

HABILITATIONSSCHRIFT

**Primärprävention chronischer
Erkrankungen durch Ernährung – von der
epidemiologischen Grundlagenforschung
zur Formulierung von Empfehlungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Epidemiologie

Medizinische Fakultät Charité

Frau Dr. Anja Luise Elfriede Kroke

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:	1. Prof. Dr. S. Weiland
	2. Prof. Dr. R. Kluthe
Eingereicht:	13.09.2002
Habilitation:	26.06.2003

ABSTRACT DEUTSCH

Primärprävention hat sich insbesondere im Bereich der infektiösen Erkrankungen als erfolgreich erwiesen. Auch für die chronischen Krankheitsbilder gilt es, effektive Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Obwohl es zahlreiche Hinweise aus der wissenschaftlichen Literatur gibt, dass bestimmte Verhaltensweisen, z.B. das Ernährungsverhalten oder die körperliche Aktivität, einen beträchtlichen Anteil an der Entstehung von Krankheitsbildern wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebs haben, ist das darin vorhandene präventive Potential bislang nur wenig ausgeschöpft worden. Ein Grund hierfür könnte in der mangelnden wissenschaftlichen Glaubwürdigkeit der postulierten Maßnahmen liegen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Forschungsschritten, die notwendig sind, um zu belastbaren, wissenschaftlich fundierten Aussagen zu kommen, aus denen sich Empfehlungen zum Ernährungsverhalten ableiten lassen. Dazu wurden drei Komponenten dieses Prozesses beleuchtet:

1. Methodische Aspekte

Einleitend wird auf methodische Voraussetzungen eingegangen, die zur Gewinnung valider Daten notwendig sind, angefangen bei Erhebungsinstrumenten bis hin zur Anwendung adäquater Studiendesigns. Beispielhaft werden methodische Arbeiten vorgestellt, die im Rahmen der EPIC-Potsdam Studie entstanden sind und sich auf die Validierung von Ernährungserhebungsinstrumenten und Blutdruckmessungen beziehen.

2. Ergebnisse epidemiologischer Studien

Grundvoraussetzung zur Entwicklung primärpräventiv wirksamer Empfehlungen ist die Generierung epidemiologischer Daten, die einen Zusammenhang zwischen Ernährungsverhalten und dem Auftreten der untersuchten Erkrankung aufzeigen. Als Beispiel werden analytisch-epidemiologische Studienergebnisse aus dem Bereich des metabolischen Syndroms präsentiert und diskutiert.

3. Konzeptionelle Überlegungen

Abschließend werden Aspekte der Interpretation einzelner Studienergebnisse sowie der zusammenfassenden Interpretation aller zu einem Thema vorliegenden Daten diskutiert. Die Synthese von Evidenz wird insbesondere auf dem Hintergrund der Konzepte des sog. evidenz-basierten Vorgehens betrachtet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der aufgezeigte Prozess hin zu evidenz-basierten Ernährungsempfehlungen begonnen hat und in den nächsten Jahren erste Erkenntnisse zu erwarten sind, die eine fundierte Einschätzung der Ernährung im Rahmen der Primärprävention erlauben.

Keywords:

Epidemiologie

Primärprävention

Ernährung

Evidenz-basiert

ABSTRACT ENGLISH

Primary prevention has been proven to be a successful approach, especially in the area of infectious diseases. Nowadays the challenge is to develop effective preventive measures for chronic disease prevention. However, despite numerous signs from the scientific literature that life-style factors such as dietary behaviour or physical activity levels contribute substantially to the development of diseases like cardio-vascular disease or cancer, the preventive potential has not been fully exploited so far. One reason for that might be the lack of credibility of the postulated measures.

This thesis deals with the necessary research steps needed for the development of scientifically based dietary recommendations. Three aspects of this process were highlighted:

1. Methodological aspects

The introductory part points out the prerequisites for obtaining valid data, beginning with the assessments instruments and ending with the appropriate study design. As an example, validation studies on dietary assessment and blood pressure measurement that were undertaken for the EPIC-Potsdam study are presented.

2. Results from epidemiological studies

Basic requirement for the development of primary prevention measures are epidemiological data demonstrating an association between dietary behaviour and disease occurrence. To exemplify this, analytical epidemiological study results obtained from studies on the metabolic syndrome are presented and discussed.

3. Conceptual considerations

Finally, aspects of interpretation of single study results as well as of summarizing all data on a certain topic are discussed. Background of the considerations on the synthesis of evidence is the so-called evidence based approach.

In summary, the outlined process leading towards evidence based dietary recommendations has begun, and during the upcoming years first results from this process are to be expected. These will then allow to derive a sound appraisal of the role of nutrition for primary prevention.

Keywords:

Epidemiology

primary prevention

nutrition

evidence based

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	7
2	Fragestellung und Hintergrund	11
2.1	<i>Ernährungsepidemiologie</i>	11
2.2	<i>Das metabolische Syndrom</i>	14
2.3	<i>Die EPIC-Potsdam Studie</i>	17
3	Relevante Originalarbeiten	20
3.1	<i>Methodische Aspekte</i>	20
3.2	<i>Ergebnisse epidemiologischer Studien</i>	28
3.3	<i>Konzepte</i>	38
4	Diskussion	44
4.1	<i>Methodische Aspekte</i>	45
4.2	<i>Epidemiologische Studienergebnisse</i>	48
4.3	<i>Konzepte</i>	51
5	Zusammenfassung und Ausblick	54
6	Abkürzungen	59
7	Terminologie	60
8	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	80
	Lebenslauf	81

1 EINLEITUNG

Primäre Krankheitsprävention ist nicht nur theoretisch möglich, sondern auch in der Praxis erfolgreich. Ein Blick auf das vergangene Jahrhundert macht deutlich, was Maßnahmen zur Gesundheitserhaltung in der Bevölkerung leisten können: verbesserte Hygiene, Impfungen, Unfallverhütung und Zurückdrängung des Tabakkonsums haben wesentlich zu der um 30 Jahre erhöhten Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern beigetragen [Brownson, 1999]. Zu den neuen Herausforderungen in der Primärprävention sind durch die weitgehende Verdrängung infektiöser Krankheitsbilder, den Veränderungen im Lebensstil und der zunehmenden Alterung der Bevölkerung vor allem chronische Krankheitsbilder wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, metabolisches Syndrom und Krebs geworden. Auch hier gilt es, mittels systematischer Ursachenforschung Ansätze zur Prävention zu identifizieren und sie zur Anwendung zu bringen.

Die mittlerweile durch zahlreiche Untersuchungen erhärtete Erkenntnis, dass Faktoren des Lebensstils, zu denen auch die Ernährungsweise gehört, einen quantitativ bedeutsamen Einfluss auf die Entstehung von chronischen Erkrankungen haben, hat weitreichende Implikationen für die Prävention dieser Erkrankungen. Dies gilt sowohl für die bevölkerungsbezogene, als auch für die individuelle Prävention: Faktoren des Lebensstils haben das Potential, der Primärprävention von Erkrankungen zugänglich zu sein. Durch gezielte Veränderung von Risikofaktoren sollte es daher möglich sein, die Inzidenz der Erkrankungen zu senken. Dass dieses auch in praxi erfolgreich ist, konnte in kürzlich publizierten Interventionsstudien eindrucksvoll gezeigt werden; das Erkrankungsrisikos für Typ 2 Diabetes mellitus konnte durch eine Lebensstilmodifikation gesenkt werden [Tuomilehto, 2001] und durch eine Ernährungsumstellung eine Senkung des Blutdrucks bei normotonen und hypertonen Personen erreicht werden [Moore, 2001].

Die Ernährungsweise des Menschen mit seinen qualitativen und quantitativen Aspekten wird daher derzeit als bedeutender Risikofaktor für chronische Erkrankungen in den westlichen Industrieländern, aber auch in den sog. Schwellenländern angesehen. Für nahezu alle epidemiologisch bedeutsamen Krankheitsbilder in diesen Ländern sind Ernährungsfaktoren entweder als bereits etablierte Einflussfaktoren in der Ätiopathogenese identifiziert oder werden als wichtige Risikofaktoren diskutiert. So wurden beispielsweise Schätzungen veröffentlicht, die davon ausgehen, dass bis zu 30% von Krebserkrankungen auf Ernährungsfaktoren zurückzuführen sind [WCRF, 1997].

Große epidemiologische und insbesondere ernährungsepidemiologische Bedeutung kommt dem ‚metabolischen Syndrom‘ zu. Alle seine möglichen Komponenten (Adipositas, Glucosestoffwechselstörung/Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen) werden, so wird vermutet, in ihrer Entstehung auch von Ernährungsfaktoren beeinflusst. Da diese Krankheitsbilder eng miteinander verknüpft sind, also z.B. Adipositas einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes ist, kommt der Identifikation von Determinanten dieser einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms große Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere angesichts der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas weltweit [Mokdad, 2000a; Wang, 2001].

Die empirischen Daten zu Lebensstil-bezogenen Risikofaktoren für chronische Erkrankungen wie der Ernährung werden mittels epidemiologischer Studien, die meist ein observierendes, seltener ein experimentelles Design aufweisen, gewonnen. Epidemiologische Forschung hat zur Aufgabe, die Verteilung von Erkrankungen in menschlichen Populationen und die Determinanten dieser Verteilung zu beschreiben. Die Ernährungsepidemiologie ist eine junge, sich entwickelnde Forschungsrichtung, die zum Teil noch erheblichen methodischen Entwicklungen unterliegt, wodurch Schlussfolgerungen über die untersuchten Assoziationen einem gewissen Wandel unterliegen. Dennoch werden aus den Daten epidemiologischer Studien Empfehlungen zur primären Krankheitsprävention abgeleitet. Andererseits werden, basierend auf labor-experimentellen Daten, Empfehlungen ausgesprochen, ohne dass Studien am Menschen, sei es beobachtend oder experimentell, vorliegen. Hieraus ergeben sich zwei fundamentale Fragen zu den empirischen Grundlagen der Primärprävention; zum einen, welche empirische Evidenz zur Einleitung primärpräventiver Maßnahmen/Empfehlungen vorliegen sollte, und zum anderen, welche Maßstäbe zur Beurteilung der Evidenz angelegt werden sollten.

Ähnlich wie in der klinischen Medizin, wo zunehmend für Diagnostik und Therapie ein evidenzbezogenes Vorgehen gefordert wird, sollte auch für die Entscheidungsfindung in der Primärprävention auf die beste verfügbare Information zurückgegriffen werden. Die systematische Aufarbeitung vorhandener Daten und deren transparente Interpretation an Hand standardisierter Vorgehensweisen kann ein erster Schritt sein, die bislang häufig widersprüchlichen Botschaften an die Öffentlichkeit zu vermeiden und der „Tyrannei der Gesundheitsförderung“ [Becker, 1986] ein Ende zu bereiten.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den einzelnen Forschungsschritten, die für die Herleitung wissenschaftlich fundierter Empfehlungen im Ernährungsbereich notwendig sind. Dazu werden drei Komponenten dieses Prozesses beleuchtet.

Als ersten dieser Schritte wird auf methodische Voraussetzungen eingegangen, die zur Gewinnung valider epidemiologischer Daten notwendig sind. Diese reichen von der Weiterentwicklung von Methoden über die Validierung angewandter Erhebungsinstrumente hin zur Anwendung adäquater Studiendesigns.

Zweiter und wesentlicher Schritt ist die Generierung von Daten zu Zusammenhängen zwischen Ernährungsverhalten und dem Auftreten einer Erkrankung. Beispielhaft werden Ergebnisse analytisch-epidemiologischer Studien zu Komponenten des metabolischen Syndroms präsentiert und diskutiert. An Hand von Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie wurden Einflussfaktoren auf Krankheitsendpunkte wie arterielle Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.

Schließlich gilt es, eine korrekte Interpretation einzelner Studienergebnisse vorzunehmen und zu einer umfassenden Beurteilung aller zu einer Thematik vorliegenden Daten zu kommen. Erst nach Abschluss des letzten Schritts, der Synthese der vorhandenen Evidenz und deren Bewertung, können die praktischen Überlegungen zur Primärprävention einsetzen. Hierzu werden konzeptionelle Überlegungen angestellt, wie aus ernährungsepidemiologischen Studien gewonnene Erkenntnisse Anwendung bei der Ableitung von Empfehlungen finden können.

Diese drei geschilderten Komponenten bilden die Gliederung der Arbeit, die sich damit aus drei thematisch zusammenhängenden und aufeinander aufbauenden Abschnitten zusammensetzt:

1. Methodische Aspekte
2. Ergebnisse epidemiologischer Studien
3. Konzeptionelle Überlegungen

An Hand dieser drei Unterkapitel wird der im Titel der Arbeit genannte Weg von der epidemiologischen Grundlagenforschung zur Formulierung von Empfehlungen in seine wesentlichen Komponenten zerlegt. In allen drei Abschnitten wird auf eigene Publikationen Bezug genommen, die jeweils wichtigsten sind im Original mit aufgeführt.

Die meisten der sich auf diese Unterkapitel beziehenden Publikationen sind in Zusammenhang mit der EPIC-Potsdam Studie entstanden. EPIC, die 'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition' ist als Multi-Center-Studie vom europäischen Forschungsprogramm 'Europa gegen den Krebs' initiiert worden, um Zusammenhänge zwischen Ernährung und dem Auftreten von Krebserkrankungen zu untersuchen [Riboli, 1992; Riboli & Kaaks, 1997]. Am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke wird eine Teilkohorte dieses internationalen Projekts mit 27 500 Studienteilnehmern geführt. Details zu der Studie sind in Kapitel 2 als Hintergrundinformation zusammengefasst. Prospektive Kohortenstudien wie die EPIC-Studie eignen sich grundsätzlich dazu, multiple Endpunkte zu untersuchen, was auch in der EPIC-Potsdam Studie getan wird [Boeing, 1999a]. Daher bestand die Möglichkeit, Einflüsse des Ernährungsverhaltens nicht nur auf Krebs, sondern auch auf andere chronische Krankheitsbilder zu untersuchen.

2 FRAGESTELLUNG UND HINTERGRUND

2.1 Ernährungsepidemiologie

Während der vergangenen Jahrzehnte hat sich auf Grund der zunehmenden und sich erhärtenden Hypothesen, dass das Ernährungsverhalten das Auftreten chronischer Erkrankungen beeinflusst, die Spezialrichtung der Ernährungsepidemiologie entwickelt. Die speziellen Probleme bei der Erhebung der Ernährung als Expositionsfaktor hat die Entwicklung des Fachgebietes notwendig gemacht, um der der Thematik eigenen Probleme gerecht zu werden und entsprechende Lösungsansätze zu entwickeln. Hinsichtlich der grundsätzlichen methodischen Konzepte der epidemiologischen Forschung gibt es jedoch keine Unterschiede zu anderen Fachrichtungen, so dass grundsätzlich die klassischen epidemiologischen Studiendesigns zur Anwendung kommen.

Ernährungsepidemiologischen Fragestellungen wurden bereits vor mehr als 200 Jahren nachgegangen. Hauptsächlicher Gegenstand damaliger Forschung war die Untersuchung von nutritiv bedingten Mangelkrankungen wie dem Scorbut. Im Jahre 1753 konnte bereits mittels eines kontrollierten Versuchs gezeigt werden, dass sich mit dem Verzehr von Zitronen und Orangen die bei Seeleuten häufig auftretende Erkrankung verhindern ließ. Derzeit schließen die bedeutendsten Fragestellungen in der ernährungsepidemiologischen Forschung Themen wie Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas ein. Hierbei handelt es sich vor allem um solche Krankheitsbilder, die eine hohe Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrieländern und damit auch in Deutschland aufweisen. Somit befasst sich die Ernährungsepidemiologie heutzutage weniger mit der Prävention von Mangelkrankungen, sondern mit der Prävention chronischer Erkrankungen [Kroke, 2000; Willett, 2000].

Insbesondere die Untersuchung der Adipositas hinsichtlich ihrer molekularbiologischen und verhaltensbezogenen Risikofaktoren kommt derzeit eine zentrale Bedeutung zu, da die Prävalenz in den meisten industrialisierten Ländern wie auch in Deutschland im Anstieg begriffen ist [Korman, 2002; Bergmann, 1999a]. Übergewicht, definiert als Körpermasse-Index ($BMI = \text{kg/m}^2$) zwischen 25 und 30, und Adipositas, definiert als $BMI \geq 30$, sind als Risikofaktoren mit zahlreichen, epidemiologisch bedeutsamen Krankheitsbildern wie bestimmten Tumoren, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus vom Typ II assoziiert. Weiterhin zeigte sich, dass Übergewicht/Adipositas Teil eines Clusters von Erkrankungen ist, die häufig gemeinsam auftreten. Zu diesem Cluster, das als metabolisches Syndrom

bezeichnet wird, gehören weiterhin Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und eine gestörte Glucosetoleranz/Diabetes mellitus Typ 2. Das gehäufte Auftreten einer oder mehrerer Faktoren in ein und demselben Patienten hat zu Hypothesen über gemeinsame ätiologische Faktoren geführt, die in zahlreichen Studien getestet werden [Liese, 1998].

Um Fragen zu Zusammenhängen zwischen Ernährungsverhalten und dem Erkrankungsrisiko nachgehen zu können, müssen analytisch-epidemiologische Studiendesigns, also Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, oder experimentelle Studien, also klinische Versuche und Feldversuche, angewandt werden. Die hier in dieser Arbeit vorgestellten Daten stammen aus einer prospektiven Kohortenstudie und damit aus einem Studiendesign, das für ernährungsbezogene Fragestellungen von besonderem Vorteil ist [Burr, 1991]. Auf Grund der Erhebung der Exposition vor dem Auftreten der Erkrankung ist eine systematische Verzerrung durch einen Einfluss der Erkrankung auf das berichtete Expositionsverhalten weitgehend ausgeschlossen. Der starke methodische Vorteil von prospektiven Kohortenstudien gegenüber Fall-Kontroll-Studien hat jedoch seinen Preis. Studienteilnehmerzahl und Studiendauer sind erheblich größer. Bis in einer prospektiven Kohortenstudie Risikoanalysen vorgenommen werden können, kann es Jahre dauern. Daher werden Daten aus Kohortenstudien auch zu Querschnittsanalysen genutzt, um bestimmten Hypothesen nachzugehen oder Hypothesen zu generieren. Für Querschnittsanalysen eignen sich besonders solche Expositionsgrößen, die durch Messungen von physiologischen oder biochemischen Parametern erhoben werden. So lässt sich das Problem der Verzerrung durch verfälschte Informationserhebung reduzieren; es bleibt jedoch das Problem, dass auf Grund der zeitgleichen Erhebung von Exposition und Endpunkt deren zeitliche Abfolge nicht geklärt und somit keine Ursache-Wirkungsbeziehung hergestellt werden kann.

