

Aus dem CharitéCentrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC1)  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, MPH, MBA

## **Habilitationsschrift**

# **Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 in sub-Sahara Afrika – Risikofaktoren und Interaktionen mit Malaria**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Epidemiologie und Public Health  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. rer. medic. Ina Danquah, MSc**

Eingereicht: August 2017  
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter: Prof. Dr. P.H. Ute Nöthlings  
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Heiko Becher

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN.....	3
1. EINLEITUNG.....	4
1.1 HINTERGRUND.....	4
1.2 ZIELSETZUNGEN.....	6
2. EIGENE ARBEITEN.....	7
2.1 CHARAKTERISTIKA UND RISIKOFAKTOREN DES DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA.....	7
<i>Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors.....</i>	7
<i>Dietary patterns in urban Ghana and risk of type 2 diabetes.....</i>	18
2.2 INTERAKTIONEN ZWISCHEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UND MALARIA IN GHANA.....	30
<i>Adolescent health in rural Ghana: A cross-sectional study on the co-occurrence of infectious diseases, malnutrition and cardio-metabolic risk factors.....</i>	30
<i>Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection.....</i>	47
<i>In utero exposure to malaria is associated with metabolic traits in adolescence: The Agogo 2000 birth cohort study.....</i>	55
3. DISKUSSION.....	64
3.1 CHARAKTERISTIKA DES DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA UND ASSOZIIERTE FAKTOREN.....	64
3.2 ERNÄHRUNGSBEDINGTE RISIKOFAKTOREN FÜR DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA.....	65
3.3 INTERAKTIONEN ZWISCHEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UND MALARIA IN GHANA.....	66
3.4 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN.....	67
3.5 PERSPEKTIVEN.....	70
3.6 PUBLIC HEALTH-RELEVANZ.....	71
3.7 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	72
4. ZUSAMMENFASSUNG.....	72
5. LITERATURANGABEN.....	74
DANKSAGUNG.....	80
ERKLÄRUNG.....	81

## ABKÜRZUNGEN

aOR	adjustiertes Odds Ratio (Chancenverhältnis)
BMI	Body Mass Index (Körpermasse-Index)
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
FFQ	Food Frequency Questionnaire (Verzehrhäufigkeitsfragebogen)
HDL	High-density lipoprotein
IDF	International Diabetes Federation
KDH-Studie	Kumasi Diabetes und Hypertonie-Studie
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density lipoprotein
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
p	Signifikanzniveau
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
SA	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organization

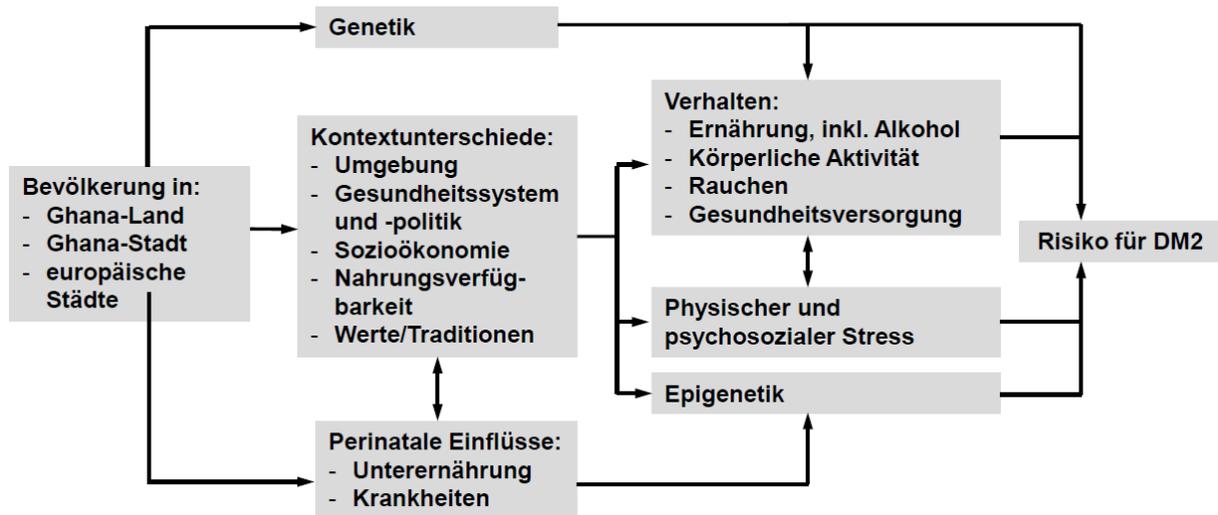
# 1. EINLEITUNG

## 1.1 HINTERGRUND

### Die Epidemie des Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus (DM) beschreibt eine chronische metabolische Erkrankung, die gekennzeichnet ist von eingeschränkter Insulinproduktion (Typ 1) und/oder eingeschränkter Insulinverwertung (Typ 2) (International Diabetes Federation 2016). Weltweit entfallen 90% aller DM-Fälle auf DM Typ 2 (DM2) (World Health Organization 2016). Bei dieser Form des DMs kann der Körper das Insulin nicht effektiv nutzen. Der relative Insulinmangel führt zu erhöhter Blutglukosekonzentration (=Hyperglykämie) (World Health Organization 1