

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

**Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen  
Markern sowie deren Veränderung und inzidentem  
Typ 2 Diabetes Mellitus**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet Epidemiologie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Saskia Hartwig

geboren am 09.02.1987 in Riesa

Gutachter / Gutachterin:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
2. Prof. Dr. med. Heike Kielstein
3. Prof. Dr. med. Christa Meisinger (München)

07.07.2015

04.07.2016

## Referat

Zielsetzung: Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) zählt zu den bedeutendsten Public-Health-Problemen weltweit. Einen zentralen Risikofaktor bei der Manifestation der Krankheit stellen Übergewicht und Adipositas dar, welche über verschiedene anthropometrische Maßzahlen definiert werden können. Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, welcher der bekannten Marker von Übergewicht und Adipositas die stärkste Assoziation mit inzidentem T2DM hat. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob auch eine Veränderung anthropometrischer Marker einen Einfluss auf die T2DM-Inzidenz hat.

Methoden: Die Daten von 4 populationsbasierten Kohortenstudien in Deutschland wurden gepoolt untersucht. Es ergab sich dadurch eine Gesamtstichprobe von 10258 Probanden. Für die Untersuchung der Assoziation zwischen der Veränderung der Anthropometrie und inzidentem T2DM standen die Daten von 2602 Probanden aus zwei dieser Studien zur Verfügung. Inzidenter T2DM wurde definiert als Selbstangabe eines ärztlich diagnostizierten T2DM oder Einnahme diabetesspezifischer Medikation. Die Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern sowie deren Veränderung und inzidentem T2DM wurde über logistische Regressionen geschätzt.

Ergebnisse: Mit höheren Werten sämtlicher anthropometrischer Marker zeigte sich eine Erhöhung des Risikos für inzidenten T2DM, wobei für solche Marker, welche auch die Fettverteilung widerspiegeln, stärkere Effekte geschätzt wurden. Außerdem wurde für diesen Zusammenhang eine Wechselwirkung mit dem Alter beobachtet. Die Risikoerhöhung mit steigender Anthropometrie blieb konsistent in den einzelnen Studienregionen sowie in verschiedenen Altersstrata, wobei für die jüngere Altersgruppe stärkere Effekte beobachtet wurden. Die Veränderung von Gewicht bzw. Taillenumfang war ebenfalls mit der Inzidenz des T2DM assoziiert. Eine Zunahme erhöhte das T2DM-Risiko bei Frauen und Männern. Dies zeigte sich auch in alters- und BMI-stratifizierten Analysen. Stärkere Effekte waren hier für diejenigen Probanden zu beobachten, welche bereits zur Basisuntersuchung adipös waren.

Schlussfolgerungen: Für die Praxis ergeben sich zwei zentrale Schlussfolgerungen aus der vorliegenden Arbeit. Zum einen sollten zur Abschätzung des T2DM-Risikos auch solche anthropometrischen Marker berücksichtigt werden, die das Fettverteilungsmuster berücksichtigen. Zum anderen zeigt die Untersuchung, dass nicht nur bestehendes Übergewicht sondern auch eine Zunahme an Gewicht oder Taillenumfang das Risiko für die Entstehung eines T2DM erhöht.

Hartwig, Saskia: „Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern sowie deren Veränderung und inzidentem Typ 2 Diabetes Mellitus“. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2015

## Inhaltsverzeichnis

Referat.....	II
I    Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole.....	V
II   Abbildungsverzeichnis .....	VI
III  Tabellenverzeichnis .....	VII
1    Einleitung.....	1
1.1  Diabetes meliitus als Public Health Problem .....	2
1.2  Risikofaktoren des T2DM.....	5
1.3  Überblick zu anthropometrischen Markern.....	8
2    Zielstellung.....	12
3    Material und Methodik.....	13
3.1  Untersuchungsstichprobe für Fragestellung 1: Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern und Inzidenz des T2DM .....	13
3.2  Untersuchungsstichprobe für Fragestellung 2: Assoziation zwischen der Veränderung anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM .....	15
3.3  Erhebungsinstrumente und Untersuchungselemente.....	15
3.3.1  Untersuchungsprogramm der Studien.....	15
3.3.2  Erhebung der Exposition.....	16
3.3.3  Erhebung und Definition des Outcome.....	17
3.3.4  Erhebung der Kovariablen .....	18
3.4  Untersuchungskonzept und Umgang mit Störgrößen.....	19
3.4.1  DAG-Modell zur Fragestellung 1 .....	19
3.4.2  DAG-Modell zur Fragestellung 2.....	20
3.5  Statistische Methodik.....	21
4    Ergebnisse.....	26
4.1  Darstellung der Studienpopulation zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Markern und inzidentem T2DM.....	26
4.2  Darstellung der Studienpopulation zur Assoziation zwischen Veränderungen der Anthropometrie und T2DM-Inzidenz .....	30
4.3  Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM.....	35
4.4  Darstellung der Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter bzgl. T2DM-Inzidenz .....	44
4.5  Assoziation zwischen Veränderungen der Anthropometrie und inzidentem T2DM.....	46

5	Diskussion der Ergebnisse.....	51
5.1	Charakteristik der Studienpopulation.....	51
5.2	Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker mit der T2DM- Inzidenz .....	52
5.3	Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter bzgl. T2DM-Inzidenz.....	55
5.4	Assoziation zwischen Veränderungen anthropometrischer Marker und T2DM-Inzidenz .....	55
5.5	Methodenkritik .....	58
6	Zusammenfassung und Bedeutung für die Praxis.....	61
7	Literaturverzeichnis.....	63
8	Anhang .....	75
9	Thesen.....	79
	Lebenslauf .....	IX
	Selbstständigkeitserklärung.....	X
	Erklärung über frühere Promotionsversuche .....	XI
	Danksagung.....	XII

## I Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

♀	Weiblich bzw. Frauen
♂	Männlich bzw. Männer
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CARLA	Cardiovascular Disease – Living and Ageing in Halle
CI	Konfidenzintervall
DAG	Directed acyclic graphs
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
FU	Follow-Up
IDF	Internationale Diabetes Föderation
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
NIH	National Health Institute
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
RECALL	Heinz-Nixdorf-Recall Studie
ROC	Receiver Operator Characteristic
SHIP	Study of Health in Pomerania
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip Ratio
WHtR	Waist-to-Height-Ratio

## II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Möglicher Mechanismus zur adipositas-induzierten Insulinresistenz über freie Fettsäuren und/oder proinflammatorische Faktoren aus dem abdominellen Fettgewebe und bakterielle und proinflammatorische Faktoren aus dem Darm.....	6
Abb. 2: Zusammenhang zwischen relativem Risiko für T2DM und Alkoholkonsum bei Frauen und Männern .....	7
Abb. 3: Empfehlungen von WHO und NIH zur Messung des Taillenumfangs .....	11
Abb. 4: Stichprobe für Fragestellung 1 mit Ausschlüssen .....	14
Abb. 5: Stichprobe für Fragestellung 2 mit Ausschlüssen .....	15
Abb. 6: Berechnung von BMI, WHR und WHtR .....	16
Abb. 7: Übersicht zum zeitlichen Ablauf der Erhebung von Exposition und Outcome.....	17
Abb. 8: DAG-Modell für Fragestellung 1 .....	20
Abb. 9: DAG-Modell für Fragestellung 2 .....	21
Abb. 10: Standardisierte, adjustierte ORs zur Assoziation zwischen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Studienregion .....	43
Abb. 11: Interaktion zwischen Alter und Anthropometrie für Frauen und Männer.....	46
Abb. 12: Veränderung von Gewicht und Taillenumfang für Frauen und Männer .....	47

### III Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Absolute Zahl von Diabeteserkrankungen und Anteil nicht diagnostizierter Fälle weltweit.....	4
Tab. 2:	Definition von Übergewicht und Adipositas für verschiedene anthropometrische Marker.....	9
Tab. 3:	Überblick der einzelnen Studien und der Gesamtstudienpopulation .....	13
Tab. 4:	Charakteristika der weiblichen Studienpopulation gesamt und stratifiziert nach Studienregion .....	27
Tab. 5:	Charakteristika der männlichen Studienpopulation gesamt und stratifiziert nach Studienregion .....	28
Tab. 6:	Übersicht zu den Charakteristika von FU1-Teilnehmern und Dropouts.....	30
Tab. 7:	Charakteristika der weiblichen CARLA- und SHIP-Probanden für Fragestellung 2.....	32
Tab. 8:	Charakteristika der männlichen CARLA- und SHIP-Probanden für Fragestellung 2.....	33
Tab. 9:	Übersicht zu den Charakteristika von FU2-Teilnehmern und Dropouts.....	35
Tab. 10:	T2DM-Inzidenzen und -Inzidenzraten zwischen Basis und FU1 .....	36
Tab. 11:	Rohe ORs (95% CI) zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM .....	37
Tab. 12:	Ergebnisse der adjustierten Regressionsanalysen zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM.....	38
Tab. 13:	Ergebnisse der standardisierten, adjustierten Regressionsanalysen zur Assoziation anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM .....	40
Tab. 14:	Ergebnisse der ROC-Analysen.....	41
Tab. 15:	Weitere Ergebnisse der ROC-Analysen: Idealer Cutoff-Wert und zugehörige Sensitivität und Spezifität; Sensitivität für das Erkennen eines zukünftigen inzidenten T2DM bei einer festgelegten Spezifität von 70%.....	42
Tab. 16:	Standardisierte, adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basisalter .....	44
Tab. 17:	T2DM-Inzidenzen und -Inzidenzraten zwischen FU1 und FU2 .....	46
Tab. 18:	Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM.....	48

Tab. 19: Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basis-BMI .....	49
Tab. 20: Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basis-Alter .....	50
Tab. 21: Charakteristika der weiblichen Studienpopulation zur Fragestellung 1 stratifiziert nach Inzidenzstatus.....	75
Tab. 22: Charakteristika der männlichen Studienpopulation zur Fragestellung 1 stratifiziert nach Inzidenzstatus.....	76
Tab. 23: Charakteristika der weiblichen Studienpopulation zur Fragestellung 2 stratifiziert nach Inzidenzstatus.....	77
Tab. 24: Charakteristika der männlichen Studienpopulation zur Fragestellung 2 stratifiziert nach Inzidenzstatus.....	78

## 1 Einleitung

Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist in den vergangenen Jahrzehnten rapide angestiegen. Bedenkt man die Folgen und Komplikationen dieser Krankheit, erscheint dieses Bild umso prekärer: 11% aller Todesfälle in Europa sind auf Diabetes mellitus und seine Folgen zurückzuführen, in Nordamerika sind es sogar 14% [1]. Etwa bei der Hälfte aller Diabetiker weltweit wurde die Krankheit noch nicht diagnostiziert, sodass die Betroffenen auch keinerlei Therapiemaßnahmen zugeführt werden können [1].

Dies zeigt, dass sich Diabetes mellitus zu einem wichtigen Public Health Thema entwickelt hat, dessen Erforschung hinsichtlich Ätiologie und Prävention von zentraler gesellschaftlicher Bedeutung ist.

Auch innerhalb Deutschlands sind dramatische Anstiege in Prävalenz und Inzidenz zu verzeichnen [2]. Im Rahmen des Kompetenznetz Diabetes mellitus, welches vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, wird in verschiedenen Projekten intensive Forschung bzgl. des Diabetes mellitus betrieben. Im Bereich Epidemiologie dieses Kompetenznetzes sind mehrere große Kohortenstudien Deutschlands involviert, welche insgesamt eine solide Datengrundlage für ätiologische Fragestellungen bieten. In der ersten Förderphase des Projekts wurde aufgezeigt, dass innerhalb Deutschlands regionale Unterschiede in der Diabetes-Häufigkeit, der Neuerkrankungsrate des T2DM, aber auch bzgl. Risikofaktoren desselben bestehen [3-6].

Wichtige Risikofaktoren zur Entstehung eines T2DM sind seit Längerem identifiziert. Einerseits gibt es eine Reihe an Faktoren, welche nicht vom Einzelnen beeinflusst werden können, wie beispielsweise fortschreitendes Alter [2] und Diabeteserkrankungen in der Familie [7]. Andererseits erhöht ein ungesunder Lebensstil mit unausgewogener Ernährung, körperlicher Inaktivität, Rauchen und Übergewicht die Diabetes-Erkrankungswahrscheinlichkeit [8] und bildet damit einen wichtigen Ansatzpunkt zur Prävention. Dass überhöhtes Körpergewicht und ungünstige Fettverteilungsmuster die Manifestation des T2DM begünstigen, ist bekannt [9]. Bislang galt der Body-Mass-Index als Standardmaß zur Abschätzung des Körperstatus, welcher das Gewicht im Zusammenhang mit der Körpergröße beurteilt [10]. Dieses Instrument geriet allerdings im Laufe der letzten Jahre in Kritik, da es diverse Defizite hat [11]: kein linearer Zusammenhang mit dem Körperfettanteil, Anwendung nicht für alle Bevölkerungsgruppen geeignet z.B. Kinder und besonders kleine oder große Menschen, keine Anhaltspunkte für das Fettverteilungsmuster. Für andere Maßzahlen wie den Taillenumfang oder das Taillen-Hüft-Verhältnis (waist-to-

hip-ratio, WHR) wurden in diversen Studien ein stärkerer Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankung sowie deren Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, gezeigt [12, 13]. Die bekannten Studien sind allerdings nicht immer konsistent in ihren Ergebnissen und es gibt bisher keine Studien, die innerhalb einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe aus verschiedenen Regionen Deutschlands mehrere Körpermaße bzgl. ihrer Assoziation zum T2DM untersucht haben. Im ersten Teil der Analyse wird deshalb die Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker mit inzidentem T2DM untersucht, was auch für die Risikokommunikation in der Praxis Hinweise liefern kann.

Vermeht wird in den vergangenen Jahren außerdem untersucht, wie sich eine Veränderung von anthropometrischen Maßen auf das Diabetesrisiko auswirkt. Auf der einen Seite ist eine Prävention durch Gewichtsreduktion möglich, wie bereits durch verschiedene Interventionsstudien gezeigt wurde: Bei Probanden mit erhöhten Blutglukosewerten an der Schwelle zum manifesten T2DM kann eine Gewichtsreduktion den Glukosehaushalt wieder normalisieren und somit auch die Entstehung eines Diabetes mellitus verzögern oder auch ganz verhindern [14-16].

Andererseits ist auch eine Veränderung anthropometrischer Marker unabhängig vom Ausgangs- oder Endwert bzgl. ihres Einflusses auf die Manifestation eines T2DM denkbar. Dies wurde bereits in diversen Studien untersucht: In einigen Studien wurde ein Effekt von veränderter Anthropometrie, beispielsweise durch Gewichts- oder Taillenumfangzunahme, auf das Diabetesrisiko gezeigt [17-19], in anderen Studien waren lediglich Ausgangs- oder Endpunkt entscheidend für das Diabetesrisiko [20, 21]. Innerhalb Deutschlands fehlen allerdings vergleichbare Analysen. Untersucht werden soll deshalb im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit, inwieweit eine Veränderung anthropometrischer Marker mit der Diabetesinzidenz assoziiert ist.

### **1.1 Diabetes mellitus als Public Health Problem**

Neuere Arbeiten zur Häufigkeit des Diabetes mellitus haben gezeigt, dass seit den 1980er Jahren weltweit ein rapider Anstieg der Diabetesprävalenz zu verzeichnen ist [22], welcher im demographischen Wandel, besseren Therapiemöglichkeiten und somit verlängerter Lebenszeit der Diabetiker begründet ist [23, 24], aber auch auf eine steigende Neuerkrankungsrate zurückgeführt werden kann [25, 26].

Die Internationale Diabetes Föderation (IDF) hat kürzlich die sechste Ausgabe des Diabetes Atlas veröffentlicht, in welchem aktuelle Schätzungen zu Erkrankungszahlen, Kosten und Todeszahlen, die dem Diabetes mellitus zugeordnet werden können, zu finden sind. Demnach liegt die aktuelle Prävalenz des Diabetes mellitus weltweit bei 8,3% bzw. 382 Millionen Erkrankten [1], von denen etwa 90-95% Typ 2 Diabetiker sind

[27]. In Deutschland beträgt die Prävalenz des Diabetes mellitus aktuellen Studien zufolge etwa 7,2% für 18- bis 79-jährige, in absoluten Zahlen ausgedrückt: 4,6 Millionen Erkrankte [2].

Dem manifesten T2DM geht in der Regel ein sogenannter Prädiabetes voraus, welcher sich in gestörter Glukosetoleranz und abnormen Nüchtern glukosewerten äußert [28]. Bei dieser Vorform der Erkrankung liegen bereits Störungen im Glukosestoffwechsel mit Insulinresistenz der Zielzellen vor, es kann aber durch kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion eine Normoglykämie aufrechterhalten werden [29], sodass sich die Manifestation des T2DM noch hinauszögern lässt. Kommt es dauerhaft zu erhöhten Blutzuckerwerten, spricht man schließlich vom manifesten T2DM, in dessen Anfangsphase konkrete Krankheitssymptome oftmals weiterhin ausbleiben. Dies führt dazu, dass Betroffene unter Umständen erst sehr spät bzw. gar nicht auf ihre Krankheit aufmerksam werden [1] und die Diagnose häufig ein Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen ist. Bei diesen nicht diagnostizierten Patienten können keine entsprechenden Therapiemaßnahmen erfolgen, welche jedoch essentiell sind, um schweren Komplikationen durch schleichende Schädigung aufgrund erhöhter Blutzuckerspiegel vorbeugen zu können. Die IDF schätzt, dass weltweit nahezu die Hälfte aller Diabetiker bislang undiagnostiziert ist [1]. Rathmann et al. [30] zeigten im Rahmen der KORA-Studie, wie sich die Situation in der Region um Augsburg darstellt: Bei den untersuchten Probanden im Alter von 55-74 Jahren war etwa jede zweite Diabeteserkrankung noch nicht diagnostiziert. Männer wiesen dabei einen höheren Anteil nicht diagnostizierter Fälle auf als Frauen. Wie hoch der Anteil an nicht diagnostizierten Fällen von Diabetes mellitus weltweit ist, zeigen die Schätzungen in Tabelle 1.

**Tabelle 1** Absolute Zahl von Diabeteserkrankungen und Anteil nicht diagnostizierter Fälle weltweit [1]

IDF Region	Proportion undiagnosed [%]	Cases [Millions]
<b>Africa</b>		12,4
Low-income countries	75,1	
Middle-income countries	46,0	
<b>Europe</b>		20,1
Low-income countries	29,3	
Middle-income countries	35,1	
High-Income countries	36,6	
<b>Middle East and North Africa</b>		16,8
Low-income countries	50,0	
Middle-income countries	50,0	
High-Income countries	40,7	
<b>North America and Caribbean</b>		9,9
Low-income countries	29,4	
Middle-income countries	25,0	
High-Income countries	27,7	
<b>South and Central America</b>		5,8
Middle-income countries	24,1	
<b>South-East Asia</b>		35,1
Low-income countries	43,6	
Middle-income countries	49,1	
<b>Western Pacific</b>		74,7
Low-income countries	63,0	
Middle-income countries	54,1	
High-Income countries	49,4	

Wie oben beschrieben, verläuft eine T2DM-Erkrankung oft über längere Zeit symptomlos. Dennoch können durch die diabetische Stoffwechsellage schwerwiegende Komplikationen und Folgeerkrankungen auftreten. Kennzeichnend sind chronisch erhöhte Blutglukosewerte, die mikrovaskuläre Schäden an Retina, Nierenglomeruli und peripheren Nerven verursachen, welche Erblindung, Nierenerkrankungen bzw. Neuropathien nach sich ziehen können [31]. Aus den entstandenen Neuropathien können sich unter Umständen auch Defekte des Gastrointestinaltraktes entwickeln, welche sich in gestörter Motilität äußern und nachfolgend in Krankheitsbildern wie Gastroparese, nichtalkoholischer Fettleber und Darm-Enteropathie münden können [32]. Besonders weitreichend sind die Folgen makrovaskulärer atherosklerotischer Schädigungen, welche ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Gliedmaßenamputationen nach sich ziehen [31, 33]. Oft wird die diabetesspezifische Sterblichkeit unterschätzt, da kein direkter Zusammenhang zur Krankheit erkennbar ist, dennoch verstirbt etwa die Hälfte aller Diabetiker durch ein kardiovaskuläres Ereignis und etwa 10% durch akutes

Nierenversagen [33]. Für das Jahr 2013 lässt sich weltweit der Tod von etwa 5,1 Millionen Menschen auf ihre Diabeteserkrankung und deren Folgeerscheinungen zurückführen [1].

Neben der starken persönlichen Belastung für die Betroffenen, stellen auch die Kosten durch die Behandlung des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen ein großes Problem dar. Die Exzess-Kosten, also jene, die für die Versorgung eines Diabetikers im Vergleich zu einem Nicht-Diabetiker mehr aufgebracht werden müssen, betragen für Deutschland im Jahr 2009 im Mittel etwa 2600 € pro Erkranktem [24]. Daraus ergeben sich Gesamt-Exzess-Kosten von etwa 21 Milliarden € [24]. In Europa waren 2010 etwa 10% der Gesundheitskosten diabetesassoziiert [34]. Weltweit betrachtet, betragen 2013 die geschätzten Krankheitskosten durch Diabetes mellitus etwa 548 Milliarden US-Dollar, entsprechend 11% aller Gesundheitsausgaben für Erwachsene, wobei 80% der Ausgaben in den Industrienationen aufgewendet wurden, in denen jedoch nur 20% der weltweit Erkrankten leben [1].

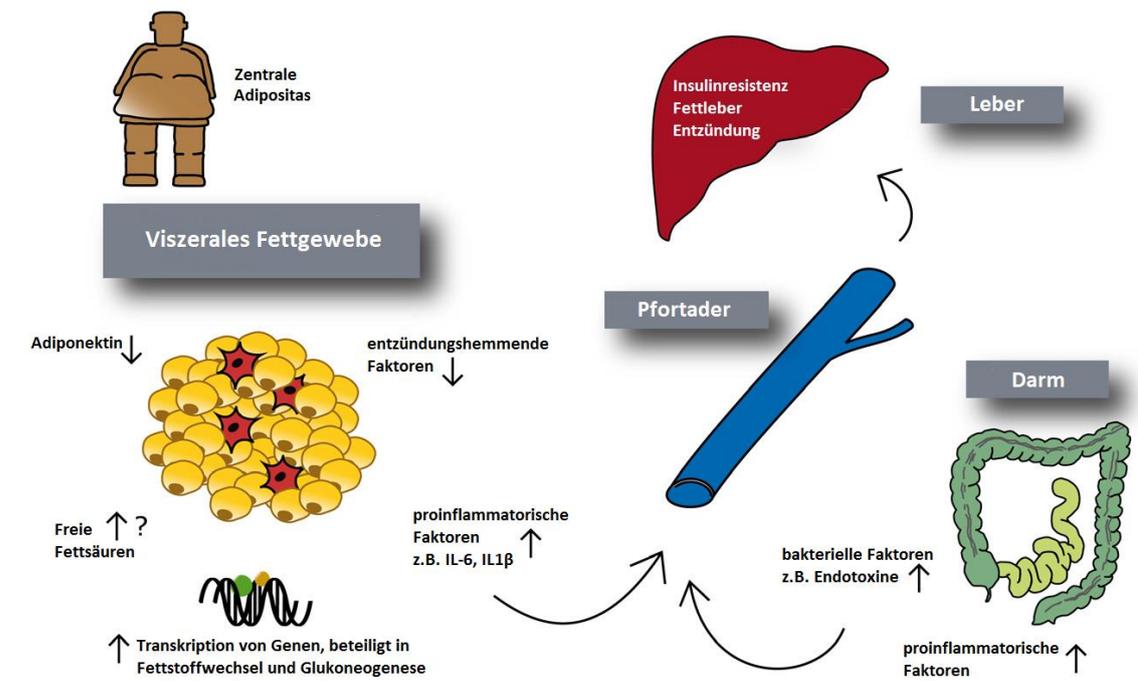
Mehrere wissenschaftliche Arbeiten zur Prävention des T2DM haben gezeigt, dass gezielte und vor allem frühzeitige Intervention von Hochrisikopatienten die Manifestation eines T2DM in vielen Fällen verhindern oder zumindest verzögern kann. Verschiedene Ansätze wurden dabei untersucht: Lindström et al. beobachteten die Möglichkeit zur Prävention des T2DM mithilfe von Lebensstilinterventionen hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität bei zuvor nach individuellem Risiko gescreenten Probanden [35]. Pi-Sunyer et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Gewichtsverlust und körperliche Aktivität das T2DM-Risiko verringern [36], und auch Knowler et al. fanden eine Möglichkeit zur Reduktion der Diabetesinzidenz mithilfe von Lebensstilintervention oder Metformineinnahme [15]. Ein gedachtes Szenario, in dem man 50% aller Personen mit Prädiabetes in Deutschland geeigneten Interventionsmaßnahmen zuführte, könnte bis 2040 die Manifestation des T2DM in 350000 Fällen verhindern [14].

## **1.2 Risikofaktoren des T2DM**

Neben Präventionsmaßnahmen sind auch wichtige Risikofaktoren seit längerer Zeit bekannt:

Als Hauptrisikofaktoren für T2DM gelten Übergewicht und Adipositas [37-39]. Dabei spielt auch die Fettverteilung eine entscheidende Rolle. Besonders die androide Form der Fettverteilung mit Ausbildung von viszeralem Fett im Bauchraum gilt als kritisch. In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen zentraler Adipositas mit überwiegend viszeralem Fettgewebe und verschiedenen metabolischen Komplikationen dargestellt. Bereits in den 1950er bis 1990er Jahren wurde aufgezeigt,

dass das Risiko für Insulinresistenz, welche sich, wie bereits beschrieben, im weiteren Verlauf in einem T2DM manifestieren kann, deutlich höher für Personen mit androideem Fettverteilungsmuster gegenüber Personen mit gynoider Verteilung des Fettgewebes ist [40-42]. Ursächlich dafür ist unter anderem das ungünstige metabolische Profil des viszeralen Fettgewebes, welches freie Fettsäuren und Entzündungsfaktoren freisetzt, wie in neueren Studien bestätigt wurde [43, 44]. Abbildung 1 zeigt eine Theorie zur Entstehung von Insulinresistenz in der Leber durch abdominelle Adipositas.



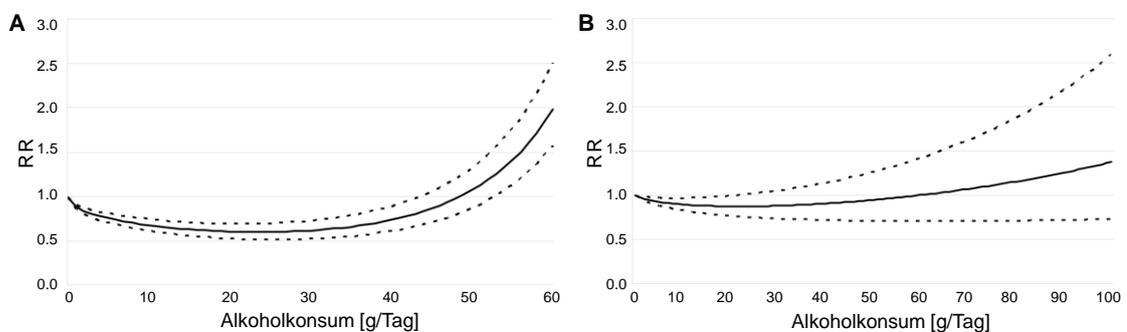
**Abbildung 1:** Möglicher Mechanismus zur adipositas-induzierten Insulinresistenz über freie Fettsäuren und/oder proinflammatorische Faktoren aus dem abdominalen Fettgewebe und bakterielle und proinflammatorische Faktoren aus dem Darm. Modifiziert nach [43].