Ziel ernährungsepidemiologischer Forschung ist es, Daten zur Ableitung von Ernährungsempfehlungen bereit zu stellen. Die beste Grundlage für Empfehlungen zur Erhaltung der Gesundheit lassen sich aus dem Verständnis der Ernährungsweise von gesunden Personen gewinnen [Byers, 1999a]. So gesehen ist die Ernährungsepidemiologie das zentrale Forschungsgebiet, wenn es um Prävention geht, denn sie führt Studien an der richtigen Spezies und der relevanten Exposition durch. Trotz der wichtigen Einsichten in biologische Prozesse ist die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien auf den Menschen als fraglich anzusehen [Willett, 2000]. Doch auch die Ergebnisse einzelner ernährungsepidemiologischer Studien eignen sich nicht als alleinige Grundlage für Empfehlungen. Vielmehr ist eine Synthese aus vielen Studien, sowohl

epidemiologischen als auch experimentellen, notwendig. Die Ernährungsepidemiologie übernimmt in diesem Kontext eine integrative Funktion, da sie Erkenntnisse aus der bio-medizinischen Forschung einer quantitativen Bewertung hinsichtlich ihrer Effekte auf die Krankheitshäufigkeit beim Menschen zuführt [Kroke, 2000]. Durch die Ermittlung des relativen Erkrankungsrisikos einerseits und Informationen zur Prävalenz von Erkrankung und Risikofaktor andererseits lässt sich das präventive Potential berechnen, das der untersuchte Ernährungsfaktor für eine bestimmte Erkrankung besitzt.

2.2 Das metabolische Syndrom

Die Bezeichnung ‚metabolisches Syndrom‘ hat sich in der Literatur durchgesetzt, um die auffällige Häufung verschiedener metabolischer und hämodynamischer Veränderungen bei einer Person zu beschreiben. Frühere Bezeichnungen waren Syndrom X, das tödliche Quartett oder Insulinresistenzsyndrom [Kaplan, 1989; Haffner, 1992; Ferrannini, 1993]. Die Vielfalt der ursprünglichen Name spiegelt auch die Diversität in den Komponenten wider, die zu dem Syndrom hinzugerechnet werden. Während von den meisten Autoren Parameter des Glucosestoffwechsels (Insulin und/oder Glucose), des Fettstoffwechsels (HDL-Cholesterin und Triglyceride), sowie Blutdruck und Körpermasse-Index dazu gezählt wurden, haben andere Autoren zusätzlich noch Harnsäurespiegel oder LDL-Cholesterin hinzugenommen [Liese, 1998]. Üblicherweise werden heute Veränderungen des Glucosestoffwechsels bis hin zum Diabetes, erhöhter Blutdruck, erhöhte Lipidwerte und Übergewicht als Komponenten des Syndroms verstanden.

Zwei wesentliche Hypothesen werden hinsichtlich der Ätiologie des Syndroms diskutiert. Die eine schreibt der zentralen oder viszeralen Fettakkumulation eine Schlüsselrolle zu, die andere sieht in der Insulinresistenz die eigentliche Ursache. Insulin, Insulinresistenz, zentrale Fettakkumulation und Übergewicht stehen in enger Verbindung; mit zunehmendem Körpergewicht nimmt die Insulinsensitivität des Muskelgewebes ab, wodurch es zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin kommt [DeFronzo, 1991]. Über eine sich entwickelnde Insulinresistenz kommt es zu einer Hyperinsulinämie, die mit allen metabolischen Veränderungen des Syndroms in Verbindung steht. Bluthochdruck wird durch eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie durch eine gesteigerte renale Natrium-Reabsorption hervorgerufen – beides Effekte der Hyperinsulinämie. Diese führt auch zu erhöhten Triglycerid- und erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegeln [Reaven, 1996]. Unabhängig von der Beantwortung der nach wie vor umstrittenen Frage nach der Reihenfolge des Auftretens der assoziierten metabolischen Veränderungen kommen Körperfettmasse und Glucose- und Insulinstoffwechsel eine zentrale Bedeutung zu. [Liese, 1998].

Nicht nur aus Gründen der pathophysiologischen Vorgänge, auch aus Gründen der epidemiologischen Veränderungen, die in den meisten Populationen der industrialisierten Staaten zu beobachten sind, ist das Übergewicht Hauptfokus vieler Untersuchungen. Mittlerweile wird auf Grund der starken und kontinuierlichen Zunahme von Übergewicht und Adipositas von einer Epidemie gesprochen [Mokdad, 2000a; Seidell, 2000]. Auch in Deutschland sind entsprechende Trends zu

verzeichnen [Bergmann, 1999a]. Besonders alarmierend ist dabei die Zunahme des Übergewichts bei Kindern [Strauss, 2001; Kromeyer-Hauschild, 1999], zumal gezeigt werden konnte, dass das Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms von übergewichtigen Erwachsenen, die bereits als Kind übergewichtig waren, besonders hoch ist [Vanhala, 1998].

Übergewicht ist wegen seiner starken Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten eine wichtige Verbindung zwischen dem metabolischen Syndrom und der Ernährung als assoziiertem Risikofaktor. Doch auch darüber hinaus gibt es Verbindungen zwischen Ernährung und dem metabolischen Syndrom. Reaven et al [1996] stellten die Ernährung in das Zentrum einer Kette von sich gegenseitig beeinflussenden und gleichzeitig von der Ernährung beeinflussten Faktoren. So fördert Übergewicht die Insulinresistenz, die wiederum die Hyperinsulinämie, wodurch es zu einer Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems kommt. Für jeden dieser Faktoren in dieser Kette werden direkte Einflüsse der Ernährung als zusätzliche und unabhängige Einflussfaktoren diskutiert. Reaven et al [1996] weisen zur Unterstützung ihrer Hypothese über den Ernährungseinfluss auf Beobachtungen hin, dass die Aufnahme gesättigter Fettsäuren den Insulinspiegel beeinflusst, und dass eine Energierestriktion die Aktivität des sympathischen Nervensystems reduziert.

Die Komplexität des metabolischen Syndroms wird durch den Einfluss genetischer Faktoren noch weiter verstärkt. Sowohl für die Entwicklung des Übergewichts als auch für die Höhe von Insulinspiegel und Insulinsensitivität werden genetischen Determinanten eine große Rolle zugesprochen. Studien an Zwillingspaaren konnten zeigen, dass die Konkordanz für die Komponenten des Syndroms unter monozygoten Zwillingen höher war als unter dizygoten [Carmelli, 1994]. Da jedoch auch diskordante Zwillingspaare zu beobachten waren, ist davon auszugehen, dass neben der genetischen Suszeptibilität auch Verhaltens- und Umweltfaktoren eine Rolle spielen [Liese, 1998].

Die große klinische Bedeutung des metabolischen Syndroms liegt in den assoziierten Folgeerkrankungen. Die beschriebenen Veränderungen sind in vielen Studien als Risikofaktoren für kardio-vaskuläre Erkrankungen identifiziert worden, und die Häufung solcher Faktoren bei einem Patienten erhöht das Erkrankungsrisiko weiter. Kardio-vaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in den industrialisierten Ländern. Ein weiteres, eng assoziiertes Krankheitsbild ist der Typ 2 Diabetes mellitus. Übergewicht ist der stärkste Prädiktor für Typ 2 Diabetes, und Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sind metabolische Charakteristika, die der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus vorangehen [Joffe, 1994]. Diabetes

mellitus wiederum geht mit einem stark erhöhten Risiko für kardio-vaskuläre Erkrankungen einher. Insbesondere bedingt durch die Zunahme von Übergewicht und Adipositas ist es auch zu einer starken Zunahme der Inzidenz von Typ 2 Diabetes mellitus gekommen [Mokdad, 2000b]. Das Auftreten von Typ 2 Diabetes mellitus ist sogar unter (übergewichtigen) Kindern zu beobachten [Kaufman, 2002].

Diese ansteigenden Trends in den beschriebenen Risikofaktoren und assoziierten Folgeerkrankungen verstärken die Notwendigkeit, die dahinter stehenden pathophysiologischen Mechanismen zu verstehen und geeignete Ansätze zur Primär- und Sekundärprävention zu identifizieren.

2.3 Die EPIC-Potsdam Studie

Die EPIC-Studie setzt sich aus insgesamt 22 Studienzentren in den neun teilnehmenden europäischen Ländern zusammen (Abbildung 1) [Riboli, 1992; Riboli & Kaaks, 1997]. Europaweit wurden für diese Studie im Zeitraum von 1992 bis 1998 ca. 500 000 Personen gewonnen, die neben umfangreichen Angaben zur Ernährung und anderen Lebensstilfaktoren auch eine Blutprobe zur Verfügung gestellt haben.



Abbildung 1: Die Zentren der EPIC-Studie in Europa

Deutschland ist mit zwei Studienzentren an diesem Projekt beteiligt: ein Studienzentrum am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und eines am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam. In den Jahren 1994 bis 1998 wurden in Potsdam 27 645 Teilnehmer für die Kohortenstudie gewonnen. Details zur Rekrutierung und zu der bis dato stattfindenden Nachbeobachtung sind umfangreich publiziert worden [Boeing 1999b; Bergmann, 1999b]. Daher sollen hier nur in Kürze wichtige Charakteristika der Studie dargestellt werden.

Die EPIC-Potsdam Studie wurde mit ihren Komponenten Basisuntersuchung und Nachbeobachtung von der Ethikkommission des Landes Brandenburg begutachtet und genehmigt. Zur Basisuntersuchung wurden Frauen im Alter von 35 –64 Jahren und Männer zwischen 40 und 64 Jahren aus dem Raum Potsdam eingeladen. Die Adressen wurden mittels Zufallsziehung aus dem Melderegister gewonnen. Nach Einholung des Einverständnisses in die Untersuchungen und Befragungen einschließlich der Nachbeobachtung wurden die einzelnen Datenerhebungen durchgeführt:

- Die Ernährung mittels eines validierten, selbstauszufüllenden Ernährungshäufigkeitsfragebogen [Bohlscheidt-Thomas, 1997a; Bohlscheidt-Thomas, 1997b; Boeing, 1997]
- Weitere Lebensstilfaktoren, medizinische Anamnese und Medikamentenanamnese mittels eines computer-gestützten Interviews
- Sozio-ökonomische Kennzahlen, Bildungs- und Familienstand sowie berufliche Belastungen mittels eines selbstauszufüllenden, computerlesbaren Fragebogen
- Messungen von Körperhöhe und -gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Hautfaltendicke und Brustbreite und -tiefe
- Blutdruck und Pulsrate
- Blutabnahme von 30 ml. Einfrieren der fraktionierten und portionierten Blutprobe in Flüssigstickstoff zur späteren Analyse
- Quantitative Ultraschalldensitometrie (nur bei Frauen)

Seit Abschluss der Basisrekrutierung wird jeder Studienteilnehmer im Abstand von zwei Jahren erneut kontaktiert, um Informationen zu aufgetretenen Neuerkrankungen und Änderungen im Lebensstil zu erfragen. Insgesamt wird nach dem Auftreten von 27 Krankheitsbildern gefragt. Im Falle eines Neuauftretens einer dieser Erkrankungen wird die Adresse des behandelnden Arztes erfragt, um so die Selbstangaben verifizieren und weitere medizinische Detailinformationen zu der jeweiligen Erkrankung erheben zu können.

Bei der Rekrutierung zur Basisrekrutierung konnte eine durchschnittliche Beteiligungsrate von 22,7% erzielt werden [Boeing, 1999b]. Im Rahmen einer

prospektiven Kohortenstudie ist es nicht von Bedeutung, eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe zu gewinnen, da keine bevölkerungsrepräsentativen Aussagen über die Prävalenz von Erkrankungen oder Risikofaktoren gemacht werden sollen. Vielmehr geht es um die internen Vergleiche zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten hinsichtlich ihres zukünftigen Erkrankungsrisikos. Unter der Voraussetzung, dass die Beteiligungsrate nicht von dem zukünftigen Auftreten der untersuchten Erkrankung abhängt, werden wegen der besseren Compliance oft besondere Bevölkerungsgruppen für eine Kohortenstudie ausgewählt [Criqui, 1979]. Bekannte Beispiele für ein solches Vorgehen im Rahmen von Kohortenstudien sind die amerikanische ‚Nurses Health Study‘ und die ‚Health Professionals Follow-up Study‘.

Um das Erkrankungsrisiko unverzerrt schätzen zu können, ist eine hohe Beteiligungsrate bei der Nachbeobachtung unerlässlich. Während der bisherigen Nachbeobachtungswellen konnte eine Beteiligungsrate von 95-96% erzielt werden [Bergmann, 1999b]. Damit ist bei der Analyse der prospektiven Daten nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse durch eine mangelnde Beteiligung auszugehen.

Obwohl die EPIC-Studie als primäre Exposition die Ernährung untersucht, erlaubt die angelegte Bank für biologische Materialien auch die Untersuchung von Blutparametern, die entweder als unabhängige Risikofaktoren wirken oder intermediär den Effekt von Ernährungsfaktoren vermitteln. Damit hebt sich die EPIC-Studie von anderen Kohortenstudien zum Thema Ernährung ab und ermöglicht auch die Untersuchung komplexer Hypothesen inklusive Gen-Umwelt-Interaktionen.

3 RELEVANTE ORIGINALARBEITEN

3.1 Methodische Aspekte

Grundlage jedes Forschungsvorhabens ist die Sicherstellung der Qualität der durchgeführten Methoden zur Datenerhebung. Es gilt, zufällige und systematische Erhebungsfehler zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten, um so die interne Validität einer Studie zu gewährleisten [Collins, 1991]. Alle Instrumente, die zur Erhebung von Daten eingesetzt werden – dazu zählen Fragebögen ebenso wie Messinstrumente und Laborgeräte – sollten hinsichtlich ihrer Messqualität untersucht werden. Reproduzierbarkeit und Validität sind hierbei zentrale Aspekte. Der Forderung nach validen und präzisen Mess- bzw. Erhebungsinstrumenten kommt eine fundamentale Bedeutung zu, weshalb sie auch mit zu den Empfehlungen zur ‚Guten epidemiologischen Praxis‘ gehören, wie sie von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie verabschiedet wurden [DAE, 2000].

Müssen Erhebungsinstrumente neu entwickelt werden, sind umfangreiche Vorarbeiten und Tests notwendig, bevor ein Instrument als valide angesehen und eingesetzt werden kann. Dies ist insbesondere für Ernährungserhebungsinstrumente ein aufwendiges und kostspieliges Unterfangen, das bis zu drei Jahre in Anspruch nehmen kann. Daher ist es oft von Vorteil, auf bereits vorhandene Erhebungsinstrumente zurückzugreifen. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis über verfügbare Erhebungsinstrumente, die von anderen entwickelt und eingesetzt wurden. Um die Kommunikation zwischen Forschergruppen diesbezüglich zu erleichtern, eignen sich internetbasierte Informationsplattformen, so wie sie für den deutschen Sprachraum für Ernährungserhebungsinstrumente entwickelt wurden [Dahl, 2002].

Doch auch bei bereits in einem anderen Zusammenhang validierten Erhebungsinstrumenten kann es notwendig sein, diese hinsichtlich ihrer Validität in der für die Studie ausgewählten Studienpopulation überprüfen zu müssen. Dies gilt besonders für kulturell sensitive und hinsichtlich kleinster Veränderungen anfälliger Instrumente wie Ernährungserhebungsinstrumente. Sie sollten grundsätzlich für jeden Einsatz in einer Studie erneut hinsichtlich ihrer Leistung untersucht werden [Willett, 1998].

Die Validität einer Erhebungs- oder Messmethode, also die Fähigkeit, das zu messen, was gemessen werden soll, wird üblicherweise an Hand von Vergleichen mit dem sog. ‚goldenen Standard‘ ermittelt. Für Ernährungserhebungsinstrumente, deren Ziel es ist, langfristige Ernährungsgewohnheiten zu erfassen, gibt es eine solche

Referenzmethode jedoch nicht. Ersatzweise wird die relative Validität [Nelson, 1991] durch den Vergleich mit einer als valider angesehenen Methode durchgeführt. Wird ein solcher Vergleich mit einer anderen, auf Selbstangaben der Probanden beruhenden Methode durchgeführt, besteht die Gefahr, dass die Messfehler der beiden Instrumente korreliert sind [Spiegelman, 1997; Willett, 1998] und damit keine zuverlässigen Aussagen zur Validität möglich sind. Vorzuziehen sind daher Referenzmethoden, die keinen subjektiven Einflüssen unterliegen, wie z.B. biologische Marker.

Für die eigene Forschungsarbeit im Rahmen der EPIC-Potsdam Studie wurde eine umfangreiche Validierungsstudie für den dort eingesetzten Ernährungshäufigkeitsfragebogen durchgeführt [Kroke, 1999a]. Neben Vergleichen zu einer auch auf Selbstangaben beruhenden Referenzmethode wurden auch biologische Marker aus Blut und Urin zu Validierungszwecken bestimmt. So wurden z.B. an einer Unterstichprobe die Angaben zur Energieaufnahme verglichen mit Messwerten zum Energieverbrauch, die mittels der doppelt-markierten Wasser-Methode, dem goldenen Standard der Energieumsatzmessungen, ermittelt wurden. Im Vorfeld dieser Studie wurde dazu ein neues Messinstrument für die Bestimmung des doppelt markierten Wassers getestet und für die bevorstehenden Messungen standardisiert [Thielecke, 1997].

Beim Vergleich der berichteten Energieaufnahme mit dem ermittelten Energieverbrauch zeigte sich in der Validierungsstudie, dass es sowohl beim Testinstrument (Häufigkeitsfragebogen) als auch beim Referenzinstrument (24-Stunden-Erinnerungsprotokolle) zu einer Unterschätzung der Energieaufnahme kommt [Kroke, 1999a]. Dieses Phänomen ist ein bekanntes Problem im Rahmen von Ernährungserhebungen, weswegen es zum Standard gehört, eine Energieadjustierung vorzunehmen, bevor weitere Auswertungen mit den Ernährungsdaten vorgenommen werden [Willett, 1986].

Auch der Vergleich der Proteinaufnahme mit der Proteinausscheidung im 24-Stunden-Urin ergab, dass die berichtete Lebensmittelaufnahme unterschätzt wurde. Da ein Häufigkeitsfragebogen im Rahmen analytisch-epidemiologischer Studien eingesetzt wird, um Assoziationen des Ernährungsverhaltens mit dem Auftreten bestimmter Krankheiten zu untersuchen, ist das entscheidende Kriterium der Validität nicht nur die Ermittlung der absoluten Aufnahme an Nährstoffen, sondern auch die relative Nährstoffaufnahme eines Studienteilnehmers im Vergleich zum anderen. Es wird also eine Rangfolge ermittelt, um so Personen mit hoher Aufnahme von solchen mit niedriger Aufnahme unterscheiden zu können. Es konnte mit unserer Validierungsstudie gezeigt werden, dass das in der EPIC-Potsdam Studie eingesetzte

Ernährungserhebungsinstrument nur zu einer geringen Missklassifikationsrate führt, wenn die Rangfolgenordnung von Test- und Referenzinstrument gegenüber gestellt werden.

