruckmessung am linken Arm der Testperson. Der Belastungstest wurde abgebrochen, wenn ein systolischer Blutdruck von  $> 200$  mmHg gemessen wurde. Weitere Abbruchkriterien waren die subjektive Ausbelastung der Proband\*innen oder eine Umdrehungszahl  $< 60$ /min (rpm). Zudem wurde durch das Studienteam darauf geachtet, die Proband\*innen während des Belastungstests nicht anzufeuern, um ein standardisiertes Vorgehen zu gewährleisten.

Nach Belastungsende sollten die Proband\*innen bei niedriger Wattzahl (ca. 40 Watt) „ausfahren“. Es wurde der Abbruchgrund erfragt und notiert. Hier wurde unterschieden zwischen „peripherer Ermüdung“ oder anderen Gründen, wie z.B. Knieschmerzen, die zum Abbruch des Belastungstests geführt hatten.

Der spiroergometrische Belastungstest zum Zeitpunkt  $t_6$  wurde analog zur  $t_0$ -Messung durchgeführt. Allerdings wurde während der  $t_6$ -Spiroergometrie kein Belastungs-EKG, sondern nur die Herzfrequenz mit einem in einem Brustgurt integrierten Sensor aufgezeichnet.

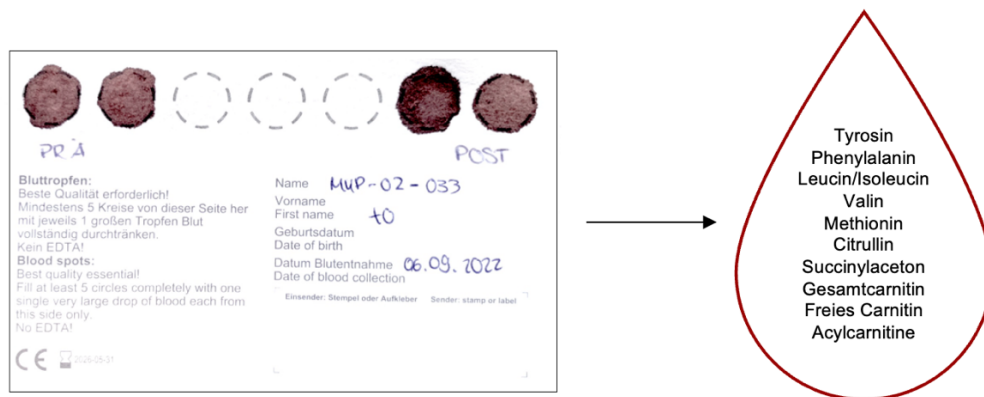
#### *Metabolombestimmung mittels Trockenblutkarten*

Die Bestimmung von Metabolommustern erfolgte mittels Trockenblutkarten. Trockenblutkarten werden im klinischen Alltag zur Durchführung des sogenannten Neugeborenen Screenings verwendet. Hierbei werden Neugeborene in der 36.-72. Lebensstunde auf angeborene Stoffwechselerkrankungen untersucht. Die Karten bestehen aus Filterpapier und ähneln in ihrem Format einer Postkarte (Abbildung 3).

Unmittelbar vor (Prä) und nach (Post) dem spiroergometrischen Belastungstest wurde eine kapilläre Blutentnahme durchgeführt. Es erfolgte die Desinfektion des Ohrläppchens, Stichinzision mittels Lanzette und Befüllung eines

Kapillarröhrchens (170  $\mu$ L, 100 I.U./ml Lithium-Heparin (balanced)) mit Blut. Das Kapillarblut wurde auf die ausgewiesenen Felder der Trockenblutkarte aufgetragen, bis das Filterpapier mit Kapillarblut „durchtränkt“ und die gesamte Fläche des kreisförmigen Feldes auf der Rückseite zu sehen war. Die Trocknung der Karten erfolgte für mindestens 2-4 Stunden in aufrechter Position bei Raumtemperatur.

Die Trockenblutkarten wurden bei Raumtemperatur gelagert und anschließend per Post an das Screening-Labor Hannover (Dr. med. Dr. rer. nat. Nils Janzen) versendet. Die Auswertung erfolgte mittels Tandem-Massenspektrometrie.



**Abbildung 3:** Relevante Metaboliten, deren Konzentrationen mittels Trockenblutkarten bestimmt wurden

## 2.6 Erhobene Messgrößen

### *Spiroergometrische Zielmessgrößen*

Der spiroergometrische Belastungstest, der zum Zeitpunkt  $t_0$  und  $t_6$  bei allen Proband\*innen durchgeführt wurde, ermöglicht die Verwendung der Zielgrößen „absolute  $\dot{V}O_2\max$ “ und „relative  $\dot{V}O_2\max$ “ ( $\dot{V}O_2\max/\text{kg}$  Körpergewicht).

Zusätzlich wurde eine submaximale Zielgröße berechnet. Es handelt sich dabei um die interpolierte Wattzahl, bei der der respiratorische Quotient (RQ) = 1 beträgt. Diese Zielgröße konnte mittels eines Energiestoffwechsel-Diagrammes

bestimmt werden, welches von der aeroscan-Software berechnet wurde. Das Diagramm zeigt die anteilige Energiebereitstellung während des spirometrischen Belastungstestes. Wenn der RQ  $\geq 1$  ist, findet keine Fett-, sondern ausschließlich Kohlenhydratverbrennung statt. Neben der „absoluten Wattzahl bei RQ = 1“ wurde die „relative Wattzahl bei RQ = 1“ (Watt/kg Körpergewicht) ausgegeben.

Anschließend wurde mithilfe der erhobenen Leistungsparameter ( $t_0$ ,  $t_6$ ) die Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-t_0}$ ) nach der Intervention berechnet.

### *Metaboliten*

Folgende vorab definierte Metaboliten wurden im Rahmen dieser Arbeit analysiert: Tyrosin, Phenylalanin, Leucin/Isoleucin, Valin, Methionin, Citrullin, Succinylaceton, Gesamtcarnitin, freies Carnitin und Acylcarnitine verschiedener Kettenlängen. Es wurden jeweils die Konzentrationen vor (Prä) und nach (Post) der akuten Belastung bestimmt, mithilfe derer anschließend die Konzentration der mobilisierten Metaboliten berechnet werden konnte ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ).

Insgesamt fand eine Auswertung von 49 verschiedenen Acylcarnitinen statt. Im Rahmen der vorangegangenen Pilotstudie wurde eine Einteilung der Acylcarnitine verwendet, die sich an der Einteilung von Fettsäuren in „kurzkettig“, „mittelkettig“ und „langkettig“ orientiert (Ratnayake & Galli, 2009). Acylcarnitine mit 2-6 Kohlenstoffatomen (C2-C6) in der Acylgruppe werden als „kurzkettig“ bezeichnet. Besteht die Acylgruppe aus 8-12 (C8-C12), bzw. mehr als 12 Kohlenstoffatomen ( $> C12$ ), werden die Acylcarnitine als „mittel-“, bzw. „langkettig“ bezeichnet. Diese Einteilung fand auch in der weiteren Auswertung im Zuge dieser Arbeit Anwendung (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Einteilung der Acylcarnitine nach ihren Kettenlängen

Abkürzung	Acylcarnitin
<b>Kurzkettige Acylcarnitine (SCA)</b>	
C2-u	Acetylcarnitin
C3-DC+C4-OH-u	Malonylcarnitin (C3-DC)+3-Hydroxybutyrylcarnitin (C4-OH)
C3-u	Propionylcarnitin (C3)
C4-u	Butyrylcarnitine+Isobutyrylcarnitin (C4)
C4-DC+C5-OH-u	Methylmalonylcarnitin (C4-DC)+3-Hydroxyisovalerylcarnitin (C5-OH)
C5-u	Isovalerylcarnitin+Methylbutyrylcarnitin (C5)
C5-DC+C6-OH-u	Glutarylarnitin (C5-DC)+3-Hydroxyhexanoylcarnitin (C6-OH)
C6-u	Hexanoylcarnitin (C6)
C6-DC-u	Methylglutarylarnitin (C6-DC)
<b>Mittelkettige Acylcarnitine (MCA)</b>	
C8	Octanoylcarnitin (C8)
C10-u	Decanoylcarnitin (C10)
C10:1-u	Decenoylcarnitin (C10:1)
C12-u	Dodecanoylcarnitin (C12)
C12:1-u	Dodecenoylcarnitin (C12:1)
<b>Langkettige Acylcarnitine (LCA)</b>	
C14-u	Tetradecanoylcarnitin (C14)
C14-OH-u	3-Hydroxytetradecanoylcarnitin (C14-OH)
C14:1-OH-u	3-Hydroxytetradecenoylcarnitin (C14:1-OH)
C14:1-u	Tetradecenoylcarnitin (C14:1)
C14:2-u	Tetradecadienoylcarnitin (C14:2)
C16-u	Palmitoylcarnitin (C16)
C18-u	Stearoylcarnitin (C18)
C18:1-u	Oleoylcarnitin (C18:1)
C18:2-u	Linoleoylcarnitin (C18:2)
C16-OH-u	3-Hydroxypalmitoylcarnitin (C16-OH)
C18:1-OH-u	3-Hydroxyoleoylcarnitin (C18:1-OH)
C18:2-OH-u	3-Hydroxylinoleoylcarnitin (C18:2-OH)

Anmerkung. Erstellt durch Rebecca Rolf, persönliche Mitteilung.

### *Messgrößen zur Gruppeneinteilung*

Für die weitere Auswertung der Daten wurde das Gesamtkollektiv in Gruppen nach Geschlecht, Basisfitnesslevel, Alter, (Prä-)diabetes und BMI eingeteilt. Die Gruppeneinteilung nach Basisfitnesslevel erfolgte anhand eines Mediansplits der Variable „relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ (Gruppe F1: rel.  $\dot{V}O_2\text{max} < 20,61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ; Gruppe F2: rel.  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20,61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ). Für die Gruppenvariable „Alter“ wurde ebenfalls ein Mediansplit durchgeführt. Die jüngere Gruppe enthält Proband\*innen  $\leq 56$  Jahre und die ältere Gruppe Proband\*innen  $> 56$  Jahre. Folgende Gruppen wurden für die Variable BMI gebildet: Normalgewicht =  $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Übergewicht =  $27 \text{ kg}/\text{m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Adipositas =  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Ein weiterer Gruppenvergleich wurde mittels der Variable „(Prä-)diabetes“ durchgeführt. Hierfür wurde zwischen Proband\*innen mit und ohne manifesten Diabetes mellitus Typ 2, sowie Proband\*innen mit Prädiabetes unterschieden. Als Prädiabetes wurde eine Punktzahl von  $\geq 57$  Punkten im Diabetes-Risiko-Test (DRT) gewertet.

**Tabelle 2:** Übersicht über Messgrößen zur Gruppeneinteilung und Zielmessgrößen

Messgrößen	Beschreibung	Erhebungszeitpunkt
<b>Gruppeneinteilung</b>		
Geschlecht	Einteilung: Weiblich Männlich Divers	t <sub>0</sub>
Alter	Dichotomisierte Einteilung mittels Mediansplit: ≤ 56 Jahre > 56 Jahre	t <sub>0</sub>
(Prä-)diabetes	Einteilung: Kein Diabetes mellitus Typ 2 Ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 ≥ 57 Punkte im Diabetes-Risiko-Test (DRT)	t <sub>0</sub>
BMI	Einteilung: Normalgewicht = BMI ≤ 27 kg/m <sup>2</sup> Übergewicht = 27 kg/m <sup>2</sup> < BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> Adipositas = BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	t <sub>0</sub>
Basisfitnesslevel	Dichotomisierte Einteilung mittels Mediansplit: Relative $\dot{V}O_2\text{max}$ < 20,61 ml/O <sub>2</sub> /min/kg Relative $\dot{V}O_2\text{max}$ ≥ 20,61 ml/O <sub>2</sub> /min/kg	t <sub>0</sub>
<b>Zielgrößen</b>		
Metaboliten	Prä-, Post- und Delta <sub>Post-Prä</sub> -Konzentrationen (in µmol/L) folgender Metaboliten: Leucin/Isoleucin Tyrosin Phenylalanin Methionin Citrullin Valin Succinylaceton Gesamtcarnitin Freies Carnitin Kurzkettenige Acylcarnitine (SCA) Mittelkettenige Acylcarnitine (MCA) Langkettenige Acylcarnitine (LCA)	t <sub>0</sub>
Spiroergometrische Leistungsparameter	Baseline (t <sub>0</sub> ) und Trainingsanpassung (Delta <sub>t<sub>6</sub>-t<sub>0</sub></sub> ) folgender Leistungsparameter: Absolute $\dot{V}O_2\text{max}$ (in L/min) Relative $\dot{V}O_2\text{max}$ (in ml/kg/min) Absolute Wattzahl bei RQ = 1 (in Watt) Relative Wattzahl bei RQ = 1 (in Watt/kg)	t <sub>0</sub> , t <sub>6</sub>

## 2.7 Fallzahlplanung

Da es sich bei der vorliegenden Substudie um einen explorativen Ansatz handelt, wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt.

## 2.8 Statistische Auswertung

### *Hauptkomponentenanalysen (HKA) der Acylcarnitine*

Mit dem Ziel der Datenreduktion wurden Hauptkomponentenanalysen (HKA) für die Gruppen „kurz-, mittel-, und langkettige Acylcarnitine“ durchgeführt. Hierbei wurde jeweils eine Hauptkomponente pro Gruppe extrahiert, die einen Großteil der Gesamtvarianz der Daten innerhalb der Acylcarnitin-Gruppe erklärt.

Zur Durchführung der HKA wurden die Acylcarnitin-Werte vor der Belastung zum Zeitpunkt  $t_0$  aus der Pilot- und Hauptstudie (Welle 1) verwendet ( $n = 54$ ). Es erfolgte eine Gruppierung in kurz-, mittel- und langkettige Acylcarnitine (SCA, MCA, LCA). Die einzelnen Variablen wurden mittels Histogramm, Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung überprüft. Wenn Schiefe oder Kurtosis  $> 1$  waren, wurden die Variablen logarithmiert. Variablen mit  $< 5$  unterschiedlichen Werten im Histogramm wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es erfolgte eine Z-Standardisierung der Variablen. Anschließend wurden die vorher definierten Gruppen in die HKA eingespeist.

Zur Interpretation der Voraussetzungen wurden folgende Cut-offs verwendet:

- Multikollinearität gegeben bei  $r > 0,9$
- Hinreichender Zusammenhang zwischen den Variablen sollte  $\geq 0,3$  betragen.
- Anti-Image-Matrizen: Werte der Diagonalen sollten  $> 0,6$  betragen.
- Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium  $> 0,6$  (Möhring & Schlütz, 2013; Tabachnick & Fidell, 2013)
- Bartlett-Test auf Sphärizität:  $p < 0,05$ .

Unter Anwendung der definierten Cut-offs wurde die Variable „C14:1-u“ entfernt, da diese mit keiner anderen Variable aus der Gruppe der langkettigen

Acylcarnitine eine Korrelation von  $\geq 0,3$  aufwies, sowie eine Anti-Image-Korrelation von  $< 0,6$ .

Die HKA wurde dann erneut durchgeführt. Mittels Kaiser-Guttman-Kriterium (Guttman, 1954; Kaiser, 1960) und Screeplot zeigte sich, dass jeweils eine Hauptkomponente pro Acylcarnitin-Gruppe extrahiert werden konnte. Die Hauptkomponente jeder Acylcarnitin-Gruppe klärt folgende Gesamtvarianz auf: 62,9 für SCA, 84,4% für MCA, 70,0% für LCA.

Anschließend konnten die Ergebnisse der HKA auf die Acylcarnitin-Werte vor dem Belastungstest (Welle 2,  $t_0$ ) und die Werte nach dem Belastungstest (Welle 1 und 2,  $t_0$ ) übertragen werden. Dies erfolgte durch Ausgabe der Koeffizientenmatrix der Komponentenwerte für jede Acylcarnitin-Gruppe, welche die Faktorscores der einzelnen Variablen für die extrahierte Hauptkomponente zeigt. Die Acylcarnitin-Werte, auf die die HKA übertragen werden sollte, wurden mit ihren jeweiligen Faktorscores multipliziert. Durch anschließende Addition der Werte für die einzelnen Acylcarnitine in den Gruppen „SCA“, „MCA“ und „LCA“ ergab sich je ein Wert für kurz-, mittel- und langkettige Acylcarnitine pro Proband\*in.

#### *Statistische Auswertung von Fragestellung 1 und 2*

Die gesamten Daten wurden auf Plausibilität geprüft. Es wurde  $n = 1$  Wert der Variablen „relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ und „absolute  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ ausgeschlossen, der als Messfehler identifiziert werden konnte.

Die Beurteilung der Normalverteilung der Gesamtdaten erfolgte visuell mittels Histogramm und Normalverteilungskurve. Zusätzlich wurde die Vergleichbarkeit von Median und Mittelwert überprüft und die Z-Scores von Schiefe und Exzess-Kurtosis beurteilt. Um die Z-Scores zu erhalten, wurden Schiefe und Exzess-Kurtosis jeweils durch ihre Standardfehler dividiert. Für kleine Stichprobengrößen ( $n < 50$ ) wurde keine Normalverteilung angenommen, wenn der Z-Score von Schiefe oder Exzess-Kurtosis  $> 1,96$  war. Für mittelgroße Stichprobengrößen ( $50 < n < 300$ ) wurde bei einem Z-Score  $> 3,29$  keine Normalverteilung der Stichprobe angenommen (Kim, 2013).

Für die Fragestellungen 1a erfolgte die deskriptive und interferenzstatistische Darstellung der Daten im Gesamtkollektiv, d.h. ohne Ausschluss von Ausreißern. Für die statistischen Analysen der weiteren Fragestellungen wurden Ausreißer aus den Daten entfernt. Diese wurden zunächst mittels Boxplots diagnostiziert. Daten, die mehr als das 3-Fache des Interquartilsabstandes über oder unter den Quartilen liegen, wurden entfernt. Aufgrund der explorativen Vorgehensweise und der ausreichend großen Stichprobengröße wurden bei nicht-normalverteilten Daten zusätzlich Daten entfernt, die mehr als das 1,5-Fache des Interquartilsabstandes über oder unter den Quartilen. Im Gesamtkollektiv wurden maximal 5% der Daten pro Variable entfernt: Dies betraf  $n = 2$  Fälle für die Variable „absolute Wattzahl bei RQ = 1“,  $n = 3$  für „relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“,  $n = 4$  für Leucin/Isoleucin (Prä),  $n = 1$  für Phenylalanin (Prä),  $n = 4$  für Valin (Prä),  $n = 1$  für SCA (Prä),  $n = 4$  für MCA (Prä),  $n = 4$  für Phenylalanin (Delta<sub>Post-Prä</sub>),  $n = 4$  für Citrullin (Delta<sub>Post-Prä</sub>),  $n = 4$  für SCA (Delta<sub>Post-Prä</sub>).

#### *Abhängiger t-Test*

Zum Vergleich von Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest wurde ein abhängiger t-Test für normalverteilte Metaboliten ohne extreme Ausreißer (d.h. Werte, die mehr als das Dreifache des Interquartilsabstands außerhalb der Quartile liegen) durchgeführt. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde die Effektstärke  $d_z$  berechnet:  $d_z = \frac{t}{\sqrt{n}}$

#### *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test*

Für Metaboliten, die die Voraussetzungen des abhängigen t-Tests nicht erfüllten, wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt.

#### *Unabhängiger t-Test*

Zur Darstellung von Unterschieden zwischen 2 Gruppen wurden, bei normalverteilten Variablen, t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Eine Voraussetzung für den t-Test ist die Gleichheit der Varianz in den beiden Gruppen (Homoskedastizität). Um diese Voraussetzung zu überprüfen, wurde zunächst der Levene-Test durchgeführt. Falls sich hierbei keine signifikanten

Unterschiede in den Varianzen zeigten ( $p > 0,05$ ), wurde der klassische t-Test verwendet. Bei fehlender Homoskedastizität ( $p \leq 0,05$ ) erfolgte der Welch-Test, da dieser auch bei ungleichen Varianzen robuste Ergebnisse liefert. Für statistisch signifikante Ergebnisse wurde die Effektstärke berechnet, um die Größe der Unterschiede zwischen den Gruppen zu quantifizieren. Hierfür wurde zunächst Cohen's  $d$  mithilfe folgender Formel berechnet:  $d = \frac{M_1 - M_2}{SD_{gepoolt}}$

$M_1$  und  $M_2$  stellen die Mittelwerte der zu vergleichenden Gruppen dar.

$SD_{gepoolt}$  ist die gepoolte Standardabweichung, die sich folgendermaßen berechnet:  $SD_{gepoolt} = \sqrt{\frac{(n_1-1)*SD_1^2 + (n_2-1)*SD_2^2}{n_1+n_2-2}}$  (Cohen, 1988)

Es erfolgte eine Umrechnung von Cohen's  $d$  in den Korrelationskoeffizienten  $r$ :

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2+4}} \text{ (Cohen, 1988)}$$

### *Mann-Whitney-U-Test*

Für nicht-normalverteilte Variablen oder Variablen, die nach der Gruppeneinteilung starke Ausreißer aufwiesen, die dem 3-Fachen des Interquartilsabstandes entsprechen, erfolgten Mann-Whitney-U-Tests, zur Darstellung von Unterschieden in den Rangwerten zwischen 2 Gruppen. Eine Voraussetzung zur Durchführung des Tests besteht in der Gleichheit der Verteilung der Daten in beiden Gruppen (Hart, 2001). Zur Überprüfung dieser Voraussetzung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test mit standardisierten Werten durchgeführt ( $p > 0,05$ ). Da die Stichprobengröße hinreichend groß ist ( $N > 30$ ), wurde die asymptotische Signifikanz verwendet. Für statistisch signifikante Ergebnisse erfolgte eine Berechnung der Effektstärke:  $r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$

$Z$  stellt hierbei den standardisierten Wert aus dem Mann-Whitney-U-Test dar und  $N$  die Gesamtzahl der Beobachtungen.

### *Einfaktorielle ANOVA*

Für normalverteilte Variablen, die in 3 Gruppen eingeteilt wurden, erfolgten einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) zur Darstellung von

Mittelwertunterschieden zwischen den Gruppen. Die Überprüfung der Varianzgleichheit (Homoskedastizität) erfolgte mittels Levene-Tests ( $p > 0,05$ ).

Für Variablen, die signifikante Gruppenunterschiede aufwiesen, wurden post-hoc-Tests durchgeführt, um darzustellen, zwischen welchen der 3 Gruppen sich dieser Unterschied zeigte. Aufgrund ausschließlich vorhandener Varianzhomogenität und ungleichen Gruppengrößen wurde der Tukey-Kramer post-hoc-Test verwendet.

#### *Kruskall-Wallis-Test*

Der Kruskal-Wallis-Tests wurde für Variablen mit 3 Gruppen durchgeführt, die die Voraussetzung der einfaktoriellen ANOVA nicht erfüllten, sprich nicht-normalverteilte Variablen oder Variablen, die nach der Gruppeneinteilung starke Ausreißer aufwiesen, die mehr als dem 3-Fachen des Interquartilsabstandes entsprachen. Da  $N > 30$ , wurde die asymptotische Signifikanz verwendet.

Bei signifikanten Gruppenvergleichen wurde anschließend der Dunn-Bonferroni post-hoc-Test durchgeführt. Es wurde die korrigierte Signifikanz des Dunn-Bonferroni-Tests berichtet, um die Fehlerwahrscheinlichkeit bei multiplen Vergleichen innerhalb der ANOVA zu kontrollieren. Zur Quantifizierung der Effektstärke im Rahmen des post-hoc-Tests wurde die Effektstärke  $r$  berechnet.

Die Berechnung erfolgte entsprechend der folgenden Formel:  $r = \frac{Z}{\sqrt{n_1+n_2}}$

$Z$  stellte hierbei den standardisierten Wert des Tests dar und  $n_1+n_2$  die Stichprobengrößen der beiden verglichenen Gruppen.

#### *Korrelationsanalysen*

Zur Durchführung von Korrelationsanalysen konnte bei normalverteilten Daten die Pearson-Korrelation eingesetzt werden. Bei nicht-normalverteilten Daten erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman.

Zur Untersuchung der Fragestellung 1c wurden die spiroergometrischen Daten von  $t_0$  ( $\dot{V}O_2\text{max}$ , relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ , Wattzahl bei RQ = 1, relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)) auf signifikante bivariate Korrelationen mit den Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) geprüft.

Zur Beantwortung der Fragestellung 1d wurden bivariate gruppenspezifische Korrelationsanalysen zwischen Metaboliten und spiroergometrischen  $t_0$ -Daten durchgeführt. Hierbei wurden nur Metaboliten berücksichtigt, die in vorherigen Analysen (t-Test, Mann-Whitney-U-Test, einfaktorielle ANOVA, Kruskal-Wallis-Test) signifikante Unterschiede in den Metabolitkonzentrationen (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) bei einer Differenzierung nach Gruppen (Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes, Basisfitnesslevel) gezeigt haben.

### *Multiple Regression*

Zur Untersuchung der Fragestellung 2 wurde mittels multipler Regression der Anteil der Varianzaufklärung spiroergometrischer Zielgrößen ( $\Delta_{t_6-t_0}$  der absoluten und relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$ ,  $\Delta_{t_6-t_0}$  der absoluten und relativen Wattzahl bei der RQ = 1) durch Baseline-Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) berechnet.

Vorab erfolgte eine Korrelationsanalyse der Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit den  $\Delta_{t_6-t_0}$  der spiroergometrischen Variablen. Metaboliten, die eine signifikante Korrelation mit  $\Delta_{t_6-t_0}$  der spiroergometrischen Variablen zeigten, wurden als Prädiktoren in die entsprechenden Regressionsmodelle eingeschlossen.

Aufgrund des explorativen Vorgehens und der großen Anzahl an möglichen Prädiktoren wurde die Methode der Rückwärtselimination zum Variableneinschlusses gewählt (Field, 2013). Bei diesem Verfahren wurde initial ein Regressionsmodell mit allen zuvor als potenzielle Prädiktoren ausgewählten Variablen verwendet, aus dem schrittweise nicht-signifikante Prädiktoren entfernt wurden ( $p \geq 0,05$ ).

Folgende Voraussetzungen mussten die Variablen im finalen Regressionsmodell erfüllen:

- Lineare Beziehung zwischen unabhängiger und abhängiger Variable: Überprüfung der linearen Beziehung zwischen unabhängiger und abhängiger Variable mittels Trendlinie im Streudiagramm (Backhaus et al., 2011).

- Keine Ausreißer: Hebelwerte =  $\frac{3 \cdot (p+1)}{n}$  ( $p$  = Anzahl der Prädiktoren,  $n$  = Anzahl der Stichproben) (Frees, E. W., 2010); Cook-Distanzen  $> 1$ ; Standardisierte Residuen (ZRE): Keine Werte  $> 3$  und  $< -3$ , max. 1 % der Werte  $> 2,5$  und  $< -2,5$ , max. 5 % der Werte  $> 2$  und  $< -2$  (Field, 2013); Studentisierte ausgeschlossene Residuen  $\pm 3$ .
- Unabhängigkeit der Residuen: Da es sich weder um hierarchische Datenstrukturen (geclusterte Daten etc.), noch um Zeitreihenanalysen handelt, konnte auf die Testung der Residuen auf Unabhängigkeit verzichtet werden (Field, 2013).
- Keine Multikollinearität der Prädiktoren: Bei starker Pearson-Korrelation zwischen 2 Prädiktoren wurde der Prädiktor aus dem Modell entfernt, der weniger mit dem Kriterium korrelierte. Folgende Cut-offs wurden gewählt:  $r > 0,7$ ,  $VIF > 10$ ,  $Toleranz < 0,1$  (Field, 2013, S.325).
- Homoskedastizität: Überprüfung mittels Streudiagramm der unstandardisierten vorhergesagten Werte gegenüber den studentisierten Residuen (X-Achse:  $PRE_1$ ; Y-Achse:  $SRE_1$ ). Die Punkte sollten randomisiert gestreut sein, ohne Zentrierung oder Trichterform (Tabachnik, 2014). Bei Heteroskedastizität wurde Bootstrapping mit BCa-Verfahren (Bias-corrected and accelerated) und  $n = 1000$  Stichproben durchgeführt.
- Normalverteilung der Residuen: Überprüfung mittels Histogramm und P-P-Plot

Zur Bestimmung der Größe der Varianzaufklärung des Modells wurde der multiple korrigierte Determinationskoeffizient  $R^2$  verwendet. Laut der Interpretation von  $R^2$  nach Cohen kann ab einem  $R^2 = 0,02$  von einer geringen, ab einem  $R^2 = 0,13$  von einer mittleren und ab einem  $R^2 = 0,26$  von einer hohen Varianzaufklärung ausgegangen werden (1988, S. 412 ff.)

