

Schlussbericht

(Gemäß Nrn. 6.6 BNBest-BMBF 98 bzw. 11.6 NKBF 98)

Thema: Kompetenznetz Adipositas: Verbund "Das Lebensphasenmodell in der Adipositasforschung: Von der Epidemiologie bis hin zu künftigen Präventionsstrategien",

Determinanten und Folgen einer exzessiven Zunahme von Körpergewicht, Taillenumfang und Fettmasse in spezifischen Lebensphasen; Geschäftsstelle Kiel

Förderkennzeichen	Autoren	Zuwendungs-empfänger	Laufzeit	Hinweis auf Vertraulichkeit
<i>01GI1121A</i>	<i>Prof. Dr. Manfred James Müller</i>	<i>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel</i>	<i>01.02.2012 – 31.08.2015</i>	
<i>01GI1121B</i>	<i>Prof. Dr. Heiner Boeing</i>	<i>Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE)</i>	<i>01.02.2012 – 31.08.2015</i>	

Kontaktperson:

Name: Prof. Dr. med. Manfred James Müller
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Straße: Düsternbrooker Weg 17,
PLZ Ort: 24105 Kiel
E-Mail: mmueller@nutrfoodsc.uni-kiel.de
Telefon: +49-431-880-5670

Geschäftsstelle des Kompetenznetz Adipositas in Kiel

Es wurden verschiedene Arbeiten der Geschäftsstelle des Kompetenznetz Adipositas am Standort Kiel übernommen. Für eine ausführliche Darstellung verweisen wir an dieser Stelle auf den Bericht der Geschäftsstelle in München.

Im Folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse des Verbundes EPI Germany dargestellt. Details sind den Abschlussberichten der einzelnen Teilprojekte zu entnehmen.

I. DARSTELLUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE

TEILPROJEKT 1

Das vorliegende Projekt liefert wesentliche neue Erkenntnisse für die Primär- und Sekundärprävention von Adipositas. Als kritische Phasen für die Entstehung von Übergewicht wurden einerseits sehr frühe Lebensphasen (d.h. bereits perinatal und vor dem 6. Lebensmonat) als auch die Grundschulzeit identifiziert. Die Identifikation des Grundschulalters als kritische Phase ist für die Fragestellung von Bedeutung, welchen Zeitfenstern im Kindes- und Jugendalter besonderes Augenmerk gelten sollte. Eine frühzeitige Prävention von Übergewicht und Adipositas, insbesondere die Reduktion des BMIs über der 75. Perzentile im Alter von 6 Jahren, scheint gerechtfertigt. Des Weiteren wurde untersucht, welche längerfristige Bedeutung eine rasche Zunahme an Körpergewicht bzw. Körperfettmasse in verschiedenen Zeitfenstern während der Kindheit die Fettmasse und die fettfreie Masse im jungen Erwachsenenalter hat. Die Ergebnisse zeigten, dass Kinder, die im Kindergarten- und Grundschulalter bzw. während der Pubertät rasch an Körpergewicht bzw. Fettmasse zunehmen, einen höheren Fettmasseindex (FMI) im jungen Erwachsenenalter haben und unterstreichen somit die Notwendigkeit des Gewichtsmonitorings während dieses Alters.

Als lebensphasenspezifische Determinanten der Gewichtszunahme konnte das Rauchen der Eltern in der prä- und postnatalen Phase des Kindes identifiziert werden, welches mit einem erhöhten BMI des Kindes assoziiert war. Die Umgebungsfaktoren (Begehbarkeit, Straßentyp und das soziale Niveau des Wohnbezirks) zeigten ebenfalls einen Einfluss auf den BMI bei Kindern zwischen dem 6. und dem 10. Lebensjahr. Im Hinblick auf die Ernährung verdeutlichten verschiedene Analysen übereinstimmend die Relevanz der Kombination von Protein und Kohlenhydratträgern, die einen Zusammenhang mit der Zunahme von Körpergewicht, Fettmasse oder Taillenumfang zeigten. Bei 10-jährigen Kindern standen ein hoher Fleisch-, Fisch- und Backwarenverzehr sowie eine hoher Getränkekonsum in Beziehung zu einem erhöhten BMI und

einem gesteigerten Risiko für Übergewicht. Als metabolische Biomarker zur Prädiktion einer Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen wurden langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren im Nabelschnurblut sowie die Adipokine Adiponektin und Leptin identifiziert. Diese zeigten eine altersabhängige Beziehung zum BMI der Kinder.