Hinsichtlich der berichteten Aufnahme von Alkohol wurde eine weitere Studie unter zur Hilfenahme des Urins zur Bestimmung von Biomarkern durchgeführt. Die Ausscheidung von 5-Hydroxytryptophol (5-HTOL) und 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIAA) sind validierte Kontrollmarker in der Therapie alkoholabhängiger Patienten [Bendtsen, 1998; Helander, 1998]. Beide Substanzen sind Abbauprodukte des Serotonins, ihr Ausscheidungsverhältnis zueinander wird durch die Aufnahme von Alkohol beeinflusst. Bei der Anwendung dieser Marker im Rahmen der Potsdamer Validierungsstudie mit Probanden aus der Normalbevölkerung zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen berichteter Alkoholaufnahme und dem Ausscheidungsverhältnis von 5-HTOL zu 5-HIAA. Weiterhin zeigte sich, dass fünf Probanden angaben, keinen Alkohol konsumiert zu haben, die Ausscheidungsmengen an 5-HTOL zu 5-HIAA jedoch auf einen Konsum hinwiesen [Kroke, 2001a].

Trotz der wertvollen und methodisch weniger anfälligen Anwendung von Biomarkern können sie nicht in allen Situationen und zu allen Fragestellungen angewandt werden. Epidemiologische Studien arbeiten oft mit extrem großen Probandenzahlen, häufig mehreren zehntausend Personen. Aus diesem Grund werden bevorzugt Interviews und/oder Fragebögen zur Datenerhebung eingesetzt [Byers, 2001]. Das Arbeiten mit Selbstangaben von Probanden birgt die Gefahr systematischer Verzerrungen mit sich. So ist bei gesellschaftlich brisanten Themen wie Ernährungsverhalten, Trinkgewohnheiten oder Körpergewicht zu erwarten, dass die Befragten sich in ein besseres Licht stellen, als es eigentlich der Wahrheit entspricht. Dennoch ist man häufig auf Selbstangaben angewiesen, da sie die einzig verfügbare Möglichkeit darstellen oder weil aus logistischen Gründen direkte Messmethoden nicht möglich sind.

Doch trotz dieser Problematik lässt sich zeigen, dass Messgrößen wie das Körpergewicht mit ausreichender Zuverlässigkeit von Studienteilnehmern berichtet werden können. In einer kleinen Vergleichsstudie wurden die wiederholte Erfragung von Körpergewicht zu bestimmten Lebensaltern verglichen, wobei sich eine hohe Reproduzierbarkeit dieser Angaben zeigte [Klipstein-Grobusch, 1998].

Da im Rahmen großer epidemiologischer Studien auch eine große Zahl an Mitarbeitern tätig ist, sollten Anstrengungen unternommen werden, die

untersucherbedingte Varianz so gering wie möglich zu halten. Neben einer intensiven und standardisierten Schulung gehören regelmäßige Qualitätskontrollen zu einer Studie dazu, die sowohl quantitative als auch qualitative Aspekte erfasst [Kroke, 1999b]. An Hand der eigenen Qualitätskontrollen im Studienzentrum der EPIC-Potsdam Studie konnte für die Tätigkeit der Interviewerinnen eine weitgehend gleichbleibende Erhebungsqualität festgestellt werden [Kroke, 1999b].

Um in diesem Kontext einer großen und lang andauernden Studie eine möglichst hohe Standardisierung zu gewährleisten, eignen sich insbesondere solche Messmethoden, die geringen Untersuchereinflüssen z.B. durch einen hohen Grad an Automatisierung unterliegen. Aus diesem Grunde wurden für die EPIC-Potsdam Studie automatische Blutdruckmessgeräte ausgewählt. Diese Geräte basieren auf dem oszillometrischen Messprinzip, d.h. sie nehmen die Pulswellenoszillationen auf und errechnen mittels eines Algorithmus den systolischen und diastolischen Blutdruck. Da es 1994 nur wenige Studien gab, die diese Messmethoden angewandt haben, sind Simultanmessungen mit einem Aneroid-Sphygmomanometer und einem oszillometrischen Gerät an 400 Probanden vorgenommen worden. Es zeigte sich, dass es lediglich geringfügige Unterschiede in den Blutdruckwerten bzw. der Prävalenz von Hypertonie gab [Kroke, 1998a].

Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch die Vergleichbarkeit zu anderen Studien. Hierbei spielt nicht nur die eingesetzte Messmethodik eine Rolle, sondern auch die weitere Handhabung der Daten. So ist es beispielsweise von großer Bedeutung, wie viele aufeinander folgende Blutdruckmessungen durchgeführt werden und ob dann alle Messwerte herangezogen werden oder der erste Messwert verworfen wird. In Abhängigkeit von der gewählten Verfahrensweise kommt es zu erheblichen Unterschieden in der Schätzung der Hypertonieprävalenz, wie an Hand entsprechender Simulationen gezeigt werden konnte [Schulze, 2000]. Weiterhin kann es durch Unterschiede in der Blutdruckmessprozedur zu systematischen Veränderungen der Blutdruckwerte kommen, wodurch die Vergleichbarkeit zwischen Studien beeinträchtigt werden kann [Schulze, 2002].

3.1.1 Relevante Publikationen

Kroke A, Fleischhauer W, Mieke S, Klipstein-Grobusch K, Willich S, Boeing H
Blood pressure measurement in epidemiologic studies - a comparative analysis of two methods.

Journal of Hypertension 1998; 16: 739-46

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Möseneder J, Thielecke F, Noack R, Boeing H

Validation of a self-administered food frequency questionnaire administered in the EPIC-Potsdam Study: Comparison of reported energy, protein, and macronutrient intake with doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-hour-recalls.

American Journal of Clinical Nutrition 1999; 70: 439-47

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Terbeck I, Boeing H, Helander A

Comparison of self-reported alcohol intake to the urinary excretion ratio of 5-HTOL/5-HIAA - a biomarker of recent alcohol intake.

British Journal of Nutrition 2001; 85: 621-27

Blood pressure measurement in epidemiological studies: a comparative analysis of two methods. Data from the EPIC-Potsdam Study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

Kroke A, Fleischhauer W, Mieke S, Klipstein-Grobusch K, Willich SN, Boeing H.

German Institute of Human Nutrition, Department of Epidemiology, Potsdam-Rehbrücke, Bergholz-Rehbrücke.

OBJECTIVE: To investigate the impact of a device replacement in blood pressure measurement in epidemiological studies on comparison and interpretation of epidemiological data by replacing traditional aneroid manometry with automated oscillometric devices. **DESIGN:** Within the context of a continuing epidemiological study (EPIC-Potsdam Study), blood pressure measurements were performed simultaneously with an aneroid sphygmomanometer and an automated oscillometric device for each subject. We randomly selected 400 men and women from the main study population and one observer performed three consecutive blood pressure measurements for each subject according to a standardized procedure. In total, 10 oscillometric devices of the same type were used. Demographic and anthropometric data for each subject were obtained by trained interviewers. **RESULTS:** The mean difference between the aneroid and the oscillometric measurements of systolic blood pressure was 0.2 ± 5.6 mmHg (aneroid value greater, NS), whereas the mean difference in diastolic blood pressure, 0.5 ± 3.5 mmHg (aneroid value smaller), attained statistical significance ($P = 0.0001$). Estimates of prevalence for hypertension differed by 0.4% for women, and by 2.9% for men. Associations with the differences between methods were observed with age, blood pressure, lean body mass, upper arm circumference and specific devices without indicating a strong and consistent pattern. **CONCLUSIONS:** The use of automated oscillometric devices in epidemiological studies introduces a bias of very small magnitude compared with use of the aneroid method. The effect of the change to this automated measurement procedure on prevalence estimates is small but might affect comparability of data. Minor differences in measurement performance between devices of one type might affect population parameters.

Journal of Hypertension 1998; 16: 739-46

Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods.

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Moseneder J, Thielecke F, Noack R, Boeing H.

Departments of Epidemiology, Intervention Studies, and Nutritional Biochemistry and Physiology, German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbruecke, Germany. Kroke@www.dife.de

BACKGROUND: The validation of dietary assessment instruments is critical in the evaluation of diet as a chronic disease risk factor. **OBJECTIVE:** The objective was to assess the validity of a self-administered food-frequency questionnaire by comparison with dietary recall, urinary nitrogen excretion, and total energy expenditure data. **DESIGN:** Over a 1-y period, data from twelve 24-h dietary recalls, a food-frequency questionnaire, and four 24-h urine samples were obtained from 134 study participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study in Potsdam, Germany. In a substudy of 28 participants, total energy expenditure from doubly labeled water measurements was assessed. **RESULTS:** Energy-adjusted, deattenuated correlation coefficients between the questionnaire and the recalls ranged from 0.54 for dietary fiber to 0.86 for alcohol. Cross-classification of quintiles of nutrient intakes from the questionnaire and recalls indicated severe misclassification to be <4%. Reported protein intake correlated with estimated protein excretion ($r = 0.46$). Energy intake and total energy expenditure were also significantly correlated ($r = 0.48$); however, all but one subject underreported their energy intake. The magnitude of underreporting varied considerably, by 22% on average, and increased slightly with increasing energy intake. A similar pattern of underreporting was observed when energy intakes from the 24-h dietary recalls were compared with total energy expenditure. **CONCLUSIONS:** These data indicate an acceptable relative validity of the food-frequency questionnaire in this study population. Compared with measurements of total energy expenditure and protein excretion, however, only moderate agreement with both the food-frequency questionnaire and the 24-h dietary recalls was observed.

American Journal of Clinical Nutrition 1999; 70: 439-47

Comparison of self-reported alcohol intake with the urinary excretion of 5-hydroxytryptophol:5-hydroxyindole-3-acetic acid, a biomarker of recent alcohol intake.

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Terbeck I, Boeing H, Helander A.

Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition, Bergholz-Rehbruecke, Germany. kroke@www.dife.de

Under-reporting of alcohol intake has been frequently reported. However, due to the lack of an objective reference method, e.g. a biomarker, information about the extent of under-reporting of alcohol intake obtained with dietary assessment instruments is not available. The objective of this study was to compare reported alcohol intake data derived from a 24 h recall with a biomarker of recent alcohol intake, the urinary excretion of 5-hydroxytryptophol (5-HTOL):5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA). Embedded into the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study, Germany, a validation study that collected 24 h recall data and 24 h urine samples was conducted. Cohort study participants (n 107) volunteered to participate in this validation study. Among them were five subjects who reported no consumption of alcoholic beverages but had a 5-HTOL:5-HIAA ratio that indicated recent alcohol intake when the clinical cut-off point was taken as a judging criterion. After exclusion of these under-reporters, the Pearson's correlation coefficient between reported alcohol intake and the 5-HTOL:5-HIAA ratio was 0.92 ($P < 0.0001$). Except for low alcohol intake of < 0.1 g/kg body mass, a significant increase in 5-HTOL:5-HIAA excretion was observed with increasing amounts of alcohol intake. In conclusion, the 5-HTOL:5-HIAA excretion ratio appears to be a valuable quantitative biomarker of recent alcohol consumption. Denial of alcohol intake can be detected, but for the quantification of under-reporting of alcohol intake 24 h reference data are not yet available. With these data at hand, however, 5-HTOL:5-HIAA could become a biomarker for validation purposes in nutritional epidemiology.

British Journal of Nutrition 2001; 85: 621-27

3.2 Ergebnisse epidemiologischer Studien

Eine zentrale Komponente des metabolischen Syndroms ist die Adipositas. Wie bereits erwähnt, sind die anderen Komponenten des metabolischen Syndroms mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert. Die Beschreibung des Übergewichts allein über die Bestimmung der Körpermasse bzw. den Körpermasseindex (= BMI = kg/m^2) scheint jedoch nicht ausreichend zu sein, da es hierbei häufig zu inkonsistenten Studienergebnissen kam [Björntorp, 1993; Young, 1995]. Ursache hierfür könnte sein, dass der Körpermasseindex die anthropometrischen Charakteristika, die mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos einhergehen, nur unzureichend abbildet. In eigenen Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, welche anthropometrischen Charakteristika neben dem Übergewicht mit der Hypertonie bzw. dem Blutdruck in Zusammenhang stehen [Kroke, 1998b]. Im Rahmen einer Querschnittsanalyse von Daten von 10 300 Teilnehmern der EPIC-Potsdam Studie wurde untersucht, ob auch die Verteilung des Körperfetts sowie der Körperbau von Bedeutung sind. Es zeigte sich, dass nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren sowohl die Körperfettverteilung (bestimmt an Hand des Hüft-Taillenumfangs) und der Körperbau (bestimmt an Hand des sog. Metrik Index) mit der Prävalenz von Hypertonie assoziiert waren.

Eine weitere Studie ging der Frage nach, ob Assoziationen zwischen Glykämie und Hypertonie unabhängig vom Körpergewicht sind [Kroke, 1999c]. Da eine gestörte Glucosetoleranz häufig bei Patienten mit Hypertonie beobachtet wird, hypertone Patienten auch häufig übergewichtig sind und Übergewicht mit einer gestörten Glucosetoleranz einhergeht, könnte die gestörte Glucosetoleranz lediglich eine Begleiterscheinung des Übergewichts sein. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde in Blutproben von 1846 nicht-diabetischen Studienteilnehmern der EPIC-Potsdam Studie glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) als Marker für den langfristigen Glucosestatus [Koenig, 1980; Goldstein, 1982] bestimmt. In logistischen Regressionsanalysen zeigte sich, dass die positive Assoziation zwischen HbA_{1c} und Hypertoniestatus in der univariaten Analyse durch die weitere Adjustierung für Körpermasse (in kg/m^2) vollständig verschwand. Die Ergebnisse unserer Analyse konnten damit vorherige Befunde [Salomaa, 1991; Kristiansson, 1995] nicht bestätigen, sondern zeigte, dass möglicherweise keine unabhängige Beziehung zwischen Glucosestoffwechsel und Hypertonie besteht.

Eine Veränderung im Glucosestoffwechsel im Sinne einer Hyperglykämie führt bereits bei Glucosespiegeln, die unterhalb des diagnostischen Grenzwertes für Diabetes mellitus liegen, zu gesundheitlichen Schäden. So konnte beispielsweise gezeigt

werden, dass zwischen HbA_{1c}-Spiegel und kardio-vaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität ein kontinuierlicher positiver Zusammenhang auch unter nicht-diabetischen Personen besteht [Khaw, 2001; de Vegt, 1999]. Ursache dafür könnten in der Glykierung von Proteinen liegen [Boeing, 2000a]. Grosses Interesse besteht daher an der Identifizierung von Faktoren, die zu einem erhöhten Glucosespiegel beitragen. Im Rahmen der EPIC-Studie wurde dieser Frage hinsichtlich des Einflusses von Ernährungsfaktoren in mehreren Studienzentren nachgegangen. Querschnittsanalysen aus der EPIC-Norfolk Studie konnten zeigen, dass die Aufnahme von Fetten bzw. das Fettsäuremuster sowie die Aufnahme von Gemüse und Obst unabhängige Prädiktoren des HbA_{1c}-Spiegels sind [Harding, 2001; Sargeant, 2001]. In einer eigenen Analyse wurde untersucht, welchen Einfluss die Aufnahme bestimmter Makro- und Mikronutrienten auf den HbA_{1c}-Spiegel hat. Analysiert wurden hierzu Daten von 1173 Männern und Frauen ohne bekannten Diabetes mellitus. Das Risiko, einen hohen HbA_{1c}-Spiegel zu haben, stieg mit ansteigender Energie- und gesättigten Fettsäureaufnahme. Eine inverse Beziehung zum HbA_{1c}-Spiegel zeigte sich für die Aufnahme von Alkohol, Vitamin C und Vitamin E, während für Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Ballaststoff- und Karotinaufnahme kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde [Boeing, 2000a]. Alle diese Befunde weisen darauf hin, dass der HbA_{1c}-Spiegel durch Ernährungsfaktoren beeinflusst wird.

Auf Grund der zentralen Bedeutung, die dem Übergewicht sowohl im Rahmen des metabolischen Syndroms als auch im Zusammenhang mit anderen chronischen Erkrankungen zukommt, wird der Untersuchung von Determinanten des Übergewichts große Aufmerksamkeit gewidmet. Grundsätzlich entstehen Gewichtsveränderungen und damit auch eine Gewichtszunahme durch eine Imbalanz von Energieaufnahme und Energieverbrauch. Seitens der Energieaufnahme kommt der Ernährungsweise, d.h. der Auswahl von Lebensmitteln sowie deren Energiegehalt eine entscheidende Bedeutung zu. Trotz dieser konzeptionellen Klarheit war es bisher schwierig, in beobachtenden Studien am Menschen klare Zusammenhänge zwischen Ernährungsverhalten und Übergewicht aufzuzeigen [Schulz, 2002]. Weder Analysen hinsichtlich der Aufnahme von Makronutrienten noch solche über den Einfluß von Lebensmitteln ergaben ein eindeutiges Bild. An Hand der Ernährungsdaten der EPIC-Potsdam Studie wurde untersucht, die Aufnahme welcher Lebensmittel bzw. Lebensmittelgruppen prädiktiv für eine Gewichtszunahme und für eine Gewichtsabnahme sind. Mittels eines polytomen logistischen Regressionsmodells (mit der Gruppe der Gewichtsstabilen als Referenzkategorie) zeigte sich, dass bei Frauen eine Gewichtszunahme von 2 kg/Jahr oder mehr von einer hohen Aufnahme an energie- und fettreichen Lebensmitteln wie

Fette, Saucen und Fleisch vorausgesagt wurde. Bei Männern waren energie- und zuckerreiche Lebensmittel wie Süßigkeiten Prädiktoren einer Gewichtszunahme von zwei Kilogramm pro Jahr oder mehr [Schulz, 2002].