#### *Festlegung des Signifikanzniveaus*

Für alle durchgeführten statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters der Substudie erfolgte die Auswertung der Zielmessgröße ohne Anspruch auf konfirmatorische

Interpretation, da keine Adjustierung des  $\alpha$ -Niveaus für multiples Testen vorgenommen wurde.

### *Effektgröße*

Die Effektgröße  $r$  wurde nach Cohen interpretiert:  $r = 0,1$ : kleiner Effekt;  $r = 0,3$ : mittlerer Effekt;  $r = 0,5$ : großer Effekt (Cohen, 1988).

Die Effektgröße  $d_z$  wurde nach Cohen interpretiert:  $d = 0,2$ : kleiner Effekt;  $d = 0,5$ : mittlerer Effekt;  $d = 0,8$ : großer Effekt (Cohen, 1988).

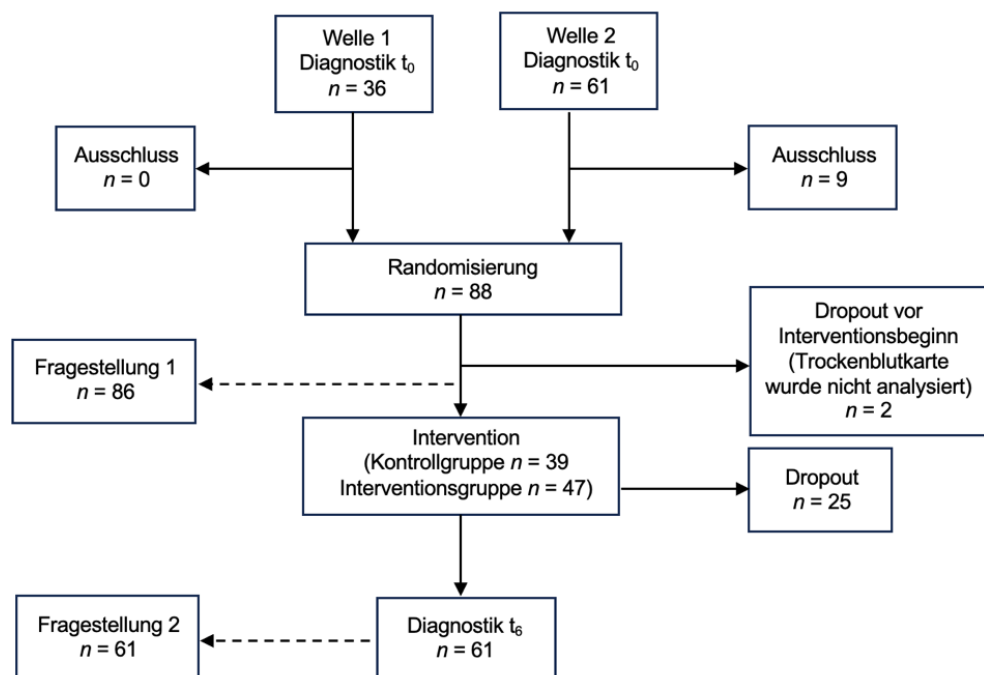
### *Zusätzliche Hinweise*

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics for Macintosh (Version 29.0.1., Armonk, NY: IBM Corp).

### 3 Ergebnisse

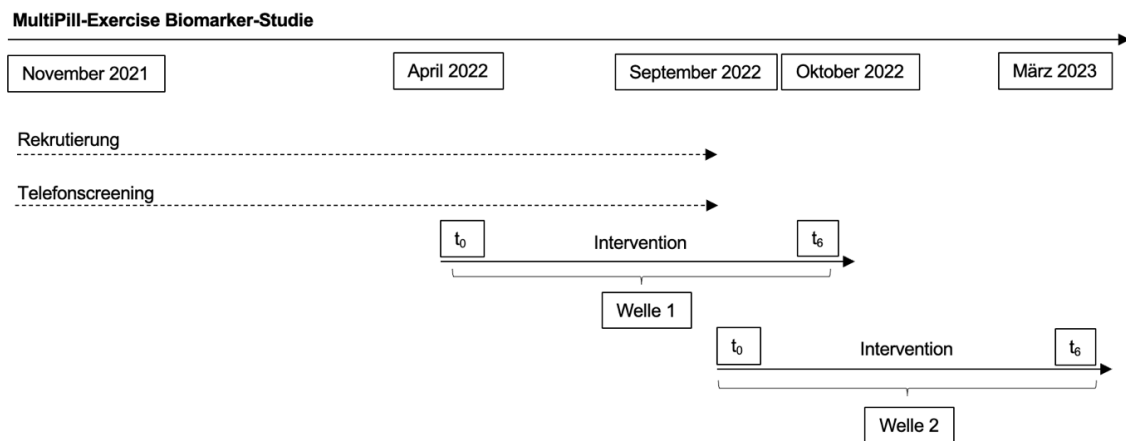
Abbildung 4 zeigt die Anzahl  $n$  an Proband\*innen, die in die Studie ein-, bzw. von dieser ausgeschlossen wurden und die derjenigen, die im Verlauf der Studie ihre Teilnahme vorzeitig beendet hatten (= Dropouts). Insgesamt konnten  $t_0$ -Daten von  $n = 86$  Proband\*innen zur Beantwortung der Fragestellung 1 verwendet werden. Aufgrund des Dropouts von  $n = 27$  Personen im Zeitraum zwischen Studieneinschluss und  $t_6$ -Diagnostik, wurden die  $t_0$ - und  $t_6$ -Daten von  $n = 61$  Proband\*innen verwendet, um die Fragestellung 2 zu untersuchen.

Bei einigen Proband\*innen konnte keine submaximale Zielgröße errechnet werden, da sich bereits während der Ruhemessung ein Respiratorischer Quotient  $> 1$  zeigte ( $t_0$ :  $n = 6$ ;  $t_6$ :  $n = 4$ ). Hier ist Hyperventilation, z.B. aufgrund von Aufregung, anzunehmen. Andere Proband\*innen erreichten während des Belastungstest keinen Respiratorischen Quotienten  $= 1$  ( $t_0$ :  $n = 1$ ;  $t_6$ :  $n = 1$ ). Hier ist davon auszugehen, dass die Belastungsintensität zu gering war.



**Abbildung 4:** Übersicht über Ein- und Ausschluss von Proband\*innen

Der erste Studieneinschluss (Welle 1) fand vom 11.-14. April 2022 statt, während Welle 2 mit dem Studieneinschluss im Zeitraum 5.-9. September 2022 begann. Nach der Interventionsphase erfolgte eine weitere Diagnostikphase ( $t_6$ ), die vom 5.-7. Oktober 2022 (Welle 1) bzw. vom 27. Februar - 2. März 2023 (Welle 2) stattfand (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Ablauf der Studie

In Tabelle 3 ist das Proband\*innen-Kollektiv anhand seiner physiologischen und klinischen Daten beschrieben. Es wurde eine Differenzierung zwischen Fragestellung 1 und 2 vorgenommen, da für Fragestellung 2 nur Proband\*innen berücksichtigt werden konnten, bei denen vollständige Daten von der  $t_0$ - und  $t_6$ -Diagnostik vorlagen, während für die Fragestellung 1 ausschließlich  $t_0$ -Daten verwendet wurden. Die aufgeführten Diagnosen (Übergewicht/Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Arthrose in Knie- oder Hüftgelenk) bzw. Risikofaktoren ( $DRT \geq 57$  Punkte,  $PROCRAM \geq 10\%$ ) entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie ( $t_0$ ), die ärztlich diagnostiziert wurden bzw. im Falle der Risikofaktoren, standardisiert mittels Fragebögen, im Rahmen des Telefon screenings erhoben wurden.

**Tabelle 3:** Charakteristik des Proband\*innen-Kollektivs (MW  $\pm$  SD)

	Fragestellung 1 (n = 86)	Fragestellung 2 (n = 61)
Geschlecht (weiblich/männlich/divers)	49/37/0	36/25/0
Alter (in Jahren)	54.3 $\pm$ 10.5 <sup>a</sup>	57.4 $\pm$ 9.3 <sup>b</sup>
Größe (in cm):	171.0 $\pm$ 10.1 <sup>a</sup>	169.4 $\pm$ 9.4 <sup>a</sup>
Gewicht (in kg)	94.7 $\pm$ 19.8 <sup>a</sup>	88.9 $\pm$ 15.4 <sup>a</sup>
BMI (in kg/m <sup>2</sup> ):	32.2 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	30.9 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>
Übergewicht/Adipositas	n = 74 <sup>c</sup> (86.0%)	n = 50 <sup>c</sup> (82.0%)
Diabetes mellitus Typ 2	n = 12 <sup>c</sup> (14.0%)	n = 10 <sup>c</sup> (16.4%)
Falls nein, DRT $\geq$ 57 Punkte <sup>1</sup>	n = 11 <sup>c</sup> (12.8%)	n = 6 <sup>c</sup> (9.8%)
Herz-Kreislauf-Erkrankung	n = 62 <sup>c</sup> (72.1%)	n = 48 <sup>c</sup> (78.7%)
Falls nein, PROCAM $\geq$ 10% <sup>2</sup>	n = 1 <sup>c</sup> (1.2%)	n = 1 <sup>c</sup> (1.6%)
Arthrose in Knie- und/oder Hüftgelenk	n = 27 <sup>c</sup> (31.4%)	n = 24 <sup>c</sup> (39.3%)

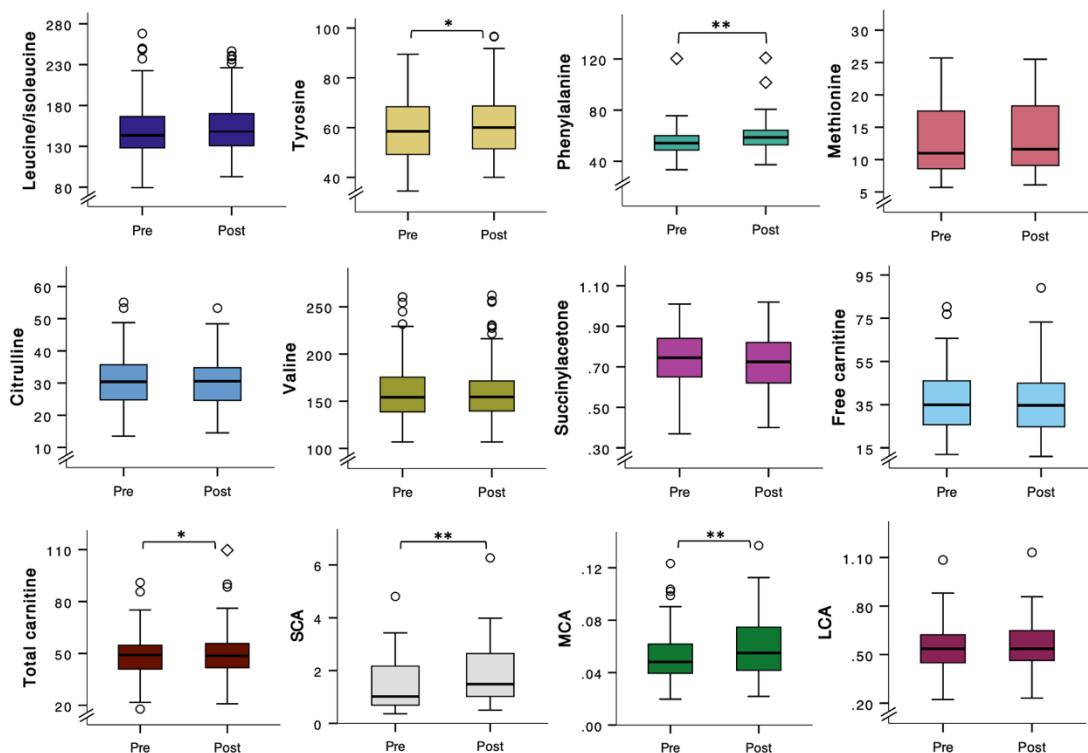
Anmerkung. <sup>a</sup> = Erhoben zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>; <sup>b</sup> = Erhoben zum Zeitpunkt t<sub>6</sub>; <sup>c</sup> = Einschlusskriterien zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>

<sup>1</sup> = Erhöhtes 5-Jahres-Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken; <sup>2</sup> = 10-Jahres-Myokardinfarktrisiko  $\geq$  10% der alters- und geschlechtsbezogenen Referenzgruppe

### 3.1 Ergebnisse zur Fragestellung 1: Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss ( $t_0$ )

Fragestellung 1a: Wie stellen sich die Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt  $t_0$  dar?

Abbildung 6 stellt die Konzentrationen der 12 Metaboliten im Gesamtkollektiv ( $n = 86$ ) dar, die vor (Prä) und nach (Post) der Spiroergometrie zum Zeitpunkt  $t_0$  gemessen wurden. Eine ergänzende deskriptive Tabelle mit Mittelwerten und Streumaßen befindet sich im Anhang (Tabelle 17).



**Abbildung 6:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen im Gesamtkollektiv vor (Prä) und nach (Post) Durchführung des spiroergometrischen Belastungstests ( $t_0$ )

Anmerkung.  $n = 86$ ; Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die signifikanten Ergebnisse der statistischen Vergleiche der Metabolitkonzentrationen vor und nach einem spiroergometrischen Belastungstest. Von den insgesamt 12 Metaboliten zeigen 5 Metaboliten eine signifikante Konzentrationsänderung nach der akuten Belastung. Die aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin, sowie die verkürzten Acylcarnitine SCA und MCA weisen eine signifikante Zunahme der Konzentration auf. Gesamtcarnitin ist der einzige Metabolit, bei dem es zu einer signifikanten Konzentrationsabnahme kommt.

**Tabelle 4:** Abhängiger t-Test zum Vergleich der Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest

Metabolites <sup>a</sup>	n	MV	SD	$\Delta$ MV	$\Delta$ SD	T	df	p <sup>b</sup>	95% CI		d <sub>z</sub>
									LL	UL	
Tyrosine	86			-1.81	7.56	-2.22	85	.029*	-3.43	-.19	-.240
Pre		59.25	12.43								
Post		61.06	13.28								

Anmerkung. <sup>a</sup> = in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta$  = Pre-Post; <sup>b</sup> = Zweiseitiges p; \* p < .05.

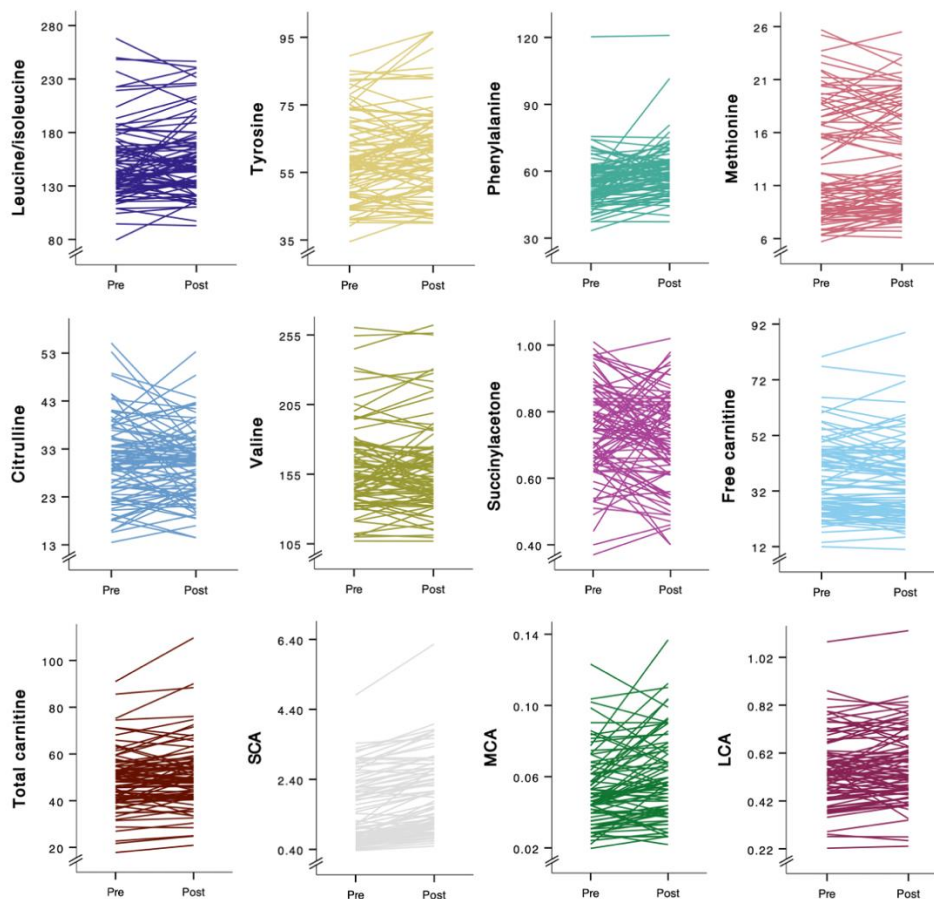
**Tabelle 5:** Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich der Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest

Metabolites <sup>a</sup>	n	Median (Pre)	Median (Post)	Z	p <sup>b</sup>	r
Phenylalanine	86	54.10	58.60	4.750	<.001**	.512
Total carnitine	86	49.10	48.60	2.216	.027*	.239
SCA	86	1.02	1.49	7.701	<.001**	.831
MCA	86	.05	.06	3.690	<.001**	.398

Anmerkung. SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; <sup>a</sup> = Konzentration in  $\mu\text{mol/L}$ ; p<sup>b</sup> = Asymptotische zweiseitige Signifikanz; \* p < .05, \*\* p < .01

Die folgenden Liniendiagramme (Abbildung 7) zeigen die Metabolommuster der Proband\*innen vor (Prä) und nach (Post) der Spiroergometrie zum Zeitpunkt  $t_0$ . Eine Linie stellt hierbei die Konzentration des jeweiligen Metaboliten für eine\*n Proband\*in dar.

Es zeigte sich, dass sich die Änderungen der Metabolitkonzentrationen sehr individuell darstellten: Für die meisten Metaboliten ließen sich bei einem Teil der Proband\*innen Konzentrationszunahmen nachweisen, während bei einem anderen Teil der Proband\*innen für denselben Metabolit Konzentrationsabnahmen zu beobachten waren.

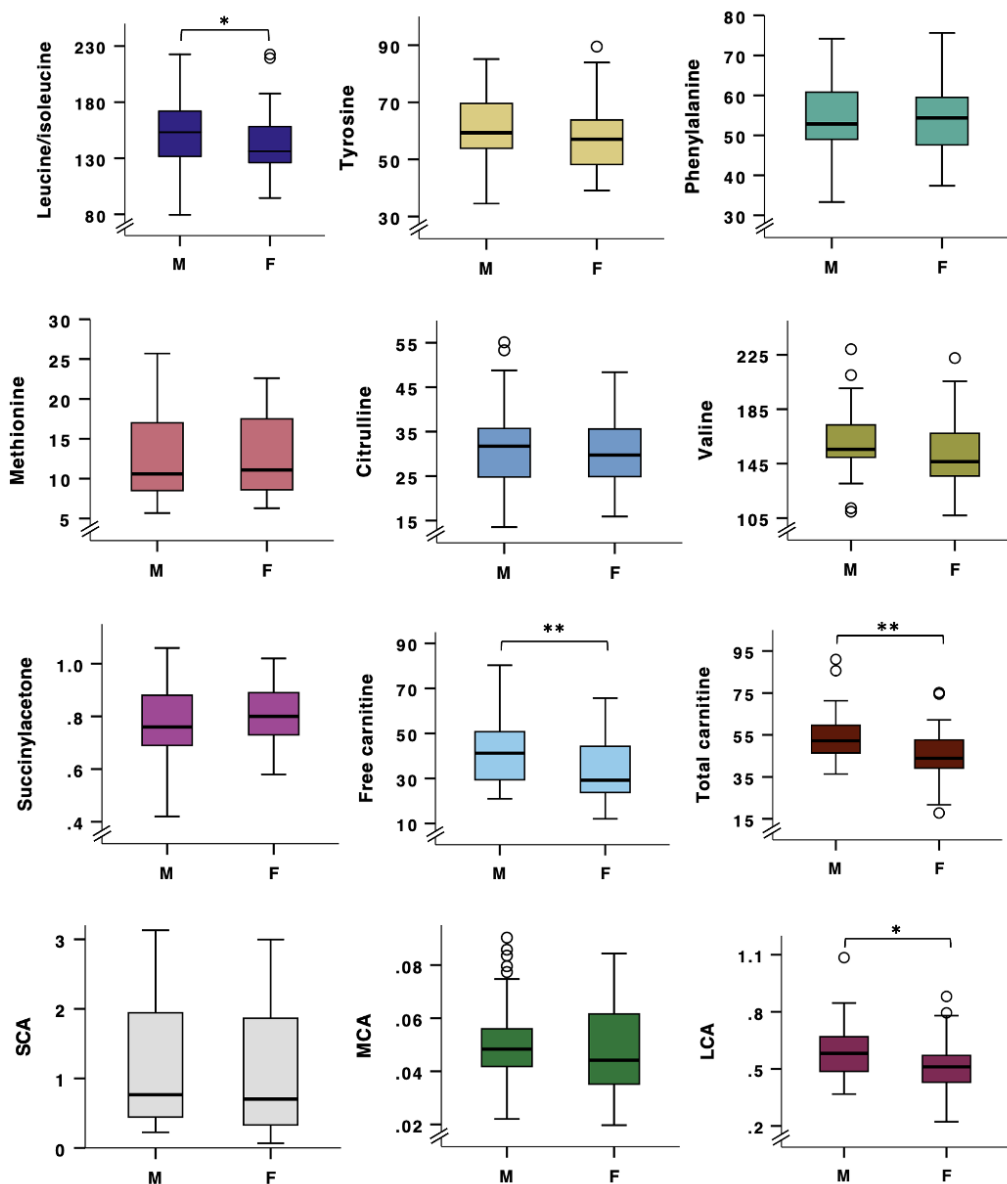


**Abbildung 7:** Liniendiagramme der Metabolitkonzentrationen im Gesamtkollektiv vor (Prä) und nach (Post) Durchführung des spiroergometrischen Belastungstests ( $t_0$ )

*Anmerkung.*  $n = 86$ ; Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines.

*Fragestellung 1b: Unterscheiden sich die Baseline-Konzentrationen der Metaboliten (Prä) und die Konzentration der mobilisierten Metaboliten ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) aufgrund eines spiroergometrischen Belastungstests bei einer Gruppierung nach Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes und Fitnesslevel?*

In den Abbildungen 8-12 sind die Konzentrationen der 12 Metabolite dargestellt, die vor (Prä) dem spiroergometrischen Belastungstest ( $t_0$ ) mittels Trockenblutkarten erhoben wurden. Zur Visualisierung möglicher gruppenspezifischer Unterschiede, wurde zunächst eine Darstellung mittels Boxplots, differenziert nach Geschlecht (Abbildung 8), Alter (Abbildung 9), BMI (Abbildung 10), (Prä-)diabetes (Abbildung 11) und Fitnesslevel zum Zeitpunkt  $t_0$  (Abbildung 12) gewählt.

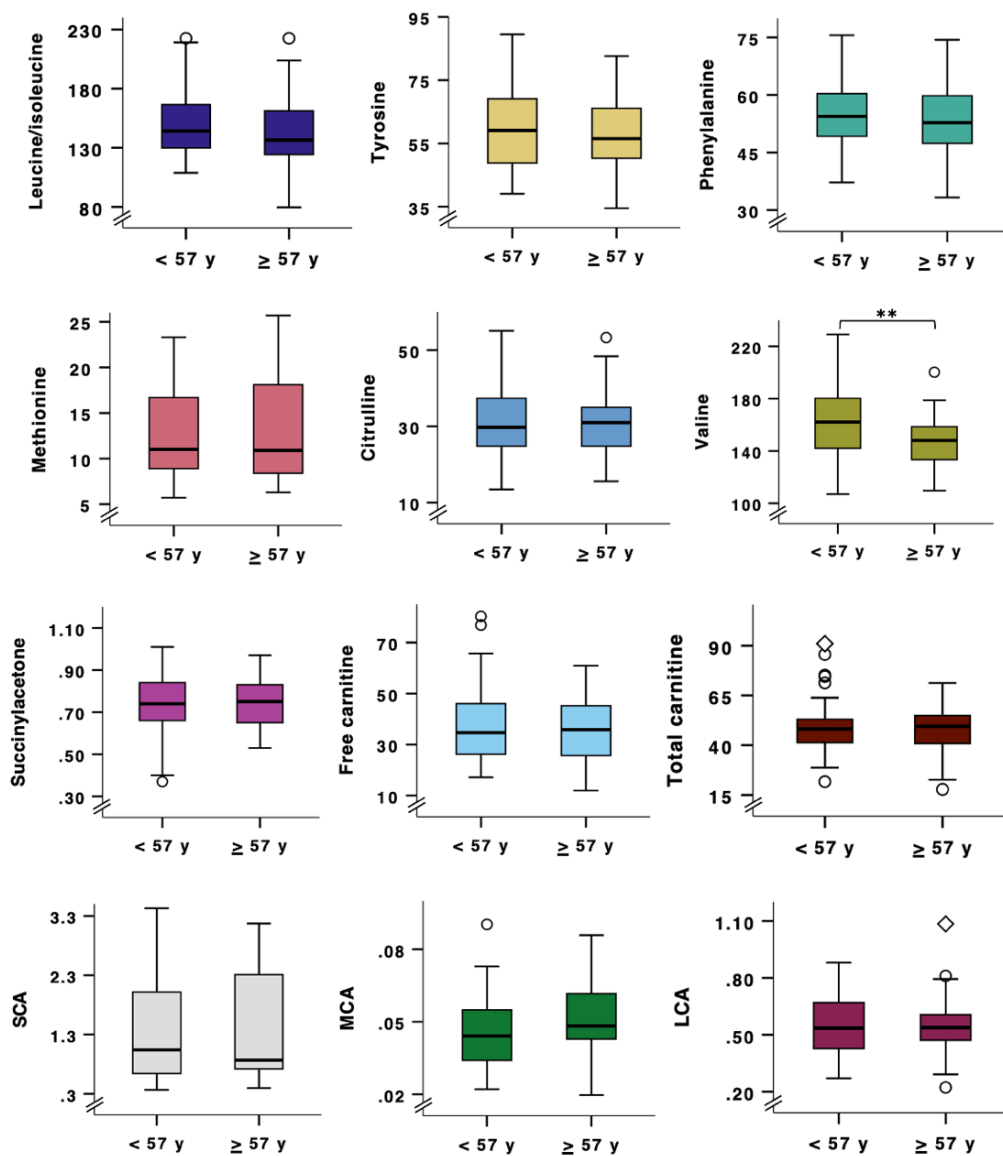


**Abbildung 8:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä) , differenziert nach Geschlecht

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; Male  $n = 37$ ; Female  $n = 49$ ; Divers  $n = 0$ , daher nicht in der Grafik aufgeführt; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer: > 3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