Für die Ableitung und Entwicklung lebensphasenspezifischer Präventionsstrategien wurde eine Mediationsanalyse zwischen dem sozioökonomischen Status (SES) und der Fettmasse durchgeführt. Dadurch konnte gezeigt werden, dass soziale Unterschiede im Übergewicht mithilfe von altersspezifischen Verhaltenspräventionen anteilig ausgeglichen werden können. In einer weiteren Untersuchung wurden die Determinanten von Übergewicht innerhalb der verschiedenen SES Gruppen analysiert, um daraus gezielte Präventionsstrategien für unterschiedliche soziale Gruppen abzuleiten. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass Präventionsmaßnahmen bei Kindern aus dem hohen und mittleren SES die Medienzeit und das Rauchen der Familie adressieren sollten, während bei niedrigem SES eine Beratung in der Schwangerschaft eine geeignete Strategie sein könnte.

(Für eine detaillierte Beschreibung der erzielten Ergebnisse verweisen wir auf den Abschlussbericht von TP1, S. 12ff.)

TEILPROJEKT 2

Die Ergebnisse aus **Arbeitspaket 1** zeigen, dass die jährliche Gewichtszunahme durchschnittlich 250 g beträgt. In jungen Jahren findet sich bei Männern die höchste Gewichtszunahme. Mit zunehmendem Alter nimmt der Gewichtsanstieg kontinuierlich ab. Bei Frauen zeigt sich dagegen bis zum mittleren Lebensalter eine Gewichtszunahme auf hohem Niveau, die danach stetig zurückgeht. Trotz der moderaten mittleren Gewichtsveränderung weisen viele Teilnehmer nach 10 Jahren eine Gewichtszunahme von 5 kg oder mehr sowie einen Wechsel von der niedrigeren in eine höhere BMI-Kategorie auf: Innerhalb von 10 Jahren werden mehr als ein Drittel der normalgewichtigen Männer und Frauen übergewichtig oder adipös, ein Viertel der übergewichtigen Männer und Frauen werden adipös und mehr als 80% der Adipösen behalten einen BMI von über 30 kg/m². Darüber hinaus konnte im Rahmen von Arbeitspaket 1 gezeigt werden, dass die jährliche Zunahme des Taillenumfangs in der 45- bis 64-jährigen Allgemeinbevölkerung 0,5 cm für Männer und 0,6 cm für Frauen beträgt. Innerhalb von 10 Jahren werden 20% der Männer und Frauen mit geringem Taillenumfang (Männer: <94 cm; Frauen: <80 cm) und über 50% mit mittlerem Taillenumfang (Männer: 94-102 cm; Frauen 80-88