Die Schwierigkeiten bei der Untersuchung von Ernährungsfaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Gewichtsentwicklung beruhen darauf, dass die Änderung des Gewichts häufig zu einer Veränderung des Ernährungsverhaltens führt. Beide Prozesse bedingen sich gegenseitig, so dass sich Ursache und Wirkung vermischen [Kroke, 2002a]. Das Auf und Ab in der Gewichtsentwicklung beim Erwachsenen ist den meisten mit Gewichtsproblemen Kämpfenden auch als ‚Jojo-Effekt‘ bekannt. Dass sich Gewichtszunahme und Abnahme gegenseitig bedingen, konnte in einer Analyse von EPIC-Potsdam Daten gezeigt werden. Informationen zur Gewichtsentwicklung während der vergangenen zwei Jahre vor Befragung von ca. 18 000 nicht-rauchenden Studienteilnehmern wurden genutzt, um sie mittels eines polytomen logistischen Regressionsmodells als Prädiktoren für zukünftige Gewichtsveränderungen zu untersuchen. Hierbei zeigte sich, dass das sog. ‚weight cycling‘, also die wiederholte Zu- und Abnahme von Gewicht, bei Männern der stärkste Prädiktor für eine weitere Gewichtszunahme war, während dies bei Frauen eine vorangegangene Gewichtsabnahme war. Diese Befunde waren unabhängig vom absoluten Körpergewicht, das in der Basisuntersuchung gemessen wurde [Kroke, 2002a].

Trotz des starken Zusammenhangs, der zwischen Übergewicht/Adipositas und Typ 2 Diabetes mellitus zu beobachten ist, bleibt unklar, warum nicht alle Personen mit erhöhtem Körpergewicht daran erkranken. Möglicherweise spielen zusätzliche Determinanten eine Rolle. Neben genetischer Prädisposition könnten subklinische entzündliche Reaktionen [Pickup, 1997; Pickup, 1998; Spranger, 2002] oder metabolische Aktivitäten der Adipozyten eine Rolle spielen [Smith, 2002]. Zahlreiche Hypothesen sind in den letzten Jahren entstanden, deren Untersuchung, wie im Falle des Leptins, die Bedeutung der Adipozyten im Kontext des Übergewichts, aber auch mit den anderen assoziierten metabolischen Erkrankungen gezeigt hat [Attele, 2002; Rahmouni, 2002]. Ein anderes, von Adipozyten stammendes Peptid ist Adiponectin, das in den vergangenen Jahren entdeckt und beschrieben wurde [Scherer, 1995; Nakano, 1996; Hu, 1996]. Adiponectin wird ausschließlich von weißen Fettzellen produziert. Es konnte gezeigt werden, dass es die Insulinwirkung beeinflusst, indem es die postabsorptive, durch Insulin verursachte Unterdrückung der hepatischen Glucoseausschüttung verbessert [Yamauchi, 2001; Berg, 2001]. Daher war es naheliegend zu untersuchen, ob die Höhe des Serumspiegels von Adiponectin mit dem Risiko an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken, assoziiert ist. Im Rahmen einer

eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden die Adiponectin-Serumspiegel von 187 Personen mit inzidentem Typ 2 Diabetes mellitus mit je zwei nach Alter und Geschlecht gepaarten Kontrollpersonen verglichen. Sowohl in dem logistischen Regressionsmodell, das für Körpermasseindex (BMI, kg/m^2) kontrolliert war, als auch in den für weitere mögliche Störvariablen (sportliche Aktivität, Bildungsstand, Rauchstatus) kontrollierten Modellen konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Adiponectinspiegel das Risiko, an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken, abnahm. Dieser Befund blieb auch bestehen, wenn für die Höhe des HbA_{1c} -Spiegels zur Basisuntersuchung kontrolliert wurde [Spranger, in press]. Mit diesem Ergebnis kann die Hypothese auch anderer Forschergruppen gestützt werden, die dem Adiponectin eine bedeutende Rolle in Verbindung von Übergewicht bzw. Adipositas und der Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus beimessen [Lindsay, 2002].

3.2.1 Ergebnisse epidemiologischer Studien

Kroke A, Bergmann M, Klipstein-Grobusch K, Boeing H

Obesity, body fat distribution, and body build: their relation to blood pressure and prevalence of hypertension.

International Journal of Obesity 1998; 22: 1062-70

Kroke A, Liese AD, Keil U, Boeing H.

Arterial hypertension and glycemia in non-diabetic subjects: Is there an association independent of obesity?

Diabetes Metabolism Research Reviews 1999; 15: 99-105

Boeing H, Weisgerber UM, Jeckel A, Rose HJ, Kroke A

Association between glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and diet and other life-style factors in a non-diabetic population: cross-sectional evaluation of the Potsdam EPIC cohort.

American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71: 1115-22

Kroke A, Liese AD, Schulz M, Bergmann MM, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Boeing H.

Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent two year weight change in a middle-aged cohort.

International Journal of Obesity and Related Disorders 2002; 26: 403-9

Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann M, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AFH

Adiponectin independently protects against type 2 diabetes mellitus.

Lancet 2003; 361: 226-28

Obesity, body fat distribution and body build: their relation to blood pressure and prevalence of hypertension.

Kroke A, Bergmann M, Klipstein-Grobusch K, Boeing H.

German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbruecke, Germany.

OBJECTIVE: To determine the relation of skeletal body build and obesity to blood pressure and the prevalence of hypertension. **DESIGN:** Cross-sectional data obtained from the baseline recruitment of the EPIC-Potsdam Study, which is part of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **SUBJECTS:** A total of 10,303 subjects (4387 men, aged 40-65 y and 5916 women, aged 35-65 y) were recruited between January 1995 and July 1996. **MEASUREMENTS:** Anthropometric measures included body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR) and metrik index (MIX) as a measure of body build that is derived from the relation of chest depth and breadth to body height. Systolic and diastolic blood pressure was obtained using automatic oscillometric devices. Hypertension was defined as blood pressure $>$ or $=$ 160/95 mmHg or current use of antihypertensive medication. Information on lifestyle factors were obtained by personal interview. **STATISTICAL ANALYSIS:** Logistic regression was used to define the association of categories of BMI, WHR, and MIX and the prevalence of hypertension. Odds ratios (ORs) of being hypertensive were estimated comparing the highest to the lowest quintile, adjusting for age, smoking status, alcohol intake level, educational attainment, physical activity categories, and each of the anthropometric variables. **RESULTS:** The simultaneously adjusted OR of being hypertensive, comparing the highest vs the lowest category, was for BMI 2.3 (95% confidence interval (CI) = 1.6-3.2) in men and 1.8 (95% CI = 1.4-2.5) in women, for WHR 1.8 (95% CI = 1.4-2.4) in men and 1.5 (95% CI = 1.2-2.0) in women, and for MIX (largest chest size vs lowest chest size relative to body height) 2.0 (95% CI = 1.4-2.8) in men and 2.2 (95% CI = 1.6-3.1) in women. **CONCLUSION:** In addition to measures of overall obesity (BMI) as well as central obesity (WHR), skeletal body build (MIX) was independently associated with the prevalence of hypertension. The biological mechanism relating MIX to hypertension, however, is still unclear and needs further exploration.

International Journal of Obesity 1998; 22: 1062-70

Arterial hypertension and glycemia in non-diabetic subjects: is there an association independent of obesity?

Kroke A, Liese AD, Keil U, Boeing H.

German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbrücke, Germany.

BACKGROUND: A possible association of glycemia with arterial hypertension has been suggested by the frequent co-occurrence of impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The objective was to examine the relationship of glycated hemoglobin (HbA1c) concentration with arterial hypertension status in non-diabetic subjects. **METHODS:** A cross-sectional analysis of baseline data from the EPIC-Potsdam Cohort Study, Germany, was performed. The study population comprised 1846 non-diabetic subjects, 772 men and 1074 women, age 35-65. Blood pressure was measured three times consecutively. Level of HbA1c was determined by an assay based on monoclonal antibodies. Body height, weight and circumferences were obtained. Arterial hypertension status was either determined through blood pressure measurement (blood pressure $>$ or $=$ 160/95 mmHg) or based on antihypertensive drug use. HbA1c was divided into sex-specific quintiles and logistic regression was used to estimate the odds of being hypertensive and the corresponding confidence intervals. **RESULTS:** The highest compared to the lowest quintiles of HbA1c were in univariate analysis associated with being hypertensive. Adjustment for age and body mass index completely removed any significant association with arterial hypertension status. The odds ratio in men was 1.1 (95% CI 0.7-1.8), and in women it was 0.9 (95% CI 0.5-1.4). Repeating the analysis with systolic and diastolic blood pressure among untreated hypertensives yielded similar results. **CONCLUSION:** Unlike previous studies, our data do not support an association of HbA1c with arterial hypertension that is statistically independent of age and body mass index. Whether these established arterial hypertension risk factors are truly confounders of the HbA1c-arterial hypertension association or rather potentially antecedent factors requires further study.

Diabetes Metabolism Research Reviews 1999; 15: 99-105

Association between glycated hemoglobin and diet and other lifestyle factors in a nondiabetic population: cross-sectional evaluation of data from the Potsdam cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study.

Boeing H, Weisgerber UM, Jeckel A, Rose HJ, Kroke A.

German Institute of Human Nutrition, the Department of Epidemiology, Potsdam-Rehbrücke, Germany.

BACKGROUND: Glycation reactions of proteins and other compounds, depending on blood glucose concentrations, have a detrimental effect on health. **OBJECTIVE:** The association of diet and other lifestyle factors with glycated hemoglobin (Hb A(1c)) values was examined in a nondiabetic population. **DESIGN:** This was a cross-sectional study of 1773 middle-aged men and women. Mean Hb A(1c) values were calculated for categories of diet and lifestyle factors, and odds ratios (ORs) for the highest versus lowest tertiles of Hb A(1c) were determined and compared. **RESULTS:** The OR of being in the highest Hb A(1c) tertile compared with the lowest increased with greater age [age 40-44 y compared with >60 y: men (OR: 2.86; 95% CI: 1.60, 5.20) and women: (6.11; 3.15, 12.30)] and greater obesity [body mass index (in kg/m²) >25 and waist-hip ratio >1.0 in men and >0.8 in women): men (2.80; 1.48, 5.45) and women (1.73; 1.15, 2.61)]. High energy and energy-adjusted saturated fat intakes were associated with increased risk of being in the highest tertile of Hb A(1c) [highest compared with lowest quintile: (1.53; 1.04, 2.26; P for trend = 0.013) and (1.98; 1.33, 2.95; P for trend = 0.003), respectively]. No significant associations were observed for intakes of carbohydrates, protein, dietary fiber, or beta-carotene; however, some of the associations were nearly significant. Alcohol, vitamin C, and vitamin E intakes were inversely related to risk [highest compared with lowest quintile: (0.56; 0.38, 0.83; P for trend = 0.001), (0.50; 0.33, 0.74; P for trend = 0.003), and (0.65; 0.43, 0.96; P for trend = 0.036), respectively]. **CONCLUSION:** Hb A(1c) values might be modifiable by diet and other lifestyle factors.

American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71: 1115-22

Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent two year weight change in a middle-aged cohort.

Kroke A, Liese AD, Schulz M, Bergmann MM, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Boeing H.

German Institute of Human Nutrition, Department of Epidemiology, Potsdam-Rehbruecke, Germany

OBJECTIVE: To evaluate the influence of recent weight changes (weight gain, loss and cycling) on subsequent weight changes. **DESIGN:** Prospective cohort study with 2 y of follow-up. Data analysis with a polytomous logistic regression model. **SUBJECTS:** A total of 18 001 non-smoking subjects, 6689 men and 11 312 women, from the general population. **MEASUREMENTS:** Body height and weight measurements and interview data on lifestyle habits and medical history at baseline. For follow-up, self-administered questionnaires for assessment of body weight and incident diseases. **RESULTS:** Recent changes in body weight, that is weight gain, weight loss and weight cycling, were significant predictors of subsequent weight changes in both men and women after controlling for age, baseline BMI and several lifestyle and behavioural characteristics as potential confounding factors. Weight cycling before baseline was the strongest predictor of subsequent large weight gain (> or =2 kg) with an odds ratio (OR) of 4.84 (95% confidence interval (CI) 3.34-7.02) in men. In women, prior weight loss was the strongest predictor of subsequent large weight gain (OR 4.77; 95% CI 3.63-6.03), followed by weight cycling (OR 3.02; 95% CI 2.15-4.25). **CONCLUSION:** These data indicate the need for thorough weight history assessment to identify those who are most likely to gain weight. Effective weight control before the development of obesity or after intentional weight loss due to obesity should be a primary goal in the management of obesity.

International Journal of Obesity and Related Disorders 2002; 26: 403-9

Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus.

Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF.

Department of Nutrition, Endocrinology, and Metabolism, Benjamin Franklin Medical Centre, Free University Berlin, Germany. spranger@mail.dife.de

Adiponectin is an adipocyte-derived peptide, which has anti-inflammatory and insulin-sensitising properties. We designed a nested case-control study to assess whether baseline adiponectin concentrations in plasma are independently associated with risk of type 2 diabetes. We found that adiponectin concentrations in plasma were lower among individuals who later developed type 2 diabetes than among controls (mean 5.34 microg/mL [SD 3.49] vs 6.87 microg/mL [4.58], $p < 0.0001$). High concentrations of adiponectin were associated with a substantially reduced relative risk of type 2 diabetes after adjustment for age, sex, waist-to-hip ratio, body-mass index, smoking, exercise, alcohol consumption, education, and glycosylated haemoglobin A(1c) (odds ratio 4th vs 1st quartile 0.3 [95% CI 0.2-0.7], $p = 0.0051$). We conclude that adiponectin is independently associated with a reduced risk of type 2 diabetes in apparently healthy individuals.

Lancet 2002; 361:226-28

3.3 Konzepte

Ernährungsepidemiologie beschäftigt sich mit der Untersuchung von Expositionsfaktoren, die zum großen Teil der bewussten Kontrolle der Individuen unterliegen. Somit erscheinen sie als geeigneter Angriffspunkt zur Reduzierung des Krankheitsrisikos. Konzeptionelle Überlegungen und weitere Forschungsanstrengungen sind jedoch notwendig, um zu effektiven Ernährungsempfehlungen zu kommen und das Präventionspotential ausschöpfen zu können [Kroke, 2000].

Die meisten der derzeit existierenden Ernährungsempfehlungen beruhen auf Expertenmeinungen. Expertenmeinungen neigen dazu, auf unsystematischen Evaluationen zu beruhen und weisen einen oft nicht transparenten Entscheidungsprozess auf [Rosenberg, 1996]. Aus diesem Grund wird Expertenmeinungen in neueren Ansätzen zur systematischen Entscheidungsfindung im medizinischen Bereich nur die niedrigste Stufe der Evidenzfindung zugesprochen [z.B. Sackett, 2000, SIGN, 2001]. Dieser neue Ansatz war hauptsächlich aus der Notwendigkeit entstanden, unzählige Studienergebnisse zu einem Thema zusammenzufassen und deren unterschiedlichen Resultate, Studiendesigns und Qualität dabei zu berücksichtigen. Zur Standardisierung des Evaluationsprozesses wurden die den einzelnen Studiendesigns eigenen Schwächen und Anfälligkeiten für Störfaktoren in eine Hierarchie gebracht, so dass daraus abzuleitende Therapieempfehlungen an Hand der Qualität der ihnen zu Grunde liegenden Studien bewertet werden können. Ziel dieses auch als ‚evidenz-basiert‘ bezeichneten Vorgehens war es, klinische Entscheidungen oder Leitlinien auf Basis der besten verfügbaren Evidenz zu finden [Sackett, 1996].

Weil der placebo-kontrollierte klinische Versuch als goldener Standard für die Evaluierung von Medikamenten oder anderen Behandlungsmaßnahmen gilt, wurde Ergebnissen aus solchen Studien ein hohes Gewicht eingeräumt. Observierenden Studiendesigns, wie sie überwiegend in der Ernährungsepidemiologie zu finden sind, wird in gängigen Hierarchien lediglich die zweite oder dritte Evidenzstufe zugewiesen [z.B. Eccles, 1998; SIGN, 2001; CTF, 2001]. Da in der Ernährungsforschung nur in sehr seltenen Fällen Daten aus experimentellen Studien am Menschen vorliegen, wird die Evidenzlage im Ernährungsbereich im Vergleich zu den klinischen Fragestellungen als unzureichend eingestuft. Darin könnte die mangelnde Glaubwürdigkeit von Ernährungsempfehlungen unter Gesundheitsexperten begründet sein [Kroke, 2002b].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Ernährungsempfehlungen zwar eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von Präventionsstrategien darstellen [Black, 1996], die Art ihrer bisherigen Ableitung jedoch zu einer geringen Glaubwürdigkeit geführt hat. Um deren Glaubwürdigkeit zu erhöhen und damit auch die Effektivität abgeleiteter Maßnahmen, wäre ein systematischer und transparenter Ansatz notwendig [Truman, 2000]. Grundsätzlich sollte daher auch im Bereich der verhaltensbezogenen Primärprävention eine solide empirische Datenbasis die Grundlage von Entscheidungen sein, indem die beste zur Verfügung stehende Evidenz herangezogen wird. Hier aber liegt die noch zu lösende Schwierigkeit: zu definieren, was diese beste Evidenz ausmacht, und zu entscheiden, wann ausreichende Evidenz vorliegt, die ein Handeln erlaubt [Brownson, 1999]. Aspekte wie das Zusammentragen aller Daten (unter Berücksichtigung der Publikationsverzerrung), die Evaluierung von Studien unter Berücksichtigung der internen Validität, das Zusammenfassen von Ergebnissen (z.B. durch Meta-Analysen oder gepoolte Analysen) und die Bewertungsstrategien müssen geklärt werden. Die Ansprüche an einen solchen Prozess im Bereich der Primärprävention differieren jedoch z.T. erheblich von denen im klinischen Bereich [Briss, 2000], so dass eine simple Adaptation der Vorgehensweise nicht möglich ist. Daher gilt es zuerst, einige Grundfragen zu klären. Dazu gehört die Frage nach der Rolle von klinischen Studien (RCT's) und observierenden Studien in diesem Kontext [Kroke, 2002b].

Die Betrachtung der Entwicklung von Hierarchien zu Studiendesigns macht deutlich, dass die klinisch-therapeutische Fragestellung die Maßgabe für die Bewertung war. Entscheidendes Kriterium war die interne Validität, insbesondere die Störanfälligkeit durch Confounder. Hingegen wurden Probleme der externen Qualität als weniger bedeutsam eingestuft. Doch bereitet gerade die externe Validität klinischer Studien große Probleme bei der Übertragung der Ergebnisse, denn häufig werden Hochrisikopopulationen ausgewählt. Andererseits sind Studien zum Einfluss der Ernährung auf die Entstehung chronischer Erkrankungen an einer ‚Normal‘-Population konzeptionell sehr schwierig und in manchen Fällen, wie Krebserkrankungen, nicht durchführbar. Ethische Probleme kommen ebenso hinzu wie praktische, z.B. die bei auf Ernährungsgewohnheiten basierenden Interventionen nicht mögliche Verblindung von Untersuchern und Studienteilnehmern. Ein experimentelles Studiendesign stellt also nicht für alle wissenschaftlichen Fragestellungen das optimale Design dar [Black, 1996; Kroke, unveröffentlicht]. Konsequenz dieser Überlegungen ist, dass die Evaluierung von Prävention durch Lebensstiländerungen (wie die Veränderung der Ernährungsgewohnheiten) ein gesondertes Schema erfordert. Die Entwicklung eines solchen Schemas, das ein systematisches und transparentes Ableiten von Ernährungsempfehlungen zum Ziel

hat, ist eine vorrangige Aufgabe, die von denen voran getrieben werden sollte, die sich professionell mit Präventionsstrategien auseinandersetzen [Boeing, 2000b].