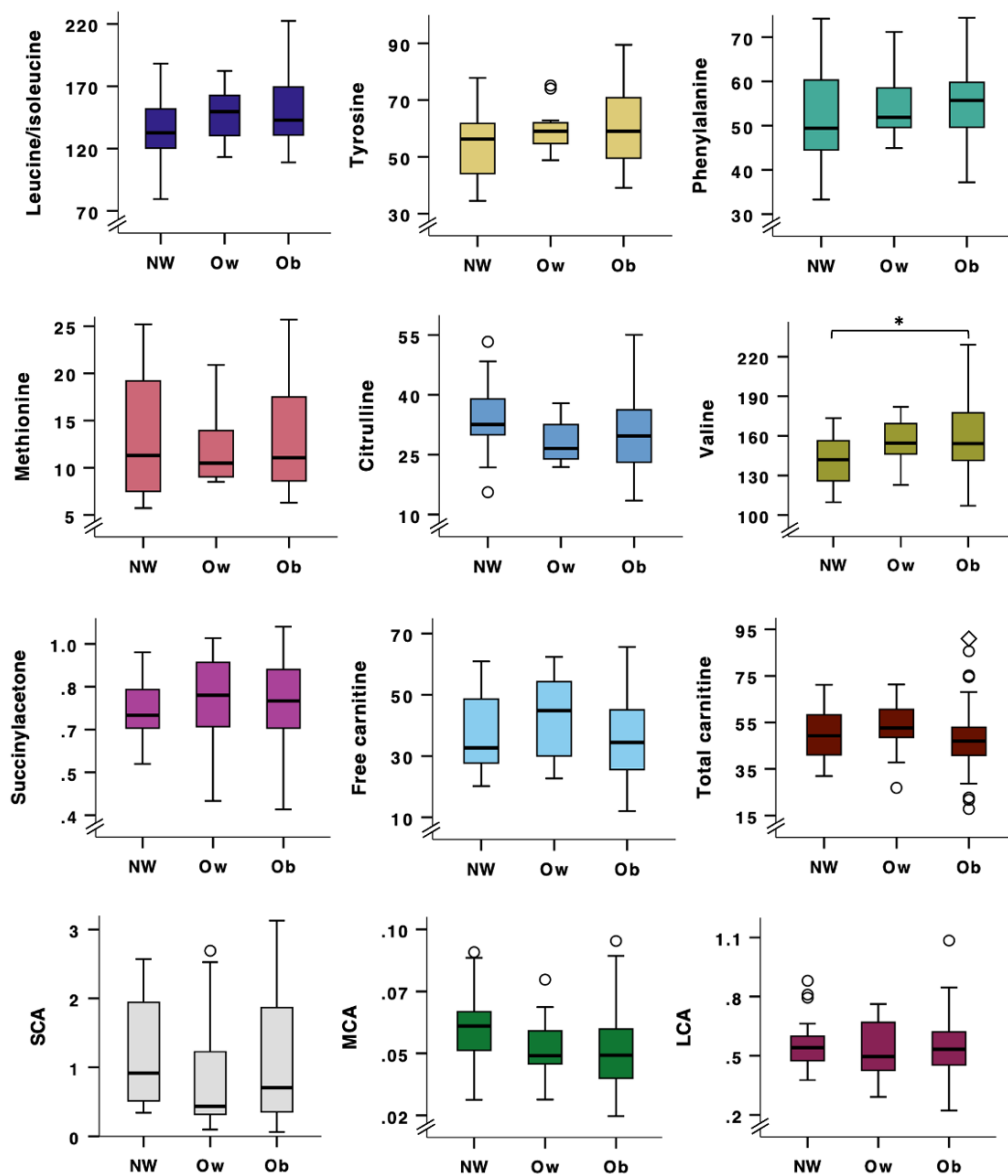


**Abbildung 9:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach Alter

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; Age  $\leq 56$  years  $n = 45$ ; Age  $> 56$  years  $n = 41$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

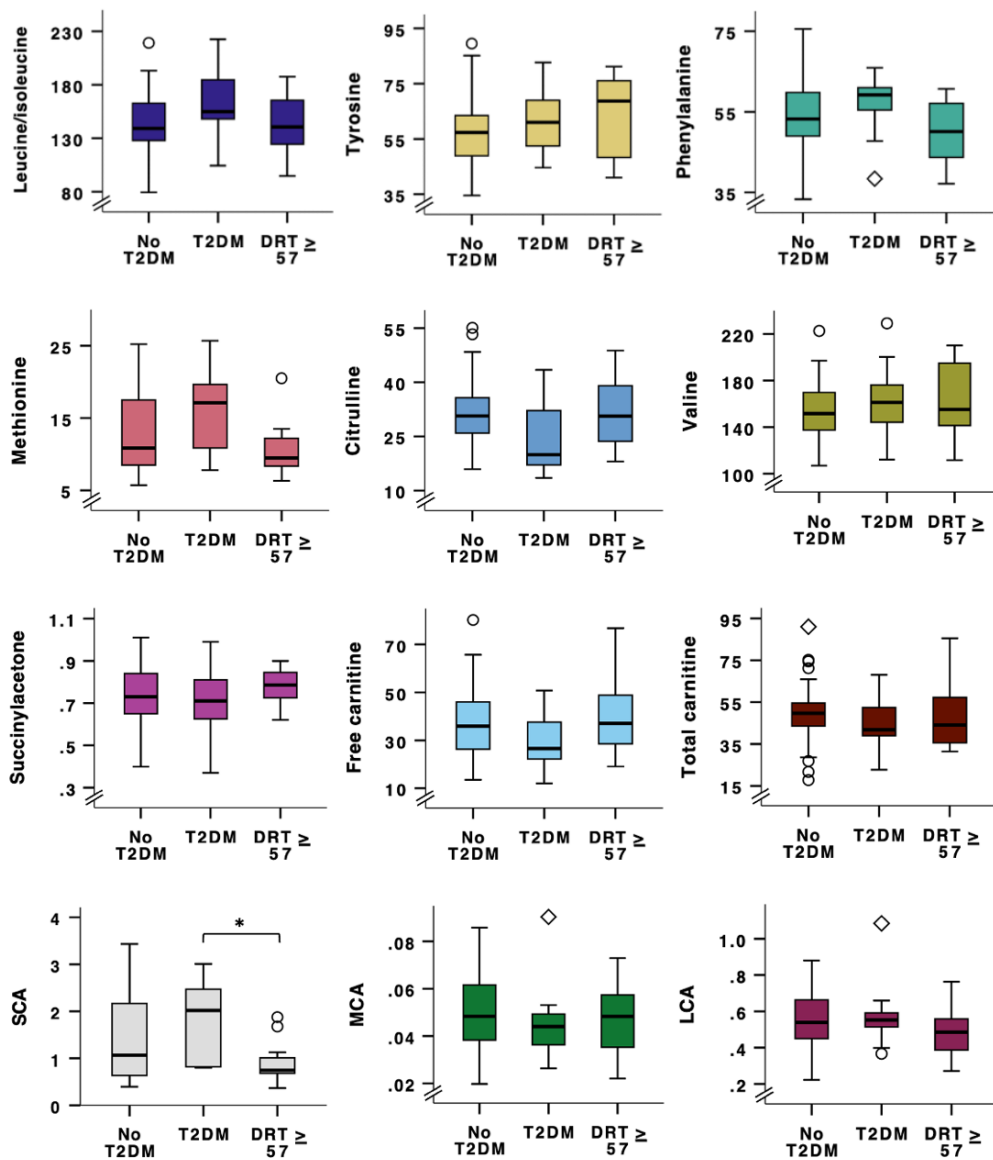


**Abbildung 10:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach BMI

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; NW (normal weight) =  $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 19$ ; Ow (overweight) =  $27 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 11$ ; Ob (obesity) =  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 56$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines; ○ = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile; ◇ = Extreme Ausreißer: > 3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$ .

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

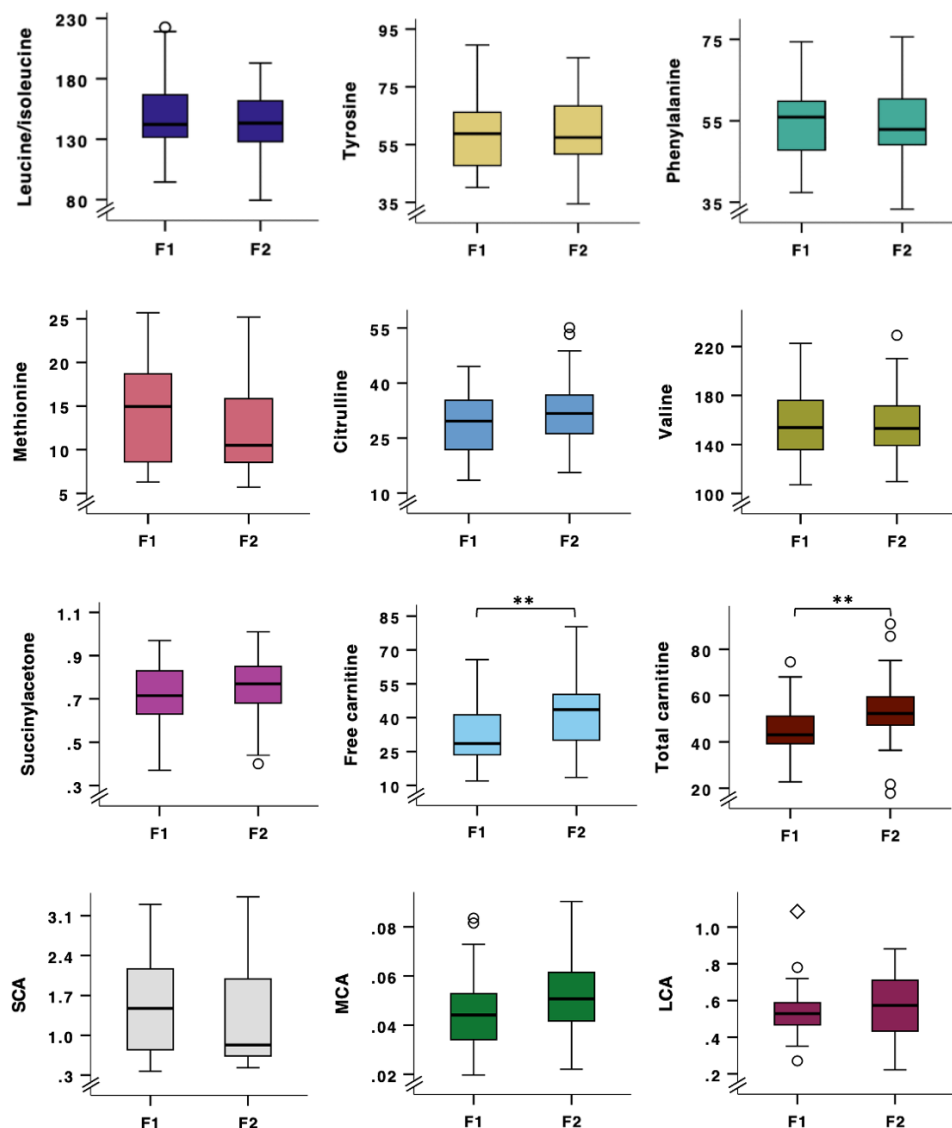


**Abbildung 11:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach (Prä-)diabetes

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; DRT  $\geq 57$  points =  $\geq 57$  Punkte im Diabetes-Risiko-Test; No T2DM  $n = 58$ ; Diagnosed T2DM  $n = 12$ ; DRT  $\geq 57$  points  $n = 11$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$ .

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.



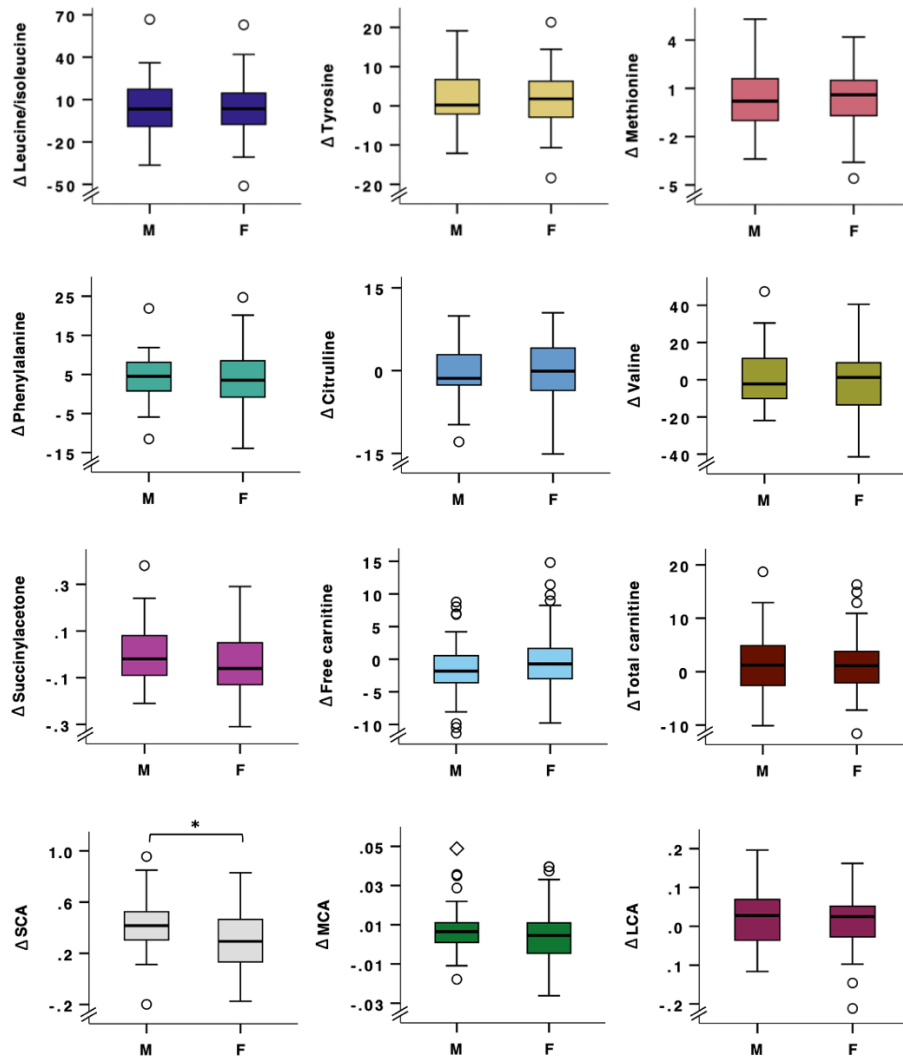
**Abbildung 12:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen (Prä), differenziert nach Fitnesslevel

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; F1 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} < 20.61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ,  $n = 42$ ; F2 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20.61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ,  $n = 43$ ; Ausschluss aufgrund von Messfehler  $n = 1$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

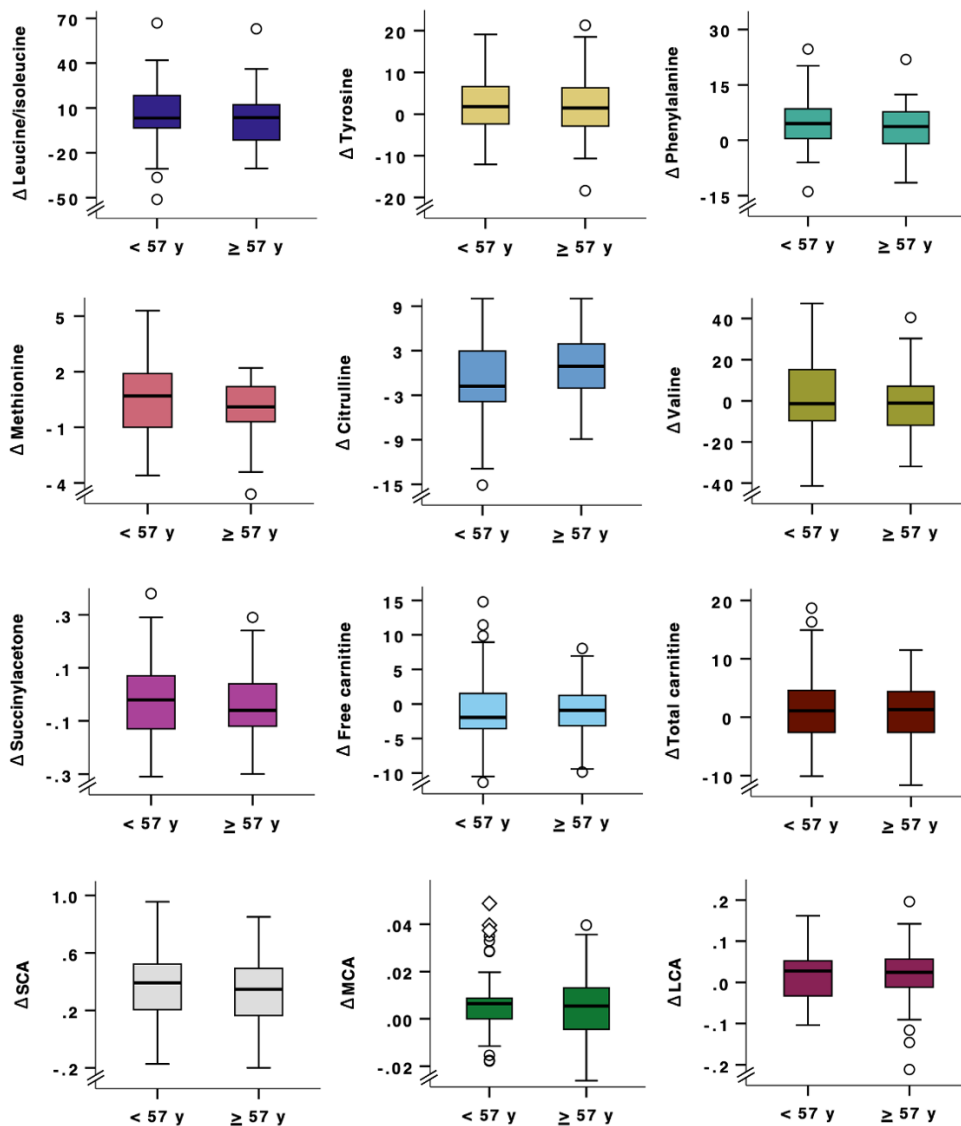
Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

In Analogie zu den vorangegangenen Boxplots zeigen die folgenden Boxplots (Abbildungen 13-17) die gruppenspezifischen  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$  der Metabolitkonzentrationen, d.h. die Mobilisierung der Metaboliten während des spiroergometrischen Belastungstests.



**Abbildung 13:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Geschlecht

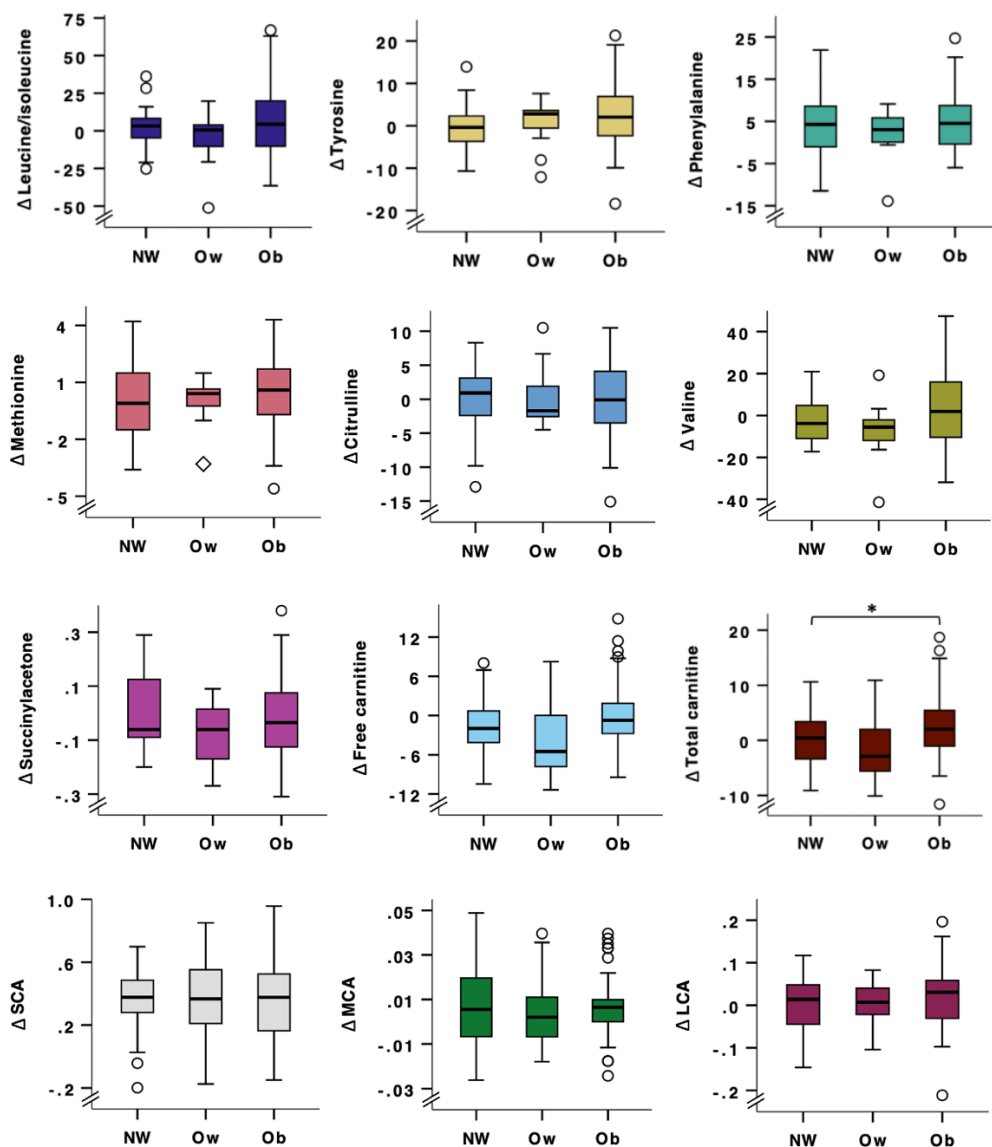
*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta$  =  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ; M = Male,  $n = 37$ ; F = Female,  $n = 49$ ; Divers  $n = 0$ , daher nicht in der Grafik aufgeführt; \*  $p < .05$ ;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines; Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.



**Abbildung 14:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Alter

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta$  =  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ; Age  $\leq 56$  years  $n = 45$ ; Age  $> 56$  years  $n = 41$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

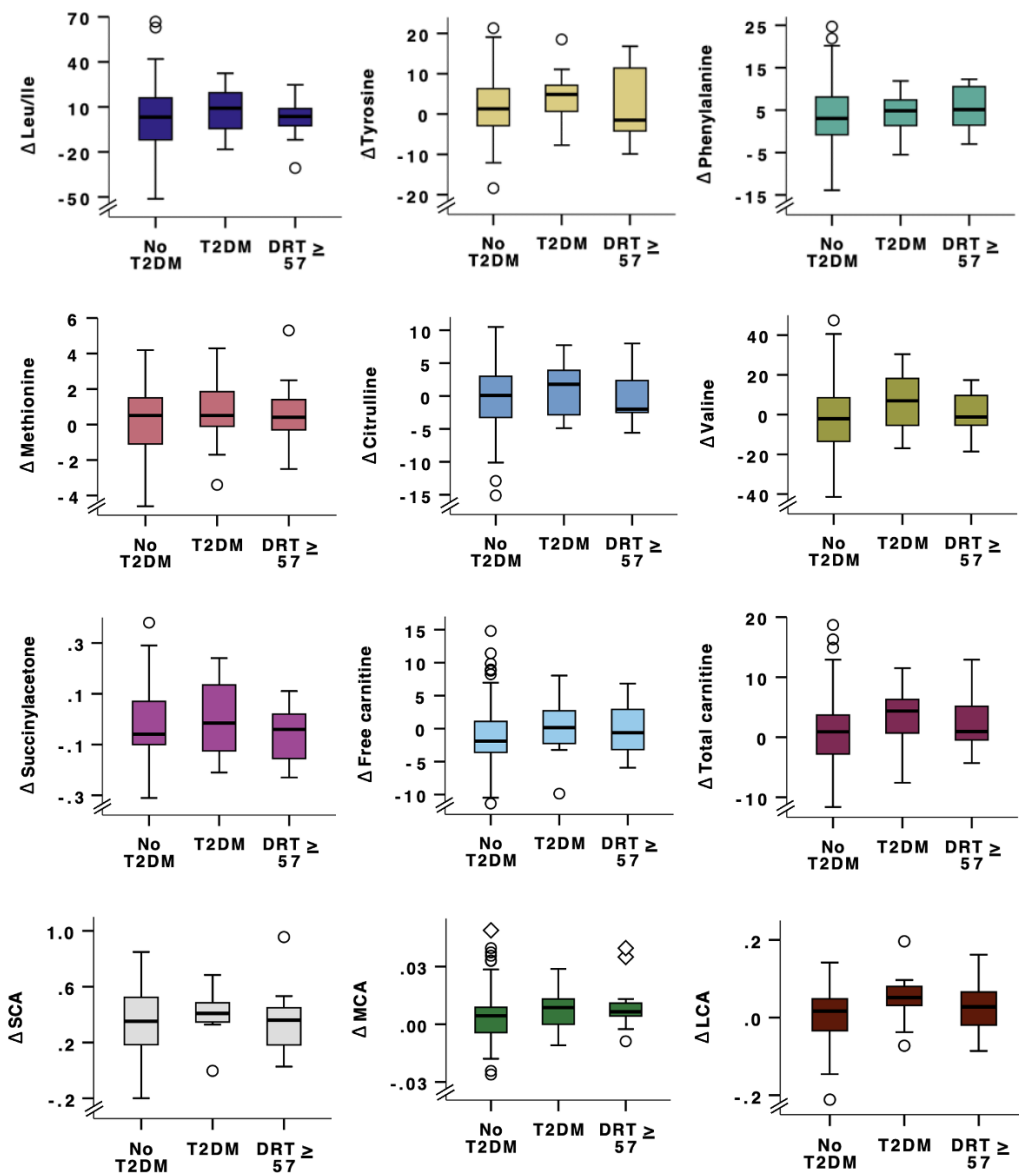


**Abbildung 15:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach BMI

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta$  =  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ; NW (normal weight) =  $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 19$ ; Ow (overweight) =  $27 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 11$ ; Ob (obesity) =  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 56$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

\*  $p < .05$

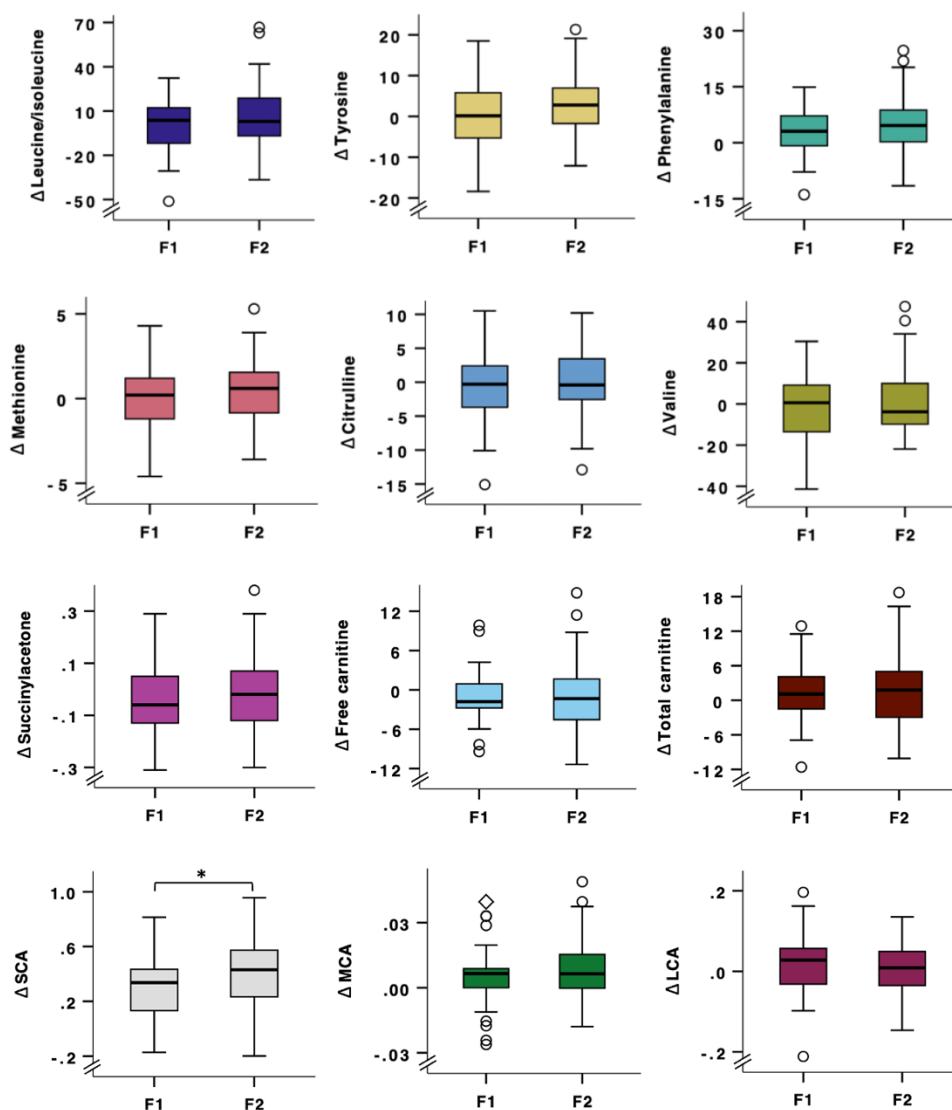
Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.



**Abbildung 16:** Boxplots der -Metabolitkonzentrationen, ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach (Prä-)diabetes

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta = \Delta_{\text{Post-Prä}}$ ; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2 ( $n = 12$ ); DRT  $\geq 57$  points =  $\geq 57$  Punkte im Diabetes-Risiko-Test ( $n = 11$ ); No T2DM ( $n = 58$ ); Leu/Ile = Leucine/Isoleucine; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer:  $> 3x$  Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.