cm) zentral adipös (Männer: >102 cm; Frauen: >88 cm). Die Ergebnisse aus **Arbeitspaket 2** zeigen, dass im Laufe der Beobachtungszeit alle Studienteilnehmer – unabhängig von Bildungsstatus und Einkommen – an Gewicht und Taillenumfang zunehmen. Männer und Frauen mit niedrigem Bildungsstatus (9-10 Bildungsjahre) nehmen im Vergleich zur Gruppe mit hohem Bildungsstatus jährlich 0,1% mehr an Gewicht (95% KI bei Männern: 0,06-0,20 und 95% KI bei Frauen: 0,06-0,12) und mehr an Taillenumfang (95% KI bei Männern: 0,01-0,45 und 95% KI bei Frauen: 0,05;-0,22) zu. Frauen mit niedrigem Einkommen nehmen im Vergleich zu Frauen mit hohem Einkommen 0,1% mehr an Gewicht und Taillenumfang zu (95% KI: 0,00-0,14). Im Rahmen von **Arbeitspaket 3** wurden zunächst die Assoziationen traditioneller Biomarker (u.a. CRP, HbA1c, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol) und anthropometrischer Veränderungen (u.a. Körpergewicht, WHR) anhand der Daten der PopGen-Studie untersucht. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufgezeigt werden. Anhand der Daten von DEGS, EPIC-Potsdam und KORA wurde eine generelle Tendenz zur stärkeren Zunahme im Taillenbereich bei gewichtszunehmenden Männern und Frauen beobachtet. Auf Basis von Meta-Analysen der Daten von EPIC-Potsdam und KORA konnten Metaboliten identifiziert werden, welche mit einer bevorzugten Zunahme des Taillenumfangs bei Frauen assoziiert sind. Für Männer konnten keine Metaboliten identifiziert werden. Hinsichtlich einer bevorzugten Zunahme im Hüftbereich konnten weder bei Frauen noch bei Männern assoziierte Metaboliten identifiziert werden. Die in **Arbeitspaket 4** anhand der Daten der KORA-Kohorte untersuchten Gewichtsveränderungen über einen Follow-up-Zeitraum von sieben Jahren hatten einen globalen Einfluss auf das Metaboliten- und Genexpressionsprofil der Probanden zum Follow-up. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Gewichtszunahme, unabhängig von Alter, Geschlecht und Ausgangsgewicht, mit Störungen im Fett- und Aminosäurestoffwechsel, mit mitochondrialer Dysfunktion sowie mit Veränderungen in der Retikulozytenentwicklung und der Immunantwort assoziiert ist. Diese pathologischen Auswirkungen zeigten sich bereits bei nicht-adipösen Probanden. Gleichzeitig spricht die gefundene gegensätzliche Assoziation mit einer Gewichtsabnahme für die Reversibilität der Veränderungen. Die longitudinalen Analysen von **Arbeitspaket 5** mit insgesamt 3 030 Teilnehmern der SHIP-Studie zeigten, dass Veränderungen des BMI, des Taillenumfangs und der Waist-to-height ratio (WHtR) mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind. Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Veränderung der Waist-to-hip ratio (WHR) und kardiovaskulären Ereignissen beobachtet werden. Die Analysen zeigten außerdem, dass eine Zunahme des BMI mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Veränderungen des BMI, des Taillenumfangs, der WHR oder WHtR zwischen Basis- und Follow-up-Untersuchung keinen besseren prädiktiven Wert auf

kardiometabolische Ereignisse als eine einfache Messung dieser anthropometrischen Marker nur zur Basisuntersuchung haben. Die Prädiktion für kardiometabolische Ereignisse verbessert sich auch nicht, wenn man neben der Veränderung des BMI noch die Veränderung der anderen einzelnen anthropometrischen Marker berücksichtigt. Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung anthropometrischer Marker und dem kardiovaskulären Risikofaktor Rauchen nachgewiesen werden. Weitere Longitudinalanalysen mit 1 350 Teilnehmern zeigten, dass die Veränderung des BMI, des Taillenumfangs, der WHR und WHtR zwischen Basis- und Follow-up-Untersuchung mit der Veränderung der linksventrikulären Hypertrophie (LVM) assoziiert ist. So konnte insbesondere bei einer Abnahme des BMI von 1,5 kg/m² eine Abnahme der LVM von 5 g beobachtet werden. Einen weniger starken Effekt auf die LVM hatten Veränderungen des Taillenumfangs, der WHR und WHtR. Weitere longitudinale Analysen zum Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Blutdruck mit 1 875 Teilnehmern zeigten, dass eine Gewichtsveränderung von 1 kg positiv assoziiert war mit einer Veränderung des systolischen Blutdrucks von 0,45 mmHg (95% KI: 0,34-0,55), des diastolischen Blutdrucks von 0,32 mmHg (95% KI: 0,25-0,38) und des mittleren arteriellen Blutdrucks von 0,36 mmHg (95% KI: 0,29-0,43). Ein Gewichtsverlust von 5% reduziert außerdem das relative Risiko (RR) eines inzidenten Bluthochdrucks (RR 0,84 (95% KI: 0,79-0,89)) und erhöht die Chance einer Normalisierung des Blutdrucks um 15% (95% KI: 7-23). Metaanalysen mit Daten aus fünf populationsbasierten Studien in Deutschland (SHIP, PopGen, CARLA, KORA, DEGS) mit insgesamt 5 987 Teilnehmern bestätigen den Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Blutdruck. Im Rahmen von **Arbeitspaket 6** wurde auf Basis der Daten der beiden deutschen EPIC-Kohorten eine Prävalenz von *weight cycling* von 13,9% ermittelt. Aufgrund der relativ willkürlichen Definitionen von *weight cycling* in der Literatur wurde entschieden, Gewichtsschwankungen für Risikoanalysen alternativ *a posteriori*, das heißt per Hauptkomponentenanalyse, zu klassifizieren. Für Studienteilnehmer, die *weight cycling* gem. *a priori* Definition zeigten, war das Risiko für Typ 2 Diabetes im Vergleich zu Personen mit stabilem Gewicht signifikant erhöht: RR: 1,36 (95% KI: 1,09-1,68). Das relative Diabetes-Risiko für Personen mit starkem Gewichtsanstieg lag bei 2,08 (95% KI: 1,60-2,70). Interessanterweise war *a posteriori* definiertes *weight cycling* bei Adjustierung für Netto-Gewichtsveränderungen nicht signifikant mit dem Diabetes-Risiko assoziiert (RR: 1,19 (95% KI: 0,89-1,60)). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass *weight cycling* kein unabhängiger Risikofaktor für Typ 2 Diabetes ist, sondern dass vielmehr ein zeitgleicher Netto-Gewichtsanstieg das Risiko erhöht. Nichtsdestotrotz suggerierten Subgruppenanalysen, dass Adipöse deren Netto-Gewichtszunahme von Phasen des *weight cycling* gekennzeichnet ist, ein höheres Diabetes-