Eine weitere wichtige Frage, die es im Rahmen eines systematischen Evaluationsprozesses zu beantworten gilt, bezieht sich auf die qualitative und vor allem auch quantitative Zusammenfassung von Studienergebnissen. Grundsätzlich reichen die Möglichkeiten hierbei von narrativen Reviews zu gepoolten Analysen von multi-zentrischen Studien [Blettner, 1999]. Während Reviews lediglich eine qualitative Einschätzung abgeben, eignen sich Meta-Analysen und gepoolte Analysen zur quantitativen Effektabschätzung. Die statistische Zusammenfassung von Studienergebnissen verschiedener Studien ist mit erheblichen Problemen behaftet, da Studiendesign, eingesetzte Erhebungsmethoden und Datenanalyse zu verschieden sein können. Das prospektive Planen einer gepoolten Analyse, wie es beispielsweise auch in der EPIC-Studie vorgesehen ist, hat diesbezüglich deutliche Vorteile [Blettner, 1999]. Durch die gemeinsame Planung vorab, können methodische Differenzen zwischen Studien minimiert werden. Probleme kommen jedoch da auf, wo die multi-zentrische Studie international angelegt ist und kultur-sensitive Expositionen, wie z.B. die Ernährung, erhoben werden. Auf Grund der unterschiedlichen Sprachen und der unterschiedlichen Verzehrsgewohnheiten können keine identischen Erhebungsinstrumente eingesetzt werden. Daher besteht auch bei der EPIC-Studie das Problem bei der Zusammenführung der Ernährungsdaten. Um dieses Problem zu lösen und zu einer Standardisierung der Ernährungsdaten zu kommen, wurde bei der Planung der EPIC-Studie eine sog. Kalibrierungserhebung an einer repräsentativen Unterstichprobe jeder Sub-Kohorte mittels eines 24-Stunden-Erinnerungsprotokolls durchgeführt [Kaaks, 1997; Slimani, 2000]. Zur statistischen Analyse der Kalibrierung wird häufig ein lineares Regressionsmodell angewandt [Rosner, 1989; Spiegelman, 1997]. Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass die geschätzte Varianz sowie die Spannbreite der Expositionsschätzung so verringert werden, dass die Vorteile einer breit angelegten Multi-Center-Studie hinsichtlich einer maximierten Expositionsvarianz verloren gehen. Ein alternatives Vorgehen wäre die Anwendung einer nicht-linearen Kalibrierung [Hoffmann, 2002], die diese Nachteile vermeidet und eine unverzerrte Zusammenführung der Daten ermöglicht. Zur Veranschaulichung des statistischen Verfahrens wurde die Methode an Daten der Validierungsstudie EPIC-Potsdam angewandt [Kroke, 1999a; Hoffmann, 2002]. Dabei wurde der Vorteil der nicht-linearen Kalibrierung im Vergleich zur linearen Kalibrierung hinsichtlich der besseren Abbildung der Verteilung von Aufnahmeschätzungen deutlich.

3.3.1 Relevante Publikationen

Kroke A, Boeing H, Euler U, Rossnagel K, Willich SN

Scientific basis for dietary recommendations – on what kind of evidence should public health interventions be based ?

Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 2002; 10; 5-10

Hoffmann K, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H

Standardisation of dietary intake measurements by non-linear calibration using short-term reference data

American Journal of Epidemiology 2002; 156:862-70

Ernährungsempfehlungen und ihre wissenschaftlichen Grundlagen – welche Evidenz sollte Public Health Maßnahmen zu Grunde liegen?

Kroke A, Boeing H, Euler U, Rossnagel K, Willich SN

Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abteilung Epidemiologie, Potsdam-Rehbrücke; Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Humboldt Universität, Charité, Berlin

Kürzlich erschienene Publikationen zum Thema Ballaststoffe und Darmkrebs haben eine grundsätzliche Diskussion über die empirische Evidenz für bestehende und neu zu entwickelnde Ernährungsempfehlungen auch in Deutschland ausgelöst. Ziel dieses Artikels ist es, Überlegungen zum Thema Evidenzfindung, d.h. Evidenzkriterien- und Bewertung, im Bereich von ‚Public Health Nutrition‘ anzustellen.

Ein evidenzbasiertes Vorgehen hat in der kurativen Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dieser mit einer systematischen und transparenten Literaturanalyse- und Bewertung einhergehende Ansatz hat bisher in der Ableitung und Formulierung von Ernährungsempfehlungen kaum Anwendung erfahren.

Grundsätzlich muss vor dieser Anwendung eines evidenzbasierten Verfahrens überlegt werden, in wie weit dieses Konzept auch in der bevölkerungsbasierten Primärprävention mittels verhaltensbezogenen Interventionsmaßnahmen Anwendung finden kann. Insbesondere die andere Datenlage, d.h. das überwiegen observierender Studiendesigns im Gegensatz zu den randomisierten, klinischen Studien, wie sie für die Evaluierung von Therapie und Diagnostik gefordert werden, bedarf der kritischen Diskussion.

Public Health Nutrition ist das Gebiet der Ernährungsforschung, das diese Diskussion um Evidenz- und Bewertungskriterien vorantreiben sollte, um eine wissenschaftlich fundierte Entwicklung von Präventionskonzepten durch die Integration von grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen und ernährungsepidemiologischen Studienergebnissen zu fördern. Damit würde ein Beitrag dazu geleistet, das präventive Potential im Bereich Ernährung besser auszuschöpfen.

Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 2002; 10: 5-10

Standardization of Dietary Intake Measurements by Nonlinear Calibration Using Short-term Reference Data

Kurt Hoffmann, Anja Kroke, Kerstin Klipstein-Grobusch and Heiner Boeing

Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbrücke, Germany.

Statistical analysis of pooled dietary intake data in multicenter and multiethnic studies is often hampered by lack of comparability due to application of different food frequency questionnaires (FFQs). To remove this deficiency, dietary intake measurements should be standardized. This paper presents a standardization procedure based on nonlinear calibration, which aims to approximate the usual intake distribution estimated by reference measurements. The method can be applied in studies with repeated standardized reference measurements that can refer to time periods different from that of the FFQ. It was developed especially for short-term reference assessment methods, such as 24-hour recalls, diet records, and biomarkers. Similar to linear calibration, the proposed method does not change the rankings of subjects in each center or group; therefore, it maintains the within-center validity of the FFQ data. In contrast to linear calibration, the mixture of nonlinearly calibrated intake measurements from different centers or groups corresponds to the mixture of usual intake expected from the reference measurements. This paper illustrates this property of achieving high between-center validity by using macronutrient intake data from the 1995–1996 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Potsdam validation study. Here, the proposed method is compared with three linear calibration methods.

American Journal of Epidemiology 2002; 156:862-870

4 DISKUSSION

Internationale Vergleiche deskriptiv-epidemiologischer Zahlen zu chronischen Erkrankungen lassen immer wieder die Frage nach den Ursachen für die Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit zwischen Ländern oder geographischen Regionen aufkommen. Ökologische Studien weisen darauf hin, dass die Unterschiede im Krankheitsaufkommen zwischen Populationen in einem Zusammenhang mit dem Vorkommen bestimmter Charakteristika des individuellen oder gesellschaftlichen Verhaltens stehen, ohne jedoch eine Kausalität des Zusammenhangs nachweisen zu können [z.B. Keys, 1980]. Migrationsstudien haben dabei deutlich gemacht, dass die großen Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit nicht allein auf die genetischen Unterschiede zwischen Populationen zurückgeführt werden können [z.B. Ziegler, 1993]. Vielmehr weisen sie darauf hin, dass Faktoren des Lebensstils und/oder der Umwelt innerhalb weniger Generationen in der Lage sind, das Erkrankungsrisiko der neuen Umgebung ‚anzupassen‘. Das Potenzial für eine effektive Krankheitsprävention durch Veränderungen des Ernährungsverhaltens wird zwar von vielen als gegeben postuliert, doch wurde es bisher kaum ausgeschöpft. Diese Feststellung beruht auf der Beobachtung, dass nur sehr wenige Anstrengungen unternommen werden, um die Rate an chronischen Erkrankungen durch Ernährungsinterventionen auf Bevölkerungsebene zu senken. Im Gegensatz dazu wurde die Beeinflussung des Rauchverhaltens in der Bevölkerung durch ein weites Spektrum an populations- und individualbezogenen Maßnahmen wie Tabaksteuern, Werbungsverbote, Rauchverbote und Entwöhnungsmaßnahmen auf Krankenschein angegangen. Schätzungen des präventiven Potenzials für Ernährungsinterventionen deuten jedoch ein ähnliches Potenzial wie beim Nichtrauchen an [Willett, 1995; Doll, 1981]. Ein Grund für die fehlenden Maßnahmen im Ernährungsbereich könnte darin begründet sein, dass es für die Ableitung von Ernährungsempfehlungen bzw. von entsprechenden Interventionsmaßnahmen an einer anerkannten und rigorosen Methode mangelt.

Sowohl in der Laien- als auch in der Fachpresse werden zahlreiche ‚Ernährungsempfehlungen‘ kommuniziert und durch kommerzielle und nicht-kommerzielle Werbekampagnen kommt fast jeder mit ernährungsbezogenen Gesundheitsaussagen in Berührung. Darüber hinaus werden von der Presse oder der Lebensmittelindustrie häufig einzelne Studienergebnisse wegen vermeintlicher Schutzwirkung im Sinne einer Empfehlung propagiert. Dies hat jedoch auch auf Grund der sich z.T. widersprechenden Ergebnisse einzelner Studien zu erheblichen Irritationen in der Öffentlichkeit geführt [Byers, 1996; Byers, 2001]. Insgesamt hat sich ein Bild ergeben, als wäre alles, was mit Essen zu tun hat, mit einem

Krankheitsrisiko verbunden. Das hat eine Trivialisierung der Thematik mit sich gebracht und könnte dazu führen, dass die Möglichkeit zur wirklich effektiven Prävention verloren geht [Becker, 1986]. Wenn aber davon ausgegangen wird, dass Primärprävention durch Veränderungen im Lebensstil effektiv im Sinne einer Senkung der Erkrankungsraten sein kann, sollte eine ähnliche Intensität und Tiefe bei der wissenschaftlichen Evaluation der Daten gefordert werden wie vor der Einführung klinischer Therapiemaßnahmen. Die Grundlage von Maßnahmen zur Reduktion des Erkrankungsrisikos in der Bevölkerung sollten Schlussfolgerungen sein, die aus Forschungsergebnissen gewonnen werden – in diesem Falle aus Studien über Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und einer Krankheit, also ernährungsepidemiologischen Studien. Diese weisen jedoch z.T. erhebliche Limitationen auf, wenn es darum geht, kausale Zusammenhänge nachzuweisen und zu unverzerrten Effektschätzungen zu kommen, weshalb weitere methodische Forschung in diesem Bereich notwendig ist [Byers, 1999b].

4.1 Methodische Aspekte

Die Verbesserung in der Erhebungs- und Auswertungsmethodik ist auch weiterhin eine vornehmliche Herausforderung in der Ernährungsepidemiologie [Byers, 1999b; Byers, 2001; Willett, 2001a]. Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Verbesserung der Erhebungsmethodik. Das in ernährungsepidemiologischen Studien am häufigsten eingesetzte Erhebungsinstrument ist der Häufigkeitsfragebogen. Ein solcher wurde auch im Rahmen der EPIC-Potsdam Studie eingesetzt und in umfangreichen Validierungsstudien getestet [Kroke, 1999a; Kroke, 2001a]. Hierbei zeigte sich, dass der Fragebogen hinsichtlich der Korrelation mit dem Referenzinstrument (24-Stunden-Erinnerungsprotokoll) eine mit anderen Häufigkeitsfragebögen vergleichbare Validität aufwies [Kroke, 1999a]. Im Vergleich mit Biomarkern zeigten sich jedoch die bekannten Schwächen dieser Fragebogentechnik hinsichtlich der Schätzung der individuellen absoluten Aufnahme von Nährstoffen bzw. der Gesamtenergie. Wichtig in diesem Zusammenhang ist nicht nur die Frage nach der Größe des zufälligen Messfehlers, sondern vor allem nach systematischen Fehlern. Während unpräzise Messungen zu einer Abschwächung der Effektschätzung führen, können systematische Messfehler zu einer Über- oder Unterschätzung des Erkrankungsrisikos führen [Rothman, 1998a]. Eine systematische Verzerrung deutet sich beispielsweise für die Schätzung der Energieaufnahme bei übergewichtigen Personen an [Voss, 1997], ein Phänomen, das auch andere beobachten konnten [Trabulsi, 2001; Zhang, 2000; Goris, 2000]. Als Konsequenz aus dieser Problematik

sind verschiedene statistische Ansätze zur Korrektur von Messfehlern entwickelt worden, wobei Korrekturfaktoren aus den Daten von Validierungsstudien abgeleitet werden [Spiegelman, 2001; Thurigen, 2000]. In welcher Art eine Messfehlerkontrolle in der EPIC-Studie durchgeführt werden soll, ist derzeit Gegenstand von Diskussionen und Forschungsprojekten und daher noch nicht abschließend geklärt. Die EPIC-Potsdam Studie verfügt durch die Validierungsstudie über Daten, die zur Messfehlerkorrektur der Ernährungsdaten sowie zur Kalibrierung eingesetzt werden können [Hoffmann, 2002].

Auf Grund der zunehmenden Erkenntnis, dass die relative Validierung von Ernährungserhebungsinstrumenten mit Referenzinstrumenten, die auch auf Selbstangaben der Probanden beruhen, mit korrelierten Messfehlern behaftet ist, wird der Einsatz objektiver Referenzinstrumente immer wieder gefordert [Hunter, 1998; Feunekes, 1999]. Biomarker stehen jedoch nicht für die Validierung aller interessierenden Ernährungsfaktoren zur Verfügung, weshalb die Entwicklung entsprechender Marker vorrangiges Ziel zur Verbesserung der Erhebungsmethodik ist.

Die Ermittlung der Alkoholaufnahme mittels Selbstangaben stellt hinsichtlich seiner Zuverlässigkeit ein besonderes Problem dar. Die gesellschaftliche Bedeutung des Alkohols beeinflusst die Wahrheitstreue der Angaben, und das Trinkverhalten kann beliebig dargestellt werden. Es ist daher von einem mehr oder weniger ausgeprägten Unterschätzen der tatsächlichen Alkoholaufnahme auszugehen. Vergleiche von Alkoholverkaufsdaten mit Angaben zum Alkoholkonsum konnten eindrücklich zeigen, dass erhebliche Mengen des verkauften Alkohols nicht in den Selbstangaben der Befragten auftauchten [Høyer, 1995].

Der im Rahmen der EPIC-Potsdam testweise eingesetzte Biomarker zur Validierung des Alkoholkonsums machte deutlich, dass es auch in Studien mit Probanden aus der Allgemeinbevölkerung vorkommt, dass Alkoholkonsum geleugnet wird. Diesbezüglich erwies sich der aus der klinischen Forschung stammende Marker zum Alkoholkonsum auch bei Nicht-Problemtrinkern als geeignet [Kroke, 2001a]. Darüber hinaus konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen dem Marker und der berichteten Alkoholaufnahme nachgewiesen werden, wobei sich jedoch zeigte, dass die Diskriminationsfähigkeit bei sehr geringen Alkoholmengen nicht besonders gut war. Da dieser Biomarker zum ersten Mal in 24-Stunden-Urin bestimmt wurde, fehlte eine Referenzkurve, die es erlaubt hätte zu entscheiden, wer zu wenig berichtet hat und wer nicht. Eine solche experimentelle Studie, die die Markerausscheidung nach Gabe definierter Alkoholmengen ermittelt, ist derzeit in Vorbereitung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass während der vergangenen Jahre intensiv an der Methodik von Ernährungserhebungsinstrumenten geforscht wurde, was sich an den zahlreichen Publikationen ablesen lässt [Subar, 2001a; Willett, 2001b; Block, 2001a; Jain, 2000; Subar, 2001b; Flagg, 2000]. Trotz der aufgezeigten Probleme der Messgenauigkeit kommen die führenden Wissenschaftler auf diesem Gebiet zu dem Schluss, dass die eingesetzten Häufigkeitsfragebögen ausreichend valide für ätiologische Studien sind [Willett, 2001a; Block, 2001b; Byers, 2001].

Nicht nur die Erhebung der Ernährung, auch die Bestimmung anderer Messgrößen weist besondere Anforderungen im Rahmen großangelegter Studien auf. Neben den vielen Probanden, an denen Messungen durchgeführt werden müssen, ist es auch die Konstanz der Messgüte über die Zeit, die beachtet werden muss. Die Basiserhebungsphase der EPIC-Potsdam Studie beispielsweise hat vier Jahre gedauert und insgesamt waren über 40 verschiedene Personen an den Messungen und Befragungen bei den über 27 000 Studienteilnehmern beteiligt. Ein besonderes Augenmerk im Rahmen der Qualitätskontrolle und des Qualitätsmonitoring galt den Blutdruckmessungen. Um die durch die Untersucher bedingte Messvariabilität so gering wie möglich zu halten, wurde sich für den Einsatz automatischer Blutdruckmessgeräte entschieden. Deren Vergleichbarkeit mit traditionellen Aneroid-Manometern wurde in einer entsprechenden Validierungsstudie untersucht [Kroke, 1998a]. Zusätzlich zu der Hauptaussage der Studie, dass die Messwertdifferenzen zwischen den beiden Methoden im Mittel sehr klein waren, ergab sich die interessante Beobachtung, dass die Messwertdifferenzen mit der Körpermasse der Probanden korreliert war. Diese Zunahme der Messungenauigkeit mit zunehmender Körpermasse kann als weiterer Hinweis darauf gesehen werden, dass Übergewicht die Güte physiologischer Messparameter beeinflusst – eine Beobachtung die sowohl in Zusammenhang mit Blutdruckmessungen als auch mit anderen Messungen auch gemacht wurde [Staessen, 1992; Stolt, 1993]. Eine besondere Gefahr in diesem Zusammenhang besteht in systematischen Messfehlern, wodurch es zu verzerrten Effektschätzungen hinsichtlich des Einflusses des untersuchten Faktors kommen kann. Eine solche Möglichkeit sollte daher in Betracht gezogen und ihr gegebenenfalls durch entsprechende Maßnahmen begegnet werden. Im Falle des Blutdrucks bedeutet dies, dass bei Übergewicht des Probanden eine breitere Manschettengröße gewählt werden muss [Mattoo, 2002; Feher, 1995].