**Abbildung 17:** Boxplots der Metabolitkonzentrationen ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), differenziert nach Fitnesslevel

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ;  $\Delta$  =  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ; F1 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} < 20.61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ,  $n = 42$ ; F2 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20.61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$   $n = 43$ ; SCA = short-chain acylcarnitines; MCA = medium-chain acylcarnitines; LCA = long-chain acylcarnitines;  $\circ$  = Ausreißer: 1,5–3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile;  $\diamond$  = Extreme Ausreißer: > 3x Interquartilsabstand außerhalb der Quartile.

Ausschluss aufgrund von Messfehler  $n = 1$ .

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

Im Folgenden (Tabelle 6-9) sind die signifikanten Ergebnisse der statistischen Tests zur Untersuchung der Metabolitkonzentrationen (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) auf Gruppenunterschiede bei einer Differenzierung nach Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes und Basisfitnesslevel ( $t_0$ ) dargestellt.

Ergänzende deskriptive Tabellen (Tabellen 18-22) zu den vorliegenden Gruppenvergleichen der Metabolitkonzentrationen (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) befinden sich im Anhang.

Insgesamt wurden im Rahmen der Fragestellung 1b für 12 Metaboliten jeweils die Prä- und die Delta-Konzentrationen analysiert. Da diese Messwerte in 5 Gruppen miteinander verglichen wurden, ergab sich eine Gesamtzahl von 120 statistischen Tests (24 Konzentrationswerte x 5 Gruppen). 12 dieser Tests zeigten signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ). Die Mehrzahl der Tests wies somit keine signifikanten Unterschiede auf.

In Tabelle 6 und Tabelle 7 wurden mögliche Unterschiede von Metabolitkonzentrationen bei einer Einteilung durch eine Gruppierungsvariablen mit 2 Gruppen (Geschlecht, Alter, Basisfitnesslevel) untersucht und die signifikanten Gruppenunterschiede dargestellt. Hierfür wurden unabhängige t-Tests durchgeführt (Tabelle 6), bzw. Mann-Whitney-U-Tests (Tabelle 7), falls die Voraussetzungen für einen t-Test nicht erfüllt wurden.

**Tabelle 6:** Unabhängige t-Tests für Gruppenunterschiede

Metabolites <sup>a</sup>	Groups	n	MV	SD	T	df	p <sup>b</sup>	95% CI		r
								LL	UL	
Valine pre	Age				2.89	72.81	.005	4.84	26.27	.321
	< 57 y	42	163.28	28.51						
	≥ 57 y	40	147.73	19.55						
SCA Δ	Gender				2.26	80	.026	.02	.24	.245
	M	33	.43	.23						
	F	49	.30	.25						
SCA Δ	Fitness				-2.33	79	.022	-.24	-.02	.254
	F1	40	.29	.23						
	F2	41	.42	.26						

*Anmerkung.* Pre = Metabolitkonzentration vor dem spiroergometrischen Belastungstest; Δ = Delta<sub>Post-Prä</sub>; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; M = Male; F = Female; F1 = relative  $\dot{V}O_2\text{max} < 20.61$  ml/min/kg; F2 = relative  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20.61$  ml/min/kg; <sup>a</sup> = in  $\mu\text{mol/L}$ ; <sup>b</sup> = zweiseitiges p.

**Tabelle 7:** Mann-Whitney-U-Test für Gruppenunterschiede

Metabolites <sup>a</sup>	Groups	n	Mean Rank	Sum of Ranks	U	Z	p <sup>b</sup>	r
Leucine/isoleucine pre	Gender				600.50	-2.03	.043	.224
	M	34	47.84	1626.50				
	F	48	37.01	1776.50				
Free carnitine pre	Gender				572.00	-2.92	.004	.315
	M	37	52.54	1944.00				
	F	49	36.67	1797.00				
Total carnitine pre	Gender				506.50	-3.49	<.001	.376
	M	37	54.31	2009.50				
	F	49	35.34	1731.50				
LCA pre	Gender				628.50	-2.43	.015	.262
	M	37	51.01	1887.50				
	F	49	37.83	1853.50				
Free carnitine pre	Fitness				515.00	-3.41	<.001	.370
	F1	42	33.76	1418.00				
	F2	43	52.02	2237.00				
Total carnitine pre	Fitness				493.00	-3.60	<.001	.390
	F1	42	33.24	1396.00				
	F2	43	52.53	2259.00				

*Anmerkung.* Pre = Metabolitkonzentration vor dem spiroergometrischen Belastungstest; LCA = langkettige Acylcarnitine; M = Male; F = Female; F1 = relative  $\dot{V}O_2\text{max} < 20.61$  ml/min/kg; F2 = relative  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20.61$  ml/min/kg; p<sup>b</sup> = Asymptotische zweiseitige Signifikanz; <sup>a</sup> = in  $\mu\text{mol/L}$ ; <sup>b</sup> = zweiseitiges p.

Bei einer Gruppeneinteilung nach Alter zeigte sich eine signifikant höhere Konzentration der verzweigt-kettigen Aminosäure Valin in der jüngeren Gruppe (< 57 Jahre) zum Messzeitpunkt vor dem spiroergometrischen Belastungstest (Prä). Der beobachtete Effekt  $r$  war hierbei moderat.

Bei der Einteilung der Metabolitkonzentrationen nach dem Basisfitnesslevel ( $t_0$ ), zeigte die Gruppe F2 mit der höheren relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  ( $\geq 20,61$  ml/min/kg) eine signifikant höhere Konzentration von freiem Carnitin und Gesamtcarnitin vor der akuten Belastung, wobei die Effekte moderat waren. Außerdem ließ sich in derselben Gruppe eine signifikant höhere Konzentration mobilisierter kurzkettiger Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) während der akuten Belastung beobachten, jedoch mit einem schwachen Effekt.

Die meisten signifikanten Unterschiede der Metabolitkonzentrationen stellten sich bei einer Gruppeneinteilung nach Geschlecht dar: Männer zeigten im Vergleich zu Frauen höhere Konzentrationen von Leucin/Isoleucin, LCA, freiem Carnitin und Gesamtcarnitin vor der spiroergometrischen Belastung, sowie höhere Konzentrationen mobilisierter kurzkettiger Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) während der Belastung. Der beobachtete Effekt war hierbei für SCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), Leucine/Isoleucin (Prä) und LCA (Prä) klein, während sich ein moderater Effekt für freies Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) zeigte.

In Tabelle 8 und Tabelle 9 sind die signifikanten Unterschiede von Metabolitkonzentrationen bei einer Einteilung durch eine Gruppierungsvariable mit mehr als 2 Gruppen (BMI und (Prä-)diabetes) dargestellt. Zur Varianzanalyse der Gruppenunterschiede wurden einfaktorielle ANOVAs durchgeführt, bzw. Kruskal-Wallis-Tests, falls die Voraussetzungen für die einfaktorielle ANOVA nicht erfüllt werden konnten.

Bei einer Einteilung des Kollektivs entsprechend der Gruppierungsvariable „(Prä-)diabetes“, zeigten die Metabolitkonzentrationen von SCA (Prä) signifikante Unterschiede. Mithilfe des anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests ließ sich feststellen, dass die Metabolitkonzentration von SCA (Prä) vor dem spiroergometrischen Belastungstest in der Gruppe von Proband\*innen mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 signifikant höher war als in der Gruppe der

Proband\*innen mit Prädiabetes (DRT  $\geq$  57 Punkte). Die Effektstärke  $r$  war für diesen Unterschied hoch.

**Tabelle 8:** Kruskal-Wallis-Test mit post-hoc-Test für Gruppenunterschiede

Metabolites <sup>a</sup>	Groups		Kruskal-Wallis-Test			Dunn-Bonferoni-post-hoc-Test	
	<i>n</i>	<i>Mean Rank</i>	<i>H</i>	<i>df</i>	<i>p<sup>b</sup></i>	<i>p</i>	<i>r</i>
SCA pre	(Pre-)T2DM		6.41	2	.041		
	No T2DM	62 43.58				DRT $\geq$ 57 vs. No T2DM: $p = .063$	
	T2DM	11 54.91				DRT $\geq$ 57 vs. T2DM: $p = .012^*$	.523
	DRT $\geq$ 57	12 29.08				No T2DM vs. T2DM: $p = .161$	

*Anmerkung.* Pre = Metabolitkonzentration vor dem spiroergometrischen Belastungstest; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; DRT = Diabetes-Risiko-Test; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2.

<sup>a</sup> = in  $\mu\text{mol/L}$ ; <sup>b</sup> = Asymptomatische zweiseitige Signifikanz.

Die Metabolitkonzentrationen von Valin (Prä) und Gesamtcarnitin ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) wiesen bei der Gruppeneinteilung nach BMI signifikante Unterschiede in der ANOVA auf. Post-hoc-Tests zeigten dabei lediglich signifikante Unterschiede zwischen Personen mit Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und Personen mit Normalgewicht ( $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ ) für Valin (Prä), mit einer mittleren Effektstärke. In Zusammenschau der statistischen Tests ließ sich feststellen, dass die Konzentration der verzweigtkettigen Aminosäure Valin vor dem spiroergometrischen Belastungstest bei Proband\*innen mit Adipositas signifikant erhöht war, im Vergleich zu Proband\*innen mit Normalgewicht.

**Tabelle 9:** ANOVA mit post-hoc-Test für Gruppenunterschiede

Metabolites <sup>a</sup>	Groups			ANOVA				Tukey-Kramer-post-hoc-Test			
		<i>n</i>	<i>MV</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i> <sub>1</sub>	<i>df</i> <sub>2</sub>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	95% <i>CI</i>
Valine pre	BMI				4.41	2	79	.015			
	NW	19	141.27	21.17					NW vs. Ow: <i>p</i> = .255		[-37.12; 7.41]
	Ow	11	156.13	18.71					Ow vs. Ob: <i>p</i> = .831		[-24.24; 14.77]
	Ob	52	160.87	26.67					Ob vs. NW: <i>p</i> = .011	.427	[3.84; 35.35]
Total carnitine Δ	BMI				3.44	2	83	.037			
	NW	19	.12	5.21					NW vs. Ow: <i>p</i> = .705		[-6.83; 3.41]
	Ow	11	-1.59	6.06					Ow vs. Ob: <i>p</i> = .062		[-8.74; .17]
	Ob	56	2.69	5.73					Ob vs. NW: <i>p</i> = .207		[-.17; 8.74]

*Anmerkung.* Pre = Metabolitkonzentration vor dem spiroergometrischen Belastungstest; Δ= Delta<sub>Post-prä</sub>; NW (normal weight) = BMI ≤ 27 kg/m<sup>2</sup>; Ow (overweight) = 27 kg/m<sup>2</sup> < BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>; Ob (obesity) = BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; *df*<sub>1</sub> = Zwischen den Gruppen; *df*<sub>2</sub> = Innerhalb der Gruppen;

<sup>a</sup> = in μmol/L

*Fragestellung 1c: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) mit spiroergometrischen Zielgrößen (t<sub>0</sub>)?*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Fragestellung 1c dargestellt, in der untersucht werden sollte, ob die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) mit spiroergometrischen Zielgrößen korrelieren. Insgesamt wurden für jede der 4 spiroergometrischen Zielgröße jeweils 24 Tests durchgeführt (4 x 24 Metaboliten = 96 Tests), wovon 11 Ergebnisse signifikant waren ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 10 zeigt die signifikanten Korrelationen der Metabolitkonzentrationen vor der Belastung (Prä) mit spiroergometrischen Zielgrößen vor Beginn der Intervention (t<sub>0</sub>).

Es ließen sich schwache bis moderate positive Korrelationen der Prä-Werte von Citrullin, freiem Carnitin und Gesamtcarnitin mit der absoluten und relativen  $\dot{V}O_2$ max beobachten. Die submaximalen Zielgrößen „absolute Wattzahl bei der RQ = 1“, „relative Wattzahl bei RQ = 1“, sowie die Prä-Werte von Leucin/Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin, Methionin, Citrullin, Valin, Succinylaceton und Acylcarnitine zeigten keine signifikanten Korrelationen.

**Tabelle 10:** Signifikante Korrelationen der Metaboliten (Prä) mit spiroergometrischen Zielgrößen (t<sub>0</sub>)

	$\dot{V}O_2$ max <sup>a</sup>	Relative $\dot{V}O_2$ max <sup>b</sup>
Citrulline before spiroergometry(μmol/l)	-	.252*
Free carnitine before spiroergometry (μmol/l)	.296**	.367**
Total carnitine before spiroergometry (μmol/l)	.316**	.359**

Anmerkung. n = 85; Gedankenstrich (-) = Korrelation ist nicht signifikant.

<sup>a</sup>  $\dot{V}O_2$ max in l/min; <sup>b</sup> Relative  $\dot{V}O_2$ max in ml/kg/min

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Die signifikanten Korrelationen der  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Metaboliten mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) sind in Tabelle 11 dargestellt. Es zeigten sich schwache positive Korrelationen der mobilisierten kurz- und mittelkettigen Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit jeweils 2 verschiedenen spiroergometrischen Zielgrößen. Die langkettigen Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) wiesen eine leichte negative Korrelation mit der spiroergometrischen Zielgröße „relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ und eine moderate negative Korrelation mit der „relativen Wattzahl bei der RQ = 1“ auf, d.h. eine höhere Konzentration mobilisierter langkettiger Acylcarnitine war mit einer niedrigeren Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-t_0}$ ) assoziiert. Die  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Werte der restlichen Metaboliten zeigten keine signifikanten Korrelationen.

**Tabelle 11:** Signifikante Korrelationen der  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Metaboliten mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ )

	$\dot{V}O_2\text{max}^a$	Relative $\dot{V}O_2\text{max}^b$	Watt at RQ = 1	Relative Watt at RQ = 1 <sup>c</sup>
$\Delta$ Short-chain acylcarnitines ( $\mu\text{mol/l}$ )	.286**	-	-	.243*
$\Delta$ Medium-chain acylcarnitines ( $\mu\text{mol/l}$ )	.235*	-	.283*	-
$\Delta$ Long-chain acylcarnitines ( $\mu\text{mol/l}$ )	-	-.252*	-	-.305**

Anmerkung. Gedankenstrich (-) = Korrelation ist nicht signifikant;  $\Delta$  =  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ .

<sup>a</sup> $\dot{V}O_2\text{max}$  in l/min ( $n = 85$ ); <sup>b</sup> Relative  $\dot{V}O_2\text{max}$  in ml/kg/min ( $n = 85$ ); Watt at RQ = 1 ( $n = 77$ ); <sup>c</sup> Relative Watt at RQ = 1 in Watt/kg ( $n = 76$ ).

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

*Fragestellung 1d: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) mit spiroergometrischen Zielgrößen (t<sub>0</sub>), wenn eine Differenzierung nach Gruppen (Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes, Basisfitnesslevel) erfolgt?*

In Zusammenschau der Boxplots (Abbildungen 8-17), der durchgeführten statistischen Tests (Tabellen 6-9), sowie der deskriptiven Darstellung von Mittelwerten und Streumaßen (Tabellen 18-22), zeigten sich für einige Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede, bei einer Gruppierung nach Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes und Basisfitnesslevel (t<sub>0</sub>). Für Metabolitkonzentrationen, die signifikante Gruppenunterschiede aufwiesen, wurden Korrelationsanalysen mit den spiroergometrischen Zielgrößen durchgeführt. Insgesamt wurden 44 statistische Tests durchgeführt, von denen 2 Tests signifikante Ergebnisse zeigten (p < 0,05).

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse für Metaboliten mit signifikanten Korrelationen dar. Bei den männlichen Probanden wiesen die Variablen „freies Carnitin (Prä)“ und „Gesamtcarnitin (Prä)“ eine moderate Korrelation mit der Variable „relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ auf (Cohen, 1988). In der Gruppe der Frauen hingegen zeigte sich diese Korrelation nicht. Für weitere Metaboliten ließen sich keine signifikanten Korrelationen mit spiroergometrischen Zielgrößen nachweisen.

**Tabelle 12:** Signifikante Korrelation der Metaboliten (t<sub>0</sub>) mit spiroergometrischen Zielgrößen (t<sub>0</sub>), differenziert nach Geschlecht

	Male				Female			
	$\dot{V}O_2\text{max}^b$	Rel. $\dot{V}O_2\text{max}^c$	Watt at RQ = 1	Rel. Watt at RQ = 1 <sup>d</sup>	$\dot{V}O_2\text{max}^b$	Rel. $\dot{V}O_2\text{max}^c$	Watt at RQ = 1	Rel. Watt at RQ = 1 <sup>d</sup>
Free carnitine pre <sup>a</sup>	.128	<u>.462**</u>	-.117	.052	.000	.083	-.218	-.253
Total carnitine pre <sup>a</sup>	.080	<u>.384*</u>	-.147	.010	-.024	.106	-.182	-.207

*Anmerkung.* Signifikante Korrelationen sind unterstrichen; Male n = 37, Female n = 48; Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen; \* p < .05, \*\* p < .01.

<sup>a</sup> = Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ , <sup>b</sup> =  $\dot{V}O_2\text{max}$  in l/min, <sup>c</sup> = Relative  $\dot{V}O_2\text{max}$  in ml/kg/min, <sup>d</sup> = Relative Watt at RQ = 1 in W/kg.

Zusammenfassend in Bezug auf Fragestellung 1 lässt sich feststellen, dass sich die Metabolitkonzentrationen als Antwort auf eine akute Belastung interindividuell änderten. Die Metabolommuster (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) von verzweigtkettigen Aminosäuren, kurz- und langkettigen Acylcarnitinen, freiem Carnitin und Gesamtcarnitin wiesen signifikante Konzentrationsunterschiede bei einer Einteilung nach Gruppen (Alter, Geschlecht, Basisfitnesslevel, BMI, (Prä-)diabetes) auf. Verschiedene Metaboliten zeigten außerdem leichte bis mittlere Korrelationen mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ). Bei einer Einteilung nach Gruppen ließ sich nur bei der Gruppierung nach Geschlecht für Männer eine signifikante Korrelation von freiem Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) mit der Zielgröße „relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ “ nachweisen. Insgesamt wurden im Rahmen der ersten Fragestellung dieser Forschungsarbeit 260 statistische Tests durchgeführt, von denen 25 Tests signifikante Ergebnisse aufweisen. Die Mehrzahl des statistischen Tests ergab folglich keine signifikanten Ergebnisse.

### 3.2 Ergebnisse zur Fragestellung 2: Multiple Regression der Metabolommuster zur Varianzanalyse der Veränderungen spiroergometrischer Zielgrößen während der Intervention ( $\Delta_{t6-t0}$ )

*Tragen die Metabolommuster zur Varianzaufklärung der Trainingsanpassung in multiplen Regressionsmodellen bei?*

Die Tabellen 14-16 stellen die Ergebnisse der multiplen Regressionsmodelle für die Trainingsanpassung (=  $\Delta_{t6-t0}$  der spiroergometrischen Zielgrößen) als abhängige Variablen dar. Es wurden Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) als Prädiktoren eingeschlossen, wenn sie in einer vorangegangenen Analyse mit den  $\Delta_{t6-t0}$  der spiroergometrischen Zielgrößen korrelierten. In Tabelle 13 sind diese signifikanten Korrelationen aufgeführt.

**Tabelle 13:** Signifikante Korrelationen der Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit  $\Delta_{t6-t0}$  spiroergometrischer Zielgrößen

	$\Delta\dot{V}O_2\text{max}^a$	$\Delta\text{Rel. } \dot{V}O_2\text{max}^b$	$\Delta\text{Watt at RQ} = 1$	$\Delta\text{Rel. Watt at RQ} = 1^c$
Methionine pre	-.274*	-	-.329*	-.331*
Free carnitine pre	.258*	-	.374**	.378**
SCA pre	-.366**	-.307*	-.464**	-.471**
MCA pre	-	-	-.317*	-.307*
$\Delta$ MCA (post-pre)	-	-	-.304*	-.296*

*Anmerkung.* Gedankenstrich (-) = Korrelation ist nicht signifikant.

<sup>a</sup> =  $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\text{max}$  in l/min ( $n = 59$ ), <sup>b</sup> =  $\Delta_{t6-t0}\text{Relative } \dot{V}O_2\text{max}$  in ml/kg/min ( $n = 60$ ),  $\Delta_{t6-t0}\text{Watt at RQ} = 1$  ( $n = 50$ )

<sup>c</sup>  $\Delta_{t6-t0}\text{Relative Watt at RQ} = 1$  in W/kg ( $n = 50$ ); SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Folglich wurden 3 multiple Regressionsberechnungen für die abhängigen Variablen „Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max“, „Delta<sub>t6-t0</sub>Wattzahl bei der RQ = 1“ und „Delta<sub>t6-t0</sub>relative Wattzahl bei RQ = 1“ (W/kg) durchgeführt. Für die abhängige Variable „Delta<sub>t6-t0</sub>relative VO<sub>2</sub>max“ erfolgte keine multiple Regressionsberechnung, da sich in der vorangegangenen Korrelationsanalyse mit allen 12 Metaboliten (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), nur eine signifikante Korrelation mit kurzkettigen Acylcarnitinen (Prä) gezeigt hat (Tabelle 13).

In das multiple Regressionsmodell für die Variable „Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max“ wurden die Metaboliten „kurzkettige Acylcarnitine“ (Prä), „freies Carnitin“ (Prä) und „Methionin“ (Prä) als unabhängige Variablen eingeschlossen. Mittels Rückwärtselimination wurde ausschließlich die Variable „Methionin (Prä)“ in das finale Modell eingeschlossen (Tabelle 14). Der Prädiktor erklärte 13,4% der Varianz von Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max ( $R^2 = 0,150$ ; korrigiertes  $R^2 = 0,134$ ). Das Modell war signifikant ( $p = 0,003$ ). Methionin (Prä) hatte einen negativen Einfluss auf Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max, da der zugehörige  $\beta$ -Wert negativ war ( $\beta = -0,387$ ). Die Funktion zur Vorhersage von Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max lautete:

$$\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2max (l/min) = - 0,018 * \text{Methionin Prä} + 0,305$$

**Tabelle 14:** Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für Delta<sub>t6-t0</sub>VO<sub>2</sub>max

Dependent variable: $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2max$						
Coefficients	<i>b</i>	SE <sup>a</sup>	$\beta$	<i>p</i> <sup>b</sup>	95% CI <sup>c</sup>	
					LL	UL
(Constant)	.305	.084		.003	.137	.455
Methionine pre	-.018	.006	-.387	.005	-.029	-.005

Anmerkung.  $n = 56$ ;  $R^2 = .150$ ; adjusted  $R^2 = .134$ ;  $F(1, 54) = 9.528$ ;  $p = .003$ ; <sup>a</sup> Standard errors bootstrapped (BCa); <sup>b</sup> Significance tests bootstrapped (BCa); <sup>c</sup> Confidence intervals bootstrapped (BCa).

Bei der Durchführung der Rückwärtselimination für die abhängige Variable „Delta<sub>t6-t0</sub> Wattzahl bei RQ = 1“ wurden die Variablen „kurzkettige Acylcarnitine (Prä)“, „freies Carnitin (Prä)“, „Methionin (Prä)“, „mittelkettige Acylcarnitine (Prä)“ und „mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>)“ initial in die Regressionsberechnung eingeschlossen. Es verblieben die Variablen „freies Carnitin (Prä)“ ( $p = 0,008$ ), „mittelkettige Acylcarnitine (Prä)“ ( $p = 0,054$ ) und „mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>)“ ( $p = 0,035$ ) im finalen Modell (Tabelle 15). Die Prädiktoren trugen 24,8% zur Aufklärung der Gesamtvarianz bei ( $R^2 = 0,295$ ; korrigiertes  $R^2 = 0,248$ ). Den größten Anteil der Varianzaufklärung trug freies Carnitin (Prä) bei ( $\beta = 0,353$ ). Das Vorzeichen des  $\beta$ -Wertes zeigte den positiven Einfluss von freiem Carnitin auf die Zielgröße „Delta<sub>t6-t0</sub>Watt bei RQ = 1“ ( $\beta = 0,353$ ). Mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>) und mittelkettige Acylcarnitine (Prä) hatten einen negativen Einfluss auf die spiroergometrische Zielgröße ( $\beta = -0,273$ ). Das Modell war signifikant ( $p = 0,001$ ). Die Funktion zur Vorhersage von „ $\Delta_{t6-t0}$ Watt bei RQ = 1“ lautete:

$$\Delta_{t6-t0}Watt\ bei\ RQ1 = 0,468 * Freies\ Carnitin\ Prä - 325,669 * MCA\ Prä - 379,112 * MCA\ Delta_{Post-Prä} + 9,407$$

**Tabelle 15:** Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für Delta<sub>t6-t0</sub>Watt bei RQ = 1

Dependent variable: $\Delta_{t6-t0}$ Watt at RQ = 1							
Coefficients	<i>b</i>	SE	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	95% CI	
						<i>LL</i>	<i>UL</i>
(Constant)	9.407	11.394		.826	.413	-13.543	32.356
Free carnitine pre	.468	.167	.353	2.800	.008	.132	.805
MCA pre	-325.669	164.434	-.249	-1.981	.054	-656.856	5.518
$\Delta$ MCA	-379.112	174.750	-.273	-2.169	.035	-731.076	-27.148

Anmerkung.  $n = 49$ ;  $R^2 = .295$ ; adjusted  $R^2 = .248$ ;  $F(3, 45) = 6.274$ ;  $p = .001$

Die Variablen „kurzkettige Acylcarnitine (Prä)“, „freies Carnitin (Prä)“, „Methionin (Prä)“, „mittelkettige Acylcarnitine (Prä)“ und „mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>)“ wurden als Prädiktoren in die Regressionsberechnung für das Kriterium „Delta<sub>t6-t0</sub>relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ eingefügt, da diese Variablen in der vorangegangenen Analyse eine Korrelation mit dem Kriterium gezeigt haben. Mittels Rückwärtselimination wurde ein Modell berechnet, das die Variablen „freies Carnitin (Prä)“ ( $p = 0,005$ ), „mittelkettige Acylcarnitine (Prä)“ ( $p = 0,079$ ) und „mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>)“ ( $p = 0,042$ ) enthält (Tabelle 16). Die Prädiktoren erklärten zusammen 24,4 % der Gesamtvarianz des Kriteriums ( $R^2 = 0,291$ ; korrigiertes  $R^2 = 0,244$ ). Freies Carnitin (Prä) trug den größten Anteil zur Varianzaufklärung bei ( $\beta = 0,370$ ), gefolgt von dem Prädiktor „mittelkettige Acylcarnitine“ (Delta<sub>Post-Prä</sub>) ( $\beta = -0,264$ ). Auch hier ließ sich mithilfe der  $\beta$ -Werte der Einfluss der Metaboliten auf das Delta<sub>t6-t0</sub> der Zielgröße „relative Wattzahl bei RQ = 1(W/kg)“ bestimmen: Während freies Carnitin (Prä) einen positiven Einfluss auf die Zielgröße hatte, wirkten sich MCA (Prä) und MCA (Delta<sub>Post-Prä</sub>) negativ auf die Zielgröße aus. Das Modell war signifikant ( $p = 0,001$ ). Die Funktion zur Vorhersage von „Delta<sub>t6-t0</sub>relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ lautete:

$$\Delta_{t6-t0} \text{Relative Watt bei RQ1 (W/kg)} = 0,006 * \text{Freies Carnitin Prä} - 3,424 * \text{MCA Prä} - 4,234 * \text{MCA Delta}_{\text{Post-Prä}} + 0,093$$

**Tabelle 16:** Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für Delta<sub>t6-t0</sub>relative Watt bei RQ = 1 (W/kg)

Dependent variable: $\Delta_{t6-t0}$ relative Watt at RQ = 1 (W/kg)							
Coefficients	<i>b</i>	SE	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	95% CI	
						<i>LL</i>	<i>UL</i>
(Constant)	.093	.132		.707	.484	-.173	.359
Free carnitine pre	.006	.002	.370	2.928	.005	.002	.010
MCA pre	-3.424	1.904	-.227	-1.798	.079	-7.259	.411
$\Delta$ MCA	-4.234	2.023	-.264	-2.093	.042	-8.309	-.159

Anmerkung.  $n = 49$ ;  $R^2 = .291$ ; adjusted  $R^2 = .244$ ;  $F(3, 45) = 6.163$ ;  $p = .001$

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass Metaboliten wie „Methionin (Prä)“, „freies Carnitin (Prä)“ und „mittelkettige Acylcarnitine (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )“ Prädiktoren für die spiroergometrischen Zielgrößen „ $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\text{max}$ “, „ $\Delta_{t6-t0}$ Wattzahl bei RQ = 1“ und „ $\Delta_{t6-t0}$ relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ waren. Die Modelle erklärten zwischen 13,4% und 24,8% der Varianz und waren signifikant ( $p \leq 0,003$ ). Während Methionin (Prä), MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) und MCA (Prä) einen negativen Einfluss auf das  $\Delta_{t6-t0}$  der spiroergometrischen Zielgröße hatten, hatte freies Carnitin (Prä) einen positiven Einfluss.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion zur Fragestellung 1: Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss ( $t_0$ )

*Fragestellung 1a: Wie stellen sich die Metabolitkonzentrationen vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt  $t_0$  dar?*

Bei einer Zusammenschau der Boxplots, Liniendiagramme und statistischen Tests zeigten sich deutliche individuelle Veränderungen der Metabolitkonzentrationen durch die akute Belastung (Abbildung 7) allerdings stellten sich bei Betrachtung der Mittelwerte bzw. Mediane bei der Mehrzahl der Metaboliten keine signifikante Änderung der Konzentration nach der akuten Belastung dar (Tabelle 4, Tabelle 5, Abbildung 6). Dies war darauf zurückzuführen, dass die akute Belastung bei einzelnen Proband\*innen zu einer Erhöhung und bei anderen Proband\*innen zu einer Verringerung der Konzentrationen desselben Metaboliten führten. 5 der 12 untersuchten Metaboliten zeigten jedoch signifikante Konzentrationsunterschiede: Die aromatischen Aminosäuren und verkürzten Acylcarnitine wiesen eine Konzentrationszunahme auf, wobei die Effektstärke für Tyrosin ( $d_z = -0,240$ ) und MCA ( $r = 0,398$ ) als leicht und für Phenylalanin ( $r = 0,512$ ) und SCA als stark ( $r = 0,831$ ) einzustufen ist. Gesamtcarnitin zeigte eine Konzentrationsabnahme nach der akuten Belastung mit einem leichten Effekt ( $r = 0,239$ ).