Risiko haben als solche, die eher konstant zunehmen. Weitere Analysen im Rahmen von Arbeitspaket 6 zur Nutzbarkeit anthropometrischer Indices ergaben, dass anthropometrische Parameter zwar dazu geeignet sind, per MRT gemessene Volumina von Gesamtkörperfett und subkutanem Fett zu präzisieren, dass die Übereinstimmung mit dem viszeralen Fettvolumen jedoch auch bei Nutzung kombinierter Indices nur unzureichend ist. Auch Biomarker und per Bioelektrischer Impedanz Analyse (BIA) erfasste Parameter der Körperzusammensetzung verbesserten die Prädiktion des viszeralen Fettvolumens nur marginal. Die Erweiterung des europäischen Risikoscore um sieben Prädiktoren zur Verbesserung der Vorhersage starker Gewichtszunahmen, die im Rahmen von **Arbeitspaket 7** durchgeführt wurde, zeigte einem leichten Anstieg der Diskriminationsfähigkeit des Score in den deutschen EPIC-Kohorten. Der c-Index (95% KI) in der Ableitungskohorte (EPIC-Potsdam) stieg von einem moderaten auf einen akzeptablen Wert von 0,72 (0,70-0,73) an und wies gleichzeitig eine gute Kalibrierung auf. In der Validierungskohorte (EPIC-Heidelberg) verbesserte sich die Diskriminationsfähigkeit durch die Erweiterung nur sehr gering auf einen c-Index (95% KI) von 0,68 (0,66-0,70). Die Kalibrierung des Score in der Validierungskohorte war ebenfalls als gut einzustufen. Die zusätzlich berücksichtigten Faktoren scheinen im Hinblick auf die Verbesserung der Prädiktion einer starken Gewichtszunahme generell von Bedeutung zu sein. Allerdings erwies sich der Einfluss einiger Faktoren als sehr kohortenspezifisch, was in einer Überanpassung der Score-Erweiterung durch die Verwendung von nur einer Kohorte (Ableitungskohorte) resultierte. Um eine derartige Überanpassung zu vermeiden, wurde bei der Ableitung der deutschlandweit-gültigen Risikoscores ein meta-analytischen Ansatz, unter Einbezug der zahlenmäßig bedeutendsten deutschen Erwachsenenkohorte, verfolgt. Neben dem Score zur Vorhersage starker Gewichtszunahmen, wurde ein Score zur Vorhersage starker (disproportionaler) Taillenumfangszunahmen, abgeleitet. Es zeigte sich, dass die Diskriminationsfähigkeit des Risikoscore zur Vorhersage starker Gewichtszunahmen ein insgesamt akzeptables Niveau von $\geq 0,70$ erreichte. Meta-analytisch zusammengefasst nahmen die c-Indices (95% KI) unter Anwendung der Prädiktorensätze von Maximum¹-, Minimum²-, und Selektionsmodell³ von 0,73 (0,71-0,76) auf 0,71 (0,68-0,75) und 0,70 (0,67-0,73) leicht ab; im Vergleich dazu waren die c-

¹ Maximummodell: enthält alle (in der jeweiligen Kohorte) verfügbaren Variablen mit berichtetem bzw. angenommenem Zusammenhang mit Gewicht- und Taillenumfangsveränderungen