Weitere Risikofaktoren für T2DM finden sich in verschiedenen Lebensstilfaktoren. Körperliche Inaktivität ist einerseits an der Entstehung von Übergewicht und Adipositas beteiligt, erhöht andererseits aber auch per se das Diabetesrisiko [45]. Im Gegenzug wird das Diabeteserkrankungsrisiko durch Bewegung gesenkt, wobei sowohl Konditionstraining als auch Muskelaufbau und einfaches zu Fuß gehen einen positiven Effekt zeigen [46-48]. Über verschiedene Wege trägt körperliche Aktivität zum Verbrauch der im Blut befindlichen Glukose bei und steigert die Insulinsensitivität. Beispielsweise ist die insulinabhängige Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe durch erhöhte Zahl und Aktivität von Glukosetransportern während und auch noch nach körperlicher Betätigung erhöht. Außerdem wird die Glykogensynthaseaktivität gesteigert, sodass vermehrt (insulinunabhängig) Glukose in Glykogen umgewandelt wird. Des Weiteren wird die

Insulinsensitivität über den indirekten Weg der Zunahme fettfreier Körpermasse durch körperliche Aktivität und Sport erhöht. Diese Mechanismen wurden in zahlreichen Studien aufgezeigt [47, 49-51].

Die Ernährungsgewohnheiten wurden als weiterer Faktor im Zusammenhang mit T2DM identifiziert. Es zeigte sich, dass sich ein hoher Verzehr an rotem Fleisch ungünstig auswirkt. Mögliche Wege der Assoziation verlaufen dabei über oxidativen Stress durch im Fleisch vorhandene Nitrite und Nitrate, welche in Nitrosamine umgewandelt werden können, vermehrtes Häm-Eisen im Körper sowie die im Fleisch enthaltenen gesättigten Fettsäuren und Transfettsäuren. Weitere Pfade sind über erhöhte Inflammationsfaktoren und Glykierungsendprodukte sowie verminderte Adiponektinspiegel denkbar [52-54]. Dagegen wirkt sich der Konsum von Kaffee durch die enthaltenen Antioxidantien (z.B. Lignane, Chlorogensäure) sowie positive Effekte auf Entzündungsmarker und den Fettstoffwechsel protektiv auf das T2DM-Risiko aus [55, 56]. Auch der Verzehr von Vollkornprodukten zeigte sich als Schutzfaktor für T2DM [57-59]. Dieser Effekt ist vor allem protektiven Inhaltsstoffen wie Ballaststoffen, Mineralien (insbesondere Magnesium) und sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sowie dem Entgegenwirken von Gewichtszunahme zu verdanken. Ebenso lässt sich der vielfach diskutierte protektive Effekt von Obst und Gemüse vor allem durch Inhaltsstoffe wie Ballaststoffe, Antioxidantien und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sowie den positiven Beitrag zur Gewichtsstabilisierung erklären [60-62].

Neben diesen Ernährungsfaktoren zeigte sich auch für moderaten Alkoholkonsum ein protektiver Effekt bzgl. des T2DM, vermutlich über ethanolinduzierte verbesserte Insulinsensitivität [56]. Geschlechtsunterschiede und eine insgesamt U-förmige Verteilung des Risikos, wie in Abbildung 2 gezeigt, sind dabei zu beachten [56, 63-65]. Im Gegenzug kann Alkoholabusus durch chronische Pankreatitis auch einen Diabetes mellitus auslösen [64].



**Abbildung 2:** Zusammenhang zwischen relativem Risiko für T2DM und Alkoholkonsum bei Frauen (A) und Männern (B). Modifiziert nach [63].

Ein weiterer Lebensstilfaktor, der das Diabetesrisiko beeinflusst, ist das Rauchverhalten [66-69]. Die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt. Denkbar ist allerdings eine ungünstige Auswirkung des Rauchens durch Veränderung des Fettverteilungsmusters, durch direkte toxische Wirkung auf das Pankreasgewebe und durch gestörten Glukosetransport in Fett- und Skelettmuskelzellen [68].

Durch einen ungünstigeren Lebensstil und verminderten Zugang zu Einrichtungen des Gesundheitswesens wirkt sich auch ein niedrigerer sozialer Status negativ auf das Diabetesrisiko aus, aber auch Pfade dieser Assoziation über chronischen Stress und damit verbundene endokrine Mechanismen, welche die Insulinsensitivität beeinflussen, werden diskutiert [70-73].

Faktoren, die vom Einzelnen nicht beeinflusst werden können, das Diabetesrisiko allerdings erhöhen, sind familiärer Diabetes und fortschreitendes Alter. Obwohl diverse Lebensumstände in Familien geteilt werden (Wohnumgebung, Lebensstil, genetische Anlagen etc.), erklärt dies noch nicht vollständig den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Diabetes-Fällen in der Familie und dem persönlichen Krankheitsrisiko [7]. Ein fortgeschrittenes Alter ist für zahlreiche Erkrankungen ein bedeutender Risikofaktor, so auch für T2DM. Die frühere Bezeichnung des T2DM als „Altersdiabetes“ spiegelt den Zusammenhang des höheren Alters und dem damit verbundenen gesteigerten Krankheitsrisiko wider. Mit zunehmendem Alter wird Muskulatur abgebaut, was zu verminderter Glukoseaufnahme aus dem Blut führt. Des Weiteren nimmt die Produktion von Insulin in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas ab. Diese und weitere Prozesse erhöhen das Risiko, einen manifesten T2DM zu entwickeln [74]. Außerdem spielt auch die ethnische Herkunft eine Rolle bei der Entstehung eines T2DM. So sind bestimmte Bevölkerungsgruppen, wie beispielsweise Personen afrikanischer oder asiatischer Abstammung häufiger von der Krankheit betroffen als beispielsweise Kaukasier [75].

### **1.3 Überblick zu anthropometrischen Markern**

Im Zentrum der vorliegenden Untersuchung steht die Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern sowie deren Veränderung und Inzidenz des T2DM. Zur Klassifikation des Körperstatus stehen verschiedene Maßzahlen zur Verfügung, denen konkrete Grenzwerte bzgl. der Definition von Übergewicht und Adipositas und erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen zugeordnet werden. Eine Auswahl zeigt Tabelle 2:

**Tabelle 2:** Definition von Übergewicht und Adipositas für verschiedene anthropometrische Marker

Maßzahl	Grenzwerte
Körpergewicht [kg]	Normalgewicht = Körpergröße [cm] - 100
	Idealgewicht ♂ = (Körpergröße [cm] - 100) - 10 %
	Idealgewicht ♀ = (Körpergröße [cm] - 100) - 15 % [76]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Untergewicht: BMI < 18,5
	Normalgewicht: 18,5 ≤ BMI < 25,0
	Übergewicht: 25,0 ≤ BMI
	Präadipositas: 25,0 ≤ BMI < 30,0
	Adipositas Grad I: 30,0 ≤ BMI < 35,0
	Adipositas Grad II: 35,0 ≤ BMI < 40,0
	Adipositas Grad III: 40,0 ≤ BMI [10]
Taillenumfang [cm]	Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
	erhöht: ♀ ≥ 80 ♂ ≥ 94
	deutlich erhöht ♀ ≥ 88 ♂ ≥ 102 [10]
Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR)	Abdominelle Fettansammlung, wenn WHR ♀ > 0,85 ♂ > 1,0 [10]
Taillen-Größen-Verhältnis (WHtR)	Werte > 0,5 sind geschlechtsunabhängig mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und T2DM verbunden. [77]

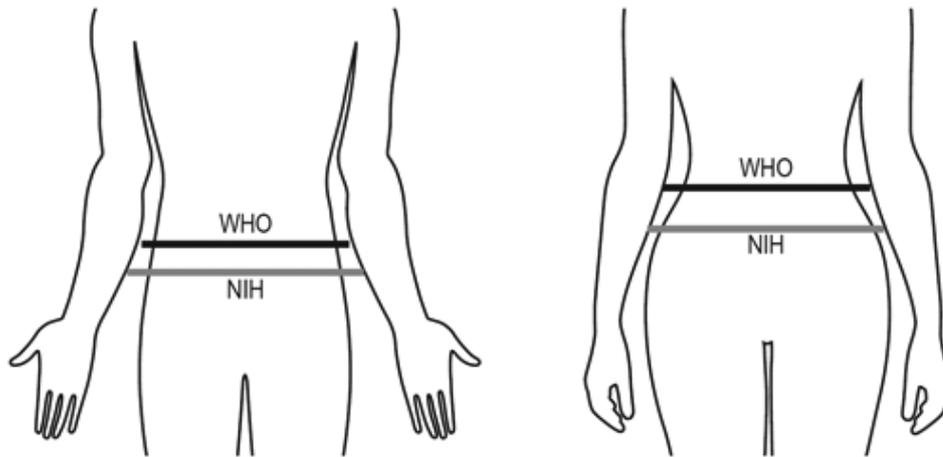
Im Folgenden soll ein Überblick zu den Vor- und Nachteilen zur Bestimmung des Körperbaus mithilfe der einzelnen anthropometrischen Maßzahlen gegeben werden.

Das Körpergewicht ist einfach, schnell und hochstandardisiert zu erheben. In epidemiologischen Studien werden genormte Messgeräte eingesetzt und auch außerhalb klinischer Praxis kann als Privatperson das eigene Körpergewicht mit einfachen Mitteln und ohne Vorkenntnisse bestimmt werden. Der Einzelne kann anhand des eigenen Körpergewichts Trends und Veränderungen gut feststellen und verstehen. Nachteilig gestaltet sich allerdings ein interindividueller Vergleich, denn das Körpergewicht wird maßgeblich auch durch die Körpergröße bestimmt. Individuen verschiedener Körpergrößen können also im Körperbau nicht allein über das Gewicht verglichen werden. Des Weiteren lässt das Körpergewicht keinerlei Schlüsse auf die Fettverteilung oder auch die Zusammensetzung des Körpers zu.

Der Body-Mass-Index (BMI) vereint Körpergewicht und Körpergröße zu einer Maßzahl. Es sind also auch Vergleiche zwischen Personen mit verschiedener Körpergröße

möglich und es kann eine einheitliche Skala für Frauen und Männer angewendet werden. Dies stellt einen klaren Vorteil des BMI dar. Nachteilig bei diesem Maß ist allerdings ebenso wie beim Körpergewicht, dass keine Rückschlüsse auf die Fettverteilung gezogen werden können [78] und eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Muskel- und Fettmasse im höheren Alter nicht berücksichtigt wird [11]. Des Weiteren ist der BMI nicht für alle Bevölkerungsgruppen geeignet. So können besonders muskulöse Personen trotz eines geringen Körperfettanteils als adipös klassifiziert werden [78] und auch bei besonders kleinen oder großen Menschen ist die Anwendung zu überdenken [79]. Für Kinder wird die allgemeine BMI-Klassifikation nicht verwendet. Stattdessen erfolgt die Klassifikation anhand von altersspezifischen Perzentilen [10]. Ein weiterer Nachteil des BMI findet sich in der Verständlichkeit dieser Maßzahl: Der Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat mit der Einheit  $[\text{kg}/\text{m}^2]$  ist nur schwer vorstellbar. Diesen Nachteil der Interpretierbarkeit haben Maßzahlen, die aus Quotienten bestehen, gemeinsam. Außerdem reagieren sie weniger stark auf Veränderungen und weisen statistische Limitationen auf [80].

Zur Messung des Taillenumfangs gibt es verschiedene Empfehlungen für die Position, an welcher der Umfang bestimmt werden soll: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die IDF geben als Messpunkt die horizontale Linie zwischen unterster Rippe und Beckenkamm an, während das national health institute (NIH) die Messung direkt über dem Beckenkamm empfiehlt [81, 82] (siehe Abbildung 3). Der Wert wird geschlechtsspezifisch klassifiziert. Im Gegensatz zum BMI wird hier die Körpergröße nicht berücksichtigt, was zu Verzerrungen führen kann [83]. Dessen ungeachtet spiegelt der Taillenumfang die Fettverteilung besser wider als der BMI [10]. Abdominelle Fettdepots werden aufgrund der bereits zuvor beschriebenen metabolischen Aktivität als problematisch eingestuft und mithilfe des Taillenumfangs gut erkannt. Die Messung des eigenen Taillenumfangs ist für Privatpersonen möglich und recht unkompliziert. Dennoch stellt die fehlende Standardisierung der Messung ein Problem für interindividuelle Vergleiche sowie Vergleiche zwischen verschiedenen Populationen dar. Auch der individuelle Vergleich mit vorgegebenen Richtwerten ist aus diesen Gründen problematisch.



**Abbildung 3:** Empfehlungen von WHO und NIH [82] zur Messung des Taillenumfangs

Das waist-to-hip-ratio (WHR) berechnet sich als Quotient aus Taillen- und Hüftumfang. Für Männer und Frauen gelten spezifische Referenzwerte, welche die typischen geschlechtsspezifischen Körperformen berücksichtigen. Auch hier liegt zugrunde, dass viszerales Fett als metabolisch ungünstig eingestuft wird und somit eine niedrige WHR anzustreben ist. Für Privatpersonen kann sich für das WHR, ähnlich wie beim BMI, bei der Interpretation des Quotienten ein Verständnisproblem zeigen. Außerdem kann sowohl ein größerer Taillenumfang als auch ein kleinerer Hüftumfang ursächlich für ein erhöhtes WHR sein und es wurde gezeigt, dass der Taillenumfang allein stärker mit viszeralem Fett korreliert als das WHR [78].

Einen vergleichsweise jüngeren Marker der Anthropometrie stellt das waist-to-height-ratio (WHtR) dar, bei dem der Taillenumfang nicht zum Hüftumfang sondern zur Körpergröße ins Verhältnis gesetzt wird. Für dieses Maß gilt ein einheitlich anzustrebender Referenzwert für Frauen und Männer von 0,5 (siehe Tabelle 2), da die geschlechtsspezifischen anthropometrischen Unterschiede bereits in der Körpergröße Beachtung finden [84]. Studien zeigen für das WHtR einen Vorteil gegenüber anderen anthropometrischen Faktoren bzgl. der Korrelation mit viszeralem und subkutanem Fettgewebe [85].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen diese anthropometrischen Maßzahlen hinsichtlich ihrer Assoziation zum inzidenten T2DM untersucht werden.

## 2 Zielstellung

Für die vorliegende Untersuchung soll anhand von Daten aus vier bevölkerungsrepräsentativen Kohortenstudien in Deutschland die Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern sowie deren Veränderung und der Inzidenz des T2DM untersucht werden.

Im Einzelnen ergeben sich folgende Teilziele:

1. Eine mögliche Interaktion zwischen dem Alter und anthropometrischen Markern bzgl. der Inzidenz des T2DM soll überprüft werden.
2. Mit verschiedenen Methoden soll untersucht werden, welcher der bekannten Parameter zur Klassifikation von Übergewicht und Adipositas am stärksten mit inzidentem T2DM assoziiert ist.
3. Die Assoziation zwischen der Veränderung der anthropometrischen Faktoren Gewicht und Taillenumfang zwischen Basis und Follow-Up-1-Untersuchung (FU1) und inzidentem T2DM für einen zweiten Beobachtungszeitraum (FU1 bis FU2) sollen für zwei Studien, CARLA und SHIP, analysiert werden, da lediglich für diese beiden Studien die entsprechenden Daten vorliegen.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Untersuchungsstichprobe für Fragestellung 1: Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern und Inzidenz des T2DM

Zu vier verschiedenen Kohortenstudien in Deutschland lagen longitudinale Daten aus jeweils zwei Untersuchungszeitpunkten vor. Sämtliche Daten wurden durch Pooling in einen gemeinsamen Datensatz überführt.

Die Studien wurden in verschiedenen Regionen Deutschlands durchgeführt: Die Cardiovascular Disease – Living and Ageing (CARLA) Studie [86, 87] in Halle, die Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) [30, 88], die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (RECALL) [89] in Essen, Bochum und Mühlheim und schließlich die Study of Health in Pomerania (SHIP) [90, 91] in Greifswald und den umgebenden Gemeinden.

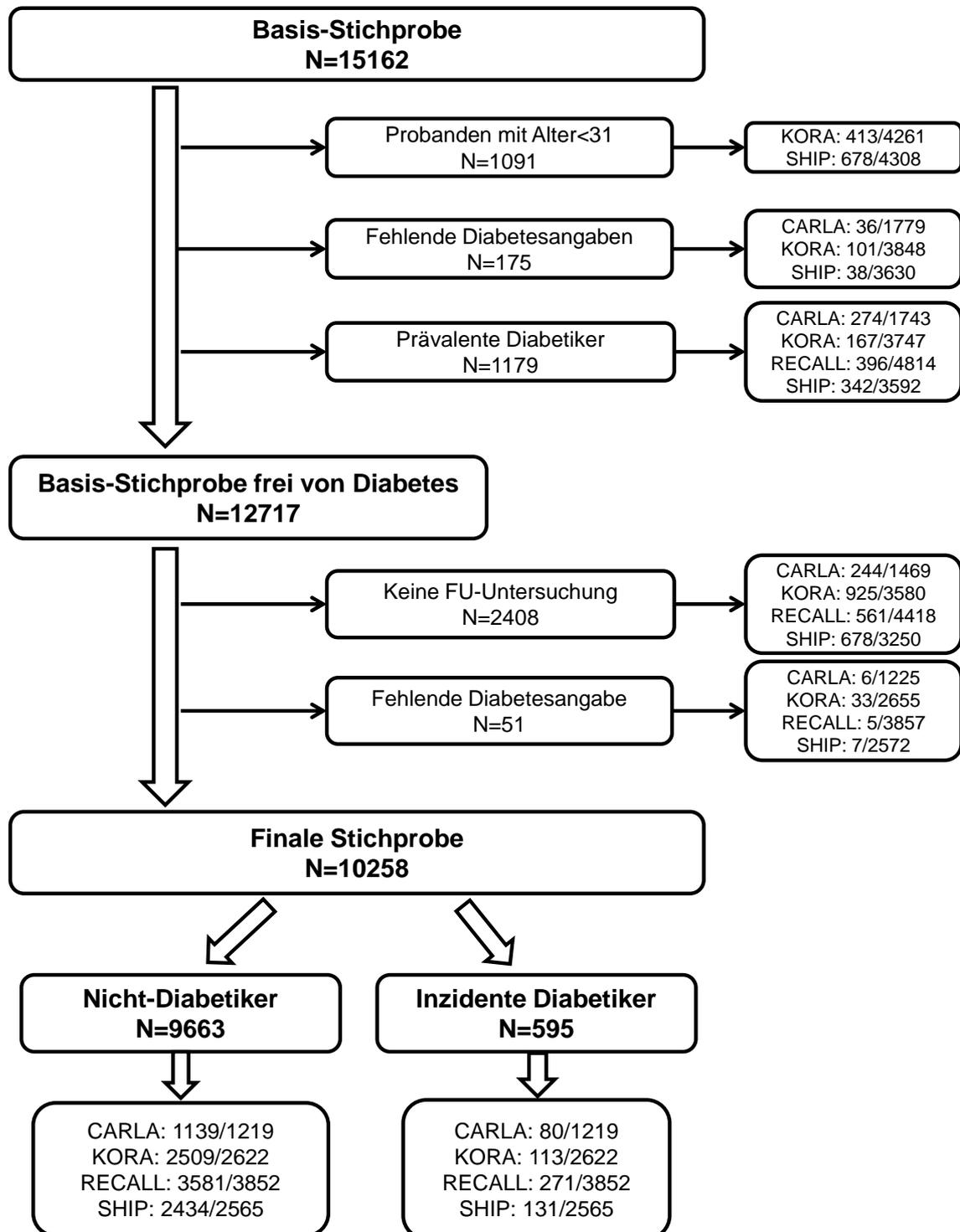
Alters- und geschlechtsstratifiziert wurden in den jeweiligen Melderegistern Zufallsstichproben gezogen und an die Untersuchungszentren übermittelt. Die Basisuntersuchungen der Studien wurden zwischen 1997 und 2006 durchgeführt und umfassten insgesamt 15162 Probanden. Die Responseraten zur Basis lagen zwischen 56% und 69%. Die FU1-Untersuchungen fanden zwischen 2002 und 2010 statt. Tabelle 3 fasst die Eckdaten der Stichproben für die einzelnen Studien zusammen.

**Tabelle 3:** Überblick der einzelnen Studien und der Gesamtstudienpopulation

Studie	Untersuchungszeitraum	N (Basis)	Response (Basis)	Altersspanne
CARLA	12/2002-03/2010	1779	64%	45-83
KORA	10/1999-05/2008	4261	62%	24-75
RECALL	12/2000-09/2008	4814	56%	45-75
SHIP	10/1997-09/2006	4308	69%	20-81
Gesamt	10/1997-03/2010	15162		20-83

Für die vorliegende Untersuchung wurde die Stichprobe zunächst um diejenigen Probanden bereinigt, welche zur Basisuntersuchung jünger als 31 Jahre waren (n=1091). Dies erfolgte mit dem Ziel, mögliche Typ-1-Diabetiker nicht in die Studie zu integrieren. Außerdem wurden alle Probanden, die zur Basisuntersuchung einen prävalenten Diabetes aufwiesen von der Untersuchung ausgeschlossen (n=1179). Des Weiteren wurden alle Probanden aus der Stichprobe entfernt, die nicht an der FU1-Untersuchung teilgenommen haben sowie Probanden, die während der Nachbeobachtungszeit verstorben waren (gesamt n=2408). Darüber hinaus entfielen alle Teilnehmer für die Untersuchung, für die entweder zur Basis- (n=175) oder zur FU1-Untersuchung (n=51) keine oder keine eindeutigen Daten zum Diabetes vorlagen.

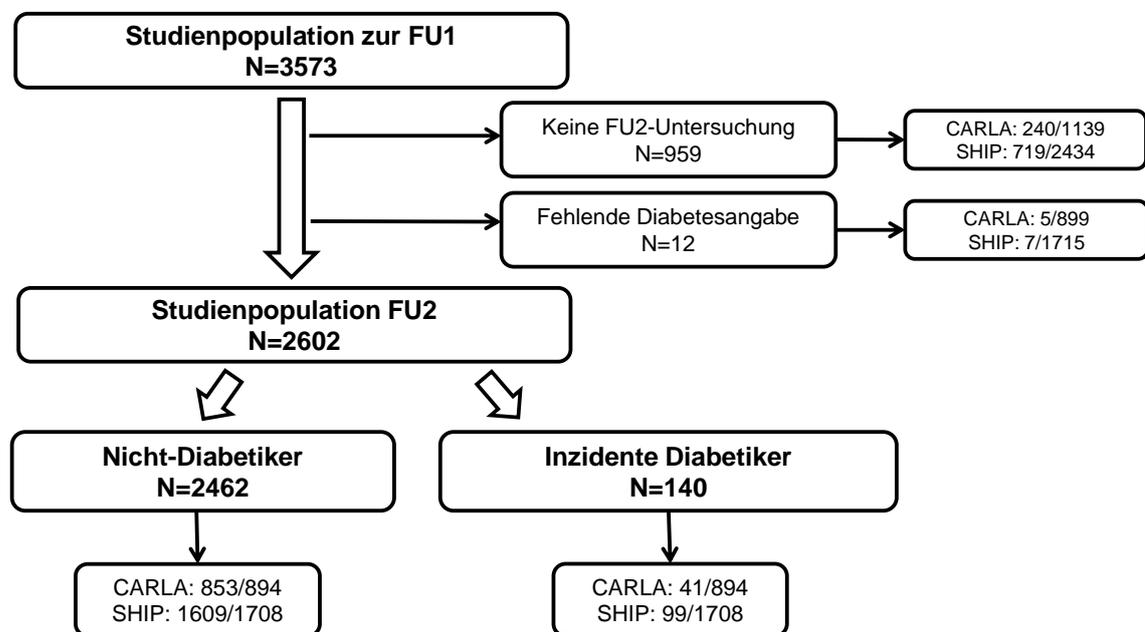
Die Auswertungskohorte umfasste demnach 10258 Probanden mit einer Altersspanne von 31 bis 83 Jahren zur Baselineuntersuchung. Eine Übersicht zur Stichprobe sowie zur Anzahl der Ausschlüsse und Diabetesfälle gibt Abbildung 4.



**Abbildung 4:** Stichprobe für Fragestellung 1 mit Ausschlüssen

### 3.2 Untersuchungsstichprobe für Fragestellung 2: Assoziation zwischen der Veränderung anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM

Für zwei der bereits für die erste Fragestellung genutzten Studien (CARLA und SHIP) lagen zusätzlich Daten aus einer zweiten Folgeuntersuchung vor (FU2), welche 01/2013-10/2013 (CARLA) bzw. 06/2008-09/2012 (SHIP) durchgeführt wurden. Die Daten beider Studien wurden ebenfalls in einem gemeinsamen Datensatz gepoolt. Ausgehend von 3573 Probanden aus CARLA und SHIP, die zum Zeitpunkt der ersten FU-Untersuchung frei von Diabetes waren (vgl. Abbildung 4), wurden diejenigen Probanden ausgeschlossen, die nicht am FU2 teilnahmen (n=959) oder für die in selbiger keine Diabetesangabe vorlag (n=12). Für die Auswertung standen demnach die Daten von 2602 Probanden zur Verfügung. In Abbildung 5 sind die Ausschlüsse ab der ersten FU-Untersuchung dargestellt.



**Abbildung 5:** Stichprobe für Fragestellung 2 mit Ausschlüssen

### 3.3 Erhebungsinstrumente und Untersuchungselemente

#### 3.3.1 Untersuchungsprogramm der Studien

In sämtlichen, hier involvierten Studien wurden im Rahmen der Basiserhebung unter standardisiertem Ablauf und von geschultem Personal diverse Untersuchungselemente im jeweiligen Studienzentrum durchgeführt. Details zu Rekrutierung und Durchführung der einzelnen Studien sind in folgenden Publikationen nachzulesen: CARLA: Greiser et al. [86], KORA: Laxy et al. [92] und Rathmann et al. [30], RECALL: Erbel et al. [89], SHIP: John et al. [91].