Schranner et al. haben in einem systematischen Review zu Konzentrationsveränderungen von Metaboliten nach einer akuten körperlichen Belastung durch Ausdauer- oder Kraftsport 196 Metaboliten identifiziert, deren Konzentration sich in mindestens 2 Metabolomikexperimenten in dem Zeitraum vor einer Belastung bis 24 Stunden danach signifikant veränderten. 27 Studien und 157 Experimente wurden in das Review eingeschlossen. Schranner et al. beschrieben eine konsistente Zunahme der Mittelwert-Konzentration der Acylcarnitine verschiedener Kettenlängen nach akuter Belastung in fast allen dargestellten Studien trotz verschiedener Belastungsprotokolle und

Proband\*innen-Kollektive (unterschiedliches Alter, Geschlecht, Trainingszustand, BMI) (Schranner et al., 2020). Diese Ergebnisse stimmen mit den vorliegenden Daten der MultiPil-Exercise-Studien überein, in denen sich signifikante Konzentrationszunahmen der kurz- und mittelkettigen Acylcarnitine zeigten, trotz eines heterogenen Kollektivs mit unterschiedlicher Belastungsdauer. Biochemisch lässt sich der Anstieg verkürzter Acylcarnitine als Antwort auf eine akute körperliche Aktivität anhand der Überlastung der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation und des Citratzyklus erklären: Aufgrund eines erhöhten Angebotes an Fettsäuren akkumulieren Acyl-CoA-Zwischenprodukte, die in verkürzte Acylcarnitine umgewandelt werden. Daher sind diese in höheren Konzentrationen nach einer akuten Belastung im Blut nachweisbar (Contrepolis et al., 2020; Schader et al., 2020).

Laut Schranner et al. zeigten die Konzentrationen von Aminosäuren und ihren Derivaten nach einer akuten Belastung signifikante Veränderungen, die aber über die verschiedenen Studien und Experimente hinweg *nicht* konsistent waren. Von 53 Aminosäuren veränderten sich die Konzentrationen von 37 Aminosäuren in verschiedene Richtungen nach einer akuten Belastung. Hierbei wurden 2 wesentliche Einflussfaktoren identifiziert, die zu deutlichen Unterschieden der Metabolitkonzentrationen nach einer akuten Belastung geführt haben: Die Dauer der Belastung und die Ernährung vor der Belastung. Beispielsweise zeigten sich niedrigere Konzentrationen aromatischer Aminosäuren nach einer längeren Belastung mit niedrigerer Intensität, während sich höhere Konzentrationen aromatischer Aminosäuren nach einer kürzeren Belastung mit höherer Intensität zeigten. Bei einer höheren Kohlenhydrataufnahme vor der Belastung ließ sich hingegen ein geringerer Abfall der Aminosäuren im Blut beobachten, da diese aufgrund der Kohlenhydrataufnahme weniger für Gluko- und Ketogenese verwendet werden mussten (Schranner et al., 2020). In den vorliegenden Daten ließen sich für die untersuchten Aminosäuren ausschließlich bei den aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin signifikante Konzentrationsänderungen nachweisen. Hierbei zeigte sich eine Konzentrationszunahme, welche die beschriebenen Befunde von Schranner et

al. bestätigten, da es sich bei der Spiroergometrie ebenfalls um eine kürzere Belastung mit höherer Intensität handelte.

Zudem ist zu erwähnen, dass die 2 wesentlichen Einflussfaktoren, die von Schraner et al. benannt wurden, sich ebenfalls auf die Ergebnisse ausgewirkt haben können: Die Dauer der Belastung hat sich im Proband\*innen-Kollektiv unterschiedlich dargestellt. Einige Proband\*innen sind 2 Belastungsstufen auf dem Fahrradergometer gefahren (circa 4 Minuten Belastung), während andere Proband\*innen bis zu 9 Belastungsstufen absolviert haben (circa 18 Minuten Belastung). Dies könnte eine Erklärung dafür darstellen, weshalb es zu einer interindividuellen Zu- und Abnahme der Aminosäurekonzentrationen kam, welche insgesamt zu einer nicht konsistenten signifikanten Änderung der Mittelwerte bzw. Mediane der Aminosäuren geführt haben könnte. Außerdem wurde die Ernährung der Proband\*innen lediglich 2 Stunden vor Interventionsbeginn standardisiert. Innerhalb dieser 2 Stunden sollten die Proband\*innen nüchtern bleiben. Bei Proband\*innen, die sich üblicherweise kohlenhydratreicher ernähren, könnte es laut Schraner et al. zu einem geringeren Abfall der Aminosäure-Konzentration während der Belastung gekommen sein.

In einer Studie von Krug et al. wurden 15 gesunde männliche Probanden einem standardisiertem viertägigen Studienprotokoll unterzogen. Ziel der Studie war es, die Reaktionen des menschlichen Metaboloms auf verschiedene physiologische Herausforderungen für die Stoffwechselregulation (z.B. Fasten, orale Glukose- und Lipidtests, körperliche Aktivität über 30 Minuten, Kältestresstests) zu untersuchen. Diese Herausforderungen können die individuelle Fähigkeit und Flexibilität des Stoffwechsels zur Bewältigung von Umweltstressoren, wie z.B. körperliche Aktivität testen und somit frühe Veränderungen im Stoffwechsel aufdecken (Krug et al.). Trotz eines phänotypisch sehr homogenen Kollektivs (männlich, kaukasisch, BMI ( $23,1 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ ), Alter ( $27.8 \pm 2.9$  Jahre)) in der Studie von Krug et al. und einer hochgradigen Standardisierung der Datenerhebung, zeigte sich in Antwort auf die physiologischen Herausforderungen ein „Akkordeon-Effekt“ für die Metabolommuster: Durch z.B. Fasten oder körperliche Belastung erhöhte sich die interindividuelle Variabilität

von Metabolitkonzentrationen, die in den Nüchternwerten nicht sichtbar war. Die Autor\*innen vermuten, dass diese Variabilität auf eine Kombination aus Umwelteinflüssen, wie z.B. Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil und verschiedene genetische und epigenetische Faktoren zurückzuführen ist (Krug et al., 2012).

Bei visueller Betrachtung der MultiPill-Exercise-Daten zeigten die Prä-Daten bereits hohe interindividuelle Unterschiede, sprich nicht nur die Antwort auf die körperliche Belastung hat zu interindividuellen Unterschieden geführt (Abbildung 7). Dies könnte Ausdruck des heterogenen Kollektivs (unterschiedliches Alter ( $54,33 \pm 10,47$  Jahre), Männer und Frauen, verschiedene Vorerkrankungen/Risikofaktoren, Multimorbidität, Einnahme von Medikamenten, Raucher\*innen und Nicht-Raucher\*innen) sein (Dunn et al., 2015; Krug et al., 2012).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass verkürzte Acylcarnitine und aromatische Aminosäuren eine signifikante Konzentrationszunahme als Antwort auf eine kurze, intensive Belastung zeigen (Schranner et al., 2020). Für die Mehrzahl der Metaboliten ließ sich jedoch keine signifikante Konzentrationsänderung nach einer spiroergometrischen Belastung beobachten. Es zeigt sich, dass es für denselben Metaboliten bei verschiedenen Proband\*innen zu unterschiedlichen metabolischen Reaktionen kommt: Das individuelle Auftreten von Konzentrationszu- und -abnahmen für denselben Metaboliten nach der spiroergometrischen Belastung könnte ein Grund dafür sein, dass sich bei Betrachtung der Mittelwerte bzw. Mediane keine signifikanten Konzentrationsänderungen nachweisen ließen. Perspektivisch könnte die Metabolitantwort auf eine akute Belastung möglicherweise einen individuellen Marker für die metabolische Flexibilität darstellen (Krug et al., 2012)

*Fragestellung 1b: Unterscheiden sich die Baseline-Konzentrationen der Metaboliten (Prä) und die Konzentration der mobilisierten Metaboliten ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) aufgrund eines spiroergometrischen Belastungstests bei einer Gruppierung nach Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes und Fitnesslevel?*

### *BMI*

In der vorliegenden Untersuchung wiesen Personen mit Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) signifikant höhere Konzentrationen von Valin (Prä) auf als Personen mit Normalgewicht ( $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ ). Dieses Ergebnis entspricht den Erkenntnissen der aktuellen Forschung, in denen hohe Konzentrationen von BCAA (Leucin, Isoleucin, Valin) mit Adipositas assoziiert sind (Carrard et al., 2022; Dunn et al., 2015; Newgard et al., 2009; Pallares-Méndez et al., 2016). Die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin/Isoleucin hingegen zeigten in den vorliegenden Daten keine signifikant höheren Konzentrationen bei Personen mit Adipositas. Auch weitere typische Metabolomveränderungen im Plasma, die bei Adipositas beschrieben sind, wie höhere Metabolitkonzentrationen von aromatischen Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin), verkürzten Acylcarnitinen und Methionin, zeigten sich nicht im Kollektiv (Newgard et al., 2009; Pallares-Méndez et al., 2016).

### *Insulinresistenz/T2DM*

Im MultiPill-Exercise-Kollektiv wiesen Proband\*innen mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 signifikant höhere SCA (Prä)-Konzentrationen auf als Proband\*innen mit Insulinresistenz ( $\text{DRT} \geq 57$  Punkte).

Diese Beobachtung ließ sich nur in Teilen anhand der Literatur erklären: Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 sind mit einer reduzierten metabolischen Flexibilität verbunden. Folge des erhöhten Insulinspiegels ist eine Verlagerung der  $\beta$ -Oxidation hin zur gesteigerten Kohlenhydratverbrennung. Es kommt zu einer weniger effizienteren und unvollständigen Verbrennung langer Fettsäuren, was zu einer Anhäufung von verkürzten Lipidderivaten, wie z.B. kurzkettiger Acylcarnitinen führt (Guasch-Ferré et al., 2016; Koves et al., 2008; Mihalik et al., 2010; Zhang et al., 2017). Personen mit Insulinresistenz verfügen oft noch über eine teilweise kompensatorische Insulinsekretion, die den

Glukosestoffwechsel und die mitochondriale Fettsäureoxidation zumindest teilweise aufrechterhalten kann. Im Gegensatz dazu ist bei Personen mit manifestem T2DM die Insulinsekretion häufig deutlich reduziert, wodurch die Regulation des Fettsäurestoffwechsels stärker beeinträchtigt wird (Rodríguez-Gutiérrez et al., 2012). Dadurch kommt es zur gesteigerten Lipolyse und einem verstärkten Zufluss freier Fettsäuren, die aufgrund mitochondrialer Überlastung nicht vollständig oxidiert werden können. Dies führt bei T2DM zur verstärkten Akkumulation intermediärer Metaboliten, wie kurzkettiger Acylcarnitine. Das heißt je weiter die Veränderungen im Stoffwechsel fortgeschritten sind, desto ausgeprägter akkumulieren verkürzte Acylcarnitine (Adams et al., 2009; Schooneman et al., 2012).

Allerdings müsste auf Basis dieser Erklärung die Gruppe ohne T2DM eine niedrigere Konzentration von kurzkettigen Acylcarnitine aufweisen als die Gruppen mit IR/T2DM. Es stellte sich die Frage, ob Übergewicht/Adipositas einen Einfluss haben könnte, da es Hinweise darauf gibt, dass kurzkettige Acylcarnitine bei Übergewicht/Adipositas ebenfalls akkumulieren (Bene et al., 2012; Newgard et al., 2009). Personen in der Gruppe ohne Diabetes mellitus Typ 2 könnten übergewichtig oder adipös sein und dadurch eine höhere Konzentration an SCA (Prä) aufweisen. Bei der statistischen Testung von Gruppenunterschieden der SCA (Prä)-Konzentration zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Übergewicht/Adipositas und der Gruppe mit Normalgewicht (Abbildung 15). Daher schien Übergewicht/Adipositas kein möglicher Erklärungsansatz für die Divergenz zwischen den beschriebenen Beobachtungen in der Literatur und den vorliegenden Daten zu sein. In einem körperlich wenig aktiven Kollektiv mit Multimorbidität und kardiometabolischen Vorerkrankungen/Risikofaktoren (z.B. Hypertonie) hatten die Proband\*innen ohne T2DM/IR allerdings vermutlich auch ohne Übergewicht/Adipositas ein erhöhtes Risiko für T2DM/IR. Da höhere Konzentrationen von SCA (Prä) mit einem gesteigerten Risiko assoziiert sind, an T2DM zu erkranken, könnte die höhere SCA-Konzentration (Prä) in dem vorliegenden Kollektiv ein Ausdruck dieses erhöhten Risikos sein ((Guasch-Ferré et al., 2016; Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016; Zhang et al., 2017)). Dies könnte ein Erklärungsansatz sein,

weshalb sich kein signifikanter Unterschied in der SCA-Konzentration (Prä) zwischen Personen ohne T2DM und Personen mit T2DM/IR zeigte.

Die verglichenen Gruppengrößen waren stark divergent. Während die Gruppe ohne T2DM eine Stichprobengröße von  $n = 62$  aufwies, waren die Gruppen mit T2DM ( $n = 11$ ) und  $DRT \geq 57$  Punkte ( $n = 12$ ) deutlich kleiner. Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test gilt grundsätzlich als robust gegenüber ungleichen Gruppengrößen, dennoch ist zu berücksichtigen, dass kleinere Gruppen über eine geringere Teststärke verfügen als Gruppen mit einer größeren Stichprobengröße.

### *Geschlecht*

Beim Vergleich der Metabolitkonzentrationen von Männern und Frauen im vorliegenden Datensatz zeigten sich die meisten signifikanten Konzentrationsunterscheide: In der Gruppe der Männer stellten sich höhere Konzentrationen für LCA (Prä), Leucin/Isoleucin (Prä), freies Carnitin (Prä), Gesamtcarnitin (Prä) und SCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) dar. Auch in der Studie von Krumsiek et al. zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Metabolom zeigten sich bei Männern deutlich mehr Metaboliten mit einer signifikant höheren Konzentration als bei Frauen: Während 130 Metaboliten signifikant höhere Konzentrationen aufwiesen, zeigten sich nur 50 Metaboliten bei Frauen mit signifikant höheren Konzentrationen als bei Männern. Insgesamt untersuchten Krumsiek et al. 507 metabolische Marker in einer Kohorte von  $n = 1756$  Proband\*innen. Die Autor\*innen beobachteten unter anderem signifikant höhere Konzentrationen von LCA (Prä) und Leucin/Isoleucin (Prä) bei Männern, welche sich ebenfalls in den Ergebnissen der vorliegenden Multipill-Exercise-Studie zeigten (Krumsiek et al., 2015). In einer ähnlichen Studie untersuchten Mittelstrass et al. 131 Metaboliten bei  $n = 3300$  Proband\*innen und konnten ebenfalls signifikant erhöhte Leucin/Isoleucin- und LCA-Konzentrationen (Prä) bei Männern feststellen (Mittelstrass et al., 2011).

Höhere Leucin/Isoleucin- und LCA-Konzentrationen sind stark mit dem Risiko einer T2DM-Erkrankung assoziiert und könnten zukünftig als prädiktive T2DM-Marker etabliert werden. Diese geschlechtsspezifischen

Konzentrationsunterschiede der Metaboliten erscheinen daher besonders relevant und sollten dringend bei einem möglichen klinischen Einsatz berücksichtigt werden (Mittelstrass et al., 2011).

Die signifikant höheren Konzentrationen an freiem Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) bei Männern in den Multipill-Exercise-Daten, sind ebenfalls in der Literatur beschrieben (Reuter et al., 2008).

Im vorliegenden Datensatz zeigten Männer signifikant höhere Konzentrationen mobilisierter kurzkettiger Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) nach akuter Belastung als Frauen. Es ist beschrieben, dass Männer und Frauen metabolische Unterschiede aufweisen, spezifisch in Situationen, in denen der Körper auf eine gesteigerte Energieversorgung angewiesen ist: Bei Belastungstests auf dem Laufband oder dem Fahrradergometer konnte mittels indirekter Kalorimetrie nachgewiesen werden, dass die Rate der maximalen Fettverbrennung bei Männern signifikant niedriger ist als bei Frauen (Chenevière et al., 2011; Venables et al., 2005). Daher erschien es nachvollziehbar, dass sich die Acylcarnitin-Muster nach einer akuten Belastung zwischen Männern und Frauen unterscheiden, allerdings ist eine vergleichbare Beobachtung in der Literatur bislang nicht erwähnt. Eine mögliche Einflussgröße könnte außerdem eine unterschiedliche Belastungsdauer von Frauen und Männern gewesen sein. Eine ergänzende Analyse mittels unabhängigen t-Tests der bereits erhobenen Daten ergab, dass Männer sich signifikant länger belastet haben und dabei eine signifikant höhere Anzahl an Belastungsstufen auf dem Spiroergometer absolvierten als Frauen. Da es durch eine akute Belastung zu einer Zunahme der Konzentration verkürzter Acylcarnitine kommt, könnte eine längere Belastungsdauer bei Männern dazu beigetragen haben, dass mehr kurzkettige Acylcarnitine (SCA  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) als bei Frauen akkumulieren konnten (Schader et al., 2020).

### *Alter*

Beim Vergleich der älteren mit den jüngeren Proband\*innen, die mittels Mediansplit in 2 Gruppen entsprechend ihres Alters geteilt wurden, zeigte sich eine signifikant höhere Valin-Konzentration bei der jüngeren Gruppe (< 57 Jahre). Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (C. W. D. Li et al., 2025; Milan et

al., 2015; Yu et al., 2012). In den Multipill-Exercise-Ergebnissen stellte sich ausschließlich für Valin eine signifikant niedrigere Konzentration in der älteren Gruppe dar. Yu et al. ( $n > 2000$ ) und Li et al. ( $n = 131$ ) beobachteten hingegen eine allgemeine Abnahme der Aminosäure-Konzentrationen mit fortschreitendem Alter bei einer Vielzahl an Aminosäuren, die auf verschiedene Alterungsprozesse zurückgeführt werden könnte, wie z.B. ein Rückgang der Proteinbiosynthese (Winterer et al., 1976) oder Veränderungen in der hormonellen Situation von beispielsweise Wachstumshormon und Insulin (Elahi et al., 1982). Li et al. zeigten, dass bei Adjustierung der Aminosäure-Konzentrationen an die Muskelmasse die altersspezifischen Konzentrationsunterschiede in ihrem Kollektiv verschwand, was darauf hingewiesen haben könnte, dass die niedrigere Aminosäure-Konzentration durch den altersbedingten Verlust der Muskelmasse bedingt war (C. W. D. Li et al., 2025).

### *Fitnesslevel*

Laut der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wiesen Personen mit höherer relativer  $\dot{V}O_2\text{max}$  ( $\geq 20,61$  ml/min/kg) signifikant höhere Konzentrationen an freiem Carnitin (Prä), Gesamtcarnitin (Prä) und SCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) auf.

Bork et al. beschrieben, dass eine höhere kardiorespiratorische Fitness zu einer effektiveren  $\beta$ -Oxidation führt, z.B. durch weniger unvollständig oxidierte Fettsäuren oder eine höhere mitochondriale Dichte (Bork et al., 2025). Es lässt sich vermuten, dass diese Anpassungsreaktionen zu veränderten Konzentrationen von Carnitin im Körper führen könnten, aufgrund der wichtigen Funktion von Carnitin, Fettsäuren über die innere Mitochondrienmembran zu transportieren. Bisher gab es in der Literatur jedoch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich möglichen Konzentrationsunterschieden von freiem Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) bei Personen mit höherer  $\dot{V}O_2\text{max}$ . Der fragliche ergogene Effekt einer Carnitin-Supplementierung zur Steigerung der  $\dot{V}O_2\text{max}$  wurde in zahlreichen Studien untersucht und konnte bisher ebenfalls nicht eindeutig nachgewiesen werden (Karlic & Lohninger, 2004).

Personen mit einer höheren relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  ( $\geq 20,61$  ml/min/kg) im vorliegenden Kollektiv schienen zudem eine signifikant höhere Konzentration

kurzkettiger Acylcarnitine während der akuten Belastung zu mobilisieren, als Personen mit einer niedrigeren  $\dot{V}O_2\text{max}$  ( $< 20,61$  ml/min/kg). Diese Beobachtung wird im Rahmen der Fragestellung 1c weiter diskutiert.

### *Zusammenfassung*

Bei einer Gruppeneinteilung nach Geschlecht, Alter, Fitnesslevel und metabolischen Erkrankungen (IR/T2DM, Übergewicht/Adipositas) zeigten sich signifikante Konzentrationsunterschiede von Metaboliten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine große Anzahl an statistischen Tests durchgeführt wurde, von denen die Mehrzahl keine signifikanten Gruppenunterschiede aufwies. Es ließen sich einige Übereinstimmungen der Ergebnisse mit der Literatur beobachten: Bei einer Differenzierung nach Geschlecht zeigten sich die meisten signifikanten Konzentrationsunterschiede. Valin (Prä) wies signifikant höhere Konzentrationen bei Personen mit Adipositas auf, SCA (Prä) bei Personen mit T2DM. Die Metaboliten waren somit auch in den vorliegenden Ergebnissen als Marker einer metabolischen Dysregulation zu bewerten (Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016). Erwartbar wäre gewesen, dass sich noch weitere signifikante Konzentrationsunterschiede darstellten, bei Metaboliten, die in höherer Konzentration ebenfalls Hinweise auf eine ungünstige metabolische Konstitution geben können. Möglicherweise führte die Multimorbidität des Kollektivs dazu, dass sich diese Unterschiede nicht darstellten, da ein metabolisches Risikoprofil in dem Kollektiv weit verbreitet war.

### *Fragestellung 1c: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ )?*

Citrullin (Prä) zeigte in den vorliegenden Ergebnissen eine leichte positive Korrelation mit der spiroergometrischen Zielgröße  $\dot{V}O_2\text{max}$ . Citrullin ist eine Aminosäure, die die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) erhöhen kann (Flam et al., 2007). Da NO die Vasodilatation und Angiogenese steigert, wird vermutet, dass eine erhöhte NO-Produktion die Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr zu den

aktiven Muskeln verbessern kann, wodurch die Toleranz gegenüber körperlicher Anstrengung und die Erholungsmechanismen des Körpers verbessert werden könnten (Besco et al., 2012). Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen endogener Citrullinkonzentration und spiroergometrischen Zielgrößen (wie z.B.  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) in wissenschaftlichen Studien bisher nicht eindeutig bestätigt werden und ist Gegenstand aktueller Forschung. Bork et al. konnten jedoch in einer großen populationsbasierten Studie mit  $n > 1600$  Proband\*innen einen Zusammenhang zwischen der Citrullin-Konzentration (Prä) und der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  bei Frauen, allerdings nicht bei Männern beobachten (Bork et al., 2025).

In Übereinstimmung mit der Analyse von Konzentrationsunterschieden bei Personen mit unterschiedlicher Fitness (s. Fragestellung 1b), zeigten sich in den Korrelationsanalysen signifikante *positive* Zusammenhänge zwischen den Metaboliten „freies Carnitin (Prä)“ und „Gesamtcarnitin (Prä)“ mit spiroergometrischen Zielgrößen. Wie bereits beschrieben, sind in der Literatur bisher keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen freiem Carnitin (Prä) oder Gesamtcarnitin (Prä) mit spiroergometrischen Zielgrößen nachgewiesen. Per definitionem entspricht das Gesamtcarnitin der Summe aus freiem Carnitin und Acylcarnitinen. Die Konzentration von Acylcarnitinen (Prä) im Zusammenhang mit der  $\dot{V}O_2\text{max}$  hingegen ist in einer Vielzahl von Publikationen beschrieben: Personen mit einer höheren  $\dot{V}O_2\text{max}$  scheinen signifikant *niedrigere* Konzentrationen von Plasma-Acylcarnitinen (Prä) zu haben, möglicherweise aufgrund einer effektiveren und weniger unvollständigen  $\beta$ -Oxidation (Bork et al., 2025; Carrard et al., 2022; Hernández-Saavedra et al., 2024). Diese Beobachtung ließ sich im vorliegenden Datensatz jedoch nicht reproduzieren, ggf. bedingt durch das vorliegende Kollektiv mit kardiometabolischen Risikofaktoren, die mit einer höheren Konzentration von Acylcarnitinen (Prä) assoziiert sind (Morze et al., 2022).

Bei der Betrachtung der  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Konzentration der Acylcarnitine verschiedener Kettenlängen fiel auf, dass sich in allen Acylcarnitin-Gruppen (SCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), LCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )) signifikante Korrelationen mit spiroergometrischen Zielgrößen zeigten. Die Konzentration

mobilisierter Acylcarnitine während einer akuten Belastung bei körperlich inaktiven Personen mit Multimorbidität schien im vorliegenden Kollektiv mit der kardiorespiratorischen Fitness in Zusammenhang zu stehen. Die Richtung des Zusammenhangs könnte von der Kettenlänge abgehangen haben: Verkürzte Acylcarnitine (SCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )) zeigten eine *positive* Korrelation, während langkettige Acylcarnitine (LCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )) eine *negative* Korrelation aufwiesen, d.h. eine höhere Konzentration mobilisierter verkürzter Acylcarnitine schien mit einer besseren kardiopulmonalen Fitness assoziiert zu sein, während eine hohe Konzentration mobilisierter langkettiger Acylcarnitine mit einer schlechteren kardiopulmonalen Fitness einhergehen könnte.

Die Ergebnisse erscheinen insbesondere vor dem Hintergrund des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs interessant: Die Proband\*innen wiesen meist eine oder sogar 2 Erkrankungen bzw. Risikofaktoren (IR/T2DM oder Übergewicht/Adipositas) auf, die mit einer höheren Baseline-Konzentration (Prä) an verkürzten Acylcarnitinen assoziiert sind (Morze et al., 2022). Außerdem nimmt die Konzentration verkürzter Acylcarnitine während einer akuten körperlichen Belastung physiologisch zu (Schranner et al., 2020): Die Durchflussrate an Substraten, die mittels  $\beta$ -Oxidation und Citratzyklus verstoffwechselt werden, steigt bei akuter Belastung an. Überschüssige Substrate, die durch eine Überladung der  $\beta$ -Oxidation entstehen können, werden in Acylcarnitine umgewandelt und sind dann in erhöhter Konzentration im Blut messbar. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Konzentration von Acylcarnitinen mit der kardiorespiratorischen Fitness in dem vorliegenden Kollektiv könnte relevant sein, um Metabolommuster besser zu verstehen und mögliche gesundheitsfördernde Effekte zu identifizieren (Bork et al., 2025).

Die vorliegenden Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Acylcarnitinen mit spiroergometrischen Zielgrößen sind in der Literatur nicht beschrieben und bisher wenig untersucht. Der Vergleich mit anderen Studien wurde zudem durch unterschiedliche Studiendesigns erschwert (z.B. andere

Intensität und Dauer der Belastung, andere Messzeitpunkte der Metabolitenkonzentrationen).