4.2 Epidemiologische Studienergebnisse

Das derzeit sicherlich bedeutendste Thema in der ernährungsepidemiologischen Forschung ist das Übergewicht bzw. die Adipositas – sowohl hinsichtlich der Ursachen als auch hinsichtlich der multiplen Konsequenzen, auch im Rahmen des metabolischen Syndroms. Obwohl die Ursachen eines Zuviel an Körpermasse auf den ersten Blick trivial erscheinen – nämlich eine im Vergleich zum Verbrauch zu hohe Energieaufnahme – entpuppt sich die Thematik in ihrer konkreten Untersuchung als ausgesprochen difizil. Die Problematik beginnt bereits bei der Definition der Begriffe wie Übergewicht und Adipositas und betrifft auch die Frage, welche anthropometrischen Charakteristika beispielsweise der Körperfettverteilung relevant sind. Anthropometrische Messgrößen werden erhoben, um bestimmte pathophysiologische Korrelate, die dahinter stehen und nicht direkt gemessen werden können, abzubilden. Da nicht alle Personen, die übergewichtig sind, eine bestimmte Folgeerkrankung wie Hypertonie, entwickeln, stellt sich die Frage, was die Personen kennzeichnet, die erkranken. Diesbezügliche Hypothesen schließen auch Aspekte des Körperbaus ein [Kroke, 1998b]. Hinter der Assoziation, die zwischen Körperbau und der Prävalenz von Hypertonie in der EPIC-Potsdam Studie gefunden wurde, könnte stehen, dass bestimmte Körperbautypen mit einem vermehrten Vorhandensein metabolisch besonders aktiver Fettzellen einhergehen. Viszerale Fettzellen haben sich als bedeutsame Verbindung zwischen Übergewicht, Glucosestoffwechsel und kardiovaskulären Erkrankungen herausgestellt [Björntorp, 1990]. Möglicherweise ist das Vorhandensein solcher Fettzellen mit Eigenschaften des Körperbaus assoziiert, so dass sich hieraus eine Erklärung für die gemachten Beobachtungen ableiten ließe.

Inwieweit Störungen im Glucosestoffwechsel und die Entwicklung einer Hypertonie tatsächlich ursächlich zusammenhängen, ist jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung, da die Befunde aus verschiedenen Studien kein eindeutiges Bild ergeben [Kroke, 1999c]. Eine vom Übergewicht unabhängige Beziehung erscheint auf Grund der eigenen Untersuchungsergebnisse fraglich. Eine abschließende Antwort auf diese Fragen kann aber erst dann gegeben werden, wenn die genauen pathogenetischen Mechanismen geklärt sind. Nur so lässt sich a priori entscheiden, ob ein Faktor wie Übergewicht als zusätzlicher unabhängiger Prädiktor in den Regressionsmodellen berücksichtigt werden muss oder als intermediärer Faktor behandelt werden muss. Bei Einschluss in das Modell als intermediärer Faktor würde es zu einer Überadjustierung kommen und damit der Effekt des untersuchten Faktors verloren gehen.

Alternative Hypothesen gehen von einem Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und der Entstehung von Glykolisierungsprodukten, wie sie durch hohe

Glucosespiegel besonders gehäuft entstehen, aus [Ceriello, 1993; Bucala, 1991]. Hierzu fehlen jedoch bislang prospektive Daten mit inzidenter Hypertonie als Endpunkt, die klar in der Lage sind, zwischen Ursache und Wirkung zu unterscheiden [Kroke, 1999c].

Neben der Assoziation zwischen Glucosestoffwechsel und Hypertonie sind Parameter des Glucosestoffwechsels und die Höhe des Glucosespiegels bedeutende Prädiktoren für andere Krankheitsbilder wie z.B. das colo-rektale Karzinom oder auch die Gesamtmortalität [Khaw, 2001; Kaaks, 2000]. Daher wurde bereits in einigen ernährungsepidemiologischen Studien der Frage nachgegangen, ob und wenn ja welche Ernährungsfaktoren auf Parameter des Glucosestoffwechsels Einfluss nehmen [Boeing, 2000a; Sargeant, 2001; Harding 2001; Harding, 2002]. Als Marker des Glucosespiegels wurde dazu HbA_{1c} bestimmt und verschiedene Ernährungsfaktoren mit der Höhe des HbA_{1c}-Spiegels in Verbindung gebracht. Dabei zeigte sich, dass die Gesamtfettaufnahme positiv mit der Höhe des HbA_{1c} assoziiert war, während die mehrfach ungesättigten Fettsäuren und die Alkoholaufnahme negativ assoziiert waren. Die eigenen Befunde einer negativen Assoziation von Vitamin C mit dem HbA_{1c}-Spiegel fanden durch Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie Unterstützung, in der gezeigt werden konnte, dass der Verzehr von grünem Blattgemüse und Obst mit niedrigen HbA_{1c}-Spiegeln einherging.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Ernährungsfaktoren einen Einfluss auf Parameter des Glucosestoffwechsels nehmen, wobei hier nicht die direkte postprandiale Glucosespiegelerhöhung durch die Aufnahme einfacher Kohlenhydrate oder Zucker gemeint ist. Hypothesen zur Erklärung dieses Effekts sind der Schutz vor oxidativen Schäden, Einfluss des Lipidprofils auf die Glucoseutilisation im Skelettmuskel oder die Verminderung von Glykolisierungsreaktionen [Storlien, 1996; Jain, 1997]. Sollten sich diese Befunde auch in prospektiven Studien bestätigen lassen, kann eine Modifikation der Ernährungsweise als Präventionsmaßnahme für Störungen des Glucosestoffwechsels oder sogar Diabetes angesehen werden. Für Diabetes mellitus Typ 2 konnte bereits gezeigt werden, dass mehr als 90% der Fälle, die im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie aufgetreten waren, auf Lebensstilfaktoren wie körperliche Inaktivität, schlechte Ernährungsweise und Rauchen zurückzuführen waren [Hu, 2001]. Darüber hinaus erwies sich Übergewicht als der stärkste Risikofaktor, wenn die verschiedenen Risikofaktoren einzeln betrachtet wurden.

Daher bleibt es eine wichtige Aufgabe, Einflussgrößen auf die Entwicklung und Erhaltung des Übergewichts zu identifizieren. Angesichts der überwiegend erfolglosen Versuche von Übergewichtigen, das Körpergewicht dauerhaft zu reduzieren, scheint

hier noch ein deutlicher Forschungsbedarf zu bestehen. Während kurzfristiges Abnehmen mit vielen Diät- und/oder Sportprogrammen erreicht werden kann, sind langfristige Erfolge kaum zu erzielen [Scheen, 2002]. Vielmehr scheinen vorangegangene Gewichtsabnahmen für weitere Zunahmen zu prädestinieren [Kroke, 2002a]. Eine mögliche Konsequenz dieser Ergebnisse könnte sein, dass in der Therapie des Übergewicht primär ein Schwerpunkt auf Gewichtskonstanz gelegt werden sollte.

Ein weiteres Verständnis der relevanten physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung des Übergewichts würde sowohl die Identifikation erfolgversprechender präventiver als auch kurativer Maßnahmen vorantreiben. Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang der Fettzelle und ihrer exprimierten Proteine. Die jüngsten Erkenntnisse geben bereits einen Eindruck davon, in wie viele zentrale Stoffwechselprozesse das Fettgewebe mit eingebunden ist [Bergman, 2001]. Während früher davon ausgegangen wurde, dass die Funktion des Fettgewebes überwiegend in der Speicherung von Energie in Form von Fett gesehen wurde, hat sich während der vergangenen Jahre die Erkenntnis durchgesetzt, dass den Fettzellen zahlreiche parakrine und endokrine Funktionen zuzuschreiben sind [Trayhurn, 2001].

Adiponectin ist eines der von weißen Fettzellen sezernierten Proteine, das erst kürzlich identifiziert wurde und dessen Funktion noch nicht vollständig geklärt ist. Einige der bereits beschriebenen Effekte deuten z.B. auf einen Zusammenhang mit Typ 2 Diabetes mellitus hin. So konnte in Querschnittanalysen eine erniedrigte Plasma-Konzentration bei Übergewichtigen und Typ 2 Diabetes Erkrankten gefunden werden [Hotta, 2000]. Weitere in-vitro Untersuchungen konnten zeigen, dass Adiponectin insulin-sensibilisierende und anti-inflammatorische Eigenschaften aufweist [Ouchi, 1999].

In den eigenen Untersuchungen an einem Kollektiv der EPIC-Potsdam Studie wurden die Adiponectin-Spiegel zur Basisuntersuchung bei Personen mit nach der Basisuntersuchung aufgetretenem Typ 2 Diabetes mellitus und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierbei konnte erstmals im Rahmen einer prospektiven Studie mit inzidenten Diabetes-Fällen gezeigt werden, dass das Risiko, an Typ 2 Diabetes zu erkranken, mit niedrigen Adiponectin-Spiegeln signifikant geringer war. Kritischer Punkt in der Studie ist allerdings, dass es zur Basisuntersuchung keine funktionellen Tests oder Nüchtern-glucosebestimmungen gab, um einen prävalenten Typ 2 Diabetes auszuschließen. Das Studienkollektiv konnte nur auf Grund von Selbstangaben ausgewählt werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu untermauern, wurden die logistischen Regressionsmodelle an einer Unterstichprobe

wiederholt, die aus Personen mit einem HbA_{1c}-Spiegel von unter 6% bestand. Damit sollte die Möglichkeit reduziert werden, dass die Ergebnisse auf Grund unentdeckter Diabetes-Fälle zu Stande gekommen sind. Auch nach diesem Ausschluss ließ sich zeigen, dass der Adiponectin-Spiegel unabhängig und invers mit dem Risiko, an Typ2 Diabetes zu erkranken, assoziiert war.

Anthropometrische Parameter des Übergewichts (Körpermasse-Index und das Verhältnis von Hüft- zu Taillenumfang) waren negativ mit dem Adiponectinspiegel korreliert. Dennoch gab es einige übergewichtige Personen mit hohen Adiponectinspiegeln. Wie sich diese Beobachtungen erklären lassen, ist derzeit unklar. Möglicherweise spielen genetische Polymorphismen eine Rolle. Zwei einzelne Nukleotid-Polymorphismen im Adiponectin-Gen sind kürzlich beschrieben worden, die mit Typ 2 Diabetes assoziiert waren [Hara, 2002]. Derzeit lässt sich jedoch noch keine abschließende Aussage zu der Rolle genetischer Faktoren in diesem Zusammenhang machen. Als ebenso ungeklärt müssen Einflüsse von Lebensstil und Umwelt auf den Adiponectinspiegel angesehen werden. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Höhe des Adiponectinspiegels durch Veränderungen des Körpergewichts beeinflussbar ist [Yang, 2001]. Ob und inwieweit Ernährungsfaktoren auch direkt, nicht nur über Änderungen des Körpergewichts, eine Rolle spielen, soll in weiteren Analysen geklärt werden.

4.3 Konzepte

Eine der schwierigsten Entscheidungen, der jedoch eine Schlüsselrolle zukommt, ist es festzustellen, wann ausreichende Evidenz vorliegt, um Maßnahmen zur Krankheitsprävention einzuleiten. Die Rolle der Ernährungsepidemiologie ist es dabei, die Zusammenhänge zwischen Krankheit und Ernährung aufzuklären. Alle Studien, die zu diesem Zweck durchgeführt werden, sind jedoch anfällig für Störfaktoren und Verzerrungen.

Die meisten Studien in diesem Gebiet sind analytisch-observierende Studien. Experimentelle Studien sind sehr selten zu finden und auch zu vielen Fragestellungen nicht durchführbar. Daher findet auf methodischer Ebene eine Hauptdiskussion darüber statt, welche Relevanz die Studienergebnisse aus beobachtenden epidemiologischen Studien haben bzw. haben können. Insbesondere geht es darum, welchen Stellenwert Kohortenstudien im Vergleich zu klinischen Studien (kontrolliert und randomisiert) gegeben werden soll [Kroke, 2002b]. Die Meinungen hierzu reichen von der totalen Ablehnung von Kohortenstudien als Entscheidungsgrundlage

bis hin zur gleichwertigen Beurteilung dieser Studien. Der Diskussionsprozess hierzu ist als noch nicht abgeschlossen anzusehen. Interessanter Nährstoff hat diese Diskussion durch Analysen erhalten, die die Effektschätzungen von beobachtenden und experimentellen Studien zu ein und derselben Fragestellung verglichen haben und feststellen konnten, dass – entgegen verbreiteter Annahme – die konkurrierenden Studiendesigns zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen [Concato, 2000; Benson, 2000].

Im Sinne der geforderten Verbesserung der Glaubwürdigkeit von Ernährungsempfehlungen und daraus abgeleiteten Maßnahmen zur Primärprävention sollte zu dieser Frage eine nachvollziehbare Antwort gegeben werden. Ein Vorschlag, das Dilemma um die Hierarchiediskussion zu lösen, ist die Entwicklung eines Portfolios [Byers, 1999b; Wiseman, 2002]. Grundidee ist hierbei, alle verfügbaren Daten zusammenzutragen und sie an Hand eines Evaluationsschemas zu bewerten, ohne dabei mit einer hierarchischen Struktur zu arbeiten.

Die Defizite in der Evaluierung von Daten, wie sie oben beschrieben wurden, beziehen sich nicht nur auf den konzeptionellen Rahmen, den es dazu zu entwickeln gilt, sondern auch auf die anzuwendende Methodik. Zusammenfassende Analysen von Daten werden, besonders angesichts der Menge an publizierten Studien, immer bedeutungsvoller. Dies gilt für den Review ebenso wie für Meta-Analysen [Dickersin, 2002].

Meta-Analysen haben in der Datenevaluation einen besonderen Reiz, weil sie die Ergebnisse vieler Studien zusammenfassen und ein Bild zu einem Zusammenhang erzeugen können, das bei der Betrachtung einzelner Studienergebnisse nicht zu erzielen wäre. Außerdem lassen sich Ursachen für Heterogenität zwischen Studien identifizieren, neue Hypothesen daraus ableiten oder auch Dosis-Wirkungsbeziehungen darstellen. Norat et al [2002] haben dies am Beispiel Fleischverzehr und colo-rektales Karzinom anschaulich dargestellt. Trotz der Attraktivität dieser Darstellungen sollten die methodischen Probleme bei der Zusammenfassung von Ernährungsdaten aus verschiedenen Studien nicht außer Acht gelassen werden. Viele dieser Probleme sind bis dato nicht gelöst, weshalb die bereits publizierten Meta-Analysen mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren sind.

In eigenen Arbeiten über die statistischen Verfahren zur Kalibrierung, wie sie bei der Zusammenführung von Daten in bestimmten Fällen notwendig sind, konnten zwar überzeugende Lösungsansätze aufgezeigt werden [Hoffmann, 2002], doch lassen

sich diese nicht so ohne weiteres in die Praxis umsetzen. Der vorgeschlagene Ansatz der nicht-linearen Kalibrierung kann auf die internationalen EPIC-Daten nicht angewandt werden, weil das zum Einsatz gekommene Kalibrierungsinstrument keine Schätzung der intra-individuellen Varianz erlaubt. Den konzeptionellen Vorschlägen von Kaaks & Riboli folgend [1997] wurde ein einmaliges 24-Stunden-Protokoll als Kalibrierungsinstrument in der EPIC-Studie eingesetzt. Mindestens zwei 24-Stunden-Protokolle wären jedoch notwendig gewesen, um die intra-individuelle Varianz schätzen zu können. An einer Lösung dieses Problems arbeiten derzeit die in die EPIC-Studien involvierten Statistiker.

Insgesamt zeigen diese Diskussionen und Probleme, dass im Rahmen der konzeptionellen Überlegungen zu einer an empirische Evidenz angelehnten Entwicklung von Empfehlungen zur Primärprävention noch ein erheblicher Forschungsbedarf ausgemacht werden kann.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ernährungsepidemiologie beschäftigt sich mit der Untersuchung von Expositionsfaktoren, die zum großen Teil der bewussten Kontrolle der Individuen unterliegen. Somit erscheinen sie als geeigneter Angriffspunkt zur Reduzierung des Krankheitsrisikos. Um effizient zu sein, müssen entsprechende Ernährungsempfehlungen und Präventionsmaßnahmen auf fundierten Erkenntnissen über den kausalen Zusammenhang zwischen dem Ernährungsfaktor und einer Erkrankung basieren. Diese Daten über den Einfluss von Ernährungsfaktoren auf das Krankheitsrisiko zu generieren, ist genuines Ziel ernährungsepidemiologischer Forschung.

Grundlegende Voraussetzung für die weiterführende Nutzung ernährungsepidemiologischer Daten und deren Interpretation sind valide Studienergebnisse. Um diese zu erhalten, sind umfangreiche methodische Vorarbeiten notwendig, von der Validierung von Erhebungsinstrumenten bis zur statistischen Analyse der Daten. In der vorliegenden Arbeit wurde intensiv auf die Validierung eines Ernährungserhebungsinstrumentes eingegangen, das in der hier präsentierten Studie eingesetzt wurde. Bei der Studie handelt es sich um eine Teilkohorte der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). EPIC ist eine multi-zentrische Kohortenstudie, die etwa 500 000 Studienteilnehmer hinsichtlich ihres Erkrankungsrisikos für Krebs untersucht. Eine Teilkohorte dieser Studie wird in Potsdam am Deutschen Institut für Ernährungsforschung mit insgesamt ca. 27 500 Studienteilnehmern geführt. Die Basisuntersuchung für die Kohorte, in die Frauen im Alter zwischen 35 und 64 Jahren und Männer zwischen 40 und 64 Jahren rekrutiert wurden, fand in der Zeit von 1994 bis 1998 statt. Seitdem werden die Studienteilnehmer alle zwei Jahre im Rahmen der Nachbeobachtung zum Auftreten inzidenter Erkrankungen befragt.

Im Rahmen der EPIC-Potsdam Studie wurde ein Ernährungshäufigkeitsfragebogen eingesetzt, ein Erhebungsinstrument, das klassischer Weise im Rahmen von Kohortenstudien zur Erhebung der Ernährungsgewohnheiten eingesetzt wird. Zur Evaluation der Validität des Instrumentes in der Potsdamer Studienpopulation und zur Quantifizierung des Messfehlers wurde Vergleiche zu verschiedenen Referenzinstrumenten vorgenommen. Dazu wurde eine Validerungsstichprobe von 134 Personen aus der Hauptstudie für die umfangreichen Erhebungen und Messungen ausgewählt. Zum einen wurden die Angaben der Teilnehmer mit einem anderen Erhebungsinstrument verglichen, um so die relative Validität des Fragebogens zu ermitteln. Hierbei zeigte sich eine zu anderen Häufigkeitsfragebögen

vergleichbare Validität. Zum anderen wurden Vergleiche zu Biomarkern (doppelt-markiertes Wasser, Verhältnis von 5-Hydroxy-Tryptophan zu 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure im 24-Stunden-Urin, Stickstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin) vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass im Vergleich zu diesen objektiven Referenzgrößen eine gewisse Unterschätzung der Gesamtenergie und Nährstoffaufnahme festzustellen ist.