² Minimummodell: enthält einen zwischen den Kohorten einheitlichen Prädiktorensatz

³ Selektionsmodell: enthält die mittels Selektionsprozedur ermittelten prädiktivste Variablen

Indices (95% KI) des Risikoscore zur Vorhersage starker Taillenumfangszunahmen insgesamt etwas geringer, blieben jedoch unter Anwendung der verschiedenen Prädiktorensätze relativ konstant: 0,69 (0,66-0,73), 0,68 (0,65-0,72) und 0,68 (0,64-0,71). Sowohl beim Risikoscore zur Vorhersage starker Gewichtszunahmen als auch beim Risikoscore zur Vorhersage starker Taillenumfangszunahmen lagen deutliche Unterschiede in der Diskriminationsfähigkeit zwischen den einzelnen Kohorten vor. Durch die Verwendung kohortenspezifischer Charakteristika veränderte sich die Diskriminationsfähigkeit des Risikoscore zur Vorhersage starker Gewichtszunahmen kaum; deutlichere Auswirkungen hatten kohortenspezifische Charakteristika jedoch auf die Diskriminationsfähigkeit des Risikoscore zur Vorhersage starker Taillenumfangszunahmen. Hinsichtlich der Kalibrierung der Risikoscores, lagen bei der Vorhersage starker Gewichtszunahmen ähnliche Muster zwischen den Kohorten vor, wohingegen die Kalibrierung des Score zur Vorhersage starker Taillenumfangszunahmen zwischen den Kohorten stärker variierte.

II. VERNETZUNG UND ZUSAMMENARBEIT MIT ANDEREN STELLEN

TEILPROJEKT 1

Im Teilprojekt 1 von EPI Germany fanden im Förderzeitraum zahlreiche Zusammenarbeiten zwischen den Mitarbeitern der Institute der Projektpartner statt. Diese waren:

- Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Prof. Dr. Manfred J. Müller)
- Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der LMU (Prof. Dr. Rüdiger von Kries)
- Institut für Epidemiologie I, Helmholtz Zentrum, München (Dr. Joachim Heinrich)
- Donald-Kohorte des Forschungsinstituts für Kinderernährung (FKE) in Dortmund im Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Universität Bonn (PD Dr. Anette Buyken)
- Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH (Prof. Dr. Wolfgang Ahrens)
- Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Berlin (PD Dr. Thomas Keil)
- Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Abt. Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm (Prof. Dr. Martin Wabitsch)
- Lehrstuhl für Systematische Theologie II (Ethik) am Fachbereich Theologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Dr. Jens Ried)

Neben der Zusammenarbeit zwischen EPI-Germany-Partnern fand auch eine Reihe von externen Kooperationen statt:

Bei der Bearbeitung von Forschungsfragen, die auf Basis der gesamten IDEFICS-Kohorte im Rahmen von EPI-Germany oder von assoziierten Projekten untersucht wurden, wurde mit wissenschaftlichem Personal anderer Institute des europäischen IDEFICS-Konsortiums kooperiert.

Das Institut für Epidemiologie I des Helmholtz Zentrums München kooperiert seit langem mit dem Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen des Helmholtz Zentrums München. In Zusammenarbeit mit diesem Institut konnte beim 10- und 15-Jahres Follow-up der GINIplus und LISAplus Studien ein Fragebogen zu Gesundheitskosten und Inanspruchnahme medizinischer Hilfe aufgenommen und evaluiert werden. Somit wurde eine Abschätzung der Kosten der Adipositas bereits im Kindesalter ermöglicht.

Für die Bearbeitung von Fragestellungen hinsichtlich des Einflusses der Ernährung auf die Gewichts- bzw. Übergewichtsentwicklung im Kindes- und Jugendalter hat das Institut für Epidemiologie I des Helmholtz Zentrums München mit PD Dr. Anette Buyken und weiteren Wissenschaftlern vom Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Universität Bonn zusammengearbeitet. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde bereits für das 10 Jahres-Follow-up der Geburtskohorten GINIplus und LISAplus ein validierter Ernährungsfragebogen (FFQ – Food Frequency Questionnaire) entwickelt.

Für die Meta-Analyse, die federführend vom Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der LMU erstellt wurde, wurden sämtliche Autoren der eingeschlossenen Studien kontaktiert und um unpublizierte Originaldaten gebeten. Weiterhin waren diese Autoren am Schreiben der Publikation beteiligt.