In einer Studie von Zhang et al. nahmen Frauen ( $n = 15$  vor der Intervention,  $n = 12$  nach der Intervention) mit Adipositas (BMI = 30-37,5 kg/m<sup>2</sup>), die wenig körperlich aktiv waren (< 30 Minuten sportliche Aktivität pro Woche), an einem 14-wöchigen Programm zur Gewichtsreduktion und Verbesserung der Fitness teil. Es erfolgte die Analyse der Plasmakonzentration von Acylcarnitinen verschiedener Kettenlängen vor und nach der Intervention, sowohl in Ruhe, als auch nach einer standardisierten submaximalen Belastung (ca. 45% der  $\dot{V}O_2\text{max}$ , die vor der Intervention gemessen wurde). Trotz signifikanter Verbesserungen in Bezug auf Fitness ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ) und Insulinsensitivität nach der Intervention zeigten sich keine Unterschiede in den Plasma-Konzentrationen von verkürzten Acylcarnitinen vor und nach der Intervention, sowohl in Ruhe als auch nach Belastung. Bei gleicher absoluter Leistung war also der Anstieg der verkürzten Acylcarnitine während der akuten Belastung unabhängig vom Trainingszustand oder der Insulinsensitivität. Zhang et al. schlussfolgerten, dass die Bildung verkürzter Acylcarnitine insbesondere auch vom Energiebedarf (ATP-Verbrauch) abhängt und nicht allein durch die metabolische Gesundheit oder die Fitness beeinflusst wird (Zhang et al., 2017). Die Ergebnisse der MultiPill-Exercise-Studie könnten ein Hinweis darauf sein, dass es, entgegen den Ergebnissen von Zhang et al., einen Zusammenhang zwischen der Bildung verkürzter Acylcarnitine während einer akuten Belastung und der kardiorespiratorischen Fitness geben könnte. Insgesamt war es jedoch fraglich, ob sich die mobilisierten Acylcarnitinkonzentrationen im Rahmen einer *submaximalen* Belastung vor und nach einer 14-wöchigen Trainings- und Gewichtsreduktionsintervention mit den vorliegenden Ergebnissen aus einer Korrelationsanalyse von spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) mit  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$  Metaboliten einer *maximalen* Belastung ohne Trainingsintervention vergleichen ließen.

In der Studie von Zhang et al. zeigten sich vor der Intervention keine oder nur schwache Konzentrationsänderungen von langkettigen Acylcarnitinen bei der

akuten submaximalen Belastung. Nach 14-wöchiger Trainingsintervention mit signifikanter Verbesserung der  $\dot{V}O_2\text{max}$  stiegen die LCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )-Konzentrationen im Plasma bei einer akuten Belastung deutlicher an (Zhang et al., 2017). Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich mit den MultiPill-Exercise-Daten ließen sich auch hier möglicherweise durch die abweichenden Studiendesigns erklären. Zudem wurde in der Studie von Zhang et al. eine andere Einteilung der Acylcarnitine gewählt: Ab einer Kettenlänge  $\geq C16$  wurden Acylcarnitine zu den langkettigen Acylcarnitinen gezählt, während in der vorliegenden Studie, Acylcarnitine mit einer Kettenlänge  $\geq C14$  bereits zu den langkettigen Acylcarnitinen gehörten. Im Rahmen der Multipill-Exercise-Studie wurden weitere Metabolit-Analysen vor und nach einer akuten Belastung in Anschluss an die 24-wöchigen Intervention durchgeführt. Diese Ergebnisse könnten in einer weiteren Forschungsarbeit untersucht werden und würden einen besseren Vergleich mit den Ergebnissen von Zhang et al. darstellen.

In einer Studie von Schader et al. wurden die Plasma-Metabolitkonzentrationen von  $n = 76$  männlichen Läufern 5 Wochen vor und direkt nach der Teilnahme am Münchner Marathon erhoben. Die Teilnehmer wurden entsprechend ihrer relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  und Netto-Zielzeit in 3 Gruppen eingeteilt: top performer ( $n = 20$ ), average performer ( $n = 87$ ), low performer ( $n = 20$ ). Direkt nach dem Marathon wies die Gruppe der low performer signifikant höhere Acylcarnitin-Konzentrationen als die Gruppe der top performer auf. Nach einer Korrektur für multiples Testen blieb der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nur für die langkettigen Acylcarnitine C16, C18 und C18:1 signifikant. Schader et al. führten verschiedene Erklärungsansätze für die Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Gruppen an: Acylcarnitine sind Marker der erhöhten  $\beta$ -Oxidation (Lehmann et al., 2010; Schader et al., 2020). Die Kapazität zur  $\beta$ -Oxidation der low performer könnte während einer intensiven körperlichen Belastung niedriger gewesen sein, wodurch es zu einer stärkeren Akkumulation von Acylcarnitinen kam. Einen anderen Erklärungsansatz könnte die längere Wettkampfzeit der low performer dargestellt haben (Schader et al., 2020). Der Einfluss der Länge der Belastung auf die Höhe der Acylcarnitin-Akkumulation wurde bereits anhand des systemischen Reviews von Schraner et al. in Fragestellung 1a dargestellt.

Dieser Erklärungsansatz lässt sich ebenfalls im Rahmen der MultiPill-Exercise-Ergebnisse diskutieren: Proband\*innen mit einer höheren kardiorespiratorischen Fitness konnten mehr Stufen des spiroergometrischen Belastungstests absolvieren, hatten dadurch eine längere Belastungszeit bis zur Ausbelastung und somit mehr Zeit, Acylcarnitine zu akkumulieren. Dieser Erklärungsansatz könnte jedoch nur die positiven Korrelationen der verkürzten  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Acylcarnitine mit spiroergometrischen Zielgrößen erklären, da LCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) *negative* Korrelationen mit allen spiroergometrischen Zielgrößen aufwies.

Im Vergleich mit den MultiPill-Exercise-Ergebnissen sollte berücksichtigt werden, dass in der Studie von Schader et al. ein Vergleich der Post-Werte der Metabolitenkonzentrationen erfolgte, während in der vorliegenden Fragestellung  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Werte zur Korrelationsanalyse verwendet wurden. Zudem stellte sich die Frage, inwiefern der Belastungsumfang und das Proband\*innen-Kollektiv der Studie von Schader et al. mit den Ergebnissen der MultiPill-Exercise-Studie vergleichbar waren.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass im Rahmen der Fragestellung 96 Tests durchgeführt wurden, wovon insgesamt 11 Ergebnisse signifikant waren. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit stark an, dass einige Ergebnisse rein zufällig entstanden sind, insbesondere, da im Rahmen des explorativen Ansatzes keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen wurde.

Zusammenfassend waren insbesondere Metabolite des Fettstoffwechsels (Prä-Konzentrationen von freiem Carnitin, Gesamtcarnitin und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Konzentrationen von Acylcarnitinen) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) assoziiert.  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Acylcarnitine schienen in dem vorliegenden Kollektiv in Abhängigkeit von ihrer Kettenlänge mit spiroergometrischen Zielgrößen zusammenzuhängen: Verkürzte Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) zeigten positive Assoziationen, langkettige Acylcarnitine ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) zeigten negative Assoziationen. Eine höhere kardiorespiratorische Fitness könnte möglicherweise aufgrund des Belastungsprotokolls positiv mit verkürzten Acylcarnitinen korreliert haben: Im Stufenprotokoll absolvierten fittere Personen mehr Belastungsstufen und akkumulierten dadurch über eine längere Zeit verkürzte Acylcarnitine

(Schader et al.). Insgesamt gab nur wenig vergleichbare Literatur mit einer ähnlichen Forschungsfrage. Es fiel auf, dass insbesondere die vorliegenden Ergebnisse zu Acylcarnitinen (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) nicht mit den wenigen Ergebnissen der Literatur übereinzustimmen schienen, möglicherweise aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns und Proband\*innen-Kollektiven.

*Fragestellung 1d: Korrelieren die Konzentrationen der Metaboliten (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ), wenn eine Differenzierung nach Gruppen (Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes, Basisfitnesslevel) erfolgt?*

Bei einer Differenzierung des Kollektivs nach Gruppen (Geschlecht, Alter, BMI, (Prä-)diabetes, Basisfitnesslevel) ließen sich ausschließlich bei einer Gruppierung nach Geschlecht folgende Zusammenhänge darstellen: In der Gruppe der Männer korrelierten freies Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$ , während sich in der Gruppe der Frauen keine Korrelationen von Metaboliten mit spiroergometrischen Zielgrößen zeigten. Im Allgemeinen definiert sich das Gesamtcarnitin durch die Summe aus freiem Carnitin und Acylcarnitinen. Interessanterweise zeigten die verschiedenen Acylcarnitine in den vorliegenden Daten jedoch keine geschlechtsspezifische Korrelation mit spiroergometrischen Zielgrößen. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass das freie Carnitin (Prä) hierbei der relevante Faktor für die Korrelation von Gesamtcarnitin (Prä) mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  bei Männern war.

Im Vergleich dazu zeigte sich in den Ergebnissen von Bork et al. *keine* signifikante geschlechterspezifische Assoziation von freiem Carnitin mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$ . Bork et al. untersuchten 2 unabhängigen Kohorten (insgesamt  $n > 1600$ ) im Rahmen der populationsbasierten SHIP-Studie in Vorpommern, Deutschland, mit dem Ziel, geschlechtsspezifische Metabolommuster identifizieren zu können, die einen Zusammenhang mit der kardiorespiratorischen Fitness (= relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) zeigten. An der SHIP-Studie nahmen Personen mit und ohne Vorerkrankungen teil. Es erfolgte ein Ausschluss bei bestimmten Erkrankungen von Lunge und/oder Niere (Asthma bronchiale,

chronische Bronchitis, COPD, eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 71,6-75,1% der SHIP-Proband\*innen bezeichneten sich selbst als körperlich aktiv ( $\geq 1$  h körperliche Aktivität in der Freizeit) (Bork et al., 2025). Bork et al. beschrieben zahlreiche weitere geschlechtsspezifische Assoziationen von Metaboliten mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$ , die sich in den hier vorliegenden Daten nicht zeigten. Beispielsweise korrelierten in den Daten von Bork et al. Acylcarnitine verschiedener Kettenlängen negativ und fast ausschließlich bei Männern mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$ , während der Effekt für die Assoziation von Aminosäuren mit der relativen  $\dot{V}O_2\text{max}$  bei Frauen höher war als bei Männern (Bork et al., 2025).

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der MultiPill-Exercise-Daten und den Ergebnissen von Bork et al. könnten die verschiedenen untersuchten Kollektive sein, die sich in ihrem Fitnesszustand und ihren Risikofaktoren/Vorerkrankungen unterschieden.

#### **4.2 Diskussion zur Fragestellung 2: Multiple Regression der Metabolommuster zur Varianzanalyse der Veränderungen spiroergometrischer Zielgrößen während der Intervention ( $\Delta_{t6-t0}$ )**

*Tragen die Metabolommuster zur Varianzaufklärung der Trainingsanpassung in multiplen Regressionsmodellen bei?*

Vor der Durchführung der Regressionsanalysen erfolgten Korrelationsanalysen der Metabolitkonzentrationen (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) mit den spiroergometrischen Zielgrößen. Metabolite, die Korrelationen mit den spiroergometrischen Zielgrößen zeigten, wurden als mögliche Prädiktoren in die Regressionsmodelle eingefügt. Die Korrelationsanalysen dienten hauptsächlich der Vorbereitung der Regressionsanalysen, allerdings fiel bei der Betrachtung der Ergebnisse auf, dass die Baseline-Konzentrationen verkürzter Acylcarnitine moderate *negative* Korrelationen mit nahezu allen der  $\Delta_{t6-t0}$  spiroergometrischer Zielgrößen zeigten. Acylcarnitine sind in der Literatur oft als Marker für schlechtere kardiometabolische Gesundheit beschrieben und scheinen mit einer niedrigeren  $\dot{V}O_2\text{max}$  assoziiert zu sein (Bork et al., 2025; Carrard et al., 2022). Während sich,

wie bereits in Abschnitt 1c beschrieben, *keine* Korrelationen der Baseline-Konzentrationen verkürzter Acylcarnitine mit den spiroergometrischen Zielgrößen zum Zeitpunkt  $t_0$  in dem vorliegenden Kollektiv zeigten, schien es in dem hier dargestellten Kollektiv inaktiver Personen mit Multimorbidität Assoziationen von niedrigeren Ruhe-Konzentrationen verkürzter Acylcarnitine (Prä) mit einer besseren Trainingsanpassung ( $\Delta_{t6-t0}$  spiroergometrischer Zielgrößen) zu geben.

Es wurden Regressionsmodelle für die spiroergometrischen Zielgrößen „ $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\max$ “, „ $\Delta_{t6-t0}$ Wattzahl bei RQ = 1“ und „ $\Delta_{t6-t0}$ relative Wattzahl bei RQ = 1“(W/kg) berechnet.

Das finale Regressionsmodell für die abhängige Variable „ $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\max$ “ enthielt nach Rückwärtselimination der anderen Prädiktoren lediglich noch den Prädiktor „Methionin (Prä)“. Die moderate Varianzaufklärung von 13,4% erfolgte durch Methionin (Prä) (Cohen, 1988). Weitere Prädiktoren trugen zu keiner zusätzlichen Varianzaufklärung der Trainingsanpassung ( $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\max$ ) bei. Methionin (Prä) zeigte in dem Modell eine negative Assoziation mit der Trainingsanpassung, d.h. eine höhere Konzentration von Methionin (Prä) schien in der vorliegenden Stichprobe mit einer schlechteren Trainingsanpassung ( $\Delta_{t6-t0}\dot{V}O_2\max$ ) assoziiert zu sein. Höhere Methionin-Konzentrationen sind in der Literatur in Zusammenhang mit einer schlechteren kardiometabolischen Gesundheit beschrieben (Bork et al., 2025; Morze et al., 2022), daher stellte sich die Assoziation einer höheren Methionin-Konzentration mit einer schlechteren Trainingsanpassung als interessante Beobachtung dar.

Die multiplen Regressionsmodelle für die abhängigen Variablen „ $\Delta_{t6-t0}$  Wattzahl bei RQ = 1“ und „ $\Delta_{t6-t0}$ relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ enthielten die Prädiktoren „freies Carnitin (Prä)“, „MCA (Prä)“ und „MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ )“. Während freies Carnitin (Prä) in beiden Modellen positiv mit der Trainingsanpassung assoziiert war, schienen MCA (Prä) und MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) negativ mit der Trainingsanpassung assoziiert zu sein.

Die Modelle für „ $\Delta_{t6-t0}$  Wattzahl bei RQ = 1“ und „ $\Delta_{t6-t0}$ relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ waren insgesamt statistisch signifikant, allerdings war in beiden

Modellen der Prädiktor „MCA (Prä)“ grenzwertig nicht signifikant ( $p = 0,054$ ;  $p = 0,079$ ). Hierfür gab es verschiedene mögliche Ursachen, die im Folgenden diskutiert werden sollen: MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) berechnete sich aus MCA (Prä). Eine Erklärung für die fehlende Signifikanz von MCA (Prä) könnte daher sein, dass die beiden Prädiktoren einen ähnlichen Beitrag zur Varianzaufklärung leisteten, d.h. dass Multikollinearität auftrat. Zudem ließen sich hohe Standardfehler bei MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) und MCA (Prä) beobachten, was ein weiterer Hinweis auf eine bestehende Multikollinearität sein könnte. Bei Betrachtung der diagnostischen Kennwerte zeigte sich jedoch, dass die Cut-offs  $VIF > 10$  und Toleranz  $< 0,1$  eingehalten wurden, was tendenziell eher gegen das Vorliegen einer problematischen Multikollinearität im Modell sprach. Eine andere Erklärung könnte sein, dass sich der Effekt in der gegebenen Stichprobengröße nicht stark genug zeigte. Bei einer zukünftigen Verwendung dieses Modells sollte der Aspekt der Multikollinearität, ggf. unter Verwendung einer größeren Stichprobe, kritisch überprüft werden.

Die Modelle für die abhängigen Variablen „ $\Delta_{t6-t0}$ Wattzahl bei RQ = 1“ ( $R^2 = 0,295$ ; *korrigiertes*  $R^2 = 0,248$ ) und „ $\Delta_{t6-t0}$ relative Wattzahl bei RQ = 1 (W/kg)“ ( $R^2 = 0,291$ ; *korrigiertes*  $R^2 = 0,244$ ) trugen zu einer hohen Varianzaufklärung bei, bzw. zu einer moderaten Varianzaufklärung bei Verwendung des *korrigierten*  $R^2$ -Wertes (Cohen, 1988). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Trainingsanpassung multifaktoriell bedingt ist, spricht, dass es viele weitere Faktoren gibt, die diese beeinflussen (z.B. Alter, Geschlecht, chronische Erkrankungen etc.), erschien der Anteil der Varianzaufklärung von ca. 25% durch die Metaboliten als relevant (Mattioni Maturana, Soares, et al., 2021). Im Kontext dieser Ergebnisse ist weitere Forschung erforderlich, um die Rolle individueller Baseline-Metabolommuster als prädiktive Marker der Trainingsanpassung systematisch untersuchen und weiter definieren zu können.

Eine der wenigen Studien mit annähernd vergleichbarem Proband\*innen-Kollektiv, Studiendesign, Zielgröße und Fragestellung stellte die Studie von Brennan et al. dar: Hierbei wurden 216 mittelalte (52 Jahre  $\pm$  8,0 Jahre), inaktive Männer und Frauen mit Adipositas randomisiert einer von 4 Gruppen mit unterschiedlicher Trainingsintensität (hoher Trainingsumfang und hohe

Intensität, hoher Trainingsumfang und niedrige Intensität, niedriger Trainingsumfang und niedrige Intensität, Kontrollgruppe (= kein Training)) zugeteilt. Die Intervention dauerte 24 Wochen. 147 Metabolite wurden aus einer venösen Plasma-Probe analysiert, unter anderem folgende Metaboliten, die auch in der vorliegenden Studie untersucht wurden: Methionin, Citrullin, Valin, Leucin, Isoleucin, Acylcarnitine verschiedener Kettenlängen, Tyrosin. Brennan et al. führten keine akute Belastung vor der Trainingsintervention durch, daher wurden nur Prä-Metaboliten und keine  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ -Metaboliten erhoben. Mittels multipler Regression wurde analysiert, ob die Baseline-Konzentrationen dieser Metabolite die Trainingsanpassung ( $\Delta_{\text{t6-t0}}$  relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) vorhersagen könnten. Es zeigten sich einige Assoziation von Prä-Metaboliten (z.B. C26-Carnitin ( $\beta = 0,18$ ;  $p = 3,47 \times 10^{-2}$ ) mit  $\Delta_{\text{t6-t0}}$  relative  $\dot{V}O_2\text{max}$  ( $p < 0,05$ ), allerdings waren diese nach einer Adjustierung für multiples Testen mittels Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant. Methionin (Prä), Citrullin (Prä), Valin (Prä), Leucin (Prä), Isoleucin (Prä), verkürzte Acylcarnitine (Prä) und Tyrosin (Prä) zeigten in der Studie keine signifikanten Assoziationen mit  $\Delta_{\text{t6-t0}}$  relative  $\dot{V}O_2\text{max}$  (Brennan et al., 2018).

Die vorliegende Fragestellung schien insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen individuellen Anpassung an standardisiertes Training relevant (Castro et al., 2019). In der Literatur wird zwischen  $\dot{V}O_2\text{max}$ -Respondern und  $\dot{V}O_2\text{max}$ -Non-Respondern unterschieden, das heißt es gibt Personen, die eine deutlich geringere oder keine  $\dot{V}O_2\text{max}$ -Steigerung nach einer standardisierten Trainingsintervention zeigen als andere Personen, die dieselbe Trainingsintervention absolviert haben (Mattioni Maturana, Schellhorn, et al., 2021). In einer weiteren Studie von Mattioni Maturana et al. ließen sich zusätzlich Unterschiede in der Anpassung gesundheitsbezogener Variablen beobachten: Beispielsweise zeigten  $\dot{V}O_2\text{max}$ -Responder, im Vergleich zu den  $\dot{V}O_2\text{max}$ -Non-Respondern, eine gesteigerte Anpassung der mikrovaskulären Reaktionsfähigkeit, sprich eine verbesserte Gefäßgesundheit, in Antwort auf eine standardisierte 6-wöchige Trainingsintervention (Mattioni Maturana, Soares, et al., 2021). Insbesondere in einem kardiovaskulär vorerkrankten Kollektiv könnte es interessant sein, Personen identifizieren zu können, die in besonderem Maße

von einer Trainingsintervention zur Sekundärprävention profitieren könnten. Die vorliegenden Ergebnisse der Fragestellung 2 gaben Hinweise darauf, dass Baseline-Metaboliten einen Beitrag leisten könnten, die Reaktionen auf längerfristiges Training vorherzusagen und perspektivisch dazu dienen könnten, Personen mit Multimorbidität individualisierte Element innerhalb einem standardisierten Trainingsprogramm anzubieten, auf die sie mit der voraussichtlich optimalen Trainingsanpassung reagieren (Brennan et al., 2018).

### **4.3 Diskussion zur Methodik und Limitationen der Studie**

#### *Reproduzierbarkeit der Trockenblutkartenanalyse*

Die Gewinnung des Kapillarbluts und die Bestückung der Trockenblutkarten erfolgte standardisiert. Trotzdem stellte sich die Frage, ob die Daten der Metabolitkonzentrationen reproduzierbar sind. Laut der International Society for Neonatal Screening erhalten Stand 2023 weltweit 39 Millionen Neugeborene pro Jahr ein Neugeborenen-Screening (Guidelines - ISNS, 2020). Die Reproduzierbarkeit der Analyse der Trockenblutkarten wurde im Rahmen des Neugeborenen-Screenings überprüft und wird weiterhin kontinuierlich, z.B. durch Ringversuche mit teilnehmenden Laboren, sichergestellt. In Deutschland dürfen die Neugeborenen-Screenings zudem nur in speziellen Laboren durchgeführt werden, die einer gesetzlichen Qualitätssicherung unterliegen (Bührer & Nennstiel, 2020).

#### *Probenentnahme und -verarbeitung*

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurde Kapillarblut auf Trockenblutkarten aufgebracht, welche bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend gesammelt am Ende des Diagnostikzeitraums an das Screeninglabor Hannover versendet wurden. In einer Vielzahl an Studien wurde hingegen eine venöse Blutentnahme zur Analyse der Metabolommuster durchgeführt, welche direkt nach der Entnahme weiterverarbeitet wurde. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse von kapillärem Blut und venösem Blut ähneln, jedoch vereinzelte Metaboliten signifikante Konzentrationsunterschiede aufweisen (K. Li

et al., 2020; Saito et al., 2019). Aufgrund von wenig vergleichbaren Studien wurden die vorliegenden Ergebnisse dennoch mit Ergebnissen von venösen Blutentnahmen verglichen. Dies stellt eine Limitation dar und sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

#### *Fehlende Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen*

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten einen explorativen Ansatz, um mögliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten Metaboliten und spiroergometrischen Zielgrößen zu identifizieren. In diesem Kontext lag der Fokus auf der Generierung neuer Hypothesen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen. Eine solche Korrektur hätte potenziell dazu geführt, dass relevante Zusammenhänge übersehen werden, was insbesondere in der frühen Phase der Hypothesengenerierung kritisch sein kann. Da eine große Anzahl statistischer Tests durchgeführt wurde, ist das Risiko von Zufallsbefunden ( $\alpha$ -Fehler-Inflation) zu berücksichtigen. Die berichteten  $p$ -Werte sollten nicht als streng confirmatorische Prüfung für signifikante Effekte betrachtet werden, sondern vielmehr als Hinweis auf potenziell relevante Zusammenhänge, die in zukünftigen Studien weiter geprüft werden könnten.

#### *Fokussierung auf signifikante Befunde in der Ergebnisdarstellung*

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Ergebnisdarstellung überwiegend signifikante Befunde erwähnt. Obwohl dies in vielen Forschungsarbeiten üblich ist, bringt diese Darstellungsweise das Risiko mit sich, den Eindruck einer höheren Konsistenz zu erzeugen, als empirisch vorliegt. Ein großer Teil der statistischen Tests ergab keine signifikanten Befunde, was für die Interpretation der Gesamtergebnisse eindeutig relevant ist.

#### *Ungerichtete Fragestellungen*

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren überwiegend ungerichtet formuliert, da die Literatur bislang nur eine sehr eingeschränkte empirische Grundlage bietet. Dies stellt eine methodische Einschränkung dar. An dieser Stelle soll erneut explizit auf das explorative Vorgehen dieser Arbeit hingewiesen werden.

### *Submaximale Zielgrößen*

Neben den etablierten spiroergometrischen Zielgrößen (absolute und relative  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) wurden zusätzlich submaximale Zielgrößen verwendet. Hierbei handelte es sich um die absolute und relative Wattzahl, die von den Proband\*innen auf dem Fahrradergometer zu dem Zeitpunkt gefahren wurde, als ihr Respiratorischer Quotient einem Wert von 1 entsprach. Diese submaximale Zielgröße wurde verwendet, da einige Proband\*innen in dem Kollektiv angegeben hatten, den Belastungstest abgebrochen zu haben, ohne ihrem subjektiven Empfinden nach tatsächlich ausbelastet gewesen zu sein, z.B. aufgrund von Gelenkschmerzen. Des Weiteren könnte es sein, dass die sportlich inaktiven Proband\*innen eine beginnende Anstrengung nicht unbedingt von einer tatsächlichen Ausbelastung unterscheiden konnten. Für einige Proband\*innen war diese Messgröße dennoch als kritisch zu betrachten, da sie – möglicherweise aufgrund von Stress oder Aufregung – und damit verbundener Hyperventilation bereits vor Belastungsbeginn einen  $RQ > 1$  erreichten.

### *Proband\*innen-Kollektiv/Datenerhebung*

Das vorliegende Proband\*innen-Kollektiv war sehr heterogen. Es waren einige Charakteristika im Kollektiv vertreten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen hatten, da sie in der vorliegenden Studie mit signifikanten Konzentrationsunterschieden gegenüber Literaturdaten assoziiert waren. Einige Charakteristika wie Alter (Dunn et al., 2015), Geschlecht (Bork et al., 2025) und ihre Zusammenhänge mit Metabolommustern sind bereits in Fragestellung 1b diskutiert worden. Ebenso scheinen die Einnahme von Medikamenten (Wishart et al., 2022), die Ernährung (Pallares-Méndez et al., 2016; Schraner et al., 2020) sowie Rauchen (Dunn et al., 2015), Schlafverhalten (Wishart et al., 2022), Prä-/Postmenopause (Auro et al., 2014; Cui et al., 2019; Draper et al., 2018), Zyklusphase (Draper et al., 2018) und der Erhebungszeitpunkt der Metabolitkonzentrationen im Tagesverlauf (Wishart et al., 2022) zu signifikanten Veränderungen im Metabolommuster zu führen. Weitere Erkrankungen, die zum Studieneinschluss (Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Dunn et al., 2015), Arthrose (Liao et al., 2023) geführt haben, bzw.

nicht zum Studienausschluss geführt haben (z.B. Asthma bronchiale (Jung et al., 2013)), Depressionen (Bot et al., 2020) sind möglicherweise ebenfalls mit signifikanten Konzentrationsveränderungen der hier untersuchten Aminosäuren und Acylcarnitine assoziiert.

Einige dieser Einflussfaktoren, (z.B. der Zeitpunkt der Datenerhebung im Tagesverlauf) hätten standardisiert werden können, um Schwankungen im Metabolom zu minimieren. Andere Faktoren hingegen, wie etwa bestehende Grunderkrankungen oder Medikamenteneinnahmen, ließen sich bei einem Kollektiv mit Multimorbidität nicht ausschließen. Es gibt kaum Studien zu Metabolommustern mit vergleichbaren Kollektiven wie dem vorliegenden MultiPill-Exercise-Kollektiv, da die Mehrheit der Studien genau diese Personen ausschließt, zugunsten homogener Kollektive (z.B. junge, gesunde, kaukasische Männer). Ein erheblicher Anteil der Bevölkerung weist jedoch 2 oder mehr chronische Erkrankungen auf und nimmt regelmäßig Medikamente ein (Amirzada et al., 2023; Rijken et al., 2018). Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die Eigenschaften des Kollektivs zu möglichen Veränderungen der Metabolommuster geführt haben können, jedoch ist die Forschung an Kollektiven mit Multimorbidität aufgrund der hohen Prävalenz sehr relevant.

#### *Einteilung der Acylcarnitine*

Die Acylcarnitine wurden entsprechend ihrer Kettenlängen in kurz-, mittel- und langkettige Acylcarnitine eingeteilt (Tabelle 1). Diese Einteilung wurde bereits in der Pilotstudie (2020) angewendet und orientiert sich an einer Einteilung von Fettsäuren, die ebenfalls anhand ihrer Kettenlängen erfolgte. Die Einteilung von Acylcarnitinen ist in der Literatur nicht einheitlich. Insbesondere seit 2021 orientiert sich die Literatur vermehrt an einer Einteilung, die der hier angewendeten ähnelt, allerdings C6-Acylcarnitine zu den mittelkettigen Acylcarnitinen und nicht zu den kurzkettigen Acylcarnitinen zählt (Dambrova et al., 2022). Dies könnte die Vergleichbarkeit von neueren Ergebnissen aus der Literatur zu kurz- und mittelkettigen Acylcarnitinen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie erschwert haben.