Auch andere Erhebungsinstrumente, die im Rahmen der Basisuntersuchung eingesetzt wurden, sind validiert worden, so auch die Blutdruckmessgeräte. Aus praktischen Gründen waren für die Studie automatische Messgeräte mit dem oszillometrischen Messprinzip ausgewählt worden, um den Einfluss der messenden Person so gering wie möglich zu halten. Um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien herstellen zu können, in denen mit Aneroid-Manometern gemessen wurde, wurden die erzielten Blutdruckmessergebnisse mit simultan gemessenen Aneroid-Messungen verglichen. Die Messwertunterschiede erwiesen sich als sehr klein, könnten aber bei Vergleichen von Populationsmittelwerten zu einer geringfügig verzerrten Prävalenzschätzung für die Hypertonie führen.

Neben Krebserkrankungen werden in dem Potsdamer Studienteil auch andere chronische Erkrankungen hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit Ernährungsfaktoren untersucht. Ein inhaltlicher Schwerpunkt ist dabei die Untersuchung von Determinanten des metabolischen Syndroms, welches sich aus einem Cluster miteinander assoziierter Krankheitsbilder bzw. metabolischer Veränderungen zusammensetzt. Jede einzelne Komponente des metabolischen Syndroms (Insulin/Glucosestoffwechselstörung, Hypertonie, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen) ist seinerseits mit Ernährungsfaktoren assoziiert. Zentrale Bedeutung in dem Syndrom spielen Übergewicht und Adipositas. Dies liegt zum einen an den multiplen metabolischen Veränderungen, die mit einer erhöhten Körperfettansammlung einhergehen. Dazu zählen Insulinresistenz und die Sekretion von systemisch wirksamen Peptiden. Zum anderen liegt die besondere Bedeutung darin, dass insbesondere in den industrialisierten Ländern ein starker Anstieg des Übergewichts sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu beobachten ist.

Obwohl die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Übergewicht evident erscheinen, sind noch viele diesbezügliche Fragen ungeklärt. Zum Beispiel fehlen überzeugende Daten über den Zusammenhang zwischen bestimmten Ernährungsgewohnheiten und dem Entstehen von Übergewicht. Ein methodisches Problem, das diese Schwierigkeiten bedingen könnte, wurde an Hand der Daten der EPIC-Potsdam Studie herausgearbeitet. Ernährungsverhalten und Veränderungen des

Gewichts bedingen sich gegenseitig, da die meisten Menschen Gewichtsprobleme mit Veränderungen der Nahrungsaufnahme zu kompensieren suchen. Gewichtsveränderungen wiederum erwiesen sich als prädiktiv für weitere Gewichtsveränderungen. Dadurch könnte es schwierig sein, Ernährungsverhalten mit dem Körpergewicht in Verbindung zu bringen, da es sich bei beiden um sich dynamisch verändernde Größen handelt.

Ebenso unklar sind die genauen Zusammenhänge zwischen Übergewicht und den assoziierten Folgerkrankungen. Trotz der starken Assoziationen zwischen Übergewicht und Hypertonie, Übergewicht und Diabetes, Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen bleibt zu klären, warum nur einige Personen und nicht alle der Übergewichtigen diese Folgeerscheinungen entwickeln. Daher besteht Interesse an der detaillierten Charakterisierung dieser Personen z.B. hinsichtlich weiterer anthropometrischer Charakteristika. Die umfangreichen anthropometrischen Messungen in der EPIC-Potsdam Studie erlaubten die Untersuchung von Körperbau als einen weiteren Einflussfaktor auf die Hypertonie. Hier zeigte sich in der Querschnittsanalyse, dass Charakteristika des Körperbaus möglicherweise unabhängig von der Körpermasse mit Hypertonie assoziiert sind. Des Weiteren wurde untersucht, ob hohe Serum-Glucosespiegel, gemessen am HbA_{1c}-Spiegel, mit dem Vorhandensein einer Hypertonie assoziiert ist – eine Frage, die bisher noch nicht eindeutig beantwortet werden konnte. Die durchgeführten Querschnittsanalysen konnten keinen von der Körpermasse unabhängigen Effekt zeigen. Zu weiteren Bearbeitung dieser Frage sollten prospektive Analysen durchgeführt werden, was auch für die EPIC-Potsdam Studie geplant ist.

Da enge Zusammenhänge zwischen Ernährung und Parametern des Glucosstoffwechsels vermutet werden, wurde an Hand der Ernährungsdaten der EPIC-Potsdam Studie untersucht, ob entsprechende Assoziationen nachzuweisen sind. Dabei wurde sich auf die Aufnahme ausgewählter essentieller Mikronährstoffe konzentriert. Die gefundenen signifikanten und von der Körpermasse unabhängigen Assoziationen zwischen Vitamin E und Vitamin C mit dem HbA_{1c}-Spiegel trugen zu den Befunden aus anderen Studien bei, die ebenso zeigen konnten, dass Ernährungsfaktoren signifikanten Einfluss auf die Höhe des HbA_{1c}-Spiegels nehmen.

Ein weiterer in der EPIC-Potsdam Studie untersuchter Krankheitsendpunkt ist der Diabetes mellitus vom Typ 2. Besonderes Interesse in der Diabetesforschung gilt derzeit jüngst entdeckten Proteinen, die von Fettzellen sezerniert werden. Dazu gehört auch Adiponectin, das ausschließlich von weißen Fettzellen produziert wird und insulin sensibilisierende und anti-inflammatorische Wirkung aufweist. Bisherige

Studien konnten zeigen, dass Adiponectin-Spiegel bei Typ 2 Diabetikern höher waren als bei gesunden Vergleichspersonen. Im Rahmen einer in die EPIC-Potsdam Kohorte eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurde festgestellt, dass bei Personen mit niedrigen Adiponectin-Spiegeln das Risiko, an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken, signifikant niedriger war als bei Personen mit hohem Adiponectin-Spiegel. Auch nach Adjustierung im logistischen Regressionsmodell für zahlreiche potentielle Störgrößen, einschließlich der Körpermasse und dem Hüft-Taillen-Umfang, war dieser Effekt nachweisbar. Diese Befunde bestätigen die Vermutung, dass Adiponectin eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Typ 2 Diabetes mellitus spielt.

Auf dem Weg zur Ableitung von Ernährungsempfehlungen müssen nach der Generierung der Daten in verschiedenen Studien die Ergebnisse zusammengetragen und in ihrer Gesamtheit interpretiert werden. Um das nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ zu tun, werden Meta-Analysen durchgeführt. Diese erlauben die Ableitung eines summarischen Effektschätzers. Schwierigkeit hierbei ist jedoch die Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Studien. Gängiges Verfahren für die Kombination von Ernährungsdaten aus verschiedenen Studien ist die lineare Regressionskalibrierung. Da dieses statistische Verfahren die Varianz in der Exposition erheblich reduziert, hebt es damit die Vorteile einer breit angelegten Studie mit großer Expositionsbreite, wie der multi-zentrischen EPIC-Studie, auf. Um dieses Phänomen auszuschalten ist ein nicht-lineares Kalibrierungsverfahren entwickelt worden. Besonderer Vorteil dieser Methode ist, dass eine Annäherung an die Verteilung des üblichen Ernährungsverhaltens möglich ist, nicht nur eine Mittelwertschätzung wie bei der linearen Kalibrierung. Voraussetzung für die Anwendung dieses Verfahrens sind valide Referenzmessungen, die eine Schätzung der intra-individuellen Varianz erlauben.

Ist schließlich der Punkt erreicht, an dem ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und einer Erkrankung besteht und auf Grund deskriptiver epidemiologischer Maßzahlen die Prävalenz des Risikofaktors und die Inzidenz der Erkrankung ein Handeln sinnvoll erscheinen lassen, gilt es herauszufinden, welche Maßnahmen am effektivsten sind. Darüber hinaus sollten auch Fragen der Effizienz beantwortet werden, d.h. auch Kosten-Nutzen-Analysen sollten durchgeführt werden. Der Sinn, auf so komplexe Weise Empfehlungen abzuleiten, liegt nicht ausschließlich darin, einzelnen Individuen mittels allgemeiner Ernährungsempfehlungen eine Handlungsanleitung an die Hand zu geben, sondern auch darin, Rahmenbedingungen entsprechend zu ändern. Zum Beispiel ist es nicht ausreichend und effektiv, Personen, die einen Großteil ihrer wöchentlichen

Mahlzeiten in Einrichtungen der Gemeinschaftsverpflegung einnehmen, Ratschläge für ihr individuelles Ernährungsverhalten zu geben. Vielmehr sollte die Gemeinschaftsverpflegung so gestaltet sein, dass sie die Erkenntnisse ebenso umsetzt. Dies kann beispielsweise über Verordnungen oder gesetzliche Regelungen geschehen.

Diese auf der Populationsebene angesiedelten Maßnahmen sind erst dann gerechtfertigt, wenn eine überzeugende empirische Evidenz vorliegt. Das gleiche gilt für Ernährungsempfehlungen zur Krankheitsprävention. Voraussetzung für diese Art der systematischen und evidenz-basierten Empfehlungen sind Vorstellungen darüber, was die notwendige Evidenz ausmacht und nach welchen Kriterien sie interpretiert werden sollte. Dieser Prozess hat im Bereich der ernährungsbasierten Primärprävention begonnen, dauert aber noch an. In den nächsten Jahren ist mit den ersten Ergebnissen aus diesem Prozess zu rechnen, der zu einer neuen und fundierteren Einschätzung der Ernährung als Risikofaktor bzw. Angriffspunkt primärpräventiver Maßnahmen führen könnte.

6 ABKÜRZUNGEN

5-HIAA	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
5-HTOL	5-Hydroxy-Tryptophan
BMI	Body Mass Index (Körpermasse-Index)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
HDL	High density lipoprotein (Lipoprotein mit hoher Dichte)
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A _{1c}
LDL	Low density lipoprotein (Lipoprotein mit niedriger Dichte)
RCT	Randomised controlled trial = Klinische Studie
WHR	Waist-Hip-Ratio (Hüft-Taillen-Umfang)

7 TERMINOLOGIE

Confounder

Störfaktor in einer Analyse, der zu einer verzerrten Einschätzung der Beziehung zwischen Exposition und Krankheitsendpunkt führt. Dabei ist der Confounder mit der Exposition und dem Endpunkt assoziiert ohne dabei als intermediärer Faktor auf dem Expositions-pfad zu liegen. Die Effekte von Confounder und untersuchter Exposition können dadurch nicht getrennt werden, weshalb für Confounder in der Analyse kontrolliert werden muss [Last, 1988].

Interne Validität

Bezieht sich auf die Richtigkeit der Studienergebnisse bezogen auf die Durchführung der jeweiligen Studie. Gilt eine Studie als intern valide, wird davon ausgegangen, dass die erzielten Ergebnisse nicht auf Grund von Fehlern in Aufbau, Durchführung und Auswertung der Studie entstanden sind. Vielmehr sind die Studienergebnisse dem hypothetisierten Effekt oder dem Zufall zuzuschreiben [Last, 1988].

Externe Validität

Bezieht sich auf die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse von der spezifischen Studienpopulation auf die allgemeine Zielpopulation der Studie [Last, 1988].

Fall-Kontroll-Studie

Beobachtendes epidemiologisches Studiendesign, das mit der Identifikation von Personen (Fällen) mit der untersuchten Zielgröße (Erkrankung oder anderes Charakteristikum) und von geeigneten Kontrollpersonen ohne die Zielgröße beginnt. Fälle und Kontrollen werden hinsichtlich vorangegangener Expositionen verglichen, um das Verhältnis der Exposition zu der Zielgröße quantitativ mittels der Odds ratio zu ermitteln [Last, 1988].

Gepoolte Analyse

Zusammenfassende Re-Analyse von Daten aus der Zusammenführung von Daten verschiedener Studien. Ziel ist es, dadurch die Studienpopulation zu vergrößern, so dass auch die Effekte seltener Expositionen untersucht werden können [Blettner, 1999].

Klinische Studie (RCT)

Experimentelles Studiendesign, bei dem der Untersucher eine therapeutische (oder präventive) Intervention hinsichtlich Effektivität und Unbedenklichkeit testet. Dazu

werden die Studienteilnehmer in einem randomisierten, also vom Zufall gesteuerten Verfahren der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Kontrollgruppe erhält dabei eine nicht wirksame Substanz (Placebo) [Last, 1988; Weiss, 1998].

Kohortenstudie

Beobachtendes epidemiologisches Studiendesign, bei dem eine Gruppe von Personen, die sich aus Exponierten und Nicht-Exponierten zusammensetzt und frei von der Zielerkrankung ist, hinsichtlich des Auftretens der Zielerkrankung beobachtet wird. Durch den Vergleich der Erkrankungsraten unter den Exponierten mit der Erkrankungsrate unter den Nicht-Exponierten wird das Erkrankungsrisiko ermittelt [Rothman, 1998b].

Meta-Analyse

Eine statistische Analyse zur Kombination der Ergebnisse mehrerer Studien, wobei die Einheit der Analyse eine einzelne Studie ist [Greenland, 1998].

Review

Deskriptive, nicht quantitative Analyse von Studienergebnissen [Blettner, 1999].

Verblindung

Durch „Verblindung“ werden Beobachter und Studienteilnehmer einer klinischen Studie im unklaren darüber gelassen, zu welchem Studienarm der Studienteilnehmer zugeordnet wurde, ob also zu der Interventions- oder Kontrollgruppe. Zweck dieses Verfahrens ist es, Verzerrungen zu vermeiden [Last, 1988].

Verzerrung (Bias)

Abweichung der Studienergebnisse von der Wahrheit, bzw. Prozesse, die zu einer solchen Abweichung führen. Jeder Trend in Sammlung, Analyse, Interpretation, Publikation oder Review von Daten der zu Schlussfolgerungen führt, die systematisch von der Wahrheit abweichen [Last, 1998].

8 LITERATURVERZEICHNIS

Attele, 2002

Attele AS, Shi ZQ, Yuan CS. Leptin, gut, and food intake. *Biochemical Pharmacology* 2002; 63: 1579-83

Becker, 1986

Becker MH. The tyranny of health promotion. *Public Health Reviews* 1986; 14:15-23

Bendtsen, 1998

Bendtsen P, Jones AW, Helander A. Urinary excretion of methanol and 5-hydroxytryptophol as biochemical markers of recent drinking in the hangover state. *Alcohol and Alcoholism* 1998; 33: 431-38

Benson, 2000

Benson K, Benson BA, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine* 2000; 342, 1878-86

Berg, 2001

Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001; 7: 947-53

Bergmann, 1999

Bergmann MM, Bussas U, Boeing H. Follow-up procedures in EPIC-Germany - data quality aspects. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Annales of Nutrition & Metabolism* 1999; 43: 225-34

Bergmann, 1999

Bergmann, KE, Mensink, GBM. Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 1999; Sonderheft 2:115-20

Bergman, 2001

Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, Ellmerer M. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine* 2001; 49: 119-26

Björntorp, 1990

Björntorp, P. 'Portal' adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-96

Black, 1996

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *British Medical Journal* 1996; 312: 1215-18

Blettner, 1999

Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 1-9

Block, 2001a

Block G, Norkus E, Hudes M, et al. Which plasma antioxidants are most related to fruit and vegetable consumption? *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 1113-18

Block, 2001b

Block G. Invited commentary: Another perspective on food frequency questionnaires. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 1103-04

Boeing, 1997

Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss S, Wahrendorf J. The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International Journal of Epidemiology* 1997; 26 Suppl 1: S82-90

Boeing, 1999a

Boeing H, Wahrendorf J, Becker N. EPIC-Germany - A source for studies into diet and risk of chronic diseases. *European Investigation into Cancer and Nutrition. Annales of Nutrition & Metabolism* 1999; 43: 195-204

Boeing 1999b

Boeing H, Korfmann A, Bergmann MM. Recruitment procedures of EPIC-Germany. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Annales of Nutrition & Metabolism* 1999; 43: 205-15

Boeing, 2000a

Boeing H, Weisgerber UM, Jeckel A, Rose HJ, Kroke A. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and diet and other life-style factors in a non-diabetic population: cross-sectional evaluation of the Potsdam EPIC cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 1115-22

Boeing, 2000b

Boeing H, Kroke A. Ernährungsepidemiologie und Public Health Nutrition. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2000; 25: 8-11

Bohlscheidt-Thomas, 1997a

Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International Journal of Epidemiology* 1997; 26 Suppl 1: S59-70

Bohlscheidt-Thomas, 1997b

Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International Journal of Epidemiology* 1997; 26 Suppl 1: S71-81

Briss, 2000

Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Agüero L, et al. The Task Force on Community Preventive Services. Developing an evidence-based guide to community preventive services – methods. *American Journal of Preventive Medicine* 2000; 18: 35-43

Brownson, 1999

Brownson RC, Gurney JG, Land GH. Evidence-based decision making in public health. *Journal of Public Health Management Practice*. 1999; 5: 86-97.