Prof. M.J. Müller beteiligt sich an der Arbeit der Deutschen Allianz für Nicht-übertragbare Krankheiten (DANK) und kooperiert hierzu mit 17 anderen Fachgesellschaften, Gesundheits- und Präventionsplattformen sowie dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ).

TEILPROJEKT 2

Es erfolgte eine enge Zusammenarbeit zwischen den in Teilprojekt 2 von EPI-Germany beteiligten Projektpartnern. Um verlässliche Aussagen über die Veränderung von Körpergewicht und

Taillenumfang bei Erwachsenen in Deutschland zu treffen, wurden in **Arbeitspaket 1** sowohl Daten einer bundesweiten Kohorte von Erwachsenen mit Teilnahme an zwei nationalen, bevölkerungsrepräsentativen Gesundheitssurveys des Robert Koch-Instituts (BGS98, DEGS) und Auswertungen aus den sechs weiteren, in Teilprojekt 2 involvierten, regionalen bevölkerungsbasierten Kohortenstudien (Popgen, CARLA, KORA, SHIP, EPIC-Heidelberg, EPIC-Potsdam) herangezogen. Für die Meta-Analysen wurden Daten der in allen Studien vertretenen Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen berücksichtigt. Auch bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Faktoren und anthropometrischen Markern durch **Arbeitspaket 2** standen Daten aller in Teilprojekt 2 involvierten Studien (BGS98/DEGS, CARLA, Popgen, KORA, SHIP, EPIC-Heidelberg, EPIC-Potsdam) zur Verfügung und wurden meta-analytisch ausgewertet. In die *Metabolomics*-Analysen von **Arbeitspaket 3** wurden Daten von DEGS, KORA und EPIC-Potsdam eingeschlossen. Durch **Arbeitspaket 5** konnte ein Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Blutdruck, durch auf fünf Studien (DEGS, CARLA, PopGen, KORA, SHIP) basierende Meta-Analysen, bestätigt werden. Die Bearbeitung der Fragestellung von **Arbeitspaket 6** bediente sich der Daten der beiden deutschen EPIC-Kohorten. Auch die Erweiterung des im europäischen Risikoscore verwendeten Prädiktorenspektrums zur Verbesserung der Prädiktion einer starken Gewichtszunahme in der deutschen Bevölkerung, die im **Arbeitspaket 7** durchgeführt wurde, erfolgte anhand der Daten der beiden deutschen EPIC-Kohorten. Die auf den daraus gewonnenen Erkenntnissen basierende Ableitung von deutschlandweit gültigen Prädiktionsmodellen/Risikoscores zur Vorhersage von starken Gewichts- bzw. Taillenumfangszunahmen schloss Daten von fünf in Teilprojekt 2 involvierten Erwachsenenkohorten (BGS98/DEGS, KORA, SHIP, EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg) ein.

Bei regelmäßig stattfindenden Treffen wurde der Stand der Auswertungen vorgestellt und kritisch diskutiert.

III. VORAUSSICHTLICHER NUTZEN, INSBESONDERE VERWERTBARKEIT

TEILPROJEKT 1

Das vorliegende Projekt liefert wesentliche neue Erkenntnisse für die Primär- und Sekundärprävention von Adipositas. Als kritische Phasen für die Entstehung von Übergewicht wurden einerseits sehr frühe Lebensphasen (d.h. bereits perinatal und vor dem 6. Lebensmonat) als auch die Grundschulzeit identifiziert. Die Identifikation des Grundschulalters als kritische Phase ist für die Fragestellung von Bedeutung, welchen Zeitfenstern im Kindes- und Jugendalter

besonderes Augenmerk gelten sollte. Bislang häufig verfolgte Ansätze, dass Prävention so früh wie möglich beginnen sollte, bedürfen einer Ergänzung um gezielte Sekundär- und Primärpräventionsmaßnahmen in der Grundschulzeit.

Zur möglichen Bedeutung des Stillens in der Adipositasprävention legen neuere Studien nahe, dass die in vielen Beobachtungsstudien belegten Zusammenhänge durch andere Störgrößen erklärbar sind (*„residual confounding“*). Alternativ ist denkbar, dass Stillen vornehmlich für die Extreme der Verteilung von BMI und adipositas-assoziierten Zielgrößen von Bedeutung ist. Die vorliegenden Ergebnisse für die längerfristige Bedeutung des Stillens für die Körperzusammensetzung und die Insulinsensitivität im jungen Erwachsenenalter stützen diese Alternativhypothese, die anhand der DONALD-Studie gewonnen wurde, zumal das DONALD Kollektiv vergleichsweise homogen und somit weniger anfällig für *„residual confounding“* ist.