### *Multiple Regression*

Aufgrund des explorativen Forschungsansatzes wurde, zur weiteren Selektion der Prädiktorvariablen im Regressionsmodell, das Verfahren der Rückwärtselimination gewählt. Hierbei werden zunächst alle Prädiktoren in das Modell eingeschlossen. Anschließend werden schrittweise nicht-signifikante Prädiktoren ( $p \geq 0,05$ ) entfernt. Nach der Entfernung eines Prädiktors wird das Modell jeweils neu berechnet. Laut Field empfiehlt es sich, bei Verwendung eines Verfahrens der automatisierten Prädiktorenselktion die Rückwärtselimination anzuwenden, da diese die geringste Wahrscheinlichkeit besitzt, Variablen auszuschließen, die eigentlich einen relevanten Einfluss haben (Field, 2013). Andere Autor\*innen bewerten dieses Verfahren kritischer (Smith, 2018). Laut Babyak entsteht durch Rückwärtselimination die Gefahr des „Overfittings“: Mögliche Zufallseffekte in der Stichprobe könnten als echte Effekte interpretiert werden. Das heißt, das Modell funktioniert gut für die zugehörige Stichprobe. Wenn das Modell in einer anderen Stichprobe angewendet werden würde, könnte es eventuell keine gleichwertige Vorhersage treffen (Babyak, 2004).

### *Gruppenzugehörigkeit: Interventionsgruppe/Kontrollgruppe*

Eine erwähnenswerte Limitation in der vorliegenden Forschungsfrage ist schließlich die fehlende Unterscheidung nach Gruppenzugehörigkeit, d.h. die Proband\*innen absolvierten unterschiedliche Trainingsinterventionen. In der Kontrollgruppe konnten die Proband\*innen 2 Kurse aus dem Programm der AOK auswählen, die je nach Kurs ca. 8-10 Wochen dauerten. In der Interventionsgruppe hingegen erhielten die Proband\*innen eine standardisierte 24-wöchige Intervention. Die unterschiedliche Dauer und Intensität der Trainingsinterventionen könnten zu unterschiedlichen Trainingsanpassungsreaktionen ( $\Delta_{t6-t0}$  spiroergometrischer Zielgrößen) geführt haben und so eine mögliche Störgröße dargestellt haben.

#### 4.4 Schlussfolgerung

In Reaktion auf akute körperliche Aktivität zeigten die Metabolitkonzentrationen interindividuell deutlich divergente Veränderungen durch Konzentrationszu- oder abnahme desselben Metaboliten bei unterschiedlichen Proband\*innen. Möglicherweise könnten die Konzentrationsveränderungen bei akuter körperlicher Aktivität perspektivisch als Marker für die individuelle metabolische Flexibilität in Betracht gezogen werden und somit als Instrument der Risikostratifizierung für metabolische Risikofaktoren verwendet werden. Dies könnte zu einer frühzeitigen Motivation zur Lebensstiländerung und folglich Verhinderung von Multimorbidität durch metabolische Erkrankungen führen. Hierfür muss in zukünftigen Studien weiter definiert werden, welche Metaboliten sich als Marker eignen könnten, bzw. welche Konzentrationsänderungen für eine hohe oder niedrige metabolische Flexibilität sprechen könnten.

Bei einer Einteilung nach Gruppen ((Prä-)diabetes/DMT2, BMI, Alter, Geschlecht, Basisfitnesslevel) zeigten sich signifikante Konzentrationsunterschiede der untersuchten Metaboliten. Die meisten Konzentrationsunterschiede stellten sich bei einer Einteilung nach Geschlecht dar. Insgesamt zeigten sich jedoch weniger gruppenspezifische Unterschiede als in der Literatur beschrieben, insbesondere in Hinblick auf Metaboliten, die als Marker der metabolischen Dysfunktion (IR/DMT2, Übergewicht/Adipositas) beschrieben sind. Möglicherweise lässt sich diese Beobachtung vor dem Hintergrund des vorliegenden Kollektivs mit Multimorbidität erklären, in dem sich durch das Vorhandenseins mehrerer metabolischer Vorerkrankungen/Risikofaktoren keine klaren Konzentrationsunterschiede bei einer gruppenspezifischen Einteilung entsprechend einer einzelnen Vorerkrankung/Risikofaktor darstellten. Hohe Konzentrationen eines Großteils der untersuchten Metaboliten werden in der Literatur mit einem dysfunktionalen Stoffwechsel assoziiert (Bork et al., 2025; Morze et al., 2022; Pallares-Méndez et al., 2016). Im vorliegenden Datensatz zeigten sich signifikant höhere Konzentrationen jedoch ausschließlich für SCA (Prä) bei T2DM (bei einer Gruppierung nach (Prä-)diabetes) und Valin (Prä) bei Adipositas (bei einer Gruppierung nach BMI). Möglicherweise könnten die Metaboliten SCA (Prä) und Valin (Prä) perspektivisch in einem Kollektiv mit

mehreren Risikofaktoren/Erkrankungen als spezifischer Marker für T2DM und Adipositas dienen.

Insbesondere Metaboliten des Fettstoffwechsels (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) waren mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) assoziiert. Bei einem Vergleich mit der Literatur scheint die Richtung und Stärke der Korrelation unter anderem von dem Belastungsprotokoll der Studie abzuhängen, was in der Auswahl des Belastungsprotokolls in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Bei einer Einteilung nach Vorerkrankungen (IR/T2DM, Übergewicht/Adipositas), Alter, Geschlecht und Fitnesslevel zeigte sich ein Großteil der Korrelationen nicht mehr, die sich im Gesamtkollektiv zwischen spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) und Metabolitkonzentrationen (Prä,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) darstellten. Ausschließlich Prä-Metabolite des Carnitin-Stoffwechsels (freies Carnitin, Gesamtcarnitin) korrelierten bei einer Differenzierung nach Geschlecht mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ). Wie auch bereits die Ergebnisse von Frage 1b verdeutlicht dies die Notwendigkeit, metabolische Unterschiede bei Frauen und Männern in Bezug auf zukünftige Forschungsfragen zu berücksichtigen.

Die Metabolitkonzentrationen von MCA (Prä), MCA ( $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) und freiem Carnitin (Prä) schienen einen relevanten Anteil von ca. 25% zur Varianzaufklärung der individuellen Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-t_0}$ ) beizutragen. In der Literatur ist bislang keine vergleichbare Studie beschrieben. Die dargestellten Ergebnisse zeigten die Notwendigkeit weiterer Forschung zur möglichen Prädiktion der Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-t_0}$ ) mittels Baseline-Metabolitkonzentrationen (Prä und  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ), insbesondere, um perspektivisch individualisierte Elemente innerhalb eines standardisierten Trainingsprogramms erstellen zu können und so die Anforderungen von Personen mit Multimorbidität an ein Trainingsprogramm besser adressieren zu können.

Aufgrund der fehlenden Adjustierung für multiples Testen im Rahmen des explorativen Forschungsansatzes sollten die vorliegenden Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Bezeichnung als „Multi-“ oder „Polypill“ in der Literatur beschreibt die Bedeutung von Sport für die Therapie und Prävention von Erkrankungen, die medikamentöser Therapie teilweise überlegen ist oder diese zumindest ergänzen kann. Metabolommuster ändern sich bei einer akuten Belastung und zeigen Assoziationen mit metabolischen Risikofaktoren/Erkrankungen. Metaboliten sind niedermolekulare Stoffwechselintermediate, die kurz- und langfristige Effekte auf den Stoffwechsel widerspiegeln. Ziel dieser Substudie war es, zu untersuchen, ob es Zusammenhänge zwischen Metabolommustern und physiologischen/klinischen Charakteristika der Proband\*innen mit Multimorbidität bei Studieneinschluss ( $t_0$ ) gibt. Andererseits sollte der Frage nachgegangen werden, inwiefern Metabolommuster ( $t_0$ ) zur Varianzaufklärung der Trainingsanpassung während der Intervention beitragen können.

**Methode:** Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der multizentrischen, randomisiert-kontrollierten MultiPill-Exercise-Studie, bei der Proband\*innen mit Multimorbidität eine 24-wöchige Lebensstilintervention durchführten. Proband\*innen der Kontrollgruppe erhielten das Standardangebot der AOK Baden-Württemberg. Metabolommuster (Prä, Post,  $\Delta_{\text{Post-Prä}}$ ) wurden aus Kapillarblut mittels Trockenblutkarten ermittelt. Die Blutentnahmen erfolgten vor (Prä) und nach (Post) einem spiroergometrischen Belastungstest, welcher vor Interventionsbeginn ( $t_0$ ,  $n = 86$ ) durchgeführt wurde. Nach der Intervention ( $t_6$ ,  $n = 61$ ) wurde ein weiterer spiroergometrischer Belastungstest durchgeführt, um die Trainingsanpassung ( $\Delta_{t_6-t_0}$  spiroergometrischer Zielgrößen) bestimmen zu können. Zur weiteren Auswertung der Daten wurden Konzentrationsänderungen als Antwort auf die akute Belastung untersucht, sowie Konzentrationsunterschiede der Metaboliten bei einer Gruppeneinteilung (Alter, Geschlecht, (Prä-)diabetes, BMI, Fitnesslevel), Korrelationen der Metabolitkonzentrationen mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ) berechnet und eine multiple Regression der Trainingsanpassung durchgeführt.

**Ergebnisse:** Nach einer akuten Belastung kam es zu signifikanten Konzentrationszunahmen von verkürzten Acylcarnitinen und aromatischen

Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin). Die Metabolitkonzentrationen änderten sich als Antwort auf eine akute Belastung interindividuell: Bei verschiedenen Proband\*innen kam es für denselben Metaboliten zu Konzentrationszu- bzw. abnahmen. Es zeigten sich signifikant höhere Konzentrationen von Leucin/Isoleucin (Prä), freiem Carnitin (Prä), Gesamtcarnitin (Prä), kurzkettigen Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>) und langkettigen Acylcarnitine (Prä) bei Männern. Fittere Personen wiesen höhere Konzentrationen von freiem Carnitin (Prä), Gesamtcarnitin (Prä) und kurzkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>) auf. Personen mit höherem BMI zeigten höhere Konzentrationen von Valin, während Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 höhere Konzentrationen von kurzkettigen Acylcarnitinen (Prä) aufwiesen. Insbesondere Metaboliten des Fettstoffwechsels zeigten leichte bis mittlere Korrelationen mit spiroergometrischen Zielgrößen ( $t_0$ ). Bei einer gruppenspezifischen Korrelation von Metaboliten mit spiroergometrischen Zielgrößen zeigte sich ausschließlich bei Männern eine signifikante Korrelation von freiem Carnitin (Prä) und Gesamtcarnitin (Prä) mit einer spiroergometrischen Zielgröße. Methionin (Prä), freies Carnitin (Prä) und mittelkettige Acylcarnitine (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>) konnten in den Modellen der multiplen Regression als Prädiktoren der Trainingsanpassung (Delta<sub>t6-t0</sub>) identifiziert werden. Sie erklärten je nach Modell 13,4%-24,8% der Varianz der Trainingsanpassung ( $p \leq 0,003$ ). Methionin (Prä), mittelkettige Acylcarnitine (Delta<sub>Post-Prä</sub>) und mittelkettige Acylcarnitine (Prä) beeinflussten die Trainingsanpassung negativ, freies Carnitin (Prä) hatte einen positiven Einfluss.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des explorativen Studiendesigns als hypothesengenerierend einzuordnen. Baseline-Metaboliten können einen Beitrag dazu leisten, die Reaktionen auf längerfristiges Training vorherzusagen. Perspektivisch könnten sie dazu dienen, Personen mit Multimorbidität individualisierte Elemente innerhalb eines standardisierten Trainingsprogramms anzubieten, auf die sie mit einer gegenüber einem Standardprogramm voraussichtlich verbesserten Trainingsanpassung reagieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adams, S. H. (2011). Emerging Perspectives on Essential Amino Acid Metabolism in Obesity and the Insulin-Resistant State. *Advances in Nutrition*, 2(6), 445–456. <https://doi.org/10.3945/an.111.000737>
- Adams, S. H., Hoppel, C. L., Lok, K. H., Zhao, L., Wong, S. W., Minkler, P. E., Hwang, D. H., Newman, J. W., & Garvey, W. T. (2009). Plasma Acylcarnitine Profiles Suggest Incomplete Long-Chain Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation and Altered Tricarboxylic Acid Cycle Activity in Type 2 Diabetic African-American Women. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1073–1081. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103754>
- Amirzada, M., Buczak-Stec, E., König, H.-H., & Hajek, A. (2023). Multimorbidity patterns in the German general population aged 40 years and over. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 114, 105067. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105067>
- Assmann-Stiftung für Prävention. (o. J.). PROCAM-Tests. *Assmann-Stiftung Für Prävention*. Abgerufen 2. Januar 2024, von <https://www.assmann-stiftung.de/procam-tests/>
- Auro, K., Joensuu, A., Fischer, K., Kettunen, J., Salo, P., Mattsson, H., Niironen, M., Kaprio, J., Eriksson, J. G., Lehtimäki, T., Raitakari, O., Jula, A., Tiitinen, A., Jauhiainen, M., Soininen, P., Kangas, A. J., Kähönen, M., Havulinna, A. S., Ala-Korpela, M., ... Perola, M. (2014). A metabolic view on menopause and ageing. *Nature Communications*, 5(1), 4708. <https://doi.org/10.1038/ncomms5708>
- Babyak, M. A. (2004). What you see may not be what you get: A brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosomatic Medicine*, 66(3), 411–421. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000127692.23278.a9>
- Backhaus et al., K. (2011). *Multivariate Analysemethoden, Eine anwendungsorientierte Einführung* (13. Auflage). Springer.
- Barker, K., Holland, A. E., Skinner, E. H., & Lee, A. L. (2023). Clinical Outcomes Following Exercise Rehabilitation in People with Multimorbidity: A Systematic Review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 55, jrm00377–jrm00377. <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.2551>
- Bene, J., Márton, M., Mohás, M., Bagosi, Z., Bujtor, Z., Oroszlán, T., Gasztonyi, B., Wittmann, I., & Meleg, B. (2012). Similarities in Serum Acylcarnitine Patterns in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and in Metabolic Syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 62(1), 80–85. <https://doi.org/10.1159/000345759>
- Besco, R., Sureda, A., Tur, J. A., & Pons, A. (2012). The Effect of Nitric-Oxide-Related Supplements on Human Performance. *Sports Medicine*, 42(2), 99–117. <https://doi.org/10.2165/11596860-000000000-00000>
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1143–1211. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>

Bork, J., Markus, M. R. P., Ewert, R., Nauck, M., Templin, C., Völzke, H., Kastenmüller, G., Artati, A., Adamski, J., Dörr, M., Friedrich, N., & Bahls, M. (2025). The Metabolic Signature of Cardiorespiratory Fitness. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 35(3), e70034. <https://doi.org/10.1111/sms.70034>

Bot, M., Milaneschi, Y., Al-Shehri, T., Amin, N., Garmaeva, S., Onderwater, G. L. J., Pool, R., Thesing, C. S., Vijfhuizen, L. S., Vogelzangs, N., Arts, I. C. W., Demirkan, A., van Duijn, C., van Greevenbroek, M., van der Kallen, C. J. H., Köhler, S., Ligthart, L., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Mook-Kanamori, D. O., ... Penninx, B. W. J. H. (2020). Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls. *Biological psychiatry*, 87(5), 409–418. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.016>

Brennan, A. M., Benson, M., Morningstar, J., Herzig, M., Robbins, J., Gerszten, R. E., & Ross, R. (2018). Plasma Metabolite Profiles in Response to Chronic Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 50(7), 1480. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001594>

Breum, L., Rasmussen, M. H., Hilsted, J., & Fernstrom, J. D. (2003). Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1112–1118. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1112>

Bricca, A., Harris, L. K., Jäger, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., & Skou, S. T. (2020). Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 63, 101166. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101166>

Bührer, C., & Nennstiel, U. (2020, Oktober 14). *S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose*. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-012>.

Carrard, J., Guerini, C., Appenzeller-Herzog, C., Infanger, D., Königstein, K., Streese, L., Hinrichs, T., Hanssen, H., Gallart-Ayala, H., Ivanisevic, J., & Schmidt-Trucksäss, A. (2022). The Metabolic Signature of Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review. *Sports Medicine (Auckland, N.z.)*, 52(3), 527–546. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01590-y>

Castro, A., Duft, R. G., Ferreira, M. L. V., de Andrade, A. L. L., Gáspari, A. F., Silva, L. de M., de Oliveira-Nunes, S. G., Cavaglieri, C. R., Ghosh, S., Bouchard, C., & Chacon-Mikahil, M. P. T. (2019). Association of skeletal muscle and serum metabolites with maximum power output gains in response to continuous endurance or high-intensity interval training programs: The TIMES study – A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 14(2), e0212115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212115>

Chenevière, X., Borrani, F., Sangsue, D., Gojanovic, B., & Malatesta, D. (2011). Gender differences in whole-body fat oxidation kinetics during exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 36(1), 88–95. <https://doi.org/10.1139/H10-086>

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Auflage). L. Erlbaum Associates.

Contrepolis, K., Wu, S., Moneghetti, K. J., Hornburg, D., Ahadi, S., Tsai, M.-S., Metwally, A. A., Wei, E., Lee-McMullen, B., Quijada, J. V., Chen, S., Christle, J. W., Ellenberger, M., Balliu, B., Taylor, S., Durrant, M. G., Knowles, D. A., Choudhry, H., Ashland, M., ... Snyder, M. P. (2020). Molecular Choreography of Acute Exercise. *Cell*, 181(5), 1112-1130.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.043>

Cui, X., Yu, X., Sun, G., Hu, T., Likhodii, S., Zhang, J., Randell, E., Gao, X., Fan, Z., & Zhang, W. (2019). Differential metabolomics networks analysis of menopausal status. *PLOS ONE*, 14(9), e0222353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222353>

Dambrova, M., Makrecka-Kuka, M., Kuka, J., Vilskersts, R., Nordberg, D., Attwood, M. M., Smesny, S., Sen, Z. D., Guo, A. C., Oler, E., Tian, S., Zheng, J., Wishart, D. S., Liepinsh, E., & Schiöth, H. B. (2022). Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacological Reviews*, 74(3), 506–551. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000408>

de Souto Barreto, P. (2017). Exercise for Multimorbid Patients in Primary Care: One Prescription for All? *Sports Medicine*, 47(11), 2143–2153. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0725-z>

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. (o. J.). *Diabetes-Risiko-Test*. diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Abgerufen 2. Januar 2024, von <https://www.diabetesde.org/risikotest>

Draper, C. F., Duisters, K., Weger, B., Chakrabarti, A., Harms, A. C., Brennan, L., Hankemeier, T., Goulet, L., Konz, T., Martin, F. P., Moco, S., & van der Greef, J. (2018). Menstrual cycle rhythmicity: Metabolic patterns in healthy women. *Scientific Reports*, 8(1), 14568. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32647-0>

Dunn, W. B., Lin, W., Broadhurst, D., Begley, P., Brown, M., Zelena, E., Vaughan, A. A., Halsall, A., Harding, N., Knowles, J. D., Francis-McIntyre, S., Tseng, A., Ellis, D. I., O'Hagan, S., Aarons, G., Benjamin, B., Chew-Graham, S., Moseley, C., Potter, P., ... Kell, D. B. (2015). Molecular phenotyping of a UK population: Defining the human serum metabolome. *Metabolomics*, 11(1), 9–26. <https://doi.org/10.1007/s11306-014-0707-1>

Elahi, D., Muller, D. C., Tzankoff, S. P., Andres, R., & Tobin, J. D. (1982). Effect of Age and Obesity on Fasting Levels of Glucose, Insulin, Glucagon, and Growth Hormone in Man. *Journal of Gerontology*, 37(4), 385–391. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.4.385>

- Fernstrom, J. D. (2005). Branched-Chain Amino Acids and Brain Function. *The Journal of Nutrition*, 135(6), 1539S-1546S. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1539S>
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics* (4. Auflage). Sage.
- Finger, J. D., Mensink, G., Lange, C., & Manz, K. (2017). Gesundheitsfördernde körperliche Aktivität in der Freizeit bei Erwachsenen in Deutschland. <https://doi.org/10.25646/2575>
- Flam, B. R., Eichler, D. C., & Solomonson, L. P. (2007). Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 17(3–4), 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.07.001>
- Frees, E. W. (2010). *Regression modeling with actuarial and financial applications. International series on actuarial science*. Cambridge University Press.
- Friole, R., Hoppeler, H., & Krähenbühl, S. (1994). Relationship between the coenzyme A and the carnitine pools in human skeletal muscle at rest and after exhaustive exercise under normoxic and acutely hypoxic conditions. *Journal of Clinical Investigation*, 94(4), 1490–1495. <https://doi.org/10.1172/JCI117488>
- Guasch-Ferré, M., Hruby, A., Toledo, E., Clish, C. B., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., & Hu, F. B. (2016). Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*, 39(5), 833–846. <https://doi.org/10.2337/dc15-2251>
- Guidelines—ISNS. (2020, Oktober 14). <https://www.isns-neoscreening.org/guidelines/>
- Guttman, L. (1954). Some necessary conditions for common-factor analysis. *Psychometrika*, 19(2), 149–161. <https://doi.org/10.1007/BF02289162>
- Hart, A. (2001). Mann-Whitney test is not just a test of medians: Differences in spread can be important. *BMJ*, 323(7309), 391–393. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7309.391>
- Hernández-Saavedra, D., Hinkley, J. M., Baer, L. A., Pinckard, K. M., Vidal, P., Nirengi, S., Brennan, A. M., Chen, E. Y., Narain, N. R., Bussberg, V., Tolstikov, V. V., Kiebish, M. A., Markunas, C., Ilkayeva, O., Goodpaster, B. H., Newgard, C. B., Goodyear, L. J., Coen, P. M., & Stanford, K. I. (2024). Chronic exercise improves hepatic acylcarnitine handling. *iScience*, 27(3), 109083. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109083>
- Horn, F. (2020). *Biochemie des Menschen* (8. Auflage). Thieme.
- Huffman, K. M., Koves, T. R., Hubal, M. J., Abouassi, H., Beri, N., Bateman, L. A., Stevens, R. D., Ilkayeva, O. R., Hoffman, E. P., Muiio, D. M., & Kraus, W. E. (2014). Metabolite signatures of exercise training in human skeletal muscle relate to mitochondrial remodelling and cardiometabolic fitness. *Diabetologia*, 57(11), 2282–2295. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3343-4>

Jung, J., Kim, S.-H., Lee, H.-S., Choi, G. S., Jung, Y.-S., Ryu, D. H., Park, H.-S., & Hwang, G.-S. (2013). Serum metabolomics reveals pathways and biomarkers associated with asthma pathogenesis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 43(4), 425–433. <https://doi.org/10.1111/cea.12089>

Kaiser, H. F. (1960). The Application of Electronic Computers to Factor Analysis. *Educational and Psychological Measurement*, 20(1), 141–151. <https://doi.org/10.1177/001316446002000116>

Karlic, H., & Lohninger, A. (2004). Supplementation of l-carnitine in athletes: Does it make sense? *Nutrition*, 20(7), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.04.003>

Kelly, R. S., Kelly, M. P., & Kelly, P. (2020). Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(12), 165936. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165936>

Kim, H.-Y. (2013). Statistical notes for clinical researchers: Assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(1), 52. <https://doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52>

Koves, T. R., Ussher, J. R., Noland, R. C., Slentz, D., Mosedale, M., Ilkayeva, O., Bain, J., Stevens, R., Dyck, J. R. B., Newgard, C. B., Lopaschuk, G. D., & Muoio, D. M. (2008). Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 7(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013>

Krug, S., Kastenmüller, G., Stücker, F., Rist, M. J., Skurk, T., Sailer, M., Raffler, J., Römisch-Margl, W., Adamski, J., Prehn, C., Frank, T., Engel, K.-H., Hofmann, T., Luy, B., Zimmermann, R., Moritz, F., Schmitt-Kopplin, P., Krumsiek, J., Kremer, W., ... Daniel, H. (2012). The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *The FASEB Journal*, 26(6), 2607–2619. <https://doi.org/10.1096/fj.11-198093>

Krumsiek, J., Mittelstrass, K., Do, K. T., Stücker, F., Ried, J., Adamski, J., Peters, A., Illig, T., Kronenberg, F., Friedrich, N., Nauck, M., Pietzner, M., Mook-Kanamori, D. O., Suhre, K., Gieger, C., Grallert, H., Theis, F. J., & Kastenmüller, G. (2015). Gender-specific pathway differences in the human serum metabolome. *Metabolomics*, 11(6), 1815–1833. <https://doi.org/10.1007/s11306-015-0829-0>

Lackey, D. E., Lynch, C. J., Olson, K. C., Mostaedi, R., Ali, M., Smith, W. H., Karpe, F., Humphreys, S., Bedinger, D. H., Dunn, T. N., Thomas, A. P., Oort, P. J., Kieffer, D. A., Amin, R., Bettaieb, A., Haj, F. G., Permana, P., Anthony, T. G., & Adams, S. H. (2013). Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(11), E1175–E1187. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00630.2012>

- Ladenvall, P., Persson, C. U., Mandalenakis, Z., Wilhelmsen, L., Grimby, G., Svärdsudd, K., & Hansson, P.-O. (2016). Low aerobic capacity in middle-aged men associated with increased mortality rates during 45 years of follow-up. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(14), 1557–1564. <https://doi.org/10.1177/2047487316655466>
- Lea, A. J., Clark, A. G., Dahl, A. W., Devinsky, O., Garcia, A. R., Golden, C. D., Kamau, J., Kraft, T. S., Lim, Y. A. L., Martins, D. J., Mogoi, D., Pajukanta, P., Perry, G. H., Pontzer, H., Trumble, B. C., Urlacher, S. S., Venkataraman, V. V., Wallace, I. J., Gurven, M., ... Ayroles, J. F. (2023). Applying an evolutionary mismatch framework to understand disease susceptibility. *PLOS Biology*, 21(9), e3002311. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002311>
- Lehmann, R., Zhao, X., Weigert, C., Simon, P., Fehrenbach, E., Fritsche, J., Machann, J., Schick, F., Wang, J., Hoene, M., Schleicher, E. D., Häring, H.-U., Xu, G., & Niess, A. M. (2010). Medium Chain Acylcarnitines Dominate the Metabolite Pattern in Humans under Moderate Intensity Exercise and Support Lipid Oxidation. *PLoS ONE*, 5(7), e11519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011519>
- Li, C. W. D., Herpich, C., Haß, U., Kochlik, B., Weber, D., Grune, T., & Norman, K. (2025). Essential amino acids and branched-chain amino acids are associated with skeletal muscle and inflammatory parameters in older age. *Biogerontology*, 26(2), 66. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10206-1>
- Li, K., Naviaux, J. C., Monk, J. M., Wang, L., & Naviaux, R. K. (2020). Improved Dried Blood Spot-Based Metabolomics: A Targeted, Broad-Spectrum, Single-Injection Method. *Metabolites*, 10(3), 82. <https://doi.org/10.3390/metabo10030082>
- Liao, Z., Han, X., Wang, Y., Shi, J., Zhang, Y., Zhao, H., Zhang, L., Jiang, M., & Liu, M. (2023). Differential Metabolites in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/nu15194191>
- Lieberman, D. E., Kistner, T. M., Richard, D., Lee, I.-M., & Baggish, A. L. (2021). The active grandparent hypothesis: Physical activity and the evolution of extended human healthspans and lifespans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(50), e2107621118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2107621118>
- Longo, N., Amat di San Filippo, C., & Pasquali, M. (2006). Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 142C(2), 77–85. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30087>
- Mattioni Maturana, F., Schellhorn, P., Erz, G., Burgstahler, C., Widmann, M., Munz, B., Soares, R. N., Murias, J. M., Thiel, A., & Nieß, A. M. (2021). Individual cardiovascular responsiveness to work-matched exercise within the moderate- and severe-intensity domains. *European Journal of Applied Physiology*, 121(7), 2039–2059. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04676-7>