Bucala, 1991

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 87: 432-38

Burr, 1991

Burr ML. Cohort studies. In: *Design concepts of nutritional epidemiology*. Hrsg.: Margetts BM, Nelson M. Oxford Medical Publications, Oxford, 1991. S. 369-84

Byers, 1996

Byers T. Peer review for media coverage: getting the story right. *Epidemiology* 1996; 7: 651-2

Byers, 1999a

Byers T. The role of epidemiology in developing nutritional recommendations: past, present and future. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 1304S-08S

Byers, 1999b

Byers, T, Lyle B, and workshop Participants. Summary statement. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69 (suppl): 1365-67

Byers, 2001

Byers T. Food frequency dietary assessment: How bad is good enough? *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 1087-88

Carmelli, 1994

Carmelli D; Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *American Journal of Human Genetics* 1994; 55: 566-73

Ceriello, 1993

Ceriello A, Quatraro A, Giugliano D. Diabetes mellitus and hypertension: the possible role of hyperglycemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993; 36: 265-66

Collins, 1991

Collins JJ, Buncher CR, Halperin W. Managing the quality and conduct of epidemiologic studies. *Journal of Occupational Medicine* 1991; 33: 1213-15

Concato, 2000

Concato, J, Shah N, Horwitz, RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1887-92

Criqui, 1979

Criqui M. Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. *Journal of Epidemiology* 1979; 109: 394-99

CTF, 2001

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF). Levels of evidence and grades of recommendations 2001. Internet Ausdruck vom 23.11. 2001 (<http://www.ctfphc.org/>)

DAE, 2000

DAE - Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 295-302

Dahl, 2002

Dahl A, Kroke A, Boeing H, Klein G. Entwicklung und Pflege eines internetbasierten Informationssystems zu Ernährungserhebungsinstrumenten in Deutschland. *Ernährungsumschau* (in press)

DeFronzo, 1991

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; *14*: 173-94

De Vegt, 1999

De Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; *42*: 926-31

Dickersin, 2002

Dickersin K. Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *International Journal of Epidemiology* 2002; *31*: 6-12

Doll, 1981

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute* 1981; *66*: 191-308

Eccles, 1998

Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *British Medical Journal* 1998; *316*: 1303-09

Feher, 1995

Feher MD, Cox A, Foxton J, Lant AF. Fat arms, obesity and choice of blood pressure cuff size in diabetic patients. *British Journal of Clinical Practise* 1995; *49*: 286-87

Ferrannini, 1993

Ferrannini E. Syndrome X. *Hormone Research* 1993; *39 (Suppl 3)*: 107-11

Feunekes, 1999

Feunekes GJ, van't Veer P, van Staveren WA, Kok FJ. Alcohol intake assessment: The sober facts. *American Journal of Epidemiology* 1999; *50*: 105-12

Flagg, 2000

Flagg EW, Coates RJ, Calle EE, Potischman N, Thun MJ. Validation of the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Survey Cohort Food Frequency Questionnaire. *Epidemiology* 2000; *11*: 462-68

Goldstein, 1982

Goldstein DE, Parker KM, England JD. Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes* 1982; *31: Suppl 70-78*

-
- Goris, 2000
Goris AH, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Underreporting and underrecording of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 130-34
- Greenland, 1998
Greenland S. Meta-Analysis. In: *Modern Epidemiology*. Hrsg.: Rothman KJ, Greenland S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1998. S. 643-74
- Haffner, 1992
Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22
- Hara, 2002
Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-40
- Harding, 2001
Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, Day NE, Khaw KT, Wareham NJ; EPIC-Norfolk Study. Fat consumption and HbA(1c) levels: the EPIC-Norfolk study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1911-16
- Harding, 2001
Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, Day NE, Khaw KT, Wareham NJ. Fat consumption and HbA1c levels. *Diabetes Care* 2001; 11: 1911-16
- Harding, 2002
Harding AH, Sargeant LA, Khaw KT, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ. Cross-sectional association between total level and type of alcohol consumption and glycosylated haemoglobin level: the EPIC-Norfolk Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56: 882-90
- Helander, 1998
Helander A. Monitoring relapse drinking during disulfiram therapy by assay of urinary 5-hydroxytryptophol. *Alcohol Clinical & Experimental Research* 1998; 22: 111-14
- Hoffmann, in press
Hoffmann K, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Standardisation of dietary intake measurements by non-linear calibration using short-term reference data. *American Journal of Epidemiology*, in press

- Hotta, 2000
Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 2000; 20: 1595-99
- Høyer, 1995
Høyer G, Nilssen O, Brenn T, Schirmer H. The Svalbard study 1988-89: a unique setting for validation of self-reported alcohol consumption. *Addiction* 1995; 90: 539-44
- Hu, 1996
Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 10697-703
- Hu, 2001
Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 790-97
- Hunter, 1998
Hunter D. Biochemical Indicators of Dietary Intake. In: *Nutritional Epidemiology*. Hrsg.: Willett W. Oxford University Press, New York, Oxford 1998. S. 174-243
- Jain, 2000
Jain M, McLaughlin J. Validity of nutrient estimates by food frequency questionnaires based either on exact frequencies or categories. *Annales of Epidemiology* 2000; 10: 354-60
- Jain, 1997
Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 22: 593-96
- Joffe, 1994
Joffe BI, Segak I, Panz VR, Wing JR, Raal FJ, Seftel HC. Insulin resistance or insulin deficiency as precursor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 344: 585-89
- Kaaks, 1997
Kaaks R, Riboli E. Validation and calibration of dietary intake measurements in the EPIC project: methodological considerations. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International Journal of Epidemiology* 1997; 26 Suppl 1: S15-25

Kaaks, 2000

Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Riboli E. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1592-600

Kaufman, 2002

Kaufman, FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2002; 15: Suppl. 2: 737-44

Kaplan, 1989

Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149: 1514-20

Khaw, 2001

Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *British Medical Journal* 2001; 322: 1-6

Keys, 1980

Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press. Cambridge, MA, 1980

Klipstein-Grobusch, 1998

Klipstein-Grobusch K, Kroke A, Boeing H. Reproducibility of self-reported body weight. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998; 52: 525-28

Koenig, 1980

Koenig RJ, Cerami A. Hemoglobin A1c and diabetes mellitus. *Annual Review of Medicine* 1980; 31: 29-34

Korman, 2002

Korman L. The growing epidemic of obesity. *New England Journal of Medicine* 2002; 99: 30-39

Kristiansson, 1995

Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *Journal of Hypertension* 1995; 13: 581-86

Kroke, 1998a

Kroke A, Fleischhauer W, Mieke S, Klipstein-Grobusch K, Willich S, Boeing H. Blood pressure measurement in epidemiological studies: a comparative analysis of two methods. Data from the EPIC-Potsdam Study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of Hypertension* 1998; 16: 739-46

Kroke, 1998b

Kroke A, Bergmann M, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Obesity, body fat distribution, and body build: their relation to blood pressure and prevalence of hypertension. *International Journal of Obesity* 1998; 22: 1062-70

Kroke, 1999a

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Möseneder J, Thielecke F, Noack R, Boeing H. Validation of a self-administered food frequency questionnaire administered in the EPIC-Potsdam Study: Comparison of reported energy, protein, and macronutrient intake with doubly labelled water, urinary nitrogen, and repeated 24-hour-recalls. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70: 439-47

Kroke, 1999b

Kroke A, Bergmann MM, Lotze G, Jeckel A, Fleischhauer W, Boeing H. Measures of quality control in the German part of the EPIC-Study. *Annals of Nutrition & Metabolism* 1999; 43: 216-24

Kroke, 1999c

Kroke A, Liese AD, Keil U, Boeing H. Arterial hypertension and glycemia in non-diabetic subjects: Is there an association independent of obesity? *Diabetes Metabolism Research & Reviews* 1999; 15: 99-105

Kroke, 2000

Kroke A, Boeing H. Die Rolle der Ernährung bei Entstehung und Prävention chronischer Erkrankungen. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2000; 25: 12-15

Kroke, 2001a

Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Terbeck I, Boeing H, Helander A. Comparison of self-reported alcohol intake to the urinary excretion ratio of 5-HTOL/5-HIAA - a biomarker of recent alcohol intake. *British Journal of Nutrition* 2001; 85: 621-27

Kroke, 2001b

Kroke A, Otto M, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H. Assignment to menopausal status and estimation of age at menopause for women with missing or invalid data--a probabilistic approach with weighting factors in a large-scale epidemiological study. *Maturitas* 2001; 40: 39-46

Kroke, 2002a

Kroke A, Liese AD, Otto M, Bergmann MM, Klipstein-Grobusch K, Hoffmann K, Boeing H. Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent 2 year weight change in a middle aged cohort. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 1335-40

Kroke, 2002b

Kroke A, Boeing H, Euler U, Rossnagel K, Willich SN. Ernährungsempfehlungen und ihre wissenschaftlichen Grundlagen – welche Evidenz sollte Public Health Maßnahmen zu Grunde liegen? *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 2002; 10: 5-10

Kroke, unveröffentlicht

Kroke A, Boeing H, Rossnagel K, Willich SN. The history of the concept of ‚Levels of Evidence‘ and their current status in relation to primary prevention through life-style interventions. *Public Health Nutrition* (in review)

Kromeyer-Hauschild, 1999

Kromeyer-Hauschild K, Zeller K, Jaeger U, Hoyer H. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *International Journal Obesity & Related Metabolic Disorders* 1999; 23: 1143-50

Last, 1988

Last JM. *A dictionary of epidemiology*. Oxford University Press. New York, 1988

Liese, 1998

Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiologic Reviews* 1998; 20: 157-72

Lindsay, 2002

Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8

Mattoo, 2002

Mattoo TK. Arm cuff in the measurement of blood pressure. *American Journal of Hypertension* 2002; 15: 67S-68S

Mokdad, 2000a

Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemic of obesity in the United States. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284: 1650-51

Mokdad, 2000b

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F,

Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-83

Moore, 2001

Moore TJ, Conin PR, Ard J, Svetkey LP, for the DASH Collaborative Research Group. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001, 38: 155-58

Nakano, 1996

Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 1996; 120: 803-12

Nelson, 1991

Nelson M. The validation of dietary questionnaires. In: Design concepts of nutritional epidemiology. Hrsg.: Margetts BM, Nelson M. Oxford Medical Publications, Oxford, 1991. S. 266-97

Norat, 2002

Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer* 2002; 98 : 241-56

Ouchi, 1999

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-76

Pickup, 1997

Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92

Pickup, 1998

Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-48

Rahmouni, 2002

Rahmouni K, Haynes WG, Mark AL. Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. *Current Hypertension Reports* 2002; 4: 119-25

Reaven, 1996

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New England Journal of Medicine* 1996; 6: 374-81

Riboli, 1992

Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Annales of Oncology* 1992; 3: 783-91

Riboli, 1997

Riboli E, Kaaks, R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International Journal of Epidemiology* 1997; 26 Suppl 1: S 6-14

Rothman, 1998a

Rothman KJ, Greenland S. Precision and Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern Epidemiology*. Hrsg.: Rothman KJ, Greenland S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1998. S. 115-134

Rothman, 1998b

Rothman KJ, Greenland S. Cohort studies. In: *Modern Epidemiology*. Hrsg.: Rothman KJ, Greenland S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1998. S. 79-92

Rosenberg, 1996

Rosenberg WM, Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. *Therapy* 1996; 51: 212-17

Rosner, 1989

Rosner B, Willett WC, Spiegelman D. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within-person measurement errors. *Statistics in Medicine* 1989; 8: 1051-69

Sackett, 1996

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal* 1996; 312: 71-72

Sackett, 2000

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 2000

Salomaa, 1991

Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *British Medical Journal* 1991; 302: 493-96

Sargeant, 2001

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, Welch A, Wareham NJ. Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: the EPIC-Norfolk Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55: 342-48

Seidell, 2000

Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *British Journal of Nutrition* 2000; 83 (suppl 1): 5-8

Scheen, 2002

Scheen AJ. Results of obesity treatment. *Annales of Endocrinology (Paris)* 2002; 63: 163-70

Scherer, 1995

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 26746-49

Schulz, 2002

Schulz M, Kroke A, Liese AD, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H. Food groups as predictors of short –term weight change in men and women of the EPIC-Potsdam Cohort. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 1335-40

Schulz, unpublished

Schulz M, Kroke A, Hoffman K, Klipstein-Grobusch K, Liese, AD, Boeing H. Practical considerations for the assessment of changes in waist and hip circumference in a large scale cohort study. *European Journal of Public Health* (in review)

Schulze, 2000

Schulze MB, Kroke A, Bergmann MM, Boeing H. Differences of blood pressure estimates between consecutive measurements on one occasion: implication for inter-study comparability of epidemiologic studies. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16: 891-98

Schulze, 2002

Schulze MB, Kroke A, Saracci R, Boeing H. The effect of measurement procedure differences on the comparability of blood pressure estimates in multi-centre studies. *Blood Pressure Monitoring* 2002; 7: 95-104

SIGN, 2001

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50). A guideline developer's handbook. Section 6. Internet print-out as of 23/11/01 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html>)

Slimani, 2000

Slimani N, Ferrari P, Ocke M, Welch A, Boeing H, Liere M, et al. Standardization of the 24-hour diet recall calibration method used in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): general concepts and preliminary results. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54: 900-17

Smith, 2002

Smith U. Impaired ('diabetic') insulin signalling and action occur in fat cells long before glucose intolerance - is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 2002; 26: 897-904

Spiegelman, 1997

Spiegelman D, McDermott A, Rosner B. Regression calibration method for correcting measurement-errors bias in nutritional epidemiology. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65: 1179S-86S

Spiegelman, 2001

Spiegelman D, Carroll RJ, Kipnis V. Efficient regression calibration for logistic regression in main study/internal validation study designs with an imperfect reference instrument. *Statistics in Medicine* 2001; 20: 139-60

Staessen, 1992

Staessen J, O'Brien E, Atkins N, Bulpitt CJ, Cox J, Fagard R, et al. The increase in blood pressure with age and body mass index is overestimated by conventional sphygmomanometry. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136: 450-59

Stolt, 1993

Stolt M, Sjonell G, Astrom H, Rossner S, Hansson L. Improved accuracy of indirect blood pressure measurement in patients with obese arms. *American Journal of Hypertension* 1993; 6: 66-71

Storlien, 1996

Storlien, LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, Calvert GD, Campbell LV. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* 1996; 39: 621-31

Strauss, 2001

Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286: 2645-48

Spranger, 2002

Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann M, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer A. Inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes mellitus in apparently healthy people: Results of the prospective population based EPIC-Potsdam study (in review 2002, noch nicht publiziert)

Spranger, in press

Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann M, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AFH. Adiponectin independently protects against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, in press

Subar, 2001a

Subar AF, Thompson FE, Kipnis V, et al. Comparative validation of the Block, Willet, and National Cancer Institute food frequency questionnaires: the Eating at America's Table Study. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 1089-99

Subar, 2001b

Subar AF, Ziegler RG, Thompson FE, Johnson CC, Weissfeld JL, Reding D, et al. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Investigators. Is shorter always better? Relative importance of questionnaire length and cognitive ease on response rates and data quality for two dietary questionnaires. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153: 404-09

Thielecke, 1997

Thielecke F, Moeseneder J, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Noack R. Determination of total energy expenditure, resting metabolic rate and physical activity in lean and overweight people. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 1997; 36: 310-12

Thurigen, 2000

Thurigen D, Spiegelman D, Blettner M, Heuer C, Brenner H. Measurement error correction using validation data: a review of methods and their applicability in case-control studies. *Statistical Methods in Medical Research* 2000; 9: 447-74

Trabulsi, 2001

Trabulski J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism* 2001; 281: E891-99

Trayhurn, 2001

Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001, *60*: 329-39

Truman, 2000

Truman BI, Smith-Akin CK, Hinman AR, Gebbie KM, Brownson R, Novick LF, et al. Developing the Guide to Community. Preventive Services –Overview and Rationale. *American Journal of Preventive Medicine* 2000; *18*: 18-26

Tuomilehto, 2001

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001; *344*: 1343-50

Vanhala, 1998

Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo, E, Halonen, P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *British Medical Journal* 1998; *317*: 319

Voss, 1997

Voss S, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Obesity as a major determinant of underreporting in a self-administered questionnaire: Results from the EPIC-Potsdam study. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 1997; *36*: 229-36

Wang, 2001

Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *International Journal of Epidemiology* 2001; *30*: 1129-36

WCRF, 1997

World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. *Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: a global perspective*. Washington DC, 1997

Weiss, 1998

Weiss NS. Clinical epidemiology. In: *Modern Epidemiology*. Hrsg.: Rothman KJ, Greenland S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1998. S. 519-28

Willett, 1986

Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *American Journal of Epidemiology* 1986; *124*: 17-27

-
- Willett, 1995
Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environmental Health Perspectives* 1995 Nov; *103 Suppl 8*:165-70
- Willett, 1998
Willett W, Lenart E. Reproducibility and validity of food-frequency questionnaires. In: *Nutritional Epidemiology*. Hrsg.: Willett W. Oxford University Press, New York, 1998. S. 101ff
- Willett, 2000
Willett, WC. Nutritional epidemiology issues in chronic disease at the turn of the century. *Epidemiologic Reviews* 2000; *22*: 82-86
- Willett 2001a
Willett W. Invited commentary: a further look at dietary questionnaire validation. *American Journal of Epidemiology* 2001; *154*: 1103-04
- Willett 2001b
Willett W, Stampfer M, Chu NF, et al. Assessment of questionnaire validity for measuring total fat intake using plasma lipid levels as criteria. *American Journal of Epidemiology* 2001; *154*: 1107-12
- Wiseman, 2002
Wiseman M. Scientific Evidence and Public Health Nutrition – how to derive dietary recommendations. Presentation at a workshop on evidence based nutrition in Potsdam, May, 2002
- Yamauchi, 2001
Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001; *7*: 941-46
- Yang, 2001
Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; *86*: 3815-19
- Young, 1995
Young TK, Gelskey DE. Is noncentral obesity metabolically benign? Implications for prevention from a public health survey. *Journal of the American Medical Association* 1995; *274*: 1939-41
- Ziegler, 1993
Ziegler R., Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; *85*: 1819-27

Zhang, 2000

Zhang J, Temme EH, Sasaki S, Kesteloot H. Under- and overreporting of energy intake using urinary cations as biomarkers: relation to body mass index. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152: 453-62

Danksagung

Ich möchte all denen meinen Dank aussprechen, die mich auf beruflicher und privater Ebene unterstützt haben und damit die Fertigstellung dieser Habilitationsschrift möglich gemacht haben.

Mein großer Dank geht an Herrn PD Dr. Heiner Boeing, der mich die vergangenen Jahre intensiv in meiner wissenschaftlichen Entwicklung begleitet und meinen beruflichen Werdegang unterstützt hat. Ebenso möchte ich mich bei Prof. Stefan Willich bedanken, der meinen wissenschaftlichen Werdegang sehr unterstützt hat und mir ermöglicht hat, diese Arbeit zu schreiben.

Danken möchte ich auch allen meinen Kollegen am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam und am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité in Berlin, die mir immer bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite gestanden haben.

Ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern und meine Familie für den Ansporn und die Unterstützung, die Kraft für das Gelingen dieser Arbeit gegeben haben.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Freunden für die Unterstützung und Hilfe während der schwierigen Phasen, die der Fertigstellung der Arbeit vorangegangen sind.

Danke Euch allen!

Lebenslauf

Anja (Luise Elfriede) Kroke

Geb. 17.03. 1964, Osnabrück

Abitur 1983, Osnabrück

Medizinstudium 1983 - 1988, Hannover; 1998 – 1989, Berlin

AiP 1990 - 1992

Approbation 1992

Wiss. Angestellte am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes, Berlin 1992

Promotion an der Freien Universität Berlin, 1993

Studium ‚Masters of Public Health‘ School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, USA, 1993 - 1994

Wissenschaftliche Angestellte am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke im Rahmen der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), 1994-2002

Gastdozentin am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Humboldt-Universität, Charité Berlin, 1995-2003

Wissenschaftliche Teilzeit-Angestellte am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Humboldt-Universität, Charité Berlin, 2001-2002

Leiterin der Arbeitsgruppe ‚Ernährung und Gesundheit‘ am Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund, seit 2002