Die Tatsache, dass bislang nur wenige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und Übergewichtsentstehung im Kindesalter gesichert sind, erfordert die Verwendung neuer methodischer Ansätze. Die Ernährungsmusteranalyse, die Interaktionen und/oder potentiell additiven Effekte von Nährstoffen und Lebensmitteln berücksichtigt, stellt eine solche neuartige Vorgehensweise dar. Die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse über die mögliche Rolle der Kombination von protein- und kohlenhydratreichen Lebensmitteln sind jedoch explorativer Natur und bedürfen einer weitergehenden Überprüfung, bevor sie in Ernährungsempfehlungen berücksichtigt werden können.

Die Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen dem Wohnumfeld und der körperlichen Aktivität geben wichtige Hinweise für Verbesserungsmöglichkeiten in der Stadtplanung, da sie zeigen, dass öffentliche Flächen wie Spielflächen und Parks das Bewegungsverhalten von Kindern positiv beeinflussen können. Diese Ergebnisse sowie die Untersuchung zu einer möglichen Assoziation zwischen der räumlichen Verfügbarkeit von ungesunden Lebensmitteln und dem Konsum von Junk Food sind wichtige Voraussetzungen für weitergehende Untersuchungen zum Zusammenhang von Umweltfaktoren und deren möglichen Einfluss auf die Entstehung von Adipositas. Aus diesen Untersuchungen ergeben sich neuartige und viel versprechende Möglichkeiten zur Verhältnisprävention gegenüber Adipositas und Folgeerkrankungen.

Die Untersuchungen zu Biomarkern (langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LC-PUFA) im Nabelschnurblut und Adipokine (Adiponektin und Leptin)) haben gezeigt, dass bestimmte Biomarker im Blut als Prädiktoren für die Gewichts- und BMI-Entwicklung herangezogen werden können und eine zeitnahe Einleitung von Interventionsmaßnahmen herbeiführen können.

Die Abschätzung von Kosten, welche mit Übergewicht im Kindesalter verbunden sind, zeigt, dass Übergewicht bereits im Kindesalter zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem verursacht. Durch den frühzeitigen Beginn mit Interventionsprogrammen könnten diese Kosten eventuell verringert werden.

TEILPROJEKT 2

Auf der Grundlage eines umfassenden bevölkerungsbezogenen Datenpools konnten durch **Arbeitspaket 1** individuelle Verläufe und Entwicklungen des Körpergewichts und des Taillenumfangs bei Erwachsenen in Deutschland quantifiziert werden, und kritische Lebensphasen in der Entwicklung von Körpergewicht und Taillenumfang identifiziert werden. Da die Zunahme von Körpermasse zur Entstehung einer Vielzahl chronischer Erkrankungen beiträgt, sind diese Erkenntnisse von hoher *Public Health* Relevanz. Die geleistete Arbeit geht in die Gesundheitsberichterstattung des Bundes und in die Gesundheitspolitikberatung ein. Sie liefert damit einen wichtigen Beitrag zur Information der Öffentlichkeit und zur Planung von *Public Health* Maßnahmen. Gleichzeitig können die Ergebnisse als Status QUO-Analyse betrachtet werden, an die sich idealerweise vergleichbare Folgeuntersuchungen im Sinne der Maßnahmenfolgenforschung anschließen sollten. Die im **Arbeitspaket 2** bearbeiteten Fragestellungen können wichtige Hinweise für die Identifikation von Personen mit besonderem Risiko für Übergewicht und Adipositas geben und somit einen Beitrag in der Prävention der Adipositas leisten. Die epidemiologischen Ergebnisse tragen zur Verbesserung der Datenlage in Deutschland (Gesundheitsberichterstattung) bei und helfen damit, Problembereiche und Versorgungsdefizite zu identifizieren. **Arbeitspaket 3** lieferte hypothesen-generierende Ergebnisse. Die identifizierten Metaboliten sollten in künftigen Studien gezielt hinsichtlich ihrer Rolle bei der Anlagerung von Körperfett in spezifischen Regionen des menschlichen Körpers untersucht werden, um zugrundeliegende Stoffwechselwege und daraus resultierende Risikoprofile besser verstehen zu können. Die in **Arbeitspaket 4** erzielten Ergebnisse verbessern das Verständnis über die molekularen Mechanismen, die von einer Gewichtszunahme oder -abnahme beeinflusst werden. Wissen über diese Mechanismen hilft zu verstehen, wie Gewichtsänderungen sich auf den Stoffwechsel auswirken und zur Entstehung bestimmter Krankheiten beitragen. Diese Kenntnisse sind die Voraussetzung für die Entwicklung erfolgreicher therapeutischer Ansätze in der Behandlung von Adipositas-assoziierten Krankheiten. Zudem liefern die Ergebnisse Motivationshilfen für die Veränderung des Lebensstils, da sie einerseits die schädliche Wirkung einer Gewichtszunahme bereits bei