Im Wesentlichen wurden jeweils folgende Untersuchungsstationen durchlaufen, welche insgesamt einen Zeitraum von etwa drei bis vier Stunden in Anspruch nahmen:

- In einem persönlichen, computergestützten Interview wurden Daten zu Soziodemographie und Lebensstilfaktoren erhoben. Außerdem wurde eine medizinische Anamnese durchgeführt und die derzeitige Medikation der Probanden eruiert.
- Während einer medizinischen Untersuchung wurden unter anderem anthropometrische Marker und Blutdruckwerte gemessen.
- Eine venöse Blutprobe wurde entnommen, welche zur Bestimmung diverser Blutparameter, wie beispielsweise Glukose, Cholesterin und HbA<sub>1c</sub>, diente. Für die vorliegende Arbeit wurde allerdings keiner dieser Werte genutzt.
- Fragebögen wurden studienspezifisch für verschiedene Themenbereiche eingesetzt, welche für die vorliegende Untersuchung allerdings keine Rolle spielen und deren Daten nicht genutzt wurden. Für weitere Informationen zu den eingesetzten Fragebögen verweise ich auf die entsprechenden Veröffentlichungen [30, 86, 89, 91, 92].

### 3.3.2 Erhebung der Exposition

In der vorliegenden Untersuchung stellen verschiedene anthropometrische Marker sowie deren Veränderung die Exposition von Interesse dar. Es handelt sich dabei um Messungen von Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang und Hüftumfang, aus denen nach folgenden Formeln der BMI, das WHR und das WHtR errechnet werden können (Abbildung 6):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körpergröße}^2} \qquad \text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Hüftumfang}} \qquad \text{WHtR} = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Körpergröße}}$$

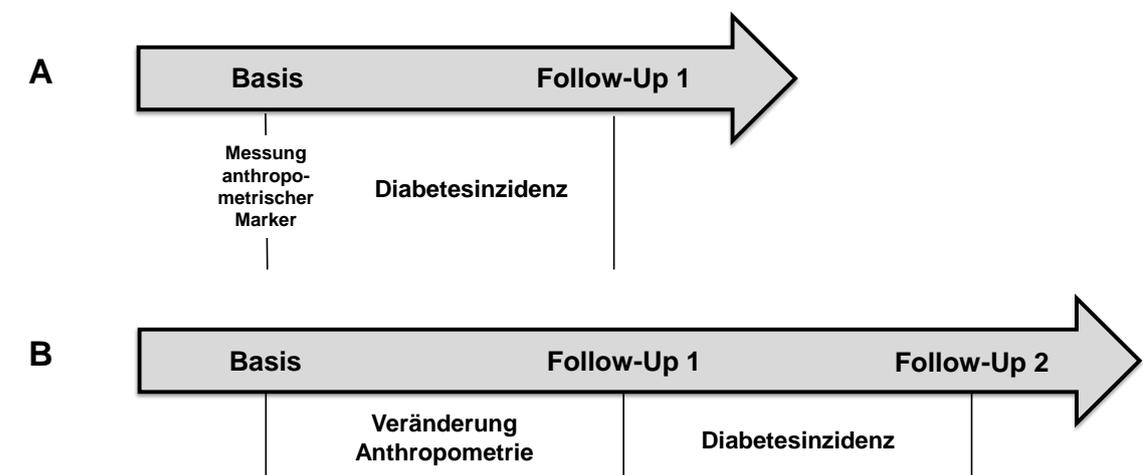
**Abbildung 6:** Berechnung von BMI, WHR und WHtR

Standardisierte Messverfahren und –Instrumente dienten zur Erhebung der Expositionsvariablen: Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden in CARLA, KORA und RECALL mit Messsystemen der Firma ‚SECA‘ (seca gmbh & co. kg, Hamburg, Deutschland) und in SHIP mit Messsystemen der Firma ‚Soehnle‘ (LEIFHEIT AG, Nassau, Deutschland) erhoben. Die Umfänge von Taille und Hüfte wurden in allen Studien mit flexiblen, unelastischen Bändern gemessen. Im FU1 wurde in den vier Studien das gleiche Verfahren durchgeführt wie zur Basisuntersuchung. Das Gewicht wurde mit einer Präzision von 100 g erhoben, Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang wurden mit einer Genauigkeit von 0,1 cm gemessen mit Ausnahme von SHIP, wo die Körpergröße auf 1 cm genau gemessen wurde.

### 3.3.3 Erhebung und Definition des Outcome

Während in KORA bzgl. der Klassifizierung eines manifesten Diabetes mellitus für einige Probanden die Ergebnisse eines oralen Glukosetoleranztest (OGTT) zur Verfügung standen, lagen für die übrigen Probanden und Studien lediglich Selbstangaben sowie die Angabe zu eingenommener Medikation der vergangenen sieben Tage vor, welche im Interview erhoben wurden. Zum Zweck der Einheitlichkeit wurden Probanden als Diabetiker klassifiziert, wenn eine positive Selbstangabe zum Diabetikerstatus vorlag oder Antidiabetika eingenommen wurde. Eingenommene Medikamente wurden zuvor nach Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) eingeordnet. Diabetesspezifische Medikation wurde definiert als Medikation mit dem entsprechenden ATC-Code A10. Die Ergebnisse des OGTT in KORA wurden nicht beachtet. Das bedeutet, dass Probanden, die im OGTT als Diabetiker identifiziert wurden, allerdings keine positive Selbstangabe machten und auch keine antidiabetische Medikation aufwiesen, für die vorliegende Untersuchung nicht als Diabetiker eingestuft wurden.

Für die erste Fragestellung galten Probanden als inzidente Diabetiker, wenn sie erstmals in der FU1 Untersuchung eine T2DM-Erkrankung bzw. entsprechende Medikation angaben. Für die zweite Fragestellung war hinsichtlich der Diabetesinzidenz der Zeitraum zwischen FU1 und FU2 von Bedeutung. In Abbildung 7 sind die zeitlichen Abläufe zur Erhebung von Exposition und Outcome noch einmal grafisch dargestellt.



**Abbildung 7:** Übersicht zum zeitlichen Ablauf der Erhebung von Exposition und Outcome; A: Fragestellung 1; B: Fragestellung 2

### 3.3.4 Erhebung der Kovariablen

Das Alter der Probanden wurde über das zur Basis erfragte Geburtsdatum ermittelt. Für die gepoolten Analysen in Fragestellung 1 konnten lediglich ganzzahlig gerundete Altersangaben benutzt werden, da aus datenschutzrechtlichen Gründen nur das Geburtsjahr der Probanden aus KORA und RECALL übermittelt wurde. Für die zweite Fragestellung konnten dagegen exakte Altersangaben genutzt werden.

Im Rahmen des Interviews wurden die Lebensstilfaktoren Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität erhoben. Außerdem wurden auch sozioökonomische Faktoren wie Bildung und Einkommen im Interview erhoben. Für die Auswertungen wurde zur Berücksichtigung des sozialen Status lediglich die Bildung berücksichtigt, welche gemäß International Standard Classification of Education 1997 nach Bildungsjahren eingeteilt wurde [93].

Informationen zum gegenwärtigen Raucherstatus, Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie Phasen des Nichtrauchens wurden in der Variable „Packungsjahre“ zusammengeführt. Ein Packungsjahr bedeutet, dass eine Schachtel Zigaretten (20 Stück) pro Tag über die Dauer von einem Jahr geraucht wurde.

Für den Alkoholkonsum wurde eine dichotome Variable gebildet, welche die Werte „moderater Konsum“ (♂: 0-20 g/d; ♀: 0-10 g/d) oder „kein moderater Konsum“ annehmen konnte. Die Definition für moderaten Alkoholkonsum ist den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) entnommen [94]. 10g Alkohol entsprechen dabei etwa 250 ml Bier oder 100 ml Wein.

Die Probandenangaben zu sportlicher Aktivität in der Freizeit wurden ebenfalls in eine dichotome Variable überführt, welche folgende Ausprägungen haben konnte: Körperliche Aktivität für mindestens eine Stunde pro Woche oder körperliche Aktivität für weniger als eine Stunde pro Woche.

Die Ernährungsgewohnheiten wurden entweder im persönlichen Interview (KORA, RECALL, SHIP) oder mittels eines Verzehrhäufigkeits-Fragebogens (CARLA) erhoben. Auf Grundlage der Empfehlungen der DGE wurde für diabetesrelevante Ernährungsaspekte ein Score gebildet. Dieser umfasste die Angaben zu Verzehr von rotem Fleisch und Wurstwaren, Vollkornbrot sowie Obst und Gemüse. Für jede dieser Gruppen wurde ein Punkt vergeben, wenn der vom Proband angegebene Verzehr den Empfehlungen der DGE entsprach. Somit konnte der Score Werte zwischen null (keine der Lebensmittelgruppen nach Empfehlung verzehrt) und drei Punkten (alle Lebensmittelgruppen entsprechend den Empfehlungen aufgenommen) annehmen. Daten für den Konsum von Kaffee lagen nicht für alle Studien vor und wurden deshalb nicht berücksichtigt.

### 3.4 Untersuchungskonzept und Umgang mit Störgrößen

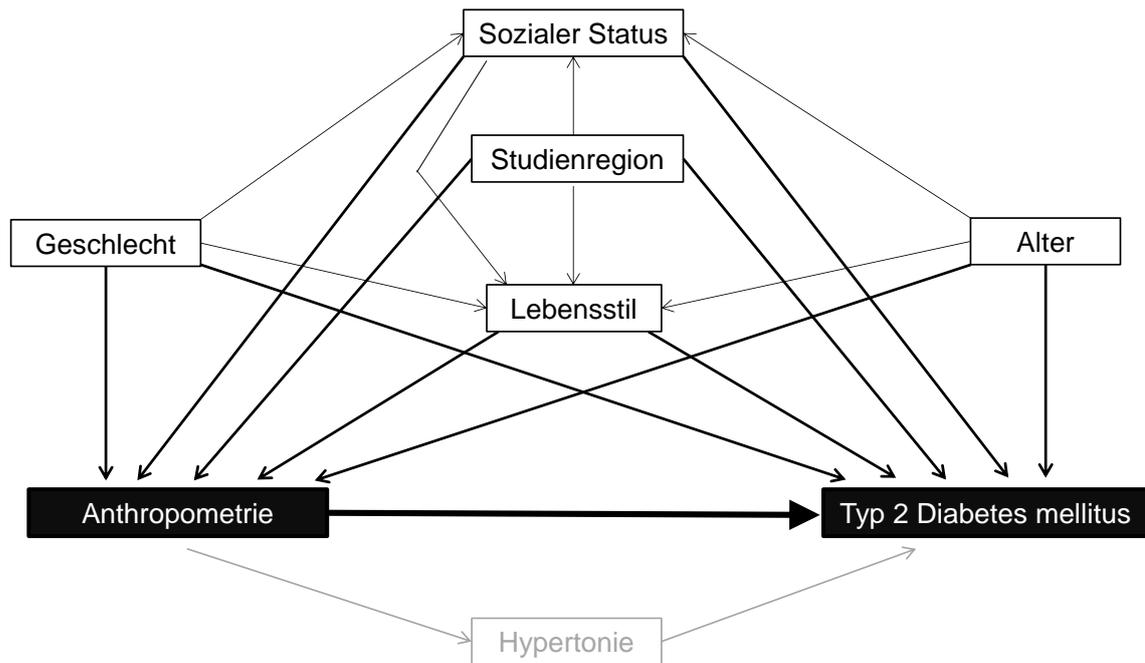
In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen anthropometrischen Variablen und inzidentem T2DM untersucht werden. Zahlreiche Faktoren sind sowohl mit der Exposition als auch mit dem Outcome assoziiert und stellen somit potentielle Störgrößen, sogenannte Confounder, dar, welche den untersuchten Effekt verzerren können. Zur Entscheidung, welche Confounder in den Analysen berücksichtigt werden, wurde das Verfahren der directed acyclic graphs (DAG) [95] angewendet, welches sich auf Vorwissen zu Assoziationen von Exposition, Confoundern und Outcome stützt. Kausale Pfade werden dabei durch Pfeile gekennzeichnet, die von der ursächlichen zur beeinflussten Variable führen. Auf diese Weise wird eine inhaltliche Auswahl der in der Analyse zu berücksichtigenden Kovariablen getroffen.

#### 3.4.1 DAG-Modell zur Fragestellung 1

Das DAG-Modell für die erste Fragestellung ist in Abbildung 8 dargestellt. Für diese Untersuchung zeigt die Studienregion sowohl Auswirkungen auf die Häufigkeit des T2DM [3, 6] als auch auf die anthropometrischen Faktoren [4]. Somit qualifiziert sich die Studienregion als klassischer Confounder und muss in den Analysen berücksichtigt werden. Außerdem berücksichtigt die Auswahl der Studienregion als Confounder potentiell auch geringe Abweichungen der Messmethodik zwischen den Studienzentren. Ebenso verhält es sich mit dem Lebensstil [96, 97], dem sozialen Status [98], dem Geschlecht [99] und dem Alter [99], welche einen Einfluss auf die Anthropometrie haben. Für den Einfluss der genannten Faktoren auf die Entwicklung eines T2DM sei auf Kapitel 1.2 verwiesen.

Während für das Alter, Lebensstilfaktoren (sportliche Aktivität, Rauchen, Ernährung und Alkoholkonsum), Bildung als Variable für den sozialen Status und Studienregion des Probanden adjustiert wurde, wurde für das Geschlecht stratifiziert.

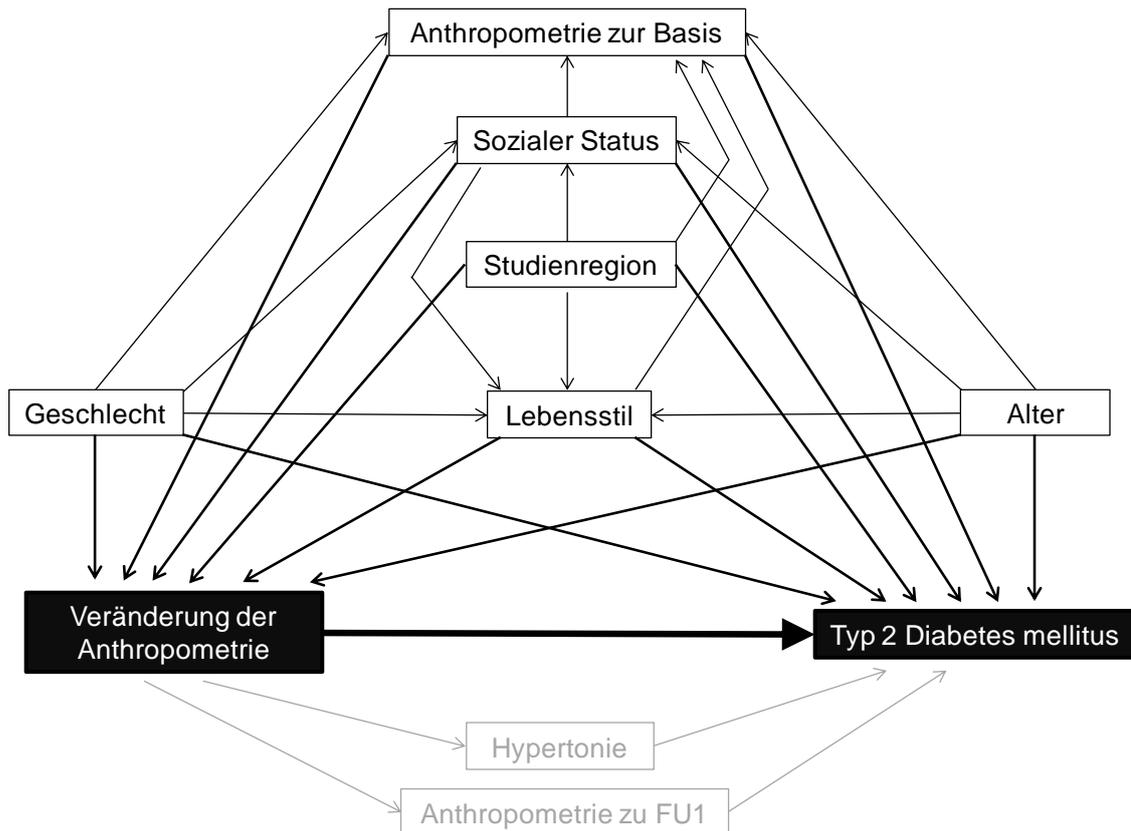
Der in Abbildung 8 grau dargestellte Faktor Hypertonie wurde nicht als Confounder in die Analysen einbezogen: Die Entstehung einer Hypertonie wird durch Übergewicht und Adipositas begünstigt und stellt ihrerseits einen eigenständigen Risikofaktor für T2DM dar [100]. Das Vorliegen einer Hypertonie ist somit eine Mediatorvariable und kein klassischer Confounder.



**Abbildung 8:** DAG-Modell für Fragestellung 1; schwarz ausgefüllte Kästchen: Exposition und Outcome; weiße Kästchen mit schwarzem Rand: Confounder; weiße Kästchen mit grauem Rand: Mediatoren; dünne Pfeile: Beziehungen zwischen den Confoundern, dicke Pfeile: Beziehungen zwischen Confoundern und Exposition bzw. Outcome

### 3.4.2 DAG-Modell zur Fragestellung 2

Für die zweite Fragestellung zur Assoziation zwischen Veränderungen der Anthropometrie und inzidentem T2DM müssen ähnliche Störgrößen berücksichtigt werden wie bereits für Fragestellung 1 (siehe Abbildung 9). Auch die Veränderung der Anthropometrie wird durch Lebensstil [101-103], sozialen Status (abgebildet durch Bildung) [102, 104], Geschlecht [105] und Alter [102, 105] beeinflusst. Der Einfluss der genannten Variablen auf die Entstehung eines T2DM wurde bereits in Kapitel 1.2 erläutert. Die Studienregion wird als Confounder berücksichtigt, um, wie bereits beschrieben, für Abweichungen in der Datenerhebung zwischen den Studienzentren zu kontrollieren. Zusätzlich muss für die zweite Fragestellung die Berücksichtigung der Anthropometrie zur Basis bzw. zum FU bedacht werden. Der Ausgangswert von Gewicht und Taillenumfang hat einen Einfluss auf die Veränderung selbiger [102, 105] sowie auch auf die Diabetesinzidenz (siehe Kapitel 1.2) und muss daher ebenfalls als Confounder in die Analysen eingehen. Im Gegensatz dazu stellt der erreichte anthropometrische Wert zum FU eine Folge und keine Ursache der Exposition dar. Auch ist das Vorliegen einer Hypertonie für diese Fragestellung kein Confounder sondern ein Mediator auf der Wirklinie zwischen Veränderung der Anthropometrie und Inzidenz des T2DM.



**Abbildung 9:** DAG-Modell für Fragestellung 2; schwarz ausgefüllte Kästchen: Exposition und Outcome; weiße Kästchen mit schwarzem Rand: Confounder; weiße Kästchen mit grauem Rand: Mediatoren; dünne Pfeile: Beziehungen zwischen den Confoundern, dicke Pfeile: Beziehungen zwischen Confoundern und Exposition bzw. Outcome

### 3.5 Statistische Methodik

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit der Statistiksoftware SAS Version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten verschiedener Studien gemeinsam untersucht. Zu diesem Zweck musste der Analyse ein sogenanntes Datenpooling vorangehen. Die Variablen wurden in den einzelnen Studien teilweise verschieden erhoben und eine Vereinheitlichung von Variableninhalten sowie von Kategorien und Einheiten wurde vorgenommen, sodass alle Daten in einen gemeinsamen Auswertungsdatensatz überführt werden konnten.

Dieser Datensatz wurde zunächst deskriptiv analysiert (*proc means* und *proc freq*). Die Studienpopulation wurde geschlechtsgetrennt sowohl im gesamten Umfang als auch in Studienstrata hinsichtlich ihrer Anthropometrie sowie wichtiger Risiko- und Schutzfaktoren des T2DM beschrieben. Des Weiteren wurden dieselben deskriptiven Analysen auch für Dropouts durchgeführt. Unterschiede zwischen Dropouts und

Studienteilnehmern wurden mittels t-Test (*proc ttest*) und Chi-Quadrat-Test (*proc freq*) ermittelt.

Fehlende Werte für Kovariate (körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, und Bildung) wurden durch multiple Imputation ersetzt (*proc mi* und *proc mianalyze*), welche ein geeignetes Verfahren zum Umgang mit Missingwerten darstellt [106]. Bei diesem Verfahren wird jeder fehlende Wert durch mehrere plausible Werte ersetzt und somit die Unsicherheit berücksichtigt, die entsteht, wenn Missingwerte ersetzt werden. Es wurde zehnfach imputiert, wobei Alter, Geschlecht, Studienregion und Untersuchungsdatum als zusätzliche erklärende Variablen berücksichtigt wurden. Probanden mit fehlenden Werten in Exposition oder Outcome wurden ausgeschlossen. Aus diesem Grund ergaben sich für die Analysen verschiedener anthropometrischer Marker leicht verschiedene Studienpopulationen.

Für den Gesamtdatensatz sowie für Frauen und Männer und Studienregion separat wurden kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten berechnet. Die Zeit unter Beobachtung wurde dabei für Nichterkrankte als Zeitraum von Basisuntersuchung bis FU1-Untersuchung und für inzidente Diabetiker als die Hälfte jenes Zeitraums berechnet, da das konkrete Diagnosedatum des T2DM nicht bekannt war.

Eine mögliche multiplikative Interaktion zwischen dem Alter und den einzelnen anthropometrischen Faktoren wurde untersucht (*proc genmod*) und in den weiteren Analysen berücksichtigt.

Verschiedene Methoden wurden angewandt, um die einzelnen anthropometrischen Marker und ihre Assoziation zur T2DM-Inzidenz zu untersuchen:

Odds Ratios (ORs) mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) wurden mithilfe logistischer Regressionsanalysen berechnet (*proc genmod*). Die berechneten ORs stellen für die vorliegenden Analysen aufgrund niedriger Inzidenzen gute Schätzer für das relative Risiko dar und können demnach als solches interpretiert werden. Zunächst wurden rohe ORs geschlechtsgetrennt für jeden Marker geschätzt. Das Modell wurde dann um die Kovariablen erweitert, wobei auch eine multiplikative Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter Berücksichtigung fand. Das Modell zur Schätzung adjustierter ORs umfasste neben dem Alter und der Studienregion auch die Bildung sowie verschiedene Lebensstilfaktoren (Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten, Ernährung und sportliche Aktivität). Die Werte von WHR und WHtR wurden mit dem Faktor 100 multipliziert, sodass eine Bezugseinheit in der Regression das 0,01-fache einer Einheit des Originalquotienten betrug. Der Grund für dieses Vorgehen war die Größenordnung dieser beiden Maßzahlen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen anthropometrischen Marker untereinander, unabhängig von verschiedenen Maßeinheiten, wurden die

anthropometrischen Marker zu einem Mittelwert von null und einer Standardabweichung von eins standardisiert (*proc standard*). Mit diesen standardisierten Daten wurden erneut ORs und zugehörige 95% CI berechnet.

Diese standardisierte Analyse wurde außerdem für Studienregion stratifiziert durchgeführt und metaanalytisch untersucht (Review Manager 5.3, Cochrane Collaboration, Oxford, England), um die Konsistenz der Ergebnisse in verschiedenen Regionen Deutschlands überprüfen zu können. Für diese metaanalytische Untersuchung wurden nur mittlere Effektgrößen betrachtet, so dass auf Modellierung und Darstellung potentieller Wechselwirkungseffekte verzichtet wurde.

Des Weiteren wurde die Kohorte nach Alter stratifiziert, wobei Probanden mit einem Alter < 60 Jahre getrennt von Probanden mit einem Alter  $\geq$  60 Jahre untersucht wurden. Auch hier wurden für die anthropometrischen Marker standardisierte Werte verwendet, um einen Vergleich der Assoziationsstärke zu ermöglichen. Auch in dieser Analyse wurde die Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter nicht ins Modell aufgenommen, da bereits für das Alter stratifiziert wurde.

Zusätzlich wurden Receiver Operator Characteristic (ROC) Kurven für jeden anthropometrischen Faktor ohne Berücksichtigung von Kovariaten generiert, deren Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) verglichen wurde (*proc logistic*). Die AUC ist ein Maß, um die Güte der Vorhersage eines bestimmten Tests einzuschätzen, konkret also, inwiefern der untersuchte Test in der Lage ist, die zukünftig Erkrankten von den Gesunden zu unterscheiden. Dabei bedeutet eine AUC von eins perfekte Unterscheidung und eine AUC von 0,5 keine Fähigkeit zur Unterscheidung [107]. Anhand der ROC-Kurven wurden rechnerisch ideale Schwellenwerte bestimmt, an welchen die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird. Zusätzlich wurde unter der Bedingung, dass die Spezifität 70% beträgt, für jeden Marker die Sensitivität bestimmt.

Zum Zwecke der besseren grafischen Veranschaulichung der Interaktion zwischen den verschiedenen anthropometrischen Faktoren und dem Alter bzgl. der Inzidenz des T2DM wurden fiktive Datenpunkte gewählt, welche für sämtliche Kovariate jeweils den Mittelwert der Studienpopulation für Frauen bzw. Männer erhielten. Das Alter wurde auf die Werte 30, 50 und 70 festgelegt. Die anthropometrischen Faktoren der Beispielpopulation wurden in verschiedenen Abstufungen determiniert und bewegten sich innerhalb der Minimum- und Maximumgrenzen der Studienpopulation. Beispielsweise wiesen die Frauen zur Basis ein Körpergewicht zwischen 40 kg und 160 kg auf. Für das Körpergewicht wurden also die Werte 40 kg, 60 kg, 80 kg, 100 kg, 120 kg, 140 kg und 160 kg festgelegt. Diese fiktive Population umfasste somit für die Alterswerte 30, 50 und 70 jeweils 7, insgesamt also 21 Datenpunkte.

Die zuvor in der Originalstudienpopulation ermittelten Regressionskoeffizienten für die Exposition, das Alter, die Kovariaten sowie den Interaktionsterm wurden schließlich auf die jeweilige fiktive Studienpopulation angewendet, um individuelle Erkrankungsrisiken zu berechnen. Diese wurden genutzt, um ORs zu berechnen, wobei die Referenz jeweils die Person bildete, die innerhalb der Altersgruppe den geringsten Wert für die Anthropometrie aufwies. Die ermittelten ORs wurden mithilfe von Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) graphisch dargestellt.

Für die zweite Fragestellung wurde die Veränderung von Gewicht und Taillenumfang zwischen Basis und FU1 auf die Inzidenz des T2DM im Zeitraum FU1 bis FU2 untersucht. Zunächst wurden erneut kumulative Inzidenzen sowie Inzidenzraten für Frauen und Männer und verschiedene Studienregionen berechnet. Wir bezogen uns dabei bei nichterkrankten Probanden auf den Zeitraum zwischen FU1 und FU2 sowie für inzidente Diabetiker auf die Hälfte dieses Zeitraumes. Für jeden Probanden wurde die durchschnittliche Veränderung der Anthropometrie pro Jahr berechnet, indem die gesamte Veränderung zwischen Basis und FU1 durch die Dauer dieses Zeitraums geteilt wurde.