- Mattioni Maturana, F., Soares, R. N., Murias, J. M., Schellhorn, P., Erz, G., Burgstahler, C., Widmann, M., Munz, B., Thiel, A., & Nieß, A. M. (2021). Responders and non-responders to aerobic exercise training: Beyond the evaluation of. *Physiological Reports*, 9(16). <https://doi.org/10.14814/phy2.14951>
- Mihalik, S. J., Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., Chace, D. H., Vockley, J., Toledo, F. G. S., & DeLany, J. P. (2010). Increased Levels of Plasma Acylcarnitines in Obesity and Type 2 Diabetes and Identification of a Marker of Glucolipotoxicity. *Obesity*, 18(9), 1695–1700. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.510>
- Milan, A. M., D'Souza, R. F., Pundir, S., Pileggi, C. A., Thorstensen, E. B., Barnett, M. P. G., Markworth, J. F., Cameron-Smith, D., & Mitchell, C. J. (2015). Older Adults Have Delayed Amino Acid Absorption after a High Protein Mixed Breakfast Meal. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(8), 839–845. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0500-5>
- Mittelstrass, K., Ried, J. S., Yu, Z., Krumsiek, J., Gieger, C., Prehn, C., Roemisch-Margl, W., Polonikov, A., Peters, A., Theis, F. J., Meitinger, T., Kronenberg, F., Weidinger, S., Wichmann, H. E., Suhre, K., Wang-Sattler, R., Adamski, J., & Illig, T. (2011). Discovery of Sexual Dimorphisms in Metabolic and Genetic Biomarkers. *PLOS Genetics*, 7(8), e1002215. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002215>
- Möhring, W., & Schlütz, D. (2013). *Handbuch standardisierte Erhebungsverfahren in der Kommunikationswissenschaft*. Springer.
- Morze, J., Wittenbecher, C., Schwingshackl, L., Danielewicz, A., Rynkiewicz, A., Hu, F. B., & Guasch-Ferré, M. (2022). Metabolomics and Type 2 Diabetes Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*, 45(4), 1013–1024. <https://doi.org/10.2337/dc21-1705>
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., Haqq, A. M., Shah, S. H., Arlotto, M., Slentz, C. A., Rochon, J., Gallup, D., Ilkayeva, O., Wenner, B. R., Yancy, W. S., Eisenson, H., Musante, G., Surwit, R. S., Millington, D. S., ... Svetkey, L. P. (2009). A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 9(4), 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
- Pallares-Méndez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Cruz-Bautista, I., & del Bosque-Plata, L. (2016). Metabolomics in diabetes, a review. *Annals of Medicine*, 48(1–2), 89–102. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1137630>
- Pareja-Galeano, H., Garatachea, N., & Lucia, A. (2015). Exercise as a Polypill for Chronic Diseases. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Bd. 135, S. 497–526). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.019>
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(S3), 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>

Pietiläinen, K. H., Naukkarinen, J., Rissanen, A., Saharinen, J., Ellonen, P., Keränen, H., Suomalainen, A., Götz, A., Suortti, T., Yki-Järvinen, H., Orešič, M., Kaprio, J., & Peltonen, L. (2008). Global Transcript Profiles of Fat in Monozygotic Twins Discordant for BMI: Pathways behind Acquired Obesity. *PLOS Medicine*, 5(3), e51. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050051>

Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). THE GLUCOSE FATTY-ACID CYCLE ITS ROLE IN INSULIN SENSITIVITY AND THE METABOLIC DISTURBANCES OF DIABETES MELLITUS. *The Lancet*, 281(7285), 785–789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9)

Ratnayake, W. M. N., & Galli, C. (2009). Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 55(1–3), 8–43. <https://doi.org/10.1159/000228994>

Reuter, S. E., Evans, A. M., Chace, D. H., & Fornasini, G. (2008). Determination of the reference range of endogenous plasma carnitines in healthy adults. *Annals of Clinical Biochemistry*, 45(6), 585–592. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008045>

Rijken, M., Hujala, A., van Ginneken, E., Melchiorre, M. G., Groenewegen, P., & Schellevis, F. (2018). Managing multimorbidity: Profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy*, 122(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.10.002>

Rodríguez-Gutiérrez, R., Lavallo-González, F. J., Martínez-Garza, L. E., Landeros-Olvera, E., López-Alvarenga, J. C., Torres-Sepúlveda, M. R., González-González, J. G., Mancillas-Adame, L. G., Salazar-Gonzalez, B., & Villarreal-Pérez, J. Z. (2012). Impact of an exercise program on acylcarnitines in obesity: A prospective controlled study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-22>

Saito, K., Ueno, S., Nakayama, A., Nitta, S.-I., Arai, K., Hasunuma, T., & Saito, Y. (2019). Overall Similarities and a Possible Factor Affecting Plasma Metabolome Profiles Between Venous and Capillary Blood Samples From 20 Healthy Human Males. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(11), 3737–3744. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.08.026>

Schader, J. F., Haid, M., Cecil, A., Schoenfeld, J., Halle, M., Pfeufer, A., Prehn, C., Adamski, J., Nieman, D. C., & Scherr, J. (2020). Metabolite Shifts Induced by Marathon Race Competition Differ between Athletes Based on Level of Fitness and Performance: A Substudy of the Enzy-MagIc Study. *Metabolites*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/metabo10030087>

Schooneman, M. G., Vaz, F. M., Houten, S. M., & Soeters, M. R. (2012). Acylcarnitines: Reflecting or Inflicting Insulin Resistance? *Diabetes*, 62(1), 1–8. <https://doi.org/10.2337/db12-0466>

Schranner, D., Kastenmüller, G., Schönfelder, M., Römisch-Margl, W., & Wackerhage, H. (2020). Metabolite Concentration Changes in Humans After a

Bout of Exercise: A Systematic Review of Exercise Metabolomics Studies. *Sports Medicine - Open*, 6(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40798-020-0238-4>

Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>

Schweda, S., Müller, G., Munz, B., Sudeck, G., Martus, P., Dierkes, K., & Krauss, I. (2022). Implementation and evaluation of an individualized physical exercise promotion program in people with manifested risk factors for multimorbidity (MultiPill-Exercise): A study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 22, 1174. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13400-9>

Schweda, S., Sudeck, G., Schmid, J., Janßen, P., & Krauß, I. (2021). MultiPill Exercise: Konzeption eines individualisierten Bewegungsprogramms für Personen mit multiplen chronischen Erkrankungen an den Schnittstellen der Gesundheitsversorgung sowie des Freizeit- und Gesundheitssports. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 37(01), 30–36. <https://doi.org/10.1055/a-1332-4871>

Skou, S. T., Mair, F. S., Fortin, M., Guthrie, B., Nunes, B. P., Miranda, J. J., Boyd, C. M., Pati, S., Mtenga, S., & Smith, S. M. (2022). Multimorbidity. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>

Smith, G. (2018). Step away from stepwise. *Journal of Big Data*, 5(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40537-018-0143-6>

Sudeck, G., Geidl, W., Abu-Omar, K., Finger, J. D., Krauß, I., & Pfeifer, K. (2021). Do adults with non-communicable diseases meet the German physical activity recommendations? *German Journal of Exercise and Sport Research*, 51(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s12662-021-00711-z>

Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using Multivariate Statistics* (6. Edition). Pearson Education.

Tabachnik, B. G. (2014). *Using Multivariate Statistics* (6. Auflage). Pearson.

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance. *Molecular Medicine*, 14(3), Article 3. <https://doi.org/10.2119/2007-00119.Tilg>

Venables, M. C., Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2005). Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: A cross-sectional study. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 98(1), 160–167. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00662.2003>

Winterer, J. C., Steffee, W. P., Davy, W., Perera, A., Uauy, R., Scrimshaw, N. S., & Young, V. R. (1976). Whole body protein turnover in aging man. *Experimental Gerontology*, 11(3), 79–87. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(76\)90017-6](https://doi.org/10.1016/0531-5565(76)90017-6)

Wishart, D. S., Guo, A., Oler, E., Wang, F., Anjum, A., Peters, H., Dizon, R., Sayeeda, Z., Tian, S., Lee, B. L., Berjanskii, M., Mah, R., Yamamoto, M., Jovel, J., Torres-Calzada, C., Hiebert-Giesbrecht, M., Lui, V. W., Varshavi, D., Varshavi,

D., ... Gautam, V. (2022). HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D622–D631. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>

Yu, Z., Zhai, G., Singmann, P., He, Y., Xu, T., Prehn, C., Römisch-Margl, W., Lattka, E., Gieger, C., Soranzo, N., Heinrich, J., Standl, M., Thiering, E., Mittelstraß, K., Wichmann, H.-E., Peters, A., Suhre, K., Li, Y., Adamski, J., ... Wang-Sattler, R. (2012). Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell*, 11(6), 960–967. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00865.x>

Zhang, J., Light, A. R., Hoppel, C. L., Campbell, C., Chandler, C. J., Burnett, D. J., Souza, E. C., Casazza, G. A., Hughen, R. W., Keim, N. L., Newman, J. W., Hunter, G. R., Fernandez, J. R., Garvey, W. T., Harper, M., Fiehn, O., & Adams, S. H. (2017). Acylcarnitines as markers of exercise-associated fuel partitioning, xenometabolism, and potential signals to muscle afferent neurons. *Experimental Physiology*, 102(1), 48–69. <https://doi.org/10.1113/EP086019>

Zhao, M., Veeranki, S. P., Magnussen, C. G., & Xi, B. (2020). Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: Prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m2031. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2031>

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik, Abteilung Sportmedizin, unter Betreuung von Prof. Dr. Barbara Munz und Prof. Dr. Inga Krauß durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Barbara Munz, Prof. Dr. Inga Krauß, Dr. Simone Schweda (Sportwissenschaftlerin) und Joana Schmidt (Sportwissenschaftlerin).

Die Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Simone Schweda und Joana Schmidt durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig. Die Durchführung der Hauptkomponentenanalyse erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. Martus (Leiter des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie).

Zur Überprüfung von Rechtschreibung und Grammatik sowie zur Generierung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche wurde ChatGPT-5.1 verwendet. Ich versichere, dass ich die verwendeten wissenschaftlichen Quellen eigenständig recherchiert und überprüft habe.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, die zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen haben.

Prof. Dr. Barbara Munz danke ich herzlich für die Betreuung, sowie die interessante Idee für die Forschungsarbeit. Unser Austausch war stets eine große Hilfe für mich.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Inga Krauß für die wertvollen und konstruktiven Rückmeldungen. Ich habe diese als sehr bereichernd empfunden, insbesondere im Hinblick auf die methodischen Aspekte meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Simone Schweda und Joana Schmidt für die angenehme und zuverlässige Zusammenarbeit, sowie die vorausschauende Planung und hervorragende Organisation der Datenerhebung, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Peter Martus für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

## Anhang

**Tabelle 17:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Post) im Gesamtkollektiv

		Pre	Post
Leucine/isoleucine	MV	151.86	155.38
	SD	35.31	35.08
	Min.	79.50	92.90
	Max.	268.00	246.50
Tyrosine	MV	59.25	61.06
	SD	12.43	13.28
	Min.	34.50	40.00
	Max.	89.50	96.70
Phenylalanine	MV	54.98	59.86
	SD	11.42	11.72
	Min.	33.30	37.30
	Max.	120.30	120.90
Methionine	MV	13.11	13.44
	SD	5.39	5.03
	Min.	5.70	6.10
	Max.	25.70	25.50
Citrulline	MV	30.70	29.97
	SD	8.69	7.50
	Min.	13.50	14.50
	Max.	55.10	53.30
Valine	MV	159.98	160.49
	SD	31.82	33.21
	Min.	107.00	106.90
	Max.	260.40	262.10
Succinylacetone	MV	.74	.72
	SD	.14	.14
	Min.	.37	.40
	Max.	1.01	1.02
Free carnitine	MV	36.93	36.09
	SD	13.91	14.33
	Min.	11.99	11.01
	Max.	80.26	89.03
Total carnitine	MV	48.89	50.47
	SD	12.80	14.21
	Min.	17.80	20.90
	Max.	91.00	109.70
SCA	MV	1.48	1.88
	SD	.97	1.08
	Min.	.37	.50
	Max.	4.81	6.27
MCA	MV	.05	.06
	SD	.02	.02
	Min.	.02	.02
	Max.	.12	.14
LCA	MV	.55	.56
	SD	.15	.15
	Min.	.22	.23
	Max.	1.08	1.13

*Anmerkung.*  $n = 86$ ; Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine; LCA = langkettige Acylcarnitine.

**Tabelle 18:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), differenziert nach Geschlecht

		Pre		Delta <sub>Post-Prä</sub>	
		Male	Female	Male	Female
Leucine/isoleucine	MV	153.24	142.64	3.90	3.23
	SD	29.56	26.63	20.06	19.79
	Min.	79.50	94.60	-36.50	-51.20
	Max.	222.60	222.60	66.80	62.90
Tyrosine	MV	61.09	57.85	2.30	1.45
	SD	12.13	12.59	7.62	7.57
	Min.	34.50	39.10	-12.10	-18.40
	Max.	85.10	89.50	19.10	21.30
Phenylalanine	MV	54.07	54.33	4.04	3.86
	SD	9.56	8.59	6.39	7.25
	Min.	33.30	37.40	-11.50	-13.90
	Max.	74.20	75.60	21.90	24.70
Methionine	MV	13.10	13.11	.48	.22
	SD	5.88	5.04	2.03	1.89
	Min.	5.70	6.30	-3.40	-4.60
	Max.	25.70	22.60	5.30	4.20
Citrulline	MV	31.28	30.27	-.51	.08
	SD	10.02	7.62	5.03	5.70
	Min.	13.50	15.90	-12.90	-15.10
	Max.	55.10	48.40	9.90	10.50
Valine	MV	161.17	151.81	1.07	.10
	SD	26.14	24.79	15.39	16.34
	Min.	109.70	107.00	-21.90	-41.40
	Max.	229.10	222.60	47.40	40.50
Succinylacetone	MV	.72	.76	.00	-.04
	SD	.16	.12	.13	.15
	Min.	.37	.53	-.21	-.31
	Max.	1.01	.97	.38	.29
Free carnitine	MV	42.08	33.04	-1.47	-.37
	SD	14.54	12.17	4.94	4.95
	Min.	20.97	11.99	-11.36	-9.80
	Max.	80.26	65.68	8.77	14.80
Total carnitine	MV	54.61	44.58	1.70	1.48
	SD	12.21	11.58	6.22	5.57
	Min.	36.40	17.80	-10.10	-11.60
	Max.	91.00	75.20	18.70	16.30
SCA	MV	1.45	1.44	.43	.30
	SD	.92	.90	.23	.25
	Min.	.53	.37	-.20	-.17
	Max.	3.43	3.30	.96	.83
MCA	MV	.05	.05	.01	.00
	SD	.02	.02	.01	.02
	Min.	.02	.02	-.02	-.03
	Max.	.09	.08	.05	.04
LCA	MV	.59	.52	.02	.01
	SD	.16	.14	.07	.07
	Min.	.37	.22	-.12	-.21
	Max.	1.08	.88	.20	.16

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; Male  $n = 37$ ; Female  $n = 49$ ; MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine; LCA = langkettige Acylcarnitine.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

**Tabelle 19:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), differenziert nach Alter

		Pre		Delta <sub>Post-Prä</sub>	
		< 57 y	≥ 57 y	< 57 y	≥ 57 y
Leucine/isoleucine	MV	150.74	143.32	3.58	3.44
	SD	27.49	28.74	21.09	18.53
	Min.	108.90	79.50	-51.20	-30.40
	Max.	222.60	222.60	66.80	62.90
Tyrosine	MV	60.28	58.11	2.13	1.47
	SD	12.85	12.00	7.30	7.91
	Min.	39.10	34.50	-12.10	-18.40
	Max.	89.50	82.60	19.10	21,30
Phenylalanine	MV	55.06	53.31	4.38	3.45
	SD	8.29	9.67	7.15	6.56
	Min.	37.20	33.30	-13.90	-11.50
	Max.	75.60	74.40	24.70	21.90
Methionine	MV	12.81	13.43	.68	-.04
	SD	4.85	5.97	2.20	1.56
	Min.	5.70	6.30	-3.60	-4.60
	Max.	23.30	25.70	5.30	2.20
Citrulline	MV	30.92	30.47	-.81	.55
	SD	8.99	8.46	6.00	4.64
	Min.	13.50	15.60	-15.10	-8.90
	Max.	55.10	53.30	10.20	10.50
Valine	MV	163.28	147.73	.76	.24
	SD	28.51	19.55	17.09	14.59
	Min.	107.00	109.70	-41.40	-31.90
	Max.	229.10	200.30	47.40	40.50
Succinylacetone	MV	.73	.75	-.02	-.03
	SD	.15	.12	.14	.14
	Min.	.37	.53	-.31	-.30
	Max.	1.01	.97	.38	.29
Free carnitine	MV	37.97	35.79	-.52	-1.20
	SD	15.15	12.49	5.67	4.05
	Min.	17.17	11.99	-11.36	-9.86
	Max.	80.26	60.90	14.80	8.03
Total carnitine	MV	49.68	48.03	1.98	1.13
	SD	14.12	11.30	6.53	4.98
	Min.	21.70	17.80	-10.10	-11.60
	Max.	91.00	71.20	18.70	11.50
SCA	MV	1.44	1.45	.37	.34
	SD	.91	.91	.24	.27
	Min.	.37	.40	-.17	-.20
	Max.	3.43	3.17	.96	.85
MCA	MV	.05	.05	.01	.00
	SD	.02	.02	.01	.01
	Min.	.02	.02	-.02	-.03
	Max.	.09	.09	.05	.04
LCA	MV	.55	.55	.01	.02
	SD	.15	.15	.06	.08
	Min.	.27	.22	-.10	-.21
	Max.	.88	1.08	.16	.20

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in µmol/L; < 57 y = Alter < 57 Jahre, n = 45; ≥ 57 y = Alter ≥ 57 Jahre n = 41; MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; SCA = kurzketttige Acylcarnitine; MCA = mittelketttige Acylcarnitine; LCA = langketttige Acylcarnitine.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

**Tabelle 20:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), differenziert nach Basisfitnesslevel ( $t_0$ )

		Pre		Delta <sub>Post-Prä</sub>	
		F1	F2	F1	F2
Leucine/isoleucine	MV	150.62	144.21	.83	5.81
	SD	31.31	24.39	17.56	21.79
	Min.	94.60	79.50	-51.20	-36.50
	Max.	222.60	193.20	32.40	66.80
Tyrosine	MV	59.30	59.32	.38	3.08
	SD	13.55	11.52	7.25	7.74
	Min.	40.20	34.50	-18.40	-12.10
	Max.	89.50	85.10	18.50	21.30
Phenylalanine	MV	54.79	53.89	2.90	4.91
	SD	8,41	9.55	6.37	7.30
	Min.	37.40	33.30	-13.90	-11.50
	Max.	74.40	75.60	14.90	24.70
Methionine	MV	14.15	12.19	.19	.47
	SD	5.55	5.13	2.05	1.87
	Min.	6.30	5.70	-4.60	-3.60
	Max.	25.70	25.20	4.30	5.30
Citrulline	MV	29.00	32.50	-.32	-.17
	SD	8.16	8.99	5.64	5.18
	Min.	13.50	15.60	-15.10	-12.90
	Max.	44.50	55.10	10.50	10.20
Valine	MV	156.71	155.50	-.79	1.35
	SD	27.23	24.05	15.20	16.51
	Min.	107.00	109.70	-41.40	-21.90
	Max.	222.60	229.10	30.40	47.40
Succinylacetone	MV	.72	.76	-.03	-.02
	SD	.14	.14	.13	.15
	Min.	.37	.40	-.31	-.30
	Max.	.97	1.01	.29	.38
Free carnitine	MV	32.09	41.99	-.93	-.83
	SD	11.36	14.53	3.79	5.94
	Min.	11.99	13.53	-9.42	-11.36
	Max.	65.68	80.26	9.86	14.80
Total carnitine	MV	44.80	53.41	1.19	1.91
	SD	10.23	13.43	4.86	6.73
	Min.	22.70	17.80	-11.60	-10.10
	Max.	74.50	91.00	12.90	18.70
SCA	MV	1.55	1.36	.29	.42
	SD	.87	.93	.23	.26
	Min.	.37	.43	-.17	-.20
	Max.	3.30	3.43	.81	.96
MCA	MV	.05	.05	.01	.01
	SD	.02	.02	.01	.02
	Min.	.02	.02	-.03	-.02
	Max.	.08	.09	.04	.05
LCA	MV	.53	.57	.03	.00
	SD	.14	.16	.07	.07
	Min.	.27	.22	-.21	-.15
	Max.	1.08	.88	.20	.14

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; F1 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} < 20,61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ,  $n = 42$ ; F2 = Relative  $\dot{V}O_2\text{max} \geq 20,61 \text{ ml O}_2/\text{min}/\text{kg}$ ,  $n = 43$ ; Ausschluss aufgrund von Messfehler  $n = 1$ ; MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine; LCA = langkettige Acylcarnitine.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

**Tabelle 21:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), differenziert nach BMI

		Pre			Delta <sub>Post-Prä</sub>		
		NW	Ow	Ob	NW	Ow	Ob
Leucine/isoleucine	MV	133.53	147.80	151.80	1.78	-4.30	5.64
	SD	26.20	21.57	28.95	15.85	19.76	20.84
	Min.	79.50	113.10	109.00	-25.30	-51.20	-36.50
	Max.	188.30	182.30	222.60	36.10	19.70	66.80
Tyrosine	MV	54.27	59.95	60.79	-20	.79	2.70
	SD	11.42	8.20	13.14	6.44	6.09	8.10
	Min.	34.50	48.90	39.10	-10.70	-12.10	-18.40
	Max.	77.70	75.10	89.50	13.90	7.60	21.30
Phenylalanine	MV	51.78	55.47	54.81	3.73	2.04	4.42
	SD	11.53	9.87	7.75	8.02	6.20	6.57
	Min.	33.30	44.90	37.20	-11.50	-13.90	-6.00
	Max.	74.20	75.60	74.40	21.90	9.10	24.70
Methionine	MV	13.31	12.06	13.24	.07	.02	.48
	SD	6.32	4.16	5.33	2.11	1.30	2.00
	Min.	5.70	8.50	6.30	-3.60	-3.30	-4.60
	Max.	25.20	20.90	25.70	4.20	1.50	5.30
Citrulline	MV	34.27	28.25	29.97	-.89	.20	-.01
	SD	8.79	5.45	8.94	5.69	4.82	5.51
	Min.	15.60	21.90	13.50	-12.90	-4.50	-15.10
	Max.	53.30	37.90	55.10	8.30	10.50	10.50
Valine	MV	141.27	156.13	160.87	-1.93	-7.13	2.85
	SD	21.17	18.71	26.67	11.92	14.83	16.81
	Min.	109.70	122.70	107.00	-17.20	-41.40	-31.90
	Max.	173.50	182.00	229.10	20.90	19.20	47.40
Succinylacetone	MV	.71	.75	.75	.00	-.08	-.02
	SD	.10	.17	.15	.14	.12	.14
	Min.	.53	.40	.37	-20	-27	-.31
	Max.	.92	.97	1.01	.29	.09	.38
Free carnitine	MV	37.54	42.55	35.62	-1.92	-3.71	.09
	SD	12.74	14.39	14.14	4.82	5.87	4.59
	Min.	20.17	22.70	11.99	-10.48	-11.36	-9.42
	Max.	60.90	62.34	80.26	8.03	8.23	14.80
Total carnitine	MV	49.89	52.81	47.79	.12	-1.59	2.69
	SD	10.61	12.68	13.51	5.21	6.06	5.73
	Min.	31.90	26.90	17.80	-9.10	-10.10	-11.60
	Max.	71.20	71.30	91.00	10.60	10.90	18.70
SCA	MV	1.53	1.20	1.46	.34	.36	.35
	SD	.78	.95	0.94	.22	.31	.25
	Min.	.64	.40	0.37	-20	-17	-.15
	Max.	2.87	2.99	3.43	.70	.85	.96
MCA	MV	.06	.05	.05	.01	.01	.01
	SD	.02	.01	.02	.02	.02	.01
	Min.	.03	.03	.02	-.03	-.02	-.02
	Max.	.09	.07	.09	.05	.04	.04
LCA	MV	.57	.53	.55	.00	.00	.02
	SD	.14	.16	.15	.07	.06	.07
	Min.	.38	.29	.22	-.15	-.10	-.21
	Max.	.88	.76	1.08	.12	.08	.20

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in  $\mu\text{mol/L}$ ; NW (normal weight) =  $\text{BMI} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 19$ ; Ow (overweight) =  $27 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 11$ ; Ob (obesity) =  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 56$ ; MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine; LCA = langkettige Acylcarnitine.

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.

**Tabelle 22:** Deskriptive Darstellung der Metabolitkonzentrationen (Prä und Delta<sub>Post-Prä</sub>), differenziert nach (Prä-)diabetes

		Pre			Delta <sub>Post-Prä</sub>		
		No T2DM	T2DM	DRT ≥ 57	No	T2DM	DRT ≥
Leucine/isoleucine	MV	144.51	164.01	143.82	2.96	7.23	2.65
	SD	24.99	38.21	30.50	21.38	16.13	14.66
	Min.	79.50	104.40	94.60	-51.20	-18.30	-30.70
	Max.	219.20	222.60	187.60	66.80	32.40	24.80
Tyrosine	MV	57.88	62.38	63.19	1.22	4.59	2.08
	SD	11.90	11.80	15.17	7.40	6.47	9.24
	Min.	34.50	44.60	41.00	-18.40	-7.70	-9.90
	Max.	89.50	82.60	81.20	21.30	18.50	16.80
Phenylalanine	MV	54.54	56.87	49.49	3.55	4.14	5.60
	SD	9.15	7.31	8.56	7.39	5.67	5.08
	Min.	33.30	38.40	37.20	-13.90	-5.50	-3.00
	Max.	75.60	65.90	60.70	24.70	11.90	12.30
Methionine	MV	12.93	16.36	10.77	.19	.73	.67
	SD	5.40	5.56	3.76	1.92	2.09	1.98
	Min.	5.70	7.80	6.30	-4.60	-3.40	-2.50
	Max.	25.20	25.70	20.50	4.20	4.30	5.30
Citrulline	MV	31.60	24.81	31.99	-.35	.93	-.25
	SD	7.93	10.00	9.54	5.76	4.47	4.47
	Min.	15.90	13.50	18.00	-15.10	-4.90	-5.60
	Max.	55.10	43.40	48.80	10.50	7.70	8.00
Valine	MV	152.87	163.80	163.03	-.53	6.16	.28
	SD	22.66	33.56	31.58	16.76	14.05	12.08
	Min.	107.00	112.30	111.70	-41.40	-16.90	-18.60
	Max.	222.60	229.10	210.10	47.40	30.40	17.40
Succinylacetone	MV	.74	.70	.78	-.02	.00	-.06
	SD	.14	.17	.08	.14	.15	.11
	Min.	.40	.37	.62	-.31	-.21	-.23
	Max.	1.01	.99	.90	.38	.24	.11
Free carnitine	MV	37.56	29.87	40.72	-1.11	.00	-.32
	SD	13.49	11.53	16.73	5.24	4.42	3.98
	Min.	13.53	11.99	19.08	-11.36	-9.86	-5.93
	Max.	80.26	50.77	76.84	14.80	8.03	6.85
Total carnitine	MV	49.58	45.18	49.06	1.07	3.53	2.26
	SD	12.23	11.95	16.64	6.03	5.38	5.03
	Min.	17.80	22.70	31.50	-11.60	-7.60	-4.30
	Max.	91.00	68.10	85.60	18.70	11.50	12.90
SCA	MV	1.48	1.80	.90	.35	.40	.35
	SD	.94	.89	.45	.26	.17	.26
	Min.	.40	.80	.37	-.20	.00	.03
	Max.	3.43	3.01	1.88	.85	.68	.96
MCA	MV	.05	.05	.05	.01	.01	.01
	SD	.02	.02	.02	.02	.01	.01
	Min.	.02	.03	.02	-.03	-.01	-.01
	Max.	.09	.09	.07	.05	.03	.04
LCA	MV	.55	.58	.50	.00	.05	.03
	SD	.15	.18	.14	.07	.07	.07
	Min.	.22	.37	.27	-.21	-.07	-.09
	Max.	.88	1.08	.76	.14	.20	.16

*Anmerkung.* Metabolitkonzentrationen in µmol/L; No T2DM  $n = 62$ ; Diagnosed T2DM  $n = 12$ ; DRT  $\geq 57$  points,  $n = 12$  MV = Mittelwert; SD = Standardabweichung; *Min.* = Minimum; *Max.* = Maximum; SCA = kurzkettige Acylcarnitine; MCA = mittelkettige Acylcarnitine; LCA = langkettige Acylcarnitine

Die Stichprobengrößen variieren je nach Metaboliten. Bis zu 5 % der Daten wurden je nach Metaboliten als Ausreißer ausgeschlossen.