Normalgewichtigen aufzeigen, andererseits aber auch den positiven Effekt einer Gewichtsabnahme unterstreichen. Aus pathophysiologischer Sicht sind subklinische kardiometabolische Störungen wie Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie auf dem Weg zwischen dem Risikofaktor Übergewicht und einem inzidenten kardiovaskulärem Ereignis wie Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität. Die Ergebnisse von **Arbeitspaket 5** zur Gewichtsveränderung und deren Zusammenhang mit inzidenten kardiometabolischen Ereignissen und der Veränderungen in subklinischen kardiometabolischen Erkrankungen sind daher von hoher klinischer Relevanz. Es konnte einerseits gezeigt werden, dass ein leichtes Übergewicht mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist und ein Gewichtsverlust andererseits mit einem geringeren Risiko für subklinische kardiometabolische Störungen wie Bluthochdruck und LVH verbunden. Dieses als „*Obesity paradox*“ bekannt gewordene Phänomen spielt vor allem bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle und wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Bei weiteren Analysen sollten daher sowohl Komorbiditäten berücksichtigen werden, die die Hintergründe einer Gewichtsreduktion besser beleuchten, als auch die tatsächliche Rolle des „*Obesity paradox*“ weiter untersucht werden. Da die Kontrolle von Übergewicht und Adipositas zur Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankung nach wie vor sehr wichtig bleibt, sind die Ergebnisse zur Gewichtsveränderung und deren Zusammenhang mit inzidenten kardio-metabolischen Ereignissen und der Veränderungen in subklinischen kardiometabolischen Erkrankungen für die Versorgungsplanung, für die Identifikation von Hoch-Risiko-Gruppen und für die Entwicklung von Präventionsstrategien mit der Orientierung am Risikopotential von großer Bedeutung. Im Rahmen von **Arbeitspaket 6** wurde gezeigt, dass *weight cycling* dann bedenklich erscheint, wenn es mit gleichzeitiger, starker Netto-Gewichtszunahme einhergeht, was bei der Planung von Programmen zur Gewichtsabnahme und -kontrolle berücksichtigt werden sollte. Anhand von MRT-Daten aus einem Subkollektiv der EPIC-Studie wurde nachgewiesen, dass Adipositas-assoziierte Populations-attributable Erkrankungsrisiken möglicherweise deutlich (um ca. 30%) unterschätzt werden. Anhand neuester statistischer Methoden konnte gezeigt werden, dass über 80% der Diabetesinzidenz durch vermehrtes Körperfett zu erklären ist. Diese verbesserte Quantifizierung ist von großer *Public Health*-Relevanz, da sie eine genauere Einschätzung der Konsequenzen viszeraler Adipositas auf Bevölkerungsebene ermöglicht. Durch die in **Arbeitspaket 7** geleisteten Arbeiten wurden für Deutschland spezifische Risikoscores zur Vorhersage starker Gewichts- bzw. Taillenumfangszunahmen abgeleitet. Insbesondere der meta-analytisch abgeleitete Score zur Vorhersage starker Gewichtszunahmen wies akzeptable Diskriminationsfähigkeiten sowie vergleichbare Kalibrierungsmuster in allen eingeschlossenen

deutschen Erwachsenenkohorten auf. Sofern der abgeleiteten Risikoscore als valide und brauchbar für Deutschland betrachtet wird, könnte dieser als Computerversion bzw. Papierversion implementiert werden, und durch frühzeitige Identifikation von Hoch-Risiko-Personen zur Senkung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas beitragen.