Zunächst wurden erneut mithilfe logistischer Regressionsmodelle (*proc genmod*) rohe und adjustierte ORs sowie die zugehörigen 95% CI für den Einfluss der absoluten Veränderung von Gewicht bzw. Taillenumfang auf die Diabetesinzidenz berechnet. Adjustiert wurde dabei für Alter, Gewicht bzw. Taillenumfang zur Basisuntersuchung, Studienregion, sportliche Aktivität, Alkoholkonsum, Bildung, Ernährung und Rauchverhalten. Eine Interaktion zwischen der Veränderung der Anthropometrie und dem Alter wurde geprüft. Diese war nicht signifikant und relevant und wurde daher nicht ins Modell aufgenommen. Auch für diese Fragestellung können die ermittelten ORs aufgrund niedriger T2DM-Inzidenz wie relative Risiken interpretiert werden.

Weiterhin wurden die gleichen Analysen für relative Anthropometrie-Veränderungen durchgeführt. Dazu wurde die Veränderung der Anthropometrie ins Verhältnis zum Ausgangswert gesetzt, sodass die Veränderung nicht mehr in Kilogramm bzw. Zentimeter sondern in Prozent wiedergegeben wurde. Adjustiert wurde dabei erneut für die bereits genannten Confounder, wobei Gewicht bzw. Taillenumfang zur Basis als Kovariaten ausgelassen wurden, da diese bereits in der Exposition Beachtung finden.

Weiterhin wurden Analysen stratifiziert nach dem Basis-BMI durchgeführt. In der Gruppe der Normalgewichtigen ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) wiesen wenige Probanden einen inzidenten T2DM auf, sodass eine Schätzung für diese Gruppe nicht sinnvoll war. Normalgewichtige und Übergewichtige ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) wurden daher zusammengefasst und getrennt von Adipösen ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) untersucht. Darüber hinaus wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt, in welcher die

Studienpopulation nach dem Basis-Alter stratifiziert untersucht wurde. Probanden mit einem Alter  $< 60$  Jahre wurden dabei getrennt von Probanden mit Alter  $\geq 60$  Jahre betrachtet. Erneut wurden nun rohe sowie adjustierte ORs mit zugehörigen 95% CI für jährliche absolute und relative Anthropometrie-Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz des T2DM geschätzt (*proc genmod*).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Darstellung der Studienpopulation zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Markern und inzidentem T2DM

Insgesamt konnten die Daten von 10258 Probanden ausgewertet werden, von denen 5221 (50,9%) weiblich waren. Die eingeschlossenen Studien wiesen zwischen Basis und FU Beobachtungszeiträume zwischen 3,3 und 8,5 Jahren auf. Wichtige Charakteristika der Studienpopulation sind in den Tabellen 4 und 5 für Frauen bzw. Männer im Gesamten sowie stratifiziert nach Studienregion dargestellt. Es gilt dabei zu beachten, dass die Angaben nicht für das Alter standardisiert wurden. Demnach lassen sich die Studienregionen und die Geschlechter nicht direkt miteinander vergleichen.

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 55,5 Jahre und reichte von 50,5 Jahren in KORA bis 62,2 Jahre in CARLA. Der mittlere BMI sämtlicher Studien befand sich mit 27,5 kg/m<sup>2</sup> in der übergewichtigen bzw. präadipösen Kategorie nach WHO-Klassifizierung (siehe Tabelle 2) und 24,4% aller Probanden waren adipös (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). Während sowohl Frauen als auch Männer im Mittel ein ungünstiges Fettverteilungsmuster bezogen auf Taillenumfang und WHtR zeigten, waren die mittleren Werte für das WHR im empfohlenen Bereich zu finden.

Die Lebensstilfaktoren Rauchen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität und Ernährung stellten sich bei Frauen insgesamt günstiger dar als bei Männern. Während Frauen beispielsweise im Mittel 6,7 Packungsjahre aufwiesen, waren es bei Männern 16,8 Packungsjahre. Frauen fanden sich außerdem häufiger im Bereich des moderaten Alkoholkonsums als Männer (♀ 81,5%, ♂ 68,2%), waren häufiger mindestens 1h pro Woche sportlich aktiv (♀ 47,5%, ♂ 44,8%) und befolgten häufiger die Empfehlung zur gesunden Ernährung bezogen auf Obst-, Gemüse-, Vollkornbrot- und Fleischverzehr. Betrachtet man die Bildung innerhalb der Geschlechter, waren Männer in den Kategorien 9/10 bzw. 13 Jahre weniger häufig und in den Kategorien 16 bzw. 18 Jahre häufiger vertreten als Frauen.

Auffällig waren hohe Werte im Rauchverhalten in RECALL (♀ 9,7 Packungsjahre, ♂ 20,0 Packungsjahre) sowie ein besonders großer Anteil Personen mit einem Alkoholkonsum oberhalb den Empfehlungen in KORA (♀ 29,9%, ♂ 44,0%). Des Weiteren waren, verglichen mit den übrigen Studien, bedeutend weniger Menschen in CARLA sportlich aktiv (♀ 38,8%, ♂ 27,7%).

**Tabelle 4:** Charakteristika der weiblichen Studienpopulation gesamt und stratifiziert nach Studienregion

<b>Frauen</b>		<b>GESAMT</b> N=5221	<b>CARLA</b> N=554	<b>KORA</b> N=1363	<b>RECALL</b> N=1978	<b>SHIP</b> N=1326	
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)	55,0 (±11,3)	61,5 (±9,3)	50,2 (±11,9)	59,1 (±7,7)	51,3 (±12,5)	
<b>Beobachtungszeit [Jahre]</b>	MW (SD)	5,6 (±1,1)	4,0 (±0,3)	7,1 (±0,2)	5,1 (±0,3)	5,2 (±0,6)	
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,62 (±0,06)	1,61 (±0,07)	1,62 (±0,06)	1,62 (±0,06)	1,63 (±0,07)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	71,3 (±13,2)	71,9 (±13,6)	70,1 (±13,1)	71,7 (±13,2)	71,5 (±13,0)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	27,1 (±5,0)	27,7 (±4,9)	26,8 (±5,0)	27,2 (±4,9)	27,1 (±5,0)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	86,3 (±12,4)	93,3 (±12,7)	84,8 (±11,9)	87,3 (±12,2)	83,6 (±12,0)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	104,1 (±10,7)	106,4 (±10,7)	104,8 (±9,9)	103,4 (±11,1)	103,3 (±10,6)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,83 (±0,07)	0,88 (±0,06)	0,81 (±0,06)	0,84 (±0,07)	0,81 (±0,06)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,53 (±0,08)	0,58 (±0,08)	0,53 (±0,08)	0,54 (±0,08)	0,52 (±0,08)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	6,7 (±12,8)	4,1 (±8,7)	5,9 (±10,6)	9,7 (±16,6)	4,3 (±8,3)
	<b>Moderater Alkoholkonsum</b>	n (%)	4162 (81,5%)	460 (83,0%)	955 (70,1%)	1763 (91,3%)	984 (78,0%)
	<b>Sportlich aktiv für ≥1h/Woche</b>	n (%)	2477 (47,5%)	193 (38,8%)	707 (51,9%)	985 (49,9%)	592 (44,7%)
<b>Ernährungs-score</b>	<b>0 Punkte</b>	n (%)	94 (1,8%)	11 (2,0%)	45 (3,3%)	33 (1,7%)	5 (0,4%)
	<b>1 Punkt</b>	n (%)	1155 (22,1%)	146 (26,4%)	446 (32,7%)	453 (22,9%)	110 (8,3%)
	<b>2 Punkte</b>	n (%)	2015 (38,6%)	232 (41,9%)	548 (40,2%)	745 (37,7%)	490 (37,0%)
	<b>3 Punkte</b>	n (%)	1957 (37,5%)	165 (29,8%)	324 (23,8%)	747 (37,8%)	721 (54,4%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	769 (14,7%)	56 (10,1%)	235 (17,2%)	305 (15,4%)	173 (13,0%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	2851 (54,6%)	267 (48,2%)	703 (51,6%)	1269 (64,2%)	612 (46,2%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	889 (17,0%)	124 (22,4%)	270 (19,8%)	174 (8,8%)	321 (24,2%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	710 (13,6%)	107 (19,3%)	155 (11,4%)	228 (11,5%)	220 (16,6%)

**Tabelle 5:** Charakteristika der männlichen Studienpopulation gesamt und stratifiziert nach Studienregion

		<b>GESAMT</b> N=5037	<b>CARLA</b> N=665	<b>KORA</b> N=1259	<b>RECALL</b> N=1874	<b>SHIP</b> N=1239	
<b>Männer</b>							
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)	56,0 (±11,5)	62,8 (±10,1)	50,8 (±12,2)	59,1 (±7,6)	52,9 (±13,1)	
<b>Beobachtungszeit [Jahre]</b>	MW (SD)	5,5 (±1,1)	4,0 (±0,3)	7,1 (±0,3)	5,1 (±0,3)	5,2 (±0,6)	
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,75 (±0,07)	1,74 (±0,07)	1,75 (±0,07)	1,75 (±0,07)	1,75 (±0,07)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	85,2 (±13,0)	83,8 (±13,5)	84,4 (±12,4)	85,9 (±13,0)	85,7 (±13,2)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	27,8 (±3,8)	27,7 (±3,8)	27,6 (±3,8)	28,0 (±3,8)	27,9 (±3,7)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	98,7 (±10,6)	102,1 (±10,3)	97,6 (±10,1)	99,6 (±10,6)	96,6 (±10,5)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	102,9 (±7,6)	102,5 (±7,4)	104,6 (±7,0)	101,9 (±8,0)	103,0 (±7,3)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,96 (±0,06)	0,99 (±0,05)	0,93 (±0,06)	0,98 (±0,06)	0,94 (±0,06)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,56 (±0,06)	0,59 (±0,06)	0,56 (±0,06)	0,57 (±0,06)	0,55 (±0,06)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	16,8 (±21,8)	13,4 (±15,2)	15,7 (±21,0)	20,0 (±25,9)	14,8 (±17,7)
	<b>Moderater Alkoholkonsum</b>	n (%)	3372 (68,2%)	426 (64,2%)	703 (56,0%)	1452 (78,5%)	791 (67,3%)
	<b>Sportlich aktiv für ≥1h/Woche</b>	n (%)	2250 (44,8%)	184 (27,7%)	630 (50,2%)	940 (50,5%)	496 (40,1%)
<b>Ernährungs-score</b>	<b>0 Punkte</b>	n (%)	406 (8,1%)	50 (7,5%)	159 (12,6%)	153 (8,2%)	44 (3,6%)
	<b>1 Punkt</b>	n (%)	1756 (34,9%)	268 (40,3%)	503 (40,0%)	734 (39,2%)	251 (20,3%)
	<b>2 Punkte</b>	n (%)	1925 (38,2%)	267 (40,2%)	451 (35,8%)	660 (35,2%)	547 (44,1%)
	<b>3 Punkte</b>	n (%)	950 (18,9%)	80 (12,0%)	146 (11,6%)	327 (17,4%)	397 (32,0%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	201 (4,0%)	17 (2,6%)	48 (3,8%)	81 (4,3%)	55 (4,4%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	2381 (47,4%)	256 (38,5%)	575 (45,7%)	869 (46,5%)	681 (55,0%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	1123 (22,3%)	144 (21,7%)	352 (28,0%)	434 (23,2%)	193 (15,6%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	1323 (26,3%)	248 (37,3%)	282 (22,4%)	483 (25,9%)	310 (25,0%)

Betrachtet man die Studienpopulation getrennt nach Inzidenzstatus (Tabellen 21 und 22 Anhang) fällt auf, dass die Probanden, welche im weiteren Studienverlauf einen T2DM entwickelt haben, im Mittel älter waren und höhere Werte der anthropometrischen Maße aufwiesen. So waren Gewicht, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang sowie die Quotienten WHR und WHtR bei inzidenten Diabetikern bereits zur Basis höher als bei Nicht-Diabetikern. Diese Beobachtungen lagen bei Frauen und Männern gleichermaßen vor. Auch der Lebensstil unterschied sich nach dem Inzidenzstatus. Inzidente Diabetiker haben mehr geraucht und machten weniger Sport als Nicht-Erkrankte. Bei den Ernährungsgewohnheiten fanden sich dagegen lediglich geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei den Männern zeigte sich zudem häufiger eine niedrigere Bildung bei den inzidenten Diabetikern verglichen mit den Nicht-Erkrankten.

In Tabelle 6 sind Merkmale der Studienpopulation zum FU1 denen von Studienabbrechern gegenübergestellt. Unterschiede waren vor allem im Bildungsgrad zu beobachten: Studienabbrecher fanden sich deutlich häufiger in der Bildungskategorie 1 (9-10 Jahre) und seltener in der Kategorie 4 (18 Jahre). Außerdem haben Dropouts im Durchschnitt mehr Packungsjahre geraucht und waren seltener für mindestens eine Stunde in der Woche sportlich aktiv. Geringe Unterschiede fanden sich auch im Alter und den anthropometrischen Markern, in denen die Studienteilnehmer geringfügig günstigere Muster aufwiesen als die Studienabbrecher.

**Tabelle 6:** Übersicht zu den Charakteristika von FU1-Teilnehmern und Dropouts

		Teilnehmer FU1 N=10258	Dropouts N=2459
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)	55,5 (±11,4)	57,2 (± 13,9)
<b>Frauenanteil</b>	n (%)	5221 (50,9%)	1266 (48,1%)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,68 (±0,09)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	78,1 (±14,8)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	27,5 (±4,4)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	92,4 (±13,1)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	103,5 (±9,3)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,89 (±0,09)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,55 (±0,07)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	11,6 (±19,2)
	<b>Alkoholaufnahme moderat</b>	n (%)	7534 (74,9%)
	<b>Sportlich aktiv für ≥1h/Woche</b>	n (%)	4727 (46,2%)
<b>Ernährungs-score</b>	<b>0 Punkte</b>	n (%)	500 (4,9%)
	<b>1 Punkt</b>	n (%)	2911 (28,4%)
	<b>2 Punkte</b>	n (%)	3940 (38,4%)
	<b>3 Punkte</b>	n (%)	2907 (28,3%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	970 (9,5%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	5232 (51,1%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	2012 (19,6%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	2033 (19,8%)

#### 4.2 Darstellung der Studienpopulation zur Assoziation zwischen Veränderungen der Anthropometrie und T2DM-Inzidenz

Die Studienpopulation, welche für die Auswertung der zweiten Fragestellung zur Veränderung anthropometrischer Faktoren und deren Assoziation zum inzidenten T2DM verwendet wurde, bestand aus einer Teilkohorte zusammengesetzt aus CARLA und SHIP. Die untersuchte Kohorte unterschied sich von den in Fragestellung 1 genutzten Probanden aus CARLA und SHIP, da weitere Ausschlüsse gemäß Abbildung 5 vorgenommen wurden. Die Tabellen 7 und 8 zeigen die, für die Auswertung von Fragestellung 2, relevanten Merkmale. In den berücksichtigten Ernährungskategorien wurden keine Unterschiede in den Populationen der ersten und zweiten Fragestellung beobachtet. Aus diesem Grund ist die Ernährung nicht noch einmal aufgeführt.

Die Kohorte war zur Basis im Mittel übergewichtig (♀: BMI = 26,9 kg/m<sup>2</sup> ± 4,7, ♂: BMI = 27,5 kg/m<sup>2</sup> ± 3,6) und auch der Taillenumfang und das WHtR befanden sich im übergewichtigen Bereich. Im Mittel betrug die Dauer des ersten FU-Zeitraums, in

welchem die Veränderung der Anthropometrie beobachtet wurde, 4,8 (♀) bzw. 4,7 (♂) Jahre. In dieser Zeit stiegen sowohl bei Frauen als auch bei Männern im Mittel das Gewicht und der Taillenumfang. Eine Ausnahme stellten Frauen der CARLA-Studie dar, bei denen sich der Taillenumfang während der ersten FU-Periode im Mittel verringerte (-0,24 cm/Jahr). Die relative Veränderung des Gewichts pro Jahr betrug bei Frauen im Mittel 0,43% und bei Männern 0,30%. Dies bedeutet beispielsweise für einen Mann, der 70 kg wiegt eine Zunahme von 210 g pro Jahr und für einen Mann mit einem Gewicht von 90 kg eine Zunahme um 270 g pro Jahr. Die mittlere Veränderung des Taillenumfangs betrug pro Jahr für Frauen 0,64% und für Männer 0,57%.

Die Probanden der CARLA-Studie waren im Mittel älter und wiesen im Vergleich zu den Probanden der SHIP-Studie, wie bereits im Zeitraum zwischen Basis und FU1, eine kürzere Nachbeobachtungszeit im zweiten FU-Zeitraum, in dem die Diabetesinzidenz beobachtet wurde. Weitere Unterschiede zwischen den Studien fanden sich in der Bildung: Männer in SHIP waren häufiger in den beiden niedrigen und seltener in den beiden hohen Bildungskategorien zu finden als CARLA-Probanden. Bei Frauen war dieser Unterschied nicht zu finden. Hinsichtlich der Lebensstilfaktoren hatten SHIP-Probanden gegenüber CARLA-Probanden ein günstigeres Verhalten hinsichtlich sportlicher Aktivität. Zwischen den Geschlechtern wiesen Frauen auch in dieser Population in sämtlichen berücksichtigten Punkten einen günstigeren Lebensstil auf als Männer.

**Tabelle 7:** Charakteristika der weiblichen CARLA- und SHIP-Probanden für Fragestellung 2

<b>FRAUEN</b>			<b>GESAMT</b> N=1324	<b>CARLA</b> N=420	<b>SHIP</b> N=904
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)		52,6 (± 11,5)	60,2 (± 8,6)	49,0 (± 11,0)
<b>Beobachtungszeit Basis-FU1 [Jahre]</b>	MW (SD)		4,8 (± 0,7)	4,0 (± 0,2)	5,2 (± 0,5)
<b>Beobachtungszeit FU1-FU2 [Jahre]</b>	MW (SD)		5,5 (± 0,8)	4,8 (± 0,6)	5,9 (± 0,6)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,63 (± 0,07)	1,61 (± 0,06)	1,63 (± 0,07)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	71,0 (± 12,6)	71,8 (± 12,7)	70,6 (± 12,5)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	26,9 (± 4,7)	27,6 (± 4,6)	26,5 (± 4,7)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	85,4 (± 12,6)	93,0 (± 12,0)	81,8 (± 11,3)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	103,5 (± 10,3)	106,1 (± 10,0)	102,2 (± 10,1)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,82 (± 0,07)	0,87 (± 0,06)	0,80 (± 0,06)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,53 (± 0,08)	0,58 (± 0,08)	0,50 (± 0,07)
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	MW (SD)		0,29 (± 1,01)	0,05 (± 1,00)	0,39 (± 1,00)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	MW (SD)		0,49 (± 1,29)	-0,24 (± 1,40)	0,83 (± 1,07)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	MW (SD)		0,43 (± 1,39)	0,08 (± 1,38)	0,59 (± 1,36)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	MW (SD)		0,64 (± 1,53)	-0,26 (± 1,50)	1,05 (± 1,36)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	4,2 (± 8,2)	4,4 (± 8,9)	4,1 (± 7,9)
	<b>Alkoholaufnahme moderat</b>	n (%)	987 (77,0%)	340 (81,0%)	647 (75,1%)
	<b>Sportlich aktiv für ≥1h/Woche</b>	n (%)	587 (44,3%)	150 (35,7%)	437 (48,3%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	96 (7,3%)	33 (7,9%)	63 (7,0%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	613 (46,3%)	200 (47,6%)	413 (45,7%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	352 (26,6%)	93 (22,1%)	259 (28,7%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	263 (19,9%)	94 (22,4%)	169 (18,7%)

**Tabelle 8:** Charakteristika der männlichen CARLA- und SHIP-Probanden für Fragestellung 2

<b>MÄNNER</b>			<b>GESAMT</b> N=1278	<b>CARLA</b> N=474	<b>SHIP</b> N=804
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)		54,1 (± 12,2)	61,2 (± 9,7)	49,9 (± 11,6)
<b>Beobachtungszeit Basis-FU1 [Jahre]</b>	MW (SD)		4,7 (± 0,7)	4,0 (± 0,2)	5,1 (± 0,5)
<b>Beobachtungszeit FU1-FU2 [Jahre]</b>	MW (SD)		5,5 (± 0,8)	4,7 (± 0,6)	5,9 (± 0,7)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,75 (± 0,07)	1,74 (± 0,07)	1,76 (± 0,06)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	84,7 (± 12,9)	83,3 (± 12,8)	85,4 (± 12,9)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	27,5 (± 3,6)	27,4 (± 3,6)	27,5 (± 3,6)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	97,3 (± 10,4)	100,8 (± 9,9)	95,2 (± 10,1)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	102,2 (± 7,0)	102,0 (± 7,1)	102,3 (± 7,0)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,95 (± 0,06)	0,99 (± 0,05)	0,93 (± 0,06)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,56 (± 0,06)	0,58 (± 0,06)	0,54 (± 0,06)
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	MW (SD)		0,25 (± 0,96)	0,06 (± 0,91)	0,36 (± 0,97)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	MW (SD)		0,53 (± 1,04)	0,34 (± 0,98)	0,64 (± 1,06)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	MW (SD)		0,30 (± 1,11)	0,08 (± 1,08)	0,43 (± 1,11)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	MW (SD)		0,57 (± 1,10)	0,34 (± 1,00)	0,70 (± 1,14)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	12,5 (± 15,8)	12,7 (± 15,2)	12,4 (± 16,1)
	<b>Alkoholaufnahme moderat</b>	n (%)	798 (64,6%)	309 (65,3%)	489 (64,1%)
	<b>Sportlich aktiv für ≥1h/Woche</b>	n (%)	491 (38,5%)	145 (30,6%)	346 (43,1%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	32 (2,5%)	11 (2,3%)	21 (2,6%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	584 (45,7%)	169 (35,7%)	415 (51,6%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	225 (17,6%)	99 (20,9%)	126 (15,7%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	437 (34,2%)	195 (41,1%)	242 (30,1%)

Beim Vergleich zwischen den inzidenten Diabetikern und denjenigen Probanden, welche keinen T2DM entwickelten (Tabellen 23 und 24 Anhang) zeigte sich bei den inzidenten Diabetikern sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein ungünstigeres Risikoprofil: Inzidente Diabetiker waren älter und hatten höhere Werte bzgl. der anthropometrischen Maße Gewicht und Taillenumfang zur Basis. Auch die Lebensstilfaktoren zeigten sich für Erkrankte meist ungünstiger als für Nichterkrankte, welche weniger geraucht hatten und häufiger sportlich aktiv waren als Probanden mit inzidentem T2DM. Des Weiteren waren weibliche Diabetiker seltener in höheren Bildungskategorien im Vergleich zu nichterkrankten Probandinnen. Bei den Männern wurde dieser Unterschied nicht beobachtet. Auch bzgl. der Expositionsvariablen Veränderung von Gewicht und Taillenumfang wiesen die inzidenten Diabetiker sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern eine stärkere Zunahme auf als die nichterkrankten Probanden.

Beim Vergleich zwischen Personen, die an der zweiten FU-Untersuchung teilgenommen haben und jenen, die aus verschiedenen Gründen zwischen der Basisuntersuchung und dem zweiten FU aus der Studie ausgeschieden sind, fallen einige Unterschiede auf: Dropouts waren im Mittel 6,5 Jahre älter als Studienteilnehmer, hatten mehr geraucht und waren weniger sportlich aktiv. Dagegen waren Studienteilnehmer seltener moderate Alkoholkonsumenten. Die Ernährungsgewohnheiten unterschieden sich nur marginal zwischen Studienteilnehmern und Studienabbrechern. Des Weiteren wiesen Nichtteilnehmer insgesamt geringfügig höhere Werte in sämtlichen anthropometrischen Maßen zur Basisuntersuchung mit Ausnahme der Körpergröße auf. Unterschiede bestanden außerdem hinsichtlich der Bildung: Dropouts fanden sich häufiger in den beiden niedrigeren Kategorien und seltener in den beiden höheren Bildungskategorien als Studienteilnehmer. Hinsichtlich der Expositionsvariablen, Veränderung anthropometrischer Marker, war kein Unterschied zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern zu beobachten. Tabelle 9 gibt noch einmal einen Überblick zu den eben beschriebenen Gruppen von Studienteilnehmern und- abbrechern.

**Tabelle 9:** Übersicht zu den Charakteristika von FU2-Teilnehmern und Dropouts

		Teilnehmer FU2 N=2602	Dropouts N=1980
Alter [Jahre]	MW (SD)	53,3 (± 11,9)	59,7 (± 14,4)
Frauenanteil [n,%]	n (%)	1324 (50,9%)	957 (48,3%)
Anthropometrie	Größe [m]	MW (SD)	1,69 (± 0,09)
	Gewicht [kg]	MW (SD)	77,7 (± 14,5)
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	MW (SD)	27,2 (± 4,2)
	Taillenumfang [cm]	MW (SD)	91,2 (± 13,0)
	Hüftumfang [cm]	MW (SD)	102,8 (± 8,8)
	WHR	MW (SD)	0,89 (± 0,09)
	WHtR	MW (SD)	0,54 (± 0,07)
Absolute Gewichtsveränderung /Jahr [kg]	MW (SD)	0,27 (± 0,99)	0,21 (± 1,12)
Absolute Taillenveränderung / Jahr [cm]	MW (SD)	0,51 (± 1,17)	0,47 (± 1,24)
Relative Gewichtsveränderung / Jahr [%]	MW (SD)	0,36 (± 1,26)	0,27 (± 1,42)
Relative Taillenveränderung / Jahr [%]	MW (SD)	0,60 (± 1,34)	0,54 (± 1,34)
Lebensstil	Rauchen [Packungsjahre]	MW (SD)	8,3 (± 13,2)
	Alkoholaufnahme moderat	n (%)	1785 (70,9%)
	Sportlich aktiv für ≥1h/Woche	n (%)	1078 (41,5%)
Ernährungs-score	0 Punkte	n (%)	81 (3,1%)
	1 Punkt	n (%)	525 (20,2%)
	2 Punkte	n (%)	1065 (40,9%)
	3 Punkte	n (%)	931 (35,8%)
Bildung	9/10 Jahre	n (%)	128 (4,9%)
	13 Jahre	n (%)	1197 (46,0%)
	16 Jahre	n (%)	577 (22,2%)
	18 Jahre	n (%)	700 (26,9%)

#### 4.3 Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM

Von den 10258 Probanden, welche in die Analysen eingeschlossen wurden, entwickelten 595 im Laufe der ersten Nachbeobachtungszeit einen manifesten T2DM. Dies entspricht einer kumulativen Inzidenz von 5,8% (95% CI: 5,3-6,3). Bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 55176,1 Personenjahren ergab sich demnach eine Inzidenzrate von 10,8 Fällen pro 1000 Personenjahre (95% CI: 9,9-11,6). Dabei hatten Männer insgesamt eine höhere Inzidenzrate als Frauen (♀: 8,3 (95% CI: 7,3-9,4), ♂: 13,4 (95% CI: 12,0-14,8)).

Innerhalb der einzelnen Studienregionen lagen in der CARLA-Studie für beide Geschlechter die höchsten Inzidenzraten für T2DM vor (♀: 13,8 (95% CI: 8,9-18,7), ♂: 19,4 (95% CI: 14,2-24,7)). Es folgten RECALL, SHIP und schließlich KORA mit

Gesamt-Inzidenzraten von 14,2 (95% CI: 12,5-15,9), 10,0 (95% CI: 8,3-11,7) und 6,2 (95% CI: 5,0-7,3) Fällen pro 1000 Personenjahre. Ein direkter Vergleich ist allerdings erneut aufgrund der verschiedenen Altersstrukturen der Kohorten nicht möglich.

Informationen zu den Beobachtungszeiten, den untersuchten Probanden sowie den inzidenten Fällen gibt die nachfolgende Tabelle:

**Tabelle 10:** T2DM-Inzidenzen und -Inzidenzraten zwischen Basis und FU1

	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>KORA</b>	<b>RECALL</b>	<b>SHIP</b>
N	10258	1219	2622	3852	2565
Beobachtungszeit [Jahre]	55176,1	4752,5	18278,8	19082,4	13062,4
Inzidente Diabetiker	595	80	113	271	131
KI (95% CI) [%]	5,8 (5,3-6,3)	6,6 (5,2-8,0)	4,3 (3,5-5,1)	7,0 (6,2-7,8)	5,1 (4,3-6,0)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	10,8 (9,9-11,6)	16,8 (13,2-20,5)	6,2 (5,0-7,3)	14,2 (12,5-15,9)	10,0 (8,3-11,7)
<b>FRAUEN</b>					
	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>KORA</b>	<b>RECALL</b>	<b>SHIP</b>
N	5221	554	1363	1978	1326
Beobachtungszeit [Jahre]	28427,1	2173,3	9550,1	9893,4	6810,2
Inzidente Diabetiker	237	30	47	109	51
KI (95% CI) [%]	4,5 (4,0-5,1)	5,4 (3,5-7,3)	3,4 (2,5-4,4)	5,5 (4,5-6,5)	3,8 (2,8-4,9)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	8,3 (7,3-9,4)	13,8 (8,9-18,7)	4,9 (3,5-6,3)	11,0 (9,0-13,1)	7,5 (5,4-9,5)
<b>MÄNNER</b>					
	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>KORA</b>	<b>RECALL</b>	<b>SHIP</b>
N	5037	665	1259	1874	1239
Beobachtungszeit [Jahre]	26749,0	2579,1	8728,7	9189,0	6252,2
Inzidente Diabetiker	358	50	66	162	80
KI (95% CI) [%]	7,1 (6,4-7,8)	7,5 (5,5-9,5)	5,2 (4,0-6,5)	8,6 (7,4-9,9)	6,5 (5,1-7,8)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	13,4 (12,0-14,8)	19,4 (14,1-24,7)	7,6 (5,7-9,4)	17,6 (14,9-20,3)	12,8 (10,0-15,6)

KI: Kumulative Inzidenz, IR: Inzidenzrate, N: Probanden gesamt, n: Fälle inzidenter T2DM, PJ: Personenjahre, 95% CI: 95% Konfidenzintervall

Um den Effekt der verschiedenen anthropometrischen Faktoren auf den inzidenten T2DM zu bestimmen, wurde zunächst eine rohe Assoziationsanalyse durchgeführt, in welcher also nicht für potentielle Confounder adjustiert wurde (Tabelle 11). Für sämtliche Analysen zeigte sich hier eine deutliche Erhöhung des OR mit steigenden Werten der anthropometrischen Faktoren. Ein BMI-Punkt mehr führte beispielsweise bei Frauen zu einem OR=1,13 (95% CI: 1,11-1,16). Mit jedem BMI-Punkt mehr zur

Basis stieg also das Erkrankungsrisiko um das 1,13-fache. Ebenso deutliche T2DM-Risikoerhöhungen mit ORs zwischen 1,04-1,19 für jeweils eine Einheit fanden sich bei den übrigen anthropometrischen Faktoren und in beiden Geschlechtern.

**Tabelle 11:** Rohe ORs (95% CI) zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM

	FRAUEN		MÄNNER	
	OR	95% CI	OR	95% CI
<b>Gewicht</b>	1,04	1,04 - 1,05	1,04	1,03 - 1,05
<b>BMI</b>	1,13	1,11 - 1,16	1,19	1,16 - 1,22
<b>Taillenumfang</b>	1,07	1,06 - 1,08	1,08	1,06 - 1,09
<b>WHR<sup>a</sup></b>	1,09	1,07 - 1,11	1,11	1,09 - 1,13
<b>WHtR<sup>a</sup></b>	1,10	1,09 - 1,12	1,14	1,12 - 1,16

<sup>a</sup> WHR und WHtR wurden mit 100 multipliziert. Das bedeutet, dass ein Anstieg von 0,01 Punkten in WHR bzw. WHtR zu dem dargestellten OR führt.

In der nächsten Analyse wurde für potentielle Störgrößen korrigiert. Die zuvor als Confounder eingestuften Variablen Alter, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchverhalten in Packungsjahren sowie sportliche Aktivität und Ernährung wurden als Kovariate in das Modell aufgenommen, sodass man den um diese Störgrößen bereinigten Effekt der anthropometrischen Marker schätzen konnte. Für das Geschlecht wurde stets stratifiziert. Außerdem wurde ein multiplikativer Interaktionsterm aus Anthropometrie und Alter im Modell berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Interaktion wurde zum Zweck der Einheitlichkeit für sämtliche Marker und beide Geschlechter berücksichtigt, obwohl anhand der p-Werte erkennbar ist, dass eine Interaktion vor allem für sämtliche anthropometrische Marker bei den Frauen, aber lediglich für das WHR bei Männern vorliegt.

Auch hier waren deutliche Effekte erkennbar. Die ORs für die Assoziation zwischen den verschiedenen anthropometrischen Faktoren und inzidentem T2DM bewegten sich zwischen 1,03 und 1,34. Bei der Interpretation der ORs muss allerdings die Interaktion mit dem Alter berücksichtigt werden, wenn sie vorliegt. Demnach gelten die dargestellten OR lediglich für ein Alter=0 Jahre. Für den BMI lässt sich also beispielsweise bei Frauen für das mittlere Alter der Studienpopulation (55 Jahre) ein OR=1,14 berechnen. Die Interaktion der Assoziation mit dem Alter führt dazu, dass in höherem Alter kleinere ORs und in jüngerem Alter größere ORs geschätzt würden. Bei der Interpretation der Regressionsergebnisse der Männer spielt die Interaktion mit Ausnahme des WHR keine Rolle. Deshalb können die dargestellten ORs für Gewicht, BMI, Taillenumfang und WHtR für sämtliche Altersgruppen angenommen werden.

**Tabelle 12:** Ergebnisse der adjustierten Regressionsanalysen zur Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM

<b>FRAUEN</b>	<b>β-Regressions- koeffizienten (95%CI)</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gewicht</b>	0,09 (0,04-0,14)	1,09 (1,04-1,15)	
<b>Alter*Gewicht</b>	-0,001 (-0,002-0,000)	0,999 (0,998-1,000)	0,055
<b>BMI</b>	0,24 (0,11-0,38)	1,27 (1,11-1,46)	
<b>Alter*BMI</b>	-0,002 (-0,005-0,000)	0,998 (0,995-1,000)	0,063
<b>Taillenumfang</b>	0,11 (0,06-0,17)	1,12 (1,06-1,19)	
<b>Alter*Taille</b>	-0,001 (-0,002-0,000)	0,999 (0,998-1,000)	0,054
<b>WHR<sup>a</sup></b>	0,17 (0,07-0,27)	1,19 (1,07-1,31)	
<b>Alter*WHR</b>	-0,002 (-0,003-0,000)	0,998 (0,997-1,000)	0,065
<b>WHtR<sup>a</sup></b>	0,18 (0,09-0,27)	1,20 (1,10-1,32)	
<b>Alter*WHtR</b>	-0,002 (-0,003-0,000)	0,998 (0,997-1,000)	0,044
<b>MÄNNER</b>	<b>β-Regressions- koeffizienten (95%CI)</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gewicht</b>	0,03 (-0,02-0,07)	1,03 (0,98-1,08)	
<b>Alter*Gewicht</b>	0,000 (0,000-0,001)	1,000 (1,000-1,001)	0,449
<b>BMI</b>	0,19 (0,03-0,35)	1,21 (1,03-1,42)	
<b>Alter*BMI</b>	0,000 (-0,003-0,002)	1,000 (0,997-1,002)	0,823
<b>Taillenumfang</b>	0,08 (0,02-0,14)	1,09 (1,02-1,15)	
<b>Alter*Taille</b>	0,000 (-0,001-0,001)	1,000 (0,999-1,001)	0,604
<b>WHR<sup>a</sup></b>	0,29 (0,18-0,40)	1,34 (1,19-1,50)	
<b>Alter*WHR</b>	-0,003 (-0,005- -0,002)	0,997 (0,995-0,998)	<0,001
<b>WHtR<sup>a</sup></b>	0,20 (0,09-0,30)	1,22 (1,10-1,35)	
<b>Alter*WHtR</b>	-0,001 (-0,003-0,000)	0,999 (0,997-1,000)	0,122

Adjustiert wurde für Alter, Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität, Studienregion und Ernährung. Ins Modell wurde auch der multiplikative Interaktionseffekt Alter\*Anthropometrie aufgenommen.

<sup>a</sup> WHR und WHtR wurden mit 100 multipliziert. Das bedeutet, dass ein Anstieg von 0,01 Punkten in WHR bzw. WHtR zu den dargestellten β-Regressionskoeffizienten führt.

Ein Problem der vorangegangenen Analysen war die fehlende Möglichkeit zum Vergleich des Effekts der Marker untereinander aufgrund verschiedener Skalen. Aus diesem Grund wurden die anthropometrischen Expositionsvariablen standardisiert auf einen Mittelwert von null und eine Standardabweichung von eins. Die Ergebnisse in Tabelle 13 beziehen sich also jeweils auf die Einheit „Standardabweichung“.

Auch hier muss bei der Interpretation die Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter beachtet werden. So gilt bei vorhandener Interaktion das dargestellte OR grundsätzlich lediglich für ein Alter = 0. Für Berechnungen in denen die Interaktion keine Relevanz hat, ist das dargestellte OR für sämtliche Altersgruppen gültig. Das OR für das mittlere Alter der weiblichen Studienpopulation beträgt demnach für die Assoziation zwischen BMI und inzidentem T2DM  $OR_{55 \text{ Jahre}} = 1,81$  und entspricht einer Risikoerhöhung um das 1,81-fache, wenn der BMI zur Basis um 1 Standardabweichung, also um  $5,0 \text{ kg/m}^2$ , höher ist. Die zugehörigen Werte für die Größe der Standardabweichung sind in Tabelle 4 für Frauen und in Tabelle 5 für Männer einsehbar.

Vergleicht man die einzelnen Faktoren untereinander, so zeigte sich bei den Frauen ein stärkerer Einfluss für den Taillenumfang und das WHtR auf die Inzidenz des T2DM gegenüber Gewicht, BMI und WHR. Bei den Männern wurde die stärkste Assoziation zum inzidenten T2DM für das WHR gefunden, welches auch den einzigen Marker bei den Männern darstellte, bei dem die Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter eine Rolle spielte. Neben dem WHR zeigten allerdings auch der Taillenumfang und das WHtR eine stärkere Assoziation zum inzidenten T2DM verglichen mit dem Gewicht und dem BMI.

**Tabelle 13:** Ergebnisse der standardisierten, adjustierten Regressionsanalysen zur Assoziation anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM

<b>FRAUEN</b>	<b>β-Regressions- koeffizienten (95%CI)</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gewicht</b>	1,18 (0,54-1,81)	3,24 (1,72-6,13)	
<b>Alter*Gewicht</b>	-0,011 (-0,021-0,000)	0,989 (0,979-1,000)	0,055
<b>BMI</b>	1,20 (0,52-1,88)	3,32 (1,69-6,53)	
<b>Alter*BMI</b>	-0,011 (-0,022-0,001)	0,989 (0,978-1,001)	0,063
<b>Taillenumfang</b>	1,43 (0,71-2,16)	4,18 (2,02-8,65)	
<b>Alter*Taille</b>	-0,012 (-0,024-0,000)	0,988 (0,976-1,000)	0,054
<b>WHR</b>	1,17 (0,48-1,87)	3,23 (1,61-6,49)	
<b>Alter*WHR</b>	-0,011 (-0,022-0,001)	0,989 (0,978-1,001)	0,065
<b>WHtR</b>	1,47 (0,73-2,21)	4,36 (2,08-9,16)	
<b>Alter*WHtR</b>	-0,013 (-0,025- 0,000)	0,987 (0,975-1,000)	0,044
<b>MÄNNER</b>	<b>β-Regressions- koeffizienten (95%CI)</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gewicht</b>	0,38 (-0,21-0,97)	1,46 (0,81-2,64)	
<b>Alter*Gewicht</b>	0,004 (-0,006-0,014)	1,004 (0,994-1,014)	0,449
<b>BMI</b>	0,71 (0,11-1,32)	2,04 (1,11-3,74)	
<b>Alter*BMI</b>	-0,001 (-0,011-0,009)	0,999 (0,989-1,009)	0,823
<b>Taillenumfang</b>	0,88 (0,25-1,52)	2,42 (1,29-4,56)	
<b>Alter*Taille</b>	-0,003 (-0,013-0,008)	0,997 (0,987-1,008)	0,604
<b>WHR</b>	1,84 (1,12-2,55)	6,29 (3,08-12,86)	
<b>Alter*WHR</b>	-0,021 (-0,033- -0,010)	0,979 (0,968-0,990)	<0,001
<b>WHtR</b>	1,22 (0,57-1,87)	3,40 (1,78-6,51)	
<b>Alter*WHtR</b>	-0,008 (-0,019-0,002)	0,992 (0,981-1,002)	0,122

Die Expositionsvariablen wurden standardisiert auf einen Mittelwert von null und eine Standardabweichung von 1. Die berechneten β-Regressionskoeffizienten und OR beziehen sich demnach auf einen Unterschied von einer Standardabweichung. Adjustiert wurde für Alter, Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität, Studienregion und Ernährung. Ins Modell wurde auch der multiplikative Interaktionseffekt Alter\*Anthropometrie aufgenommen.

Weiterhin wurden für die einzelnen anthropometrischen Marker ohne Berücksichtigung potentieller Confounder ROC-Kurven erstellt, deren AUC-Kenngrößen in Tabelle 14 dargestellt sind. Dieses Maß machte einen Vergleich zwischen den einzelnen Markern bzgl. ihrer Prädiktionskraft als einzelner Prädiktor möglich: Es zeigten sich hier in beiden Geschlechtern höhere Werte für die Maße Taillenumfang und WHtR gegenüber den übrigen anthropometrischen Faktoren. Die AUC reichten von 0,67 bis 0,75 und hatten bei Frauen und Männern vergleichbare Werte für jeden der betrachteten Marker.

**Tabelle 14:** Ergebnisse der ROC-Analysen

	FRAUEN		MÄNNER	
	ROC AUC	95% CI	ROC AUC	95% CI
<b>Gewicht</b>	0,68	0,65 - 0,72	0,67	0,64 - 0,70
<b>BMI</b>	0,71	0,68 - 0,75	0,72	0,69 - 0,74
<b>Taillenumfang</b>	0,74	0,71 - 0,77	0,74	0,71 - 0,76
<b>WHR</b>	0,72	0,68 - 0,75	0,69	0,66 - 0,71
<b>WHtR</b>	0,74	0,71 - 0,78	0,75	0,72 - 0,77

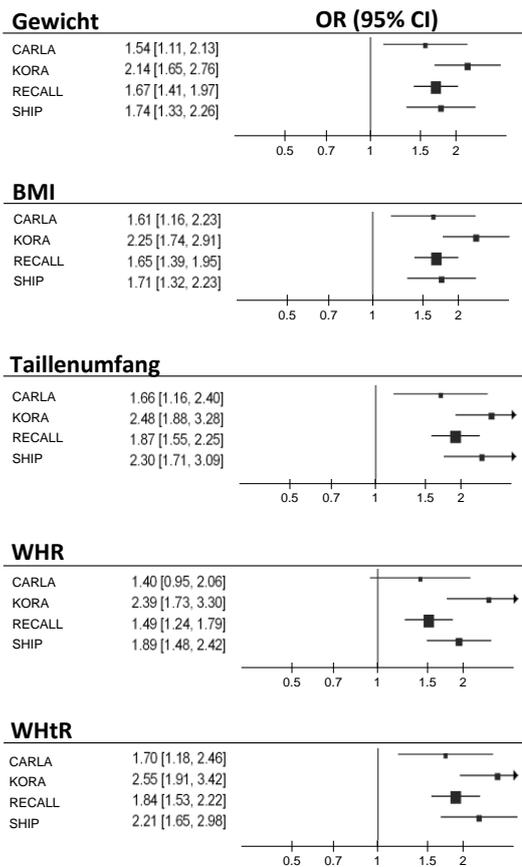
Für die berechneten AUC lassen sich ideale Schwellenwerte für jeden anthropometrischen Marker bestimmen, bei denen die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird. Diese Cutoff-Werte sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Definiert man die Spezifität nun für alle Marker auf einen festen Wert (70%), kann man die Sensitivität der Marker miteinander vergleichen: Es ergaben sich höhere Werte für die Sensitivität bei Frauen und Männern für die Marker Taillenumfang und WHtR verglichen mit den übrigen Markern. Das bedeutet, dass bei einer bestimmten Spezifität mithilfe dieser beiden Marker mehr spätere inzidente Diabetiker erkannt werden könnten.

**Tabelle 15:** Weitere Ergebnisse der ROC-Analysen: Idealer Cutoff-Wert und zugehörige Sensitivität und Spezifität; Sensitivität für das Erkennen eines zukünftigen inzidenten T2DM bei einer festgelegten Spezifität von 70%

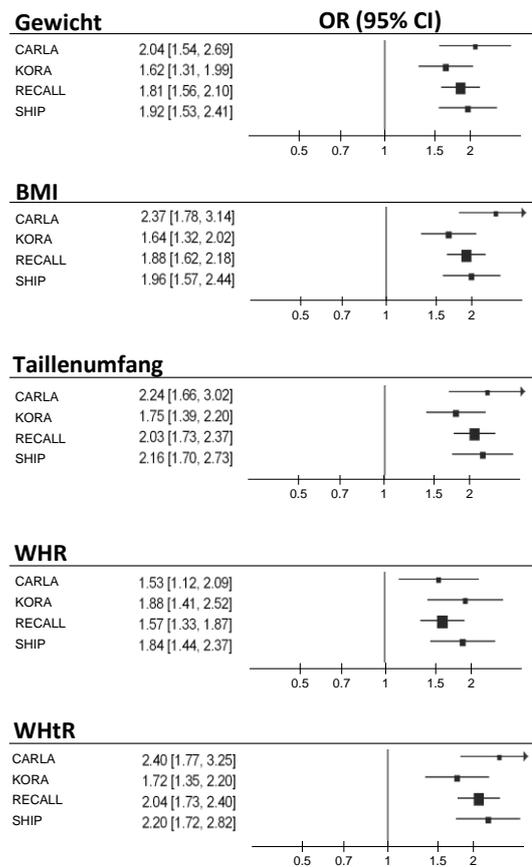
<b>FRAUEN</b>	<b>Höhe Cutoff</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Sensitivität bei Spezifität=70%</b>
<b>Gewicht</b>	74,5 kg	66,2%	65,8%	60,8%
<b>BMI</b>	28,4 kg/m <sup>2</sup>	66,9%	66,7%	63,1%
<b>Taillenumfang</b>	88,5 cm	75,9%	62,0%	65,4%
<b>WHR</b>	0,86	65,8%	69,0%	63,3%
<b>WHtR</b>	0,57	68,2%	70,8%	68,2%
<b>MÄNNER</b>	<b>Höhe Cutoff</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Sensitivität bei Spezifität=70%</b>
<b>Gewicht</b>	89,9 kg	55,9%	70,6%	56,2%
<b>BMI</b>	27,9 kg/m <sup>2</sup>	73,9%	58,7%	62,0%
<b>Taillenumfang</b>	100,9 cm	72,9%	63,8%	64,2%
<b>WHR</b>	0,97	70,7%	58,7%	54,2%
<b>WHtR</b>	0,58	74,2%	63,8%	67,2%

In weiteren Analysen wurden die standardisierten anthropometrischen Faktoren noch einmal stratifiziert nach Studienregion auf ihre Assoziation zum inzidenten T2DM untersucht. Die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Einheit „Standardabweichung“ und sind in Abbildung 10 einsehbar. Adjustiert wurde für Alter, Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung. Auch in dieser studienstratifizierten Analyse zeichnete sich ab, dass alle Marker deutlich mit inzidentem T2DM assoziiert waren, überwiegend aber der Taillenumfang und das WHtR die stärksten Effekte zeigten.

Frauen



Männer



**Abbildung 10:** Standardisierte, adjustierte ORs zur Assoziation zwischen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Studienregion; Adjustiert wurde für Alter, Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung.

Die Studienpopulation wurde nun nach dem Alter zur Basisuntersuchung stratifiziert, wobei Personen mit einem Alter < 60 Jahre von denen mit einem Alter ≥ 60 Jahre unterschieden wurden. Auch in dieser Analyse wurde die Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter nicht im Modell berücksichtigt, da bereits für das Alter stratifiziert wurde. Tabelle 16 zeigt die standardisierten ORs getrennt für Frauen und Männer. Für die Gruppe der unter 60-Jährigen zeigten sich höhere ORs als für die Probanden mit Alter ≥ 60 Jahre. In beiden Altersgruppen und sowohl für Frauen als auch für Männer waren die stärksten Effekte jeweils für den Taillenumfang und das WHtR erkennbar. Der einzige bemerkenswerte Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde für unter 60-Jährige beim WHR gefunden. Für Männer zeigten sich hier deutlich stärkere Effekt als für Frauen.

**Tabelle 16:** Standardisierte, adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basialter

	FRAUEN		MÄNNER	
	Alter < 60 N=3210 (94 Fälle)	Alter ≥ 60 N=2011 (143 Fälle)	Alter < 60 N=2944 (138 Fälle)	Alter ≥ 60 N=2093 (220 Fälle)
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<b>Gewicht</b>	1,92 (1,64-2,26)	1,56 (1,334-1,82)	1,88 (1,63-2,17)	1,64 (1,44-1,87)
<b>BMI</b>	1,89 (1,61-2,22)	1,64 (1,40-1,91)	2,05 (1,78-2,37)	1,76 (1,54-2,01)
<b>Taillenumfang</b>	2,19 (1,84-2,61)	1,88 (1,58-2,23)	2,23 (1,91-2,60)	1,86 (1,62-2,14)
<b>WHR</b>	1,87 (1,57-2,23)	1,55 (1,31-1,83)	2,27 (1,88-2,76)	1,43 (1,23-1,66)
<b>WHtR</b>	2,14 (1,80-2,56)	1,89 (1,59-2,25)	2,30 (1,96-2,69)	1,88 (1,63-2,16)

Adjustiert wurde für Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität, Studienregion und Ernährung

#### 4.4 Darstellung der Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter bzgl. T2DM-Inzidenz

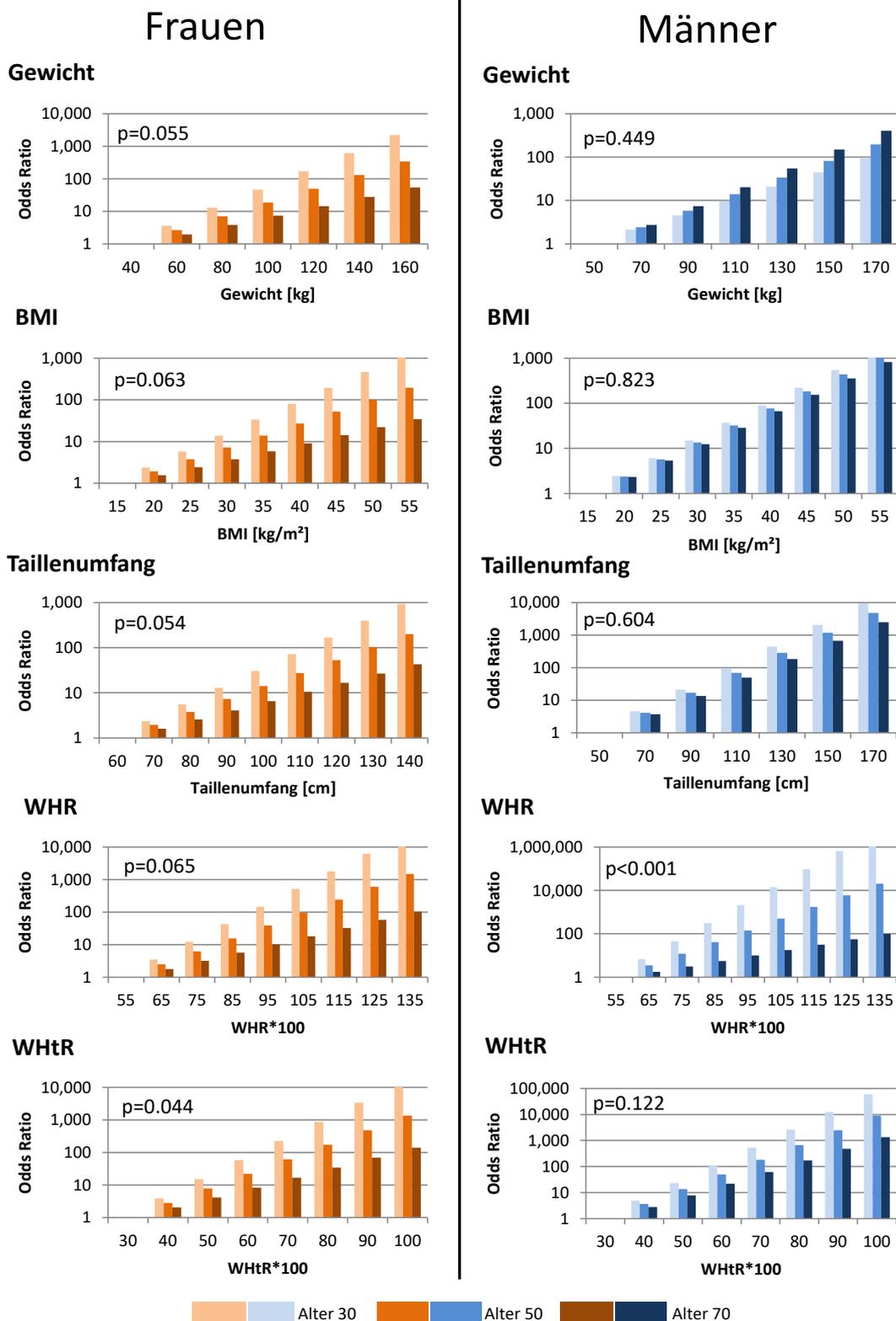
Abbildung 11 dient dem Zweck, die gefundene Interaktion zwischen den anthropometrischen Marker und dem Alter bzgl. der T2DM-Inzidenz noch einmal zu veranschaulichen. Diese Abbildung zeigt die ORs für die Inzidenz eines T2DM für die generierten Datenpunkte mit verschiedenen Werten für Alter und Anthropometrie.

Als Referenzkategorie wurde jeweils das Odds desjenigen Datenpunktes angenommen, welcher den geringsten anthropometrischen Wert innerhalb einer Altersgruppe aufwies.

Betrachtet man die Grafiken von links nach rechts (von niedrigen Werten der Anthropometrie hin zu höheren Werten), lässt sich eine Risikoerhöhung feststellen. Bei den Frauen war außerdem ein starker interaktiver Effekt für sämtliche betrachteten anthropometrischen Marker zu beobachten. In jüngerem Alter war demnach der Einfluss der Anthropometrie auf die T2DM-Inzidenz stärker als in höherem Alter. Anders ausgedrückt: Das Risiko an T2DM zu erkranken stieg im jüngeren Alter mit höheren Werten der Anthropometrie stärker an, als in höherem Alter.

Bei den Männern fand sich ausschließlich beim WHR eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Anthropometrie. Die Grafiken für den Taillenumfang und

das WHtR zeigen allerdings einen ähnlichen Trend. Für das Körpergewicht und den BMI war dieser Trend nicht zu beobachten.



**Abbildung 11:** Interaktion zwischen Alter und Anthropometrie für Frauen und Männer; angegebene p-Werte zeigen die Testergebnisse für die jeweiligen Interaktionseffekte

#### 4.5 Assoziation zwischen Veränderungen der Anthropometrie und inzidentem T2DM

In den Kohorten, welche für die zweite Fragestellung genutzt wurden, erkrankten von 2602 Probanden innerhalb von 13956,3 Personenjahren 140 Probanden neu an T2DM. Daraus ergab sich eine Inzidenzrate von 10,0 Fällen pro 1000 Personenjahre (95% CI: 8,4-11,7). Die Inzidenzrate war in CARLA ähnlich hoch wie in SHIP, ein direkter Vergleich ist allerdings aufgrund fehlender Altersstandardisierung nicht möglich. Erwartungsgemäß hatten Männer in beiden Studien höhere Inzidenzraten als Frauen. Tabelle 17 zeigt die eben beschriebenen Ergebnisse.

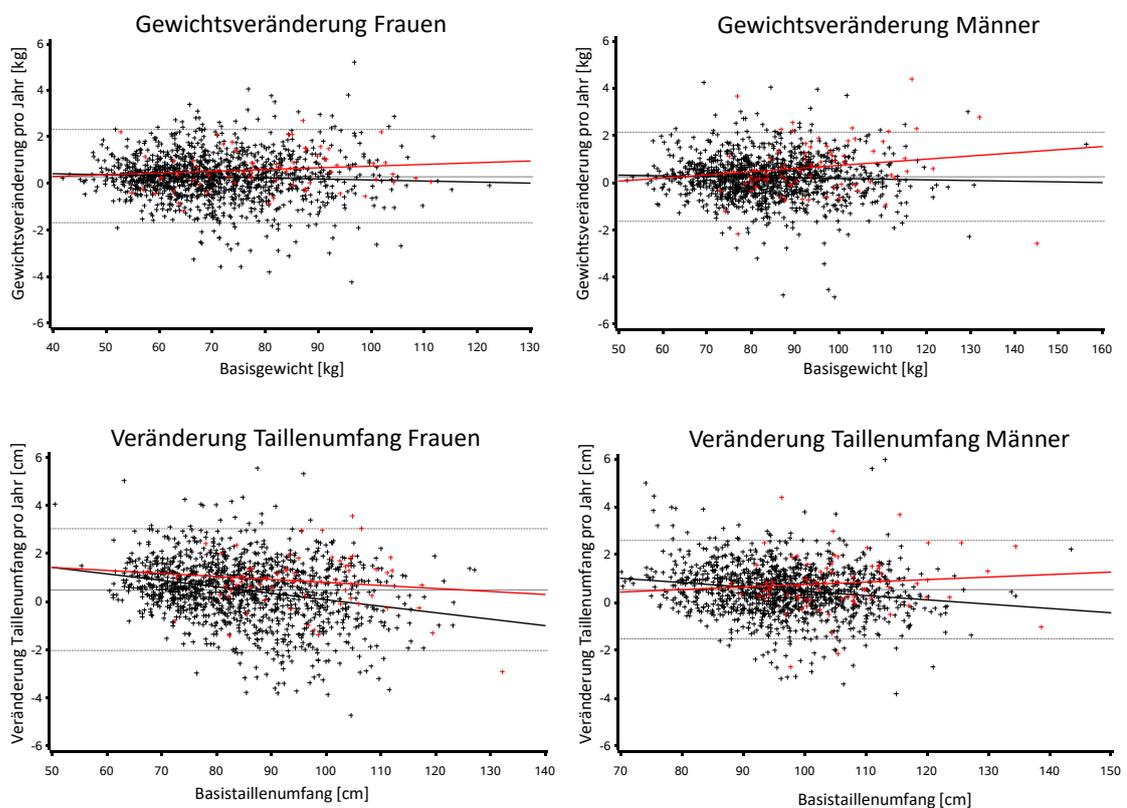
**Tabelle 17:** T2DM-Inzidenzen und -Inzidenzraten zwischen FU1 und FU2

	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>SHIP</b>
N	2602	894	1708
Beobachtungszeit [Jahre]	13956,3	4180,9	9775,4
Inzidente Diabetiker	140	41	99
KI (95% CI) [%]	5,4 (4,5-6,2)	4,6 (3,2-6,0)	5,8 (4,7-6,9)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	10,0 (8,4-11,7)	9,8 (6,8-12,8)	10,1 (8,1-12,1)
<b>FRAUEN</b>			
	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>SHIP</b>
N	1324	420	904
Beobachtungszeit [Jahre]	7155,9	1969,1	5186,8
Inzidente Diabetiker	67	17	50
KI (95% CI) [%]	5,1 (3,9-6,2)	4,0 (2,2-5,9)	5,5 (4,0-7,0)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	9,4 (7,1-11,6)	8,6 (4,5-12,7)	9,6 (7,0-12,3)
<b>MÄNNER</b>			
	<b>GESAMT</b>	<b>CARLA</b>	<b>SHIP</b>
N	1278	474	804
Beobachtungszeit [Jahre]	6800,5	2211,9	4588,6
Inzidente Diabetiker	73	24	49
KI (95% CI) [%]	5,7 (4,4-7,0)	5,1 (3,1-7,0)	6,1 (4,4-7,7)
IR (95% CI) [n/1000 PJ]	10,7 (8,3-13,2)	10,9 (6,5-15,2)	10,7 (7,7-13,7)

KI: Kumulative Inzidenz, IR: Inzidenzrate, N: Probanden gesamt, n: Fälle inzidenter T2DM, PJ: Personenjahre

In Abbildung 12 ist die Entwicklung der anthropometrischen Faktoren Gewicht und Taillenumfang pro Jahr zwischen Basis- und FU1-Untersuchung separat für Frauen und Männer und in Abhängigkeit vom Ausgangswert veranschaulicht. Wie bereits in Tabellen 7 und 8 ersichtlich, waren die durchschnittlichen Veränderungen der Anthropometrie insgesamt gering. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit inzidentem T2DM stieg die Gewichtszunahme mit höherem Ausgangsgewicht. Bei Personen, die nicht an T2DM erkrankten, war eher ein umgekehrter Trend zu erkennen: Personen mit höherem Gewicht zur Basisuntersuchung nahmen weniger zu

als Personen mit geringerem Ausgangsgewicht. Die Veränderungen des Taillenumfangs gestalteten sich bei Frauen und Männern verschieden. Bei Frauen mit inzidentem T2DM erhöhte sich im Mittel der Taillenumfang. Dabei stieg der Taillenumfang mit höherem Ausgangswert weniger stark als bei Frauen mit niedrigem Basistaillenumfang. Frauen, die auch zur FU2 ohne T2DM waren, zeigten bei hohen Ausgangswerten eine Taillenumfangabnahme, während bei niedrigen Basiswerten eine Zunahme zu verzeichnen war. Diese Entwicklung des Taillenumfangs ist auch bei Männern ohne inzidenten T2DM sichtbar. Dagegen erhöhte sich bei Männern mit inzidentem T2DM der Taillenumfang mehr, wenn ein höherer Taillenumfang zur Basis vorlag.



**Abbildung 12:** Veränderung von Gewicht und Taillenumfang für Frauen und Männer; rote Kreuze: inzidente Diabetiker; schwarze Kreuze: Nichterkrankte.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Veränderung von Gewicht bzw. Taillenumfang pro Jahr und inzidentem T2DM wurden rohe sowie adjustierte ORs mit zugehörigen 95% CI berechnet. Für die rohe absolute Veränderung pro Jahr, welche in Zeile 1 und 2 der Tabelle 18 dargestellt ist, zeigte sich sowohl für Frauen als auch für Männer eine Risikoerhöhung mit Zunahme an Gewicht oder Taillenumfang im Bereich zwischen 24% und 46% Risikoerhöhung. Ein OR von 1,35 (Veränderung Gewicht absolut bei Frauen) bedeutet dabei beispielsweise, dass bei einer Frau, die innerhalb eines Jahres ein Kilogramm zunimmt, das Risiko an T2DM zu erkranken um das 1,35-

fache höher ist, als bei einer Frau, die keine Gewichtszunahme zu verzeichnen hat. Adjustierung für Basisgewicht bzw. -Taillenumfang, Alter, Alkoholkonsum, Bildung, Rauchen, sportliche Aktivität, Studienregion sowie Ernährung führte kaum zu Änderungen der Effekte. Die ORs befanden sich für diese Analyse in Bereichen zwischen 31% und 42% Risikoerhöhung.

Zum Zweck der stärkeren Berücksichtigung des Ausgangswertes wurden zusätzliche Analysen für die relative Veränderung pro Jahr im Verhältnis zum Basiswert vorgenommen. Im adjustierten Modell wurde nun der anthropometrische Wert zur Basis nicht mehr als Confounder berücksichtigt, da er bereits einen Teil der Exposition darstellt. Die in Zeilen 3 und 4 der Tabelle 18 angegebenen Werte zeigen also die ORs für eine Veränderung pro Jahr um jeweils einen Prozentpunkt vom Ausgangswert. Die Assoziationen blieben bei sämtlichen Analysen bestehen.

**Tabelle 18:** Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM

	FRAUEN		MÄNNER	
	roh OR (95%CI)	adjustiert OR (95%CI)	roh OR (95%CI)	adjustiert OR (95%CI)
<b>Veränderung pro Jahr</b>				
<b>Gewicht absolut [kg]</b>	1,35 (1,06-1,74)	1,36 <sup>a</sup> (1,06-1,73)	1,46 (1,18-1,82)	1,42 <sup>a</sup> (1,13-1,79)
<b>Taillenumfang absolut [cm]</b>	1,24 (1,02-1,51)	1,35 <sup>a</sup> (1,08-1,67)	1,27 (1,02-1,59)	1,31 <sup>a</sup> (1,05-1,64)
<b>Gewicht relativ [%]</b>	1,17 (0,98-1,40)	1,22 <sup>b</sup> (1,00-1,47)	1,31 (1,08-1,59)	1,32 <sup>b</sup> (1,08-1,61)
<b>Taillenumfang relativ [%]</b>	1,12 (0,95-1,31)	1,12 <sup>b</sup> (0,93-1,33)	1,16 (0,94-1,42)	1,14 <sup>b</sup> (0,92-1,40)

<sup>a</sup> Adjustiert wurde für Ausgangsgewicht- bzw. Taillenumfang, Alter, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

<sup>b</sup> Adjustiert wurde für Alter, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

Zusätzliche Analysen wurden durchgeführt, nachdem für den Ausgangs-BMI stratifiziert wurde. Nach WHO als adipös klassifizierte Probanden (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) wurden getrennt von Nicht-Adipösen untersucht. Während sich bei Frauen mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> zur Baseline ein Trend hin zu T2DM-Risikoerhöhung mit Zunahme an Gewicht oder Taillenumfang abzeichnete, zeigten sich für männliche Probanden dieser Kategorie keine oder lediglich schwache Assoziationen. Bei zur Basis adipösen Probanden befanden sich die berechneten ORs sowohl für Veränderungen des Gewichts als auch für Veränderungen des Taillenumfangs dagegen deutlich im risikoerhöhenden Bereich. Die geschätzten adjustierten ORs lagen hier für Frauen und Männer zwischen 1,28 und 1,86. Die Effekte bei den Männern fielen hier deutlicher aus

als diejenigen bei den Frauen. Die beschriebenen Ergebnisse können in Tabelle 19 eingesehen werden.

**Tabelle 19:** Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basis-BMI

	BMI < 30		BMI ≥ 30	
	roh OR (95%CI)	adjustiert OR (95%CI)	roh OR (95%CI)	adjustiert OR (95%CI)
<b>FRAUEN</b>	n=1016 (31 Fälle)		n=308 (36 Fälle)	
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	1,27 (0,85-1,88)	1,39 <sup>a</sup> (0,92-2,10)	1,34 (1,00-1,80)	1,36 <sup>a</sup> (1,00-1,85)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	1,16 (0,88-1,54)	1,24 <sup>a</sup> (0,90-1,70)	1,32 (0,99-1,76)	1,50 <sup>a</sup> (1,08-2,10)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	1,12 (0,86-1,46)	1,20 <sup>b</sup> (0,91-1,60)	1,30 (1,00-1,68)	1,31 <sup>b</sup> (0,99-1,73)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	1,07 (0,86-1,34)	1,05 <sup>b</sup> (0,81-1,37)	1,28 (0,97-1,69)	1,28 <sup>b</sup> (0,95-1,72)
<b>MÄNNER</b>	n=1000 (35 Fälle)		n=278 (38 Fälle)	
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	1,13 (0,80-1,59)	1,13 <sup>a</sup> (0,82-1,58)	1,88 (1,36-2,61)	1,81 <sup>a</sup> (1,28-2,58)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	0,92 (0,66-1,29)	1,02 <sup>a</sup> (0,72-1,46)	1,63 (1,20-2,22)	1,59 <sup>a</sup> (1,16-2,18)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	1,07 (0,79-1,44)	1,11 <sup>b</sup> (0,81-1,51)	1,91 (1,37-2,68)	1,86 <sup>b</sup> (1,30-2,65)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	0,90 (0,66-1,23)	0,90 <sup>b</sup> (0,65-1,23)	1,70 (1,22-2,38)	1,66 <sup>b</sup> (1,17-2,35)

<sup>a</sup> Adjustiert wurde für Basisgewicht- bzw. Taillenumfang, Alter, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

<sup>b</sup> Adjustiert wurde für Alter, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

Auch die nach dem Basisalter stratifizierten Analysen lieferten vergleichbare Ergebnisse, welche in Tabelle 20 präsentiert sind. Ein Trend hin zu Risikoerhöhung durch Zunahme an Gewicht oder Taillenumfang ergab sich sowohl für Frauen als auch für Männer in beiden Altersgruppen. Während bei den Frauen kaum Unterschiede zwischen den Altersgruppen auftraten, zeigten Männer bzgl. der Veränderung des Gewichts in der Gruppe der über 60-Jährigen stärkere Assoziationen zum inzidenten T2DM als Männer der jüngeren Altersgruppe. Dagegen waren die ORs für die Veränderung des Taillenumfangs höher in der Gruppe der jüngeren Männer im Vergleich zu den älteren Männern. Sämtliche berechneten ORs wiesen sehr breite CIs auf.

**Tabelle 20:** Rohe und adjustierte ORs (95% CI) zur Assoziation zwischen Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM, stratifiziert nach Basis-Alter

	Alter < 60		Alter ≥ 60	
	roh	adjustiert	roh	adjustiert
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<b>FRAUEN</b>	n=920 (35 Fälle)		n=404 (32 Fälle)	
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	1,49 (1,08-2,06)	1,38 <sup>a</sup> (1,00-1,90)	1,40 (0,91-2,17)	1,38 <sup>a</sup> (0,90-2,09)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	1,33 (1,02-1,74)	1,38 <sup>a</sup> (0,99-1,91)	1,31 (0,97-1,78)	1,28 <sup>a</sup> (0,94-1,76)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	1,24 (0,98-1,58)	1,24 <sup>b</sup> (0,95-1,61)	1,22 (0,89-1,66)	1,20 <sup>b</sup> (0,88-1,64)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	1,15 (0,93-1,41)	1,08 <sup>b</sup> (0,85-1,38)	1,24 (0,95-1,62)	1,14 <sup>b</sup> (0,86-1,52)
<b>MÄNNER</b>	n=829 (45 Fälle)		n=449 (28 Fälle)	
<b>Absolute Gewichtsveränderung pro Jahr [kg]</b>	1,44 (1,12-1,84)	1,42 <sup>a</sup> (1,10-1,83)	1,82 (1,08-3,06)	1,54 <sup>a</sup> (0,93-2,55)
<b>Absolute Taillenveränderung pro Jahr [cm]</b>	1,35 (1,05-1,75)	1,40 <sup>a</sup> (1,08-1,83)	1,11 (0,72-1,69)	1,06 <sup>a</sup> (0,68-1,66)
<b>Relative Gewichtsveränderung pro Jahr [%]</b>	1,31 (1,05-1,64)	1,33 <sup>b</sup> (1,06-1,68)	1,44 (0,93-2,25)	1,36 <sup>b</sup> (0,88-2,12)
<b>Relative Taillenveränderung pro Jahr [%]</b>	1,22 (0,96-1,55)	1,21 <sup>b</sup> (0,95-1,54)	1,02 (0,67-1,54)	0,96 <sup>b</sup> (0,63-1,45)

<sup>a</sup> Adjustiert wurde für Basisgewicht- bzw. Taillenumfang, Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

<sup>b</sup> Adjustiert wurde für Studienregion, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität und Ernährung

## 5 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit anthropometrische Marker sowie deren Veränderung mit der Inzidenz des T2DM assoziiert sind. Im Kontext der aktuellen Literatur sollen die gezeigten Ergebnisse im nun folgenden Kapitel diskutiert werden. Des Weiteren werden Stärken und Schwächen der Studie beleuchtet.

### 5.1 Charakteristik der Studienpopulation

Die Daten aus mehreren Kohortenstudien Deutschlands wurden in einen gemeinsamen Datensatz überführt und anschließend als ein einziger Gesamtdatensatz ausgewertet. Die Teilnehmer der einzelnen Studien unterschieden sich hinsichtlich ihrer Basischarakteristika studienspezifisch. Regionale Unterschiede in den Lebensstilfaktoren innerhalb Deutschlands wurden bereits in anderen Studien gezeigt [108-110]. Betrachtet man die anthropometrischen Merkmale der Studienpopulation, fällt auf, dass sowohl für Frauen als auch für Männer die Mittelwerte für BMI, Taillenumfang und das WHtR über den empfohlenen Grenzwerten lagen. Im Gegensatz dazu war der Mittelwert für das WHR im Norm-Bereich, was sich vor allem darauf zurückführen lässt, dass auch der Hüftumfang im Mittel hohe Werte aufwies. Dieses Bild zeigte sich in sämtlichen Studienregionen. Im Vergleich mit Probanden, welche aus der Studie ausschieden, zeigten Teilnehmer im Mittel günstigere Lebensstilfaktoren und eine höhere Bildung. Die Inzidenz des T2DM war in CARLA und RECALL höher als in SHIP und KORA, was sich zum Teil durch die jeweilige Altersstruktur der Studien erklären lässt. Erwartungsgemäß zeigten Männer höhere Inzidenzraten als Frauen. Es gilt allerdings insgesamt zu beachten, dass direkte Vergleiche zwischen den Studienregionen nicht Ziel dieser Arbeit waren und aufgrund fehlender Standardisierung (z.B. Altersstandardisierung) auch nicht getroffen werden sollten.

Für die zweite Fragestellung zur Assoziation der Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM wurden ausschließlich die Probanden aus CARLA und SHIP untersucht, da für die übrigen Studien keine Daten einer zweiten FU-Untersuchung zur Verfügung standen. Die Probanden nahmen im Mittel zwischen Basis- und FU1-Untersuchung geringfügig zu. Lediglich die Frauen der CARLA-Population nahmen im Mittel an Taillenumfang ab. Dies ist konsistent mit früheren Studien, die bereits gezeigt haben, dass mit zunehmendem Alter die Masse an Körperfett zunimmt, die fettfreie Körpermasse aber abnimmt und insgesamt eine Umverteilung der Fettmasse stattfindet [39, 111, 112].

Die Inzidenzraten zeigten in beiden Studien, dass Männer auch im zweiten FU-Zeitraum häufiger an T2DM erkrankten als Frauen. In der CARLA-Studie war die Diabetesinzidenz in beiden Geschlechtern im zweiten FU-Zeitraum deutlich niedriger als im ersten FU-Zeitraum. SHIP-Probanden wiesen im zweiten Beobachtungszeitraum eine ähnlich hohe Inzidenzrate auf wie im ersten Beobachtungszeitraum, wobei die Inzidenzrate bei den Frauen stieg und bei den Männern sank. Eine mögliche Erklärung für die Senkung der Inzidenz ist in der Altersstruktur der Kohorte zu sehen. Probanden, die auch für die zweite Fragestellung berücksichtigt wurden, waren im Mittel jünger als diejenigen, welche für die erste Fragestellung Daten lieferten. Auch waren die anthropometrischen Merkmale Gewicht und Taillenumfang in der Kohorte der zweiten Fragestellung etwas geringer als die äquivalenten Werte für CARLA und SHIP in der Studienpopulation der ersten Fragestellung. Weiterhin ist es denkbar, dass im weiteren Verlauf der Studien vermehrt Probanden mit gesundheitlichen Problemen aus der Studie ausgeschieden sind. Vergleicht man die Studienteilnehmer mit denjenigen Probanden, welche aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, zeigt sich, dass die Teilnehmer im Mittel jünger und höher gebildet waren sowie häufiger günstige Lebensstilfaktoren aufwiesen.

## **5.2 Assoziation verschiedener anthropometrischer Marker mit der T2DM-Inzidenz**

Insgesamt fanden wir eine stärkere Assoziation zum inzidenten T2DM für diejenigen anthropometrischen Marker, welche abdominelle Fettdepots widerspiegeln (Taillenumfang, WHR und WHtR) im Vergleich zu den übrigen Markern (Gewicht, BMI). Des Weiteren fanden wir auch bei der prädiktiven Aussagekraft, gemessen an der AUC der generierten ROC, Vorteile für Taillenumfang und WHtR. Beispielsweise würden bei einer festgelegten Spezifität von 70% bei Frauen und Männern gleichermaßen mithilfe des Taillenumfangs bzw. des WHtR mehr zukünftige inzidente Fälle vorhergesagt werden als bei Nutzung des BMI. Dennoch waren die Unterschiede in den AUC-Werten recht gering und eine Validierung in unabhängigen Kohorten ist noch ausstehend. Zudem zeigten die geringen AUC-Werte, dass die anthropometrischen Marker allein nicht ausreichen, um Hochrisikopatienten des T2DM zu identifizieren. Auch die vorliegende Interaktion zwischen der Anthropometrie und dem Alter legt nahe, bei der individuellen Risikobewertung zumindest auch das Alter zu berücksichtigen. Grundsätzlich muss darauf hingewiesen werden, dass Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests überschätzt werden, wenn innerhalb einer Kohorte Schwellenwerte mittels ROC-Analysen bestimmt und gleichzeitig angewendet

werden. Dies ist ein weiteres Argument für eine weitere Schätzung der Prädiktionsgüte in einem unabhängigen Datensatz [113].

In bisherigen Analysen anderer Forschungsgruppen bzgl. der Assoziation anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM sowie der Prädiktionskraft zeigten sich insgesamt Ergebnisse, die mit unseren vergleichbar sind: In einer Querschnittsstudie von Schneider et al. [12] hatte das WHtR die höchste diskriminierende Fähigkeit verglichen mit WHR, Taillen- und Hüftumfang sowie BMI. In einer weiteren Querschnittsstudie fanden Bhowmik und Kollegen [114] ebenfalls die AUCs von WHtR, Taillenumfang und WHR höher als diejenige des BMI.

Auch bzgl. der Stärke der Assoziation zwischen anthropometrischen Faktoren und der Inzidenz des T2DM haben andere Forschungsgruppen bereits ähnliche Ergebnisse erzielt [12, 13, 114-116]. Außerdem wurden bereits zwei Metaanalysen zum Thema durchgeführt, in denen ebenfalls das WHtR die stärkste Assoziation zur Neuerkrankungsrate des T2DM hatte. Während Kodama et al. [116] überwiegend mit longitudinalen Studien arbeiteten, benutzten Lee et al. [13] vor allem Querschnittstudien aus dem asiatischen Raum. Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Studien, fanden Vazquez und Kollegen keinen Vorteil für einen Marker, als sie die Assoziation zwischen WHR, Taillenumfang bzw. BMI und inzidentem T2DM untersuchten [117].

Der meist gefundene Vorteil derjenigen anthropometrischen Marker, die auch das Fettverteilungsmuster widerspiegeln, ist vermutlich auf die Physiologie des viszeralen Fettgewebes zurückzuführen. Dieses Fettgewebe hat neben der Speicherfunktion auch endokrine Funktionalität und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für T2DM dar [117, 118]. Die zusätzliche Berücksichtigung des Hüftumfanges schwächte in unseren Analysen die Assoziation bei den Frauen eher ab, was im Gegensatz zu anderen, bereits genannten Studien, steht [114, 117], in wiederum anderen Studien allerdings ebenfalls beobachtet wurde [12, 115, 116]. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Korrelation zwischen WHR und viszeralem Fett schwächer ist als diejenige zwischen Taillenumfang und viszeralem Fett [85, 119]. Der Hüftumfang kann verschiedene Merkmale wie Muskelmasse, Fettmasse oder die Skelettausbildung reflektieren, während der Taillenumfang überwiegend die viszeralen Organe sowie die abdominelle Fettmasse aufzeigt [80]. Das WHR zeigte bei den Männern dagegen die stärkste Assoziation zum inzidenten T2DM. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist dabei vermutlich auf die verschiedene typische Fettverteilung zurückzuführen. Des Weiteren war das WHR bei den Männern der einzige Faktor, für den eine Interaktion mit dem Alter bzgl. der T2DM-Inzidenz beobachtet wurde, während diese bei den Frauen für sämtliche Marker erkennbar war.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der zuvor beschriebenen Studien, müssen Unterschiede in Design und Kohorten-Charakteristika berücksichtigt werden. Einige der erwähnten Studien wurden im Querschnitt durchgeführt [12, 13, 114], wobei nicht eindeutig geklärt werden kann, ob die anthropometrischen Eigenschaften die Inzidenz des T2DM beeinflussen oder vice versa. Weitere Unterschiede finden sich in der Ethnizität der untersuchten Studienpopulationen. Für verschiedene ethnische Gruppen wurden bereits verschiedene Schwellenwerte für anthropometrische Marker vorgeschlagen. Beispielsweise ist die kritische Grenze für den Taillenumfang bei Südasiaten, Chinesen und Japanern deutlich niedriger als für Europäer [120].

Beim Vergleich der Studienregionen untereinander blieb der Vorteil der Marker der abdominellen Adipositas überwiegend bestehen. Männer in KORA stellten dabei eine Ausnahme dar. Hier wurde der stärkste Effekt für das WHR beobachtet, während in den übrigen Studienregionen der Taillenumfang und das WHtR den größten Einfluss zeigten. Ein möglicher Grund hierfür können Unterschiede in den Kohorten-Charakteristika sein (siehe Tabelle 5). Das WHR war beispielsweise für Männer in KORA niedriger als in den übrigen Kohorten.

Die für die Gesamtkohorte gefundenen Ergebnisse bestätigten sich insgesamt auch in den Analysen, die nach dem Basisalter stratifiziert wurden. Sowohl in der niedrigeren als auch in der höheren Alterskategorie waren bei Frauen und Männern die stärksten Assoziationen zum inzidenten T2DM für den Taillenumfang und das WHtR zu beobachten, wobei die ORs in der Gruppe der jüngeren Probanden höher waren als bei den älteren Probanden. In den wenigen bisherigen Studien, welche den Effekt des Alters auf den Zusammenhang zwischen anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM durch Stratifikation untersuchten, zeigten sich verschiedene Ergebnisse. Biggs et al. [39] untersuchten eine ältere Kohorte (Alter  $\geq 65$  Jahre) und stratifizierten die Studienpopulation zusätzlich in zwei Gruppen (65-75 Jahre vs.  $> 75$  Jahre). In der Gruppe der älteren Probanden waren die Assoziationen zwischen den untersuchten anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM nur noch halb so stark wie in der Gruppe der jüngeren Teilnehmer. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Kodama et al. [116] wurden die berücksichtigten Studien noch einmal nach dem vorwiegenden Alter der Probanden unterteilt ( $\geq 50$  Jahre vs.  $< 50$  Jahre). In beiden Gruppen waren die jeweiligen anthropometrischen Marker ähnlich stark mit inzidentem T2DM assoziiert und Taillenumfang und WHtR blieben die Maße mit dem größten relativen Risiko im Vergleich zu BMI und WHR.

Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Ergebnisse zur Assoziation anthropometrischer Marker mit inzidentem T2DM waren somit konsistent über die

Geschlechter, verschiedene Studienregionen sowie verschiedene Alterskategorien. Alle untersuchten Marker zeigten starke Assoziationen zur Inzidenz des T2DM, welche allerdings für Taillenumfang, WHR und WHtR ausgeprägter waren als für Gewicht und BMI.

### **5.3 Interaktion zwischen Anthropometrie und Alter bzgl. T2DM-Inzidenz**

Die Bedeutung von Übergewicht und Adipositas für Morbidität und Mortalität im höheren Erwachsenenalter ist noch nicht abschließend geklärt. Bisherige Studien zu diesem Thema weisen allerdings darauf hin, dass sich der negative Effekt von erhöhtem Körpergewicht mit zunehmendem Alter abschwächt [121, 122]. Janssen et al. fanden zudem auch eine Interaktion zwischen Alter und Taillenumfang bzgl. verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren, inklusive Insulinresistenz [123]. Basierend auf diesen Studien, ist auch eine Untersuchung bzgl. der Interaktion zwischen Alter und Anthropometrie hinsichtlich inzidentem T2DM sinnvoll, welche wir innerhalb der aus allen vier Studien gepoolten Population durchgeführt haben. Die graphische Interpretation der interaktiven Effekte beruhte auf einer fiktiven Studienpopulation, deren Datenbasis das gepoolte Sample bildete. Es zeigte sich vor allem bei den Frauen eine deutliche Interaktion zwischen Alter und sämtlichen anthropometrischen Faktoren. Mit zunehmendem Alter nimmt die Stärke der Assoziation zwischen Anthropometrie und inzidentem T2DM ab. Insgesamt nimmt das Risiko mit zunehmenden Werten der anthropometrischen Marker zwar deutlich zu, allerdings steigern höhere Werte in Gewicht, BMI, Taillenumfang, WHR oder WHtR das Erkrankungsrisiko im höheren Alter nicht mehr so stark wie bei jüngeren Probanden. Bei den Männern zeigte sich dieselbe Interaktion vor allem im WHR, aber auch Taillenumfang und WHtR wiesen einen ähnlichen Trend auf. Körpergewicht und BMI ließen keine Interaktion mit dem Alter hinsichtlich inzidentem T2DM erkennen. Da es sich bei dieser Analyse um fiktive Datenpunkte handelt, sind die Ergebnisse mit einer großen Unsicherheit behaftet. Insbesondere diejenigen Datenpunkte mit hohen anthropometrischen Werten weisen extreme ORs auf, welche für die Realität vermutlich nicht zu erwarten sind.

### **5.4 Assoziation zwischen Veränderungen anthropometrischer Marker und T2DM-Inzidenz**

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung von Gewicht und Taillenumfang und deren Assoziation zum inzidenten T2DM untersucht, wobei eine Teilkohorte bestehend aus CARLA und SHIP die Datengrundlage darstellte. Auf eine Untersuchung der Veränderung weiterer anthropometrischer Faktoren wurde aus

folgenden Gründen verzichtet: BMI und WHtR stellen Quotienten aus Gewicht bzw. Taillenumfang und Körpergröße dar. Da sich die Körpergröße im Beobachtungszeitraum im Mittel nicht bzw. nur marginal änderte, bilden Veränderungen von BMI und WHtR nahezu ausschließlich die Veränderung des Gewichts bzw. Taillenumfangs ab. Das WHR wurde nicht untersucht, da sich bei Gewichtsveränderung sowohl Taillen- als auch Hüftumfang in einem ähnlichen Maß verändern und somit im Mittel keine Änderung der WHR vorliegt. Zudem, spiegeln Quotienten im Allgemeinen eine Veränderung des Körpergewichts nicht so sensibel wieder wie einzelne Marker [80].

Bereits in der deskriptiven Analyse der Studienpopulation zeigte sich eine stärkere Zunahme an Körpergewicht und Taillenumfang für die Probanden, welche im weiteren Studienverlauf einen T2DM entwickelten verglichen mit denjenigen, die bis zum Studienende frei von T2DM blieben. Dieser Trend wurde in den weiteren Analysen bestätigt. Assoziationen zwischen der Veränderung von Gewicht bzw. Taillenumfang und inzidentem T2DM wurden identifiziert. Beispielweise betrug das adjustierte OR der Frauen für die absolute Gewichtsveränderung pro Jahr 1,36 (95% CI: 1,06-1,73). Dies bedeutet, dass mit jedem Kilogramm, das innerhalb eines Jahres an Körpergewicht zugenommen wird, das Erkrankungsrisiko für T2DM um 36% steigt. Die geschätzten ORs für die Veränderung des Taillenumfangs bewegten sich in ähnlichen Dimensionen. Ebenso wurden für Männer Assoziationen zwischen Veränderungen der Anthropometrie und inzidentem T2DM gefunden. Die berechneten ORs für die relative Veränderung von Körpergewicht und Taillenumfang im Verhältnis zum Ausgangswert berücksichtigten die jeweiligen Werte zur Basis stärker. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern wurden nach wie vor dieselben Assoziationen mit inzidentem T2DM gefunden, die jedoch im Vergleich zu den Ergebnissen der absoluten Veränderung weniger stark ausfielen.

Die Studienpopulation wurde nun nach dem Basis-BMI stratifiziert, wobei Probanden mit einem Basis-BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  von Probanden mit Basis-BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  unterschieden wurden. Es wurden im Vergleich zu nicht-adipösen Teilnehmern deutlich stärkere Effekte für Probanden beobachtet, welche zur Basisuntersuchung adipös waren. Für nicht-adipöse Probanden zeigten sich lediglich schwache Assoziationen zwischen veränderter Anthropometrie und inzidentem T2DM, welche zudem unpräzise waren, was an der Breite der CIs zu erkennen ist. Insgesamt war allerdings auch bei den nicht-adipösen Probanden ein Trend hin zu Risikoerhöhung durch Zunahme an Gewicht oder Taillenumfang zu erkennen. Eine Ausnahme stellt hier die Veränderung des Taillenumfangs bei Männern mit BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  dar, in denen keine oder sogar umgekehrte Effekte zu verzeichnen waren. Ein Grund für die unpräzisen Schätzungen

innerhalb der Probandengruppe mit BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> ist die geringe Fallzahl. Die kumulative Inzidenz bei den Frauen ergab hier 3,1% und bei den Männern 3,5% Neuerkrankungen, während sie in der Gruppe der adipösen Probanden das drei- bis vierfache betrug (♀: 11,7%, ♂: 13,7%). Eine mögliche Erklärung für die schwächeren Effekte in der Gruppe mit BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> ist darin zu finden, dass das Risiko für T2DM auch mit der Dauer und dem Grad der Adipositas assoziiert ist [124]. Bei Personen, welche schon zur Basis adipös waren, liegt schon länger eine erhöhte Fettmasse vor, die durch die weitere Zunahme zusätzlich verstärkt wurde.

Die Analysen, in denen die Studienpopulation nach dem Basisalter stratifiziert wurde, bestätigten die bisher berichteten Ergebnisse. Es zeigte sich grundsätzlich, dass eine Zunahme von Gewicht oder Taillenumfang das T2DM-Risiko steigerte. Eine Ausnahme bildete die Veränderung des Taillenumfangs bei älteren Männern, bei denen mit Zunahme an Taillenumfang das Risiko für T2DM sank oder nicht beeinflusst wurde. Bereits zur Basis haben ältere Männer einen größeren Taillenumfang als jüngere Männer, obwohl der BMI vergleichbar ist, was ein Grund für die umgekehrte Wirkungsbeziehung darstellen kann. Letztendlich muss aber darauf hingewiesen werden, dass, ähnlich, wie bei der zuvor erläuterten Stratifizierung, die gebildeten Gruppen recht klein sind, sodass sich unpräzise Schätzer mit breiten CIs ergeben. Eine Interpretation der Ergebnisse ist daher nur begrenzt sinnvoll und eine Untersuchung in größeren, altersspezifischen Gruppen wünschenswert.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen, müssen Unterschiede in den Studienpopulationen und Arbeitsmethoden beachtet werden: Beispielsweise wurden einige der bestehenden Studien zum Thema in asiatischen oder indigenen Bevölkerungsgruppen durchgeführt [18, 125-129]. Diese Studien sind deshalb nicht direkt mit unserer vergleichbar, da sowohl das Risiko eines T2DM als auch die Körperfettverteilung von der Ethnizität beeinflusst wird [130, 131]. Auch die Assoziation zwischen Gewichtsveränderung und inzidentem T2DM kann sich in verschiedenen Ethnizitäten verschieden darstellen [132]. Andere Studien nutzten Selbstangaben der Probanden zur Bestimmung des Körpergewichts, was mit Unsicherheit behaftet ist [19, 133-135]. Eine weitere Untersuchung von Cohen et al. untersuchte die Assoziation zwischen Gewichtsveränderung und inzidentem T2DM im Querschnitt [136]. Dabei wurde sowohl die Veränderung des Gewichts als auch die Diabetesinzidenz im selben Zeitraum erhoben, was keine Rückschlüsse auf die Richtung der Assoziation zulässt. Die bisher erwähnten Studien nutzten vorwiegend die Veränderung des Gewichts als Exposition mit verschiedenen Ergebnissen: Während die meisten Studien Assoziationen zwischen der Veränderung des

Körpergewichts und inzidentem T2DM fanden [18, 19, 126, 129, 132-136], stellten andere keinen Zusammenhang fest [125, 127, 128].

Die Mehrzahl der Studien, in denen sowohl die Studienpopulation als auch die Methodik mit unserer Studie vergleichbar ist, bildete die Veränderung der Anthropometrie ausschließlich in Kategorien ab oder betrachtete lediglich das Gewicht und/oder den BMI als Exposition [17, 20, 21, 137-139]. Die meisten dieser Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Veränderung von Gewicht bzw. BMI und inzidentem T2DM [17, 137-139]. Eine Ausnahme bildet die Arbeit von Jacobs-van der Bruggen et al. [20]. Diese Arbeitsgruppe konnte keinen Effekt feststellen, als sie für erreichten BMI adjustierten. Dieser Ansatz entspricht allerdings nicht dem Vorgehen nach DAG-Theorie, da der erreichte BMI keinen Einfluss auf die Veränderung der Anthropometrie hat. Eine weitere Arbeit, welche keinen Zusammenhang für die untersuchte Fragestellung fand, ist diejenige von Waring et al. [21]. Ein Grund hierfür könnte in der Untersuchung von lediglich drei Kategorien der Gewichtsveränderung und keiner weiteren Unterteilung der Gewichtszunahme liegen. Koh-Banerjee et al. [19] veröffentlichten die bisher einzige Arbeit, welche auch die Veränderung des Taillenumfanges berücksichtigte und fanden auch hier einen Zusammenhang zur Inzidenz des T2DM.

Zusammenfassend haben die meisten bisher durchgeführten Studien zum Thema übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Veränderung anthropometrischer Faktoren und inzidentem T2DM gefunden.

### **5.5 Methodenkritik**

Die vorliegende Untersuchung weist sowohl Stärken als auch Limitationen auf, welche nun folgend genauer betrachtet werden sollen.

Als Stärke der Studie ist zunächst zu nennen, dass sich die Studienpopulation aus mehreren bevölkerungsrepräsentativen Kohorten aus verschiedenen Regionen Deutschlands zusammensetzt. Durch das genutzte Verfahren des Datenpoolings konnten die Daten dieser Studien in einen gemeinsamen Datensatz überführt werden und somit gemeinsam ausgewertet werden. Dadurch wurde die Größe der Studienpopulation erhöht. Eine weitere Stärke ist die standardisierte Erhebungsmethodik innerhalb der einzelnen Studien, wodurch ein Untersucherbias weitgehend ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich mit anderen Studien ist besonders die Messung der anthropometrischen Faktoren anstelle von Eigenangaben sowohl zur Basis- als auch zur FU1-Untersuchung hervorzuheben. Ein weiterer Punkt, welcher als Stärke zu benennen ist, besteht in der klaren zeitlichen Trennung von

Exposition und Outcome. Für die erste Fragestellung wurde die Anthropometrie zur Basis erhoben und die T2DM-Inzidenz im darauffolgenden Zeitraum bis zum FU1, während sich einige andere Arbeitsgruppen diesem Thema, wie bereits beschrieben, in Querschnittsstudien genähert haben. Für die zweite Fragestellung ist ebenso eine strikte zeitliche Trennung von Exposition und Outcome erforderlich. In der vorliegenden Studie wurde deshalb die Veränderung der Anthropometrie in einem ersten FU-Zeitraum beobachtet, während die Diabetesinzidenz in einem darauffolgenden Zeitraum erhoben wurde. Im Rahmen der Auswertungsmethodik ist die Auswahl der Confounder nach DAG-Theorie zu nennen.

Als Limitation der vorliegenden Studie ist zunächst die Erfassung der Inzidenz des T2DM via Selbstauskunft und Medikamentenanamnese anzuführen. Die Ergebnisse eines OGTT standen nicht für alle Studien zur Verfügung. Im Allgemeinen kann die Validität von Selbstangaben bzgl. einer T2DM-Erkrankung jedoch als hoch eingeschätzt werden, wobei die Spezifität (95%-100%) der Selbstangaben höher ist als die Sensitivität (58%-85%) [140-143]. Die Häufigkeit von falschpositiven Angaben ist also als sehr gering einzuschätzen. Eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse durch Probanden mit Prädiabetes oder bereits manifestem aber undiagnostiziertem T2DM (falsch-negative Angaben) wäre vorstellbar. Eine Studie von Xu et al. [144] zeigte aber auch für die Assoziation zwischen verschiedenen anthropometrischen Faktoren und undiagnostiziertem T2DM bzw. Prädiabetes stärkere assoziative Effekte für jene Marker, welche die Fettverteilung widerspiegeln. Auch ROC-Analysen zeigten diesbezüglich größere AUCs für Taillenumfang und WHtR als für BMI und WHR [144]. Eine weitere Limitation unserer Studie ist die fehlende Erfassung des Diagnosedatums des T2DM. Diese fehlende Information berücksichtigten wir bei der Berechnung der Inzidenzraten durch die pauschale Korrektur des Beobachtungszeitraums für die Fälle. Trotz der Methode des Datenpoolings ist die Größe der genutzten Studienpopulation für die zweite Fragestellung, insbesondere für die stratifizierten Analysen, dennoch als klein einzuschätzen, was in den breiten CIs deutlich wird und eine weitere Limitation darstellt. Ebenso ist die Beobachtungszeit für die Veränderung der Anthropometrie als kurz zu beurteilen. Da T2DM eine Krankheit ist, welche sich langsam entwickelt, wäre auch bzgl. der Beobachtung der T2DM-Inzidenz eine längere Nachbeobachtungszeit wünschenswert.

Geringe Unterschiede in der Erhebung der Daten zwischen den Studienzentren lassen sich nicht ausschließen. Aus diesem Grund und wegen verschieden langer Beobachtungszeiten wurde für die Studienregion adjustiert.

Limitierend hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse wirkt sich auch die Zusammensetzung der Studienpopulation aus. Diese lassen sich demnach vor

allem auf kaukasische Bevölkerungsgruppen übertragen, während für andere Ethnizitäten die gleiche Fragestellung durchaus in anderen Ergebnissen resultieren kann [75, 116, 131, 132].

Als weitere Limitation ist die hohe Drop-Out-Rate zu nennen, welche für die erste Fragestellung 19,3% betrug und für die zweite Fragestellung 27,2%. Eine Gewichtung für Dropout veränderte die Ergebnisse allerdings nicht, sodass darauf verzichtet wurde, diese Ergebnisse zu präsentieren.

## 6 Zusammenfassung und Bedeutung für die Praxis

Betrachtet man den praktischen Nutzen der vorliegenden Arbeit, werden zwei zentrale Aspekte deutlich: Schlussfolgernd aus den Ergebnissen der ersten Fragestellung, kann für die klinische Praxis der Rat gegeben werden, nicht nur das Gewicht bzw. den BMI eines Patienten zu erheben, wenn das T2DM-Risiko eingeschätzt werden soll. Vielmehr sollte auch das Fettverteilungsmuster beachtet werden, da sich viszerales Fett besonders ungünstig auswirkt. Autoren anderer Publikationen sind allerdings der Meinung, dass bestehende Adipositas, egal wie gemessen, einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [9, 145]. Diese Autoren (Gelber et al. und Litwin et al.) empfehlen weiterhin die Messung von BMI anstelle „neuerer“ Maße wie WHtR, da der Umgang mit dem BMI sicher ist und die Erhebung von Körperumfängen ein hohes Maß an Zustimmung benötigt sowie in der Praxis und in Studien längere Erhebungszeiten benötigt, dabei allerdings nur wenig Zuwachs an Prädiktionskraft liefert.

Da tatsächlich hinsichtlich der Messung von Körperumfängen nach wie vor Unsicherheit bei praktischen Ärzten besteht [146, 147], ist es wünschenswert, einheitliche Messprotokolle einzuführen. Auch wenn eine Studie von Ross et al. [148] zu dem Ergebnis kommt, dass es letztendlich irrelevant ist, an welcher Stelle der Taillenumfang gemessen wird, bietet eine einheitliche Definition zahlreiche Vorteile. Ist eine eindeutige Lage zur Messung von Taillen- und Hüftumfang empfohlen, lassen sich auch bei Untersuchungen durch unterschiedliches Personal (beispielsweise in verschiedenen Praxen), Vergleiche durchführen und auch jeder Einzelne ist in der Lage, seinen gemessenen Wert den Empfehlungen gegenüberzustellen. Auch aus epidemiologischer Sicht wäre eine einheitliche Definition der Körperumfänge hilfreich, um in verschiedenen Studien gemessene Werte besser vergleichen zu können.

Eine Alternative zur Messung vom Taillen- und Hüftumfang sowie sonstigen Maßen stellen neuere Methoden, wie beispielsweise Körperscanner, dar. Die Messungen mit diesen Methoden sind deutlich präziser als jene mit flexiblen Maßbändern [149]. Allerdings sind derartige Instrumente kostenintensive Anschaffungen und deshalb nur für spezielle Einsatzgebiete, nicht aber als Standardmethode für die ärztliche Praxis, geeignet. Ein erster Schritt zum praktischen Nutzen von Körperumfängen ist daher zunächst die Entwicklung einer standardisierten Erhebung mittels Maßband, um Sicherheit im Umgang mit selbigem zu schaffen.

Betrachtet man die Ergebnisse der zweiten Fragestellung, ist daraus für die Praxis abzuleiten, dass nicht nur bestehendes Übergewicht im Sinne eines hohen Gewichts oder Taillenumfangs eine wichtige Rolle bei der Entstehung des T2DM spielt, sondern

dass auch eine Zunahme von Gewicht oder Taillenumfang die Entstehung eines T2DM begünstigt. Der Einfluss der Zunahme ist bei bereits bestehender Adipositas sogar noch höher als bei Normalgewicht. Um das Diabetesrisiko gering zu halten, sollten demnach gesunde Körpermaße angestrebt werden (siehe Tabelle 2). Ist eine Abnahme bei Übergewicht und Adipositas nicht möglich, sollte insbesondere bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eine Stabilisierung von Gewicht und Taillenumfang das Ziel sein.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas- sixth edition. Brussels: IDF; 2013 Nov 14.
- [2] Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus : Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013 May;56(5-6):668-677.
- [3] Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, Meisinger C, Thorand B, Berger K, Mueller G, Moebus S, Bokhof B, Kluttig A, Greiser KH, Neuhauser H, Ellert U, Icks A, Rathmann W, Volzke H. Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). Diabet Med 2012 Jan 16.
- [4] Stang A, Doring A, Volzke H, Moebus S, Greiser KH, Werdan K, Berger K, Ellert U, Neuhauser H. Regional differences in body fat distributions among people with comparable body mass index: a comparison across six German population-based surveys. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011 Feb;18(1):106-114.
- [5] Muller G, Hartwig S, Greiser KH, Moebus S, Pundt N, Schipf S, Volzke H, Maier W, Meisinger C, Tamayo T, Rathmann W, Berger K. Gender differences in the association of individual social class and neighbourhood unemployment rate with prevalent type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study from the DIAB-CORE consortium. BMJ Open 2013;3(6).
- [6] Schipf S, Ittermann T, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, Meisinger C, Thorand B, Kluttig A, Greiser KH, Berger K, Muller G, Moebus S, Slomiany U, Icks A, Rathmann W, Volzke H. Regional differences in the incidence of self-reported type 2 diabetes in Germany: results from five population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). J Epidemiol Community Health 2014 Jul 29.
- [7] Interact-Consortium. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. Diabetologia 2013 Jan;56(1):60-69.
- [8] 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. N Engl J Med 2001 Sep 13;345(11):790-797.
- [9] Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. J Am Coll Cardiol 2008 Aug 19;52(8):605-615.
- [10] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-253.

- [11] Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2008 Aug;32 Suppl 3:56-59.
- [12] Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, Bohler S, Lehnert H, Zeiher AM, Marz W, Pittrow D, Stalla GK, Wittchen HU. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2):589-594.
- [13] Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008 Jul;61(7):646-653.
- [14] Brinks R, Tamayo T, Kowall B, Rathmann W. Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *Eur J Epidemiol* 2012 Oct;27(10):791-797.
- [15] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- [16] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-1350.
- [17] Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006 Aug;84(2):427-433.
- [18] Kaneto C, Toyokawa S, Miyoshi Y, Suyama Y, Kobayashi Y. Long-term weight change in adulthood and incident diabetes mellitus: MY Health Up Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Sep 27.
- [19] Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol* 2004 Jun 15;159(12):1150-1159.
- [20] Jacobs-van der Bruggen MA, Spijkerman A, van Baal PH, Baan CA, Feskens EJ, Picavet HS, van der A DL, Verschuren WM. Weight change and incident diabetes: addressing an unresolved issue. *Am J Epidemiol* 2010 Aug 1;172(3):263-270.
- [21] Waring ME, Eaton CB, Lasater TM, Lapane KL. Incident diabetes in relation to weight patterns during middle age. *Am J Epidemiol* 2010 Mar 1;171(5):550-556.
- [22] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011 Jul 2;378(9785):31-40.

- [23] Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, Herder C, Rathmann W. Diabetes in Europe: An update for 2013 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Nov 27.
- [24] Koster I, Schubert I, Huppertz E. [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012 May;137(19):1013-1016.
- [25] Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner SM, Stern MP. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1999 Jul 12;159(13):1450-1456.
- [26] Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. *Am J Prev Med* 2006 May;30(5):371-377.
- [27] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jan;38(Supplement 1):8-16.
- [28] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007 Mar;30(3):753-759.
- [29] Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002 Sep 5;90(5A):11G-18G.
- [30] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003 Feb;46(2):182-189.
- [31] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 Dec 13;414(6865):813-820.
- [32] Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008 Jun 15;77(12):1697-1702.
- [33] van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 May;17 Suppl 1:3-8.
- [34] Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, Nichols G. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Mar;87(3):293-301.
- [35] Lindstrom J, Absetz P, Hemio K, Peltomaki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity - efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutr* 2010 Jun;13(6A):993-999.
- [36] Pi-Sunyer FX. How effective are lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Nutr Rev* 2007 Mar;65(3):101-110.
- [37] Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2009 Oct;106(40):641-648.

- [38] Feller S, Boeing H, Pischon T. Body mass index, waist circumference, and the risk of type 2 diabetes mellitus: implications for routine clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2010 Jul;107(26):470-476.
- [39] Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, de Boer IH, Strotmeyer ES, Mozaffarian D, Siscovick DS. Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *JAMA* 2010 Jun 23;303(24):2504-2512.
- [40] Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991 Dec;14(12):1132-1143.
- [41] Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992 Jul;41(7):826-834.
- [42] Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956 Jan;4(1):20-34.
- [43] Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev* 2012 Dec;13 Suppl 2:30-39.
- [44] Bisschop CN, Peeters PH, Monninkhof EM, van der Schouw YT, May AM. Associations of visceral fat, physical activity and muscle strength with the metabolic syndrome. *Maturitas* 2013 Oct;76(2):139-145.
- [45] Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004 Sep 8;292(10):1188-1194.
- [46] Grontved A, Pan A, Mekary RA, Stampfer M, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. *PLoS Med* 2014 Jan;11(1):e1001587.
- [47] Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1433-1439.
- [48] Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hamalainen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumaki M, Kaikkonen H, Harkonen P, Sundvall J. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005 Jan;54(1):158-165.
- [49] Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, Mandarino LJ. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004 Sep;53(9):1233-1242.

- [50] Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk* 1995 Aug;2(4):303-309.
- [51] Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998;49:235-261.
- [52] Aune D, Ursin G, Veierod MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2009 Nov;52(11):2277-2287.
- [53] Interact-Consortium. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013 Jan;56(1):47-59.
- [54] Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011 Oct;94(4):1088-1096.
- [55] Jiang X, Zhang D, Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2013 Oct 23.
- [56] Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr* 2010 Oct;92(4):960-966.
- [57] Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2013 Oct 25.
- [58] de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med* 2007 Aug;4(8):e261.
- [59] Parker ED, Liu S, Van HL, Tinker LF, Shikany JM, Eaton CB, Margolis KL. The association of whole grain consumption with incident type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Epidemiol* 2013 Jun;23(6):321-327.
- [60] Muraki I, Imamura F, Manson JE, Hu FB, Willett WC, van Dam RM, Sun Q. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* 2013;347:f5001.
- [61] Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z, Buijsse B, Arriola L, Balkau B, Barricarte A, Beulens JW, Boeing H, Buchner FL, Dahm CC, de Lauzon-Guillain B, Fagherazzi G, Franks PW, Gonzalez C, Grioni S, Kaaks R, Key TJ, Masala G, Navarro C, Nilsson P, Overvad K, Panico S, Quiros JR, Rolandsson O, Roswall N, Sacerdote C, Sanchez MJ, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, Sharp SJ, Langenberg C, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012 Oct;66(10):1082-1092.
- [62] Ford ES, Mokdad AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 2001 Jan;32(1):33-39.

- [63] Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2123-2132.
- [64] Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Jun;20(5):366-375.
- [65] Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):719-725.
- [66] Shi L, Shu XO, Li H, Cai H, Liu Q, Zheng W, Xiang YB, Villegas R. Physical Activity, Smoking, and Alcohol Consumption in Association with Incidence of Type 2 Diabetes among Middle-Aged and Elderly Chinese Men. *PLoS One* 2013;8(11):e77919.
- [67] Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 Dec 12;298(22):2654-2664.
- [68] Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001 Jun;30(3):540-546.
- [69] Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000 Nov;109(7):538-542.
- [70] Fisher-Hoch SP, Rentfro AR, Salinas JJ, Perez A, Brown HS, Reininger BM, Restrepo BI, Wilson JG, Hossain MM, Rahbar MH, Hanis CM, McCormick JB. Socioeconomic status and prevalence of obesity and diabetes in a Mexican American community, Cameron County, Texas, 2004-2007. *Prev Chronic Dis* 2010 May;7(3):A53.
- [71] Krishnan S, Cozier YC, Rosenberg L, Palmer JR. Socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes: results from the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2010 Mar 1;171(5):564-570.
- [72] Lidfeldt J, Li TY, Hu FB, Manson JE, Kawachi I. A prospective study of childhood and adult socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2007 Apr 15;165(8):882-889.
- [73] Maty SC, Everson-Rose SA, Haan MN, Raghunathan TE, Kaplan GA. Education, income, occupation, and the 34-year incidence (1965-99) of Type 2 diabetes in the Alameda County Study. *Int J Epidemiol* 2005 Dec;34(6):1274-1281.
- [74] Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *Int J Endocrinol* 2012:320482.
- [75] Lutsey PL, Pereira MA, Bertoni AG, Kandula NR, Jacobs DR, Jr. Interactions between race/ethnicity and anthropometry in risk of incident diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2010 Jul 15;172(2):197-204.
- [76] Goebel R, Schulz M. [A definition of overweight and obesity]. *Pharm Unserer Zeit* 2006;35(6):478-483.

- [77] Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010 Dec;23(2):247-269.
- [78] Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol* 2006 Feb;35(1):83-92.
- [79] Blackburn H, Jacobs D, Jr. Commentary: Origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 2014 Apr 1.
- [80] Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness--a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 Aug;22(8):719-727.
- [81] Ma WY, Yang CY, Shih SR, Hsieh HJ, Hung CS, Chiu FC, Lin MS, Liu PH, Hua CH, Hsein YC, Chuang LM, Lin JW, Wei JN, Li HY. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care* 2013 Jun;36(6):1660-1666.
- [82] Patry-Parisien J, Shields M, Bryan S. Comparison of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols. *Health Rep* 2012 Sep;23(3):53-60.
- [83] Schneider HJ, Klotsche J, Silber S, Stalla GK, Wittchen HU. Measuring abdominal obesity: effects of height on distribution of cardiometabolic risk factors risk using waist circumference and waist-to-height ratio. *Diabetes Care* 2011 Jan;34(1):e7.
- [84] Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005 Aug;56(5):303-307.
- [85] Wu HY, Xu SY, Chen LL, Zhang HF. Waist to height ratio as a predictor of abdominal fat distribution in men. *Chin J Physiol* 2009 Dec 31;52(6):441-445.
- [86] Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Kors JA, Swenne CA, Kuss O, Werdan K, Haerting J. Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:33.
- [87] Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Haerting J, Schmidt H, Thiery J, Werdan K. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol* 2009;24(3):123-142.
- [88] Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med* 2009 Dec;26(12):1212-1219.

- [89] Erbel R, Eisele L, Moebus S, Dragano N, Mohlenkamp S, Bauer M, Kalsch H, Jockel KH. [The Heinz Nixdorf Recall study]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012 Jun;55(6-7):809-815.
- [90] Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister SE, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Junger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch MM, Dorr M, Reffelmann T, Empen K, Felix SB, Obst A, Koch B, Glaser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Doren M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Ropcke J, Schminke U, Jurgens C, Tost F, Rettig R, Kors JA, Ungerer S, Hegenscheid K, Kuhn JP, Kuhn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Volker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe HJ, Roskopf D, Kroemer HK, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W. Cohort profile: the study of health in Pomerania. Int J Epidemiol 2011 Apr;40(2):294-307.
- [91] John U, Greiner B, Hensel E, Ludemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C. Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. Soz Praventivmed 2001;46(3):186-194.
- [92] Laxy M, Holle R, Doring A, Peters A, Hunger M. The longitudinal association between weight change and health-related quality of life: the KORA S4/F4 cohort study. Int J Public Health 2013 Sep 3.
- [93] Schneider SL. Applying the ISCED 97 to the German educational qualifications. In: Schneider S.L., editor. The International Standard Classification of Education. Mannheim: 2008. p. 77-102.
- [94] Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Mit jedem Glas Alkohol steigt das Krebsrisiko. <https://www.dge.de/presse/pm/mit-jedem-glas-alkohol-steigt-das-krebsrisiko/> 2011 November 29 [cited 2014 Jun 17];
- [95] Schipf S, Knuppel S, Hardt J, Stang A. [Directed acyclic graphs (DAGs) - the application of causal diagrams in epidemiology]. Gesundheitswesen 2011 Dec;73(12):888-892.
- [96] Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. Epidemiol Rev 2007;29:1-5.
- [97] Yeomans MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? Physiol Behav 2010 Apr 26;100(1):82-89.
- [98] McLaren L. Socioeconomic status and obesity. Epidemiol Rev 2007;29:29-48.
- [99] Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. Epidemiol Rev 2007;29:6-28.
- [100] World Health Organization. A global brief on Hypertension. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
- [101] Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42(3):197-227.

- [102] Sarrafzadegan N, Talaei M, Sadeghi M, Mohammadifard N, Taheri M, Lotfizadeh M, Esmailzadeh A, Khosravi-Boroujeni H. Determinants of weight change in a longitudinal study of Iranian adults: Isfahan Cohort Study. *Arch Iran Med* 2014 Aug;17(8):539-544.
- [103] Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 2002 Nov;3(4):273-287.
- [104] Ball K, Crawford D. Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Soc Sci Med* 2005 May;60(9):1987-2010.
- [105] Orpana HM, Tremblay MS, Fines P. Trends in weight change among Canadian adults. *Health Rep* 2007 May;18(2):9-16.
- [106] Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.
- [107] Rajan KB, Zhou XH. Semi-parametric area under the curve regression method for diagnostic studies with ordinal data. *Biom J* 2012 Jan;54(1):143-156.
- [108] Robert Koch Insitut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut ; 2012.
- [109] Max-Rubner-Insitut. Nationale Verzehrsstudie II. Karlsruhe: Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; 2008.
- [110] Breckenkamp J, Mielck A, Razum O. Health inequalities in Germany: do regional-level variables explain differentials in cardiovascular risk? *BMC Public Health* 2007;7:132.
- [111] Kyle UG, Melzer K, Kayser B, Picard-Kossofsky M, Gremion G, Pichard C. Eight-year longitudinal changes in body composition in healthy Swiss adults. *J Am Coll Nutr* 2006 Dec;25(6):493-501.
- [112] Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001 Jul;17(7-8):534-541.
- [113] Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem* 2008 Apr;54(4):729-737.
- [114] Bhowmik B, Munir SB, Diep LM, Siddiquee T, Habib SH, Samad MA, Khan AKA, Hussain A. Anthropometric indicators of obesity for identifying cardiometabolic risk factors in a rural Bangladeshi population. *Journal of Diabetes Investigation* 2013 Jul;4(4):361-368.
- [115] Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2117-2128.

- [116] Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the Strength of Associations With Future Type 2 Diabetes Risk Among Anthropometric Obesity Indicators, Including Waist-to-Height Ratio: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2012 Dec 1;176(11):959-969.
- [117] Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115-128.
- [118] Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, Hill JO, Hubbard V, Kriska A, Stamm E, Pi-Sunyer FX. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2008 May;87(5):1212-1218.
- [119] Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: Analysis of data from the British National Diet And Nutrition Survey of adults aged 19-64 years. *Obes Facts* 2009;2(2):97-103.
- [120] Tillin T, Sattar N, Godsland IF, Hughes AD, Chaturvedi N, Forouhi NG. Ethnicity-specific obesity cut-points in the development of Type 2 diabetes - a prospective study including three ethnic groups in the United Kingdom. *Diabet Med* 2014 Sep 3.
- [121] Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2009 Nov;57(11):2077-2084.
- [122] Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998 Jan 1;338(1):1-7.
- [123] Janssen I. Influence of age on the relation between waist circumference and cardiometabolic risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Mar;19(3):163-169.
- [124] Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun;89(6):2583-2589.
- [125] Ishikawa-Takata K, Ohta T, Moritaki K, Gotou T, Inoue S. Obesity, weight change and risks for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia in Japanese men. *Eur J Clin Nutr* 2002 Jul;56(7):601-607.
- [126] Hwang LC, Chen CJ, Lin BJ. Obesity and changes in body weight related to 10-year diabetes incidence in women in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(4):677-682.
- [127] Li M, Campbell S, McDermott RA. Six year weight change and type 2 diabetes among Australian Indigenous adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 May;88(2):203-208.

- [128] Mishra GD, Carrigan G, Brown WJ, Barnett AG, Dobson AJ. Short-term weight change and the incidence of diabetes in midlife: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Diabetes Care* 2007 Jun;30(6):1418-1424.
- [129] Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Matsushita Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S. Association of weight change in different periods of adulthood with risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *J Epidemiol Community Health* 2011 Dec;65(12):1104-1110.
- [130] Rosella LC, Mustard CA, Stukel TA, Corey P, Hux J, Roos L, Manuel DG. The role of ethnicity in predicting diabetes risk at the population level. *Ethn Health* 2012;17(4):419-437.
- [131] Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Hu FB. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006 Jul;29(7):1585-1590.
- [132] Morimoto Y, Schembre SM, Steinbrecher A, Erber E, Pagano I, Grandinetti A, Kolonel LN, Maskarinec G. Ethnic differences in weight gain and diabetes risk: the Multiethnic Cohort Study. *Diabetes Metab* 2011 Jun;37(3):230-236.
- [133] de Mutsert R, Sun Q, Willett WC, Hu FB, van Dam RM. Overweight in Early Adulthood, Adult Weight Change, and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and Certain Cancers in Men: a Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2014 Apr 30.
- [134] Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995 Apr 1;122(7):481-486.
- [135] Brancati FL, Wang NY, Mead LA, Liang KY, Klag MJ. Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 1999 May 10;159(9):957-963.
- [136] Cohen SS, Signorello LB, Blot WJ. Adult weight gain and diabetes among African American and white adults in southeastern US communities. *Prev Med* 2009 Dec;49(6):476-481.
- [137] Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997 Aug 1;146(3):214-222.
- [138] Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Weight change and risk of developing type 2 diabetes. *Obes Res* 2005 May;13(5):945-951.
- [139] Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2005 Feb;59(2):134-139.
- [140] Schneider AL, Pankow JS, Heiss G, Selvin E. Validity and reliability of self-reported diabetes in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2012 Oct 15;176(8):738-743.
- [141] Goldman N, Lin IF, Weinstein M, Lin YH. Evaluating the quality of self-reports of hypertension and diabetes. *J Clin Epidemiol* 2003 Feb;56(2):148-154.

- [142] Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol* 2004 Oct;57(10):1096-1103.
- [143] Huerta JM, Tormo MJ, Egea-Caparros JM, Ortola-Devesa JB, Navarro C. Accuracy of self-reported diabetes, hypertension and hyperlipidemia in the adult Spanish population. DINO study findings. *Rev Esp Cardiol* 2009 Feb;62(2):143-152.
- [144] Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013 Jun;30(6):e201-e207.
- [145] Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2008 Aug 19;52(8):616-619.
- [146] Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008 Oct;47(4):389-393.
- [147] Verweij LM, Terwee CB, Proper KI, Hulshof CT, van Mechelen W. Measurement error of waist circumference: gaps in knowledge. *Public Health Nutr* 2013 Feb;16(2):281-288.
- [148] Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, Kuk JL, Seidell JC, Snijder MB, Sorensen TI, Despres JP. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008 Jul;9(4):312-325.
- [149] Wells JC, Ruto A, Treleaven P. Whole-body three-dimensional photonic scanning: a new technique for obesity research and clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2008 Feb;32(2):232-238

## 8 Anhang

**Tabelle 21:** Charakteristika der weiblichen Studienpopulation zur Fragestellung 1 stratifiziert nach Inzidenzstatus

FRAUEN		Nichterkrankte	Inzidente Diabetiker
		N=4984	N=237
Alter [Jahre]	MW (SD)	54,8 (± 11,3)	60,7 (± 9,6)
Beobachtungszeit [Jahre]	MW (SD)	5,6 (± 1,1)	5,5 (± 1,1)
Anthropometrie	Größe [m]	MW (SD)	1,62 (± 0,06)
	Gewicht [kg]	MW (SD)	70,8 (± 12,9)
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	MW (SD)	27,0 (± 4,9)
	Taillenumfang [cm]	MW (SD)	85,8 (± 12,2)
	Hüftumfang [cm]	MW (SD)	103,7 (± 10,5)
	WHR	MW (SD)	0,83 (± 0,07)
	WHtR	MW (SD)	0,53 (± 0,08)
Lebensstil	Rauchen [Packungsjahre]	MW (SD)	6,7 (± 12,7)
	Moderater Alkoholkonsum	n (%)	3955 (81,8%)
	Sportlich aktiv für ≥ 1h/Woche	n (%)	2392 (48,0%)
Ernährungscore	0 Punkte	n (%)	89 (1,8%)
	1 Punkt	n (%)	1099 (22,1%)
	2 Punkte	n (%)	1916 (38,4%)
	3 Punkte	n (%)	1880 (37,7%)
Bildung	9/10 Jahre	n (%)	712 (14,3%)
	13 Jahre	n (%)	2717 (54,5%)
	16 Jahre	n (%)	863 (17,3%)
	18 Jahre	n (%)	690 (13,8%)

**Tabelle 22:** Charakteristika der männlichen Studienpopulation zur Fragestellung 1 stratifiziert nach Inzidenzstatus

			<b>Nichterkrankte</b>	<b>Inzidente Diabetiker</b>
<b>MÄNNER</b>			<b>N=4679</b>	<b>N=358</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	MW (SD)		55,6 ( $\pm$ 11,6)	61,5 ( $\pm$ 8,7)
<b>Beobachtungszeit [Jahre]</b>	MW (SD)		5,5 ( $\pm$ 1,1)	5,4 ( $\pm$ 1,0)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Größe [m]</b>	MW (SD)	1,75 ( $\pm$ 0,07)	1,74 ( $\pm$ 0,07)
	<b>Gewicht [kg]</b>	MW (SD)	84,6 ( $\pm$ 12,7)	92,8 ( $\pm$ 14,74)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	MW (SD)	27,6 ( $\pm$ 3,7)	30,6 ( $\pm$ 4,2)
	<b>Taillenumfang [cm]</b>	MW (SD)	98,0 ( $\pm$ 10,3)	107,2 ( $\pm$ 10,8)
	<b>Hüftumfang [cm]</b>	MW (SD)	102,6 ( $\pm$ 7,3)	107,8 ( $\pm$ 9,5)
	<b>WHR</b>	MW (SD)	0,95 ( $\pm$ 0,06)	0,99 ( $\pm$ 0,05)
	<b>WHtR</b>	MW (SD)	0,56 ( $\pm$ 0,06)	0,62 ( $\pm$ 0,06)
<b>Lebensstil</b>	<b>Rauchen [Packungsjahre]</b>	MW (SD)	16,3 ( $\pm$ 21,2)	22,8 ( $\pm$ 27,1)
	<b>Moderater Alkoholkonsum</b>	n (%)	3113 (67,8%)	259 (73,4%)
	<b>Sportlich aktiv für <math>\geq</math> 1h/Woche</b>	n (%)	2125 (45,6%)	125 (35,0%)
<b>Ernährungscore</b>	<b>0 Punkte</b>	n (%)	384 (8,2%)	22 (6,1%)
	<b>1 Punkt</b>	n (%)	1639 (35,0%)	118 (32,9%)
	<b>2 Punkte</b>	n (%)	1787 (38,2%)	138 (38,4%)
	<b>3 Punkte</b>	n (%)	869 (18,6%)	81 (22,6%)
<b>Bildung</b>	<b>9/10 Jahre</b>	n (%)	185 (4,0%)	16 (4,5%)
	<b>13 Jahre</b>	n (%)	2193 (46,9%)	188 (52,7%)
	<b>16 Jahre</b>	n (%)	1040 (22,3%)	83 (23,2%)
	<b>18 Jahre</b>	n (%)	1253 (26,8%)	70 (19,6%)

**Tabelle 23:** Charakteristika der weiblichen Studienpopulation zur Fragestellung 2 stratifiziert nach Inzidenzstatus

FRAUEN		Nichterkrankte N=1257	Inzidente Diabetiker N=67
Alter [Jahre]	MW (SD)	52,4 (± 11,6)	57,1 (± 9,6)
Beobachtungszeit Basis-FU1 [Jahre]	MW (SD)	4,8 (± 0,7)	4,8 (± 0,6)
Beobachtungszeit FU1-FU2 [Jahre]	MW (SD)	5,5 (± 0,8)	5,7 (± 0,9)
Basis	Gewicht [kg]	MW (SD)	70,5 (± 12,3)
	Taillenumfang [cm]	MW (SD)	84,8 (± 12,4)
Veränderung pro Jahr	Gewicht absolut [kg]	MW (SD)	0,27 (± 1,02)
	Taillenumfang absolut [cm]	MW (SD)	0,47 (± 1,29)
	Gewicht relativ [%]	MW (SD)	0,41 (± 1,40)
	Taillenumfang relativ [%]	MW (SD)	0,63 (± 1,55)
Lebens- stil	Rauchen [Packungsjahre]	MW (SD)	4,1 (± 8,2)
	Alkoholaufnahme moderat	n (%)	936 (76,8%)
	sportlich aktiv für ≥ 1h/Woche	n (%)	565 (45,0%)
Bildung	9-10 Jahre	n (%)	84 (6,7%)
	13 Jahre	n (%)	578 (46,0%)
	16 Jahre	n (%)	338 (26,9%)
	18 Jahre	n (%)	257 (20,4%)

**Tabelle 24:** Charakteristika der männlichen Studienpopulation zur Fragestellung 2 stratifiziert nach Inzidenzstatus

MÄNNER			Nichterkrankte N=1205	Inzidente Diabetiker N=73
	Alter [Jahre]	MW (SD)	54,1 (± 12,3)	55,1 (± 10,3)
	Beobachtungszeit Basis-FU1 [Jahre]	MW (SD)	4,7 (± 0,7)	4,8 (± 0,6)
	Beobachtungszeit FU1-FU2 [Jahre]	MW (SD)	5,5 (± 0,8)	5,6 (± 0,8)
Basis	Gewicht [kg]	MW (SD)	84,0 (± 12,6)	94,8 (± 14,1)
	Taillenumfang [cm]	MW (SD)	96,8 (± 10,2)	105,5 (± 10,3)
Veränderung pro Jahr	Gewicht absolut [kg]	MW (SD)	0,22 (± 0,94)	0,64 (± 1,18)
	Taillenumfang absolut [cm]	MW (SD)	0,51 (± 1,03)	0,78 (± 1,14)
	Gewicht relativ [%]	MW (SD)	0,28 (± 1,10)	0,65 (± 1,22)
	Taillenumfang relativ [%]	MW (SD)	0,56 (± 1,10)	0,74 (± 1,09)
Lebens- stil	Rauchen [Packungsjahre]	MW (SD)	12,3 (± 15,6)	15,2 (± 17,9)
	Alkoholaufnahme moderat	n (%)	759 (65,2%)	39 (54,9%)
	sportlich aktiv für ≥ 1h/Woche	n (%)	466 (38,7%)	25 (34,3%)
Bildung	9-10 Jahre	n (%)	30 (2,5%)	2 (2,7%)
	13 Jahre	n (%)	548 (45,5%)	36 (49,3%)
	16 Jahre	n (%)	212 (17,6%)	13 (17,8%)
	18 Jahre	n (%)	415 (34,4%)	22 (30,1%)

## 9 Thesen

- (1) T2DM (Typ 2 Diabetes mellitus) ist aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz weltweit ein zentrales Public-Health-Problem.
- (2) Übergewicht und Adipositas sind etablierte Risikofaktoren des T2DM. Verschiedene anthropometrischen Marker dienen zur Klassifikation von Übergewicht und Adipositas. Zum Zusammenhang zwischen Veränderung anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM gibt es bislang nur wenige Arbeiten.
- (3) Ziel der Arbeit war es zum einen, zu untersuchen, welcher der üblichen anthropometrischen Faktoren am stärksten mit inzidentem T2DM assoziiert ist. Zum anderen sollte der Zusammenhang zwischen der Veränderung anthropometrischer Marker und inzidentem T2DM untersucht werden.
- (4) Analysiert wurden die Daten von 10258 Probanden aus vier populationsbasierten Kohortenstudien in Deutschland, welche in einem gemeinsamen Datensatz gepoolt untersucht wurden. Als anthropometrische Marker wurden Körpergewicht, BMI (Body Mass Index), Taillenumfang, WHR (waist-to-hip-ratio), und WHtR (waist-to-height-ratio) berücksichtigt. Für die Analysen zur Veränderung der Anthropometrie wurden das Körpergewicht und der Taillenumfang untersucht.
- (5) Im Mittel wiesen die Probanden bzgl. der anthropometrischen Marker zur Basisuntersuchung Werte oberhalb der Empfehlungen auf. Im Verlauf der ersten Nachbeobachtungsphase nahmen sowohl Frauen als auch Männer im Mittel an Körpergewicht und Taillenumfang zu.
- (6) Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen sämtlichen berücksichtigten anthropometrischen Markern und inzidentem T2DM. Höhere anthropometrische Werte zur Basis erhöhten das T2DM-Risiko. Besonders starke Effekte zeigten sich für die Marker, welche auch die Fettverteilung widerspiegeln (Taillenumfang, WHR, WHtR). Diese Ergebnisse waren konsistent für die einzelnen Studienregionen sowie über verschiedene Altersstrata.
- (7) Eine multiplikative Interaktion zwischen dem Alter und den verschiedenen anthropometrischen Markern bzgl. der T2DM-Inzidenz wurde bei Frauen für sämtliche Marker beobachtet. Bei Männern zeigte sich vor allem zwischen dem Alter und dem WHR eine deutliche Interaktion. Die Stärke der Assoziation zwischen Anthropometrie und T2DM-Inzidenz wird mit zunehmendem Alter abgeschwächt.

- (8) Eine Zunahme an Körpergewicht oder Taillenumfang erhöhte das Risiko für inzidenten T2DM. Stratifiziert nach dem BMI zur Basis zeigte sich besonders für zur Basis bereits adipöse Probanden ein starker Zusammenhang zwischen Zunahme an Körpergewicht bzw. Taillenumfang und inzidentem T2DM. Auch innerhalb verschiedener Altersgruppen blieb die Zunahme an Körpergewicht oder Taillenumfang ein Risikofaktor für inzidenten T2DM.
- (9) Die Berücksichtigung von anthropometrischen Markern, welche das Fettverteilungsmuster widerspiegeln, ist bei der Beurteilung des individuellen T2DM-Risikos zu empfehlen.
- (10) Um das T2DM-Risiko gering zu halten. Sollte die Stabilisierung von Gewicht und Taillenumfang angestrebt werden. Dies gilt insbesondere bei bereits bestehender Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), wenn eine Abnahme nicht möglich ist.

---

## Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

---

Name	Saskia Hartwig
Geburtsdatum/-ort	09.02.1987 in Riesa
Staatsbürgerschaft	deutsch
Familienstand	ledig

### *Ausbildung*

---

10/2006 – 10/2011	<b>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg</b> Studium der Ernährungswissenschaften Abschluss Diplom (Note: 1,5)
09/1998 - 07/2005	<b>Städtisches Gymnasium Riesa</b> Hochschulreife (Note: 1,9)
09/1997 - 08/1998	<b>Lessing-Gymnasium Döbeln</b>
08/1993 - 07/1997	<b>Theodor-Kunzemann-Grundschule Döbeln</b>

### *Berufliche Tätigkeit*

---

seit 02/2012	<b>Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg</b> Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
--------------	--

### *Auslandsaufenthalt*

---

09/2005 – 06/2006	<b>Mitarbeiter der Starbucks Coffeee Company</b> London, United Kingdom
-------------------	--

Halle (Saale)

---

Ort	Datum	Unterschrift
-----	-------	--------------

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Halle (Saale)

---

Ort

Datum

Unterschrift

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Halle (Saale)

---

Ort

Datum

Unterschrift

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting für die Möglichkeit der Promotion am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bedanken. Prof. Haerting übernahm engagiert die Betreuung der Arbeit und bat mir stets die Möglichkeit Probleme und Fragen zu besprechen. Besonders in der finalen Phase der Entstehung der Arbeit ermöglichte Prof. Haerting auch kurzfristige Besprechungen und stand mir fachlich wie menschlich zur Seite.

Weiterhin geht mein besonderer Dank an Dr. rer. medic. Alexander Kluttig, der mir über die gesamte Zeit der Promotion tatkräftige Unterstützung bot und mit mir gemeinsam immer wieder Probleme diskutierte.

Sowohl Prof. Haerting als auch Dr. Kluttig ließen mir dabei stets genug Freiraum zum selbstständigen Arbeiten. Dies trug sowohl zu meiner fachlichen als auch persönlichen Entwicklung bei, wofür ich sehr dankbar bin.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den übrigen und auch ehemaligen Kollegen des Instituts für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die gute und konstruktive Zusammenarbeit sowie den freundschaftlichen Umgang miteinander.

Ferner möchte ich den beteiligten Studienzentren für die Bereitstellung der Daten sowie allen Probanden für ihre Teilnahme an den jeweiligen Studien danken.

Auch meinem Benjamin möchte für seine Unterstützung und seinen liebevollen Beistand, besonders in der letzten Zeit, danken. Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie bedanken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt hat und auf die ich immer zählen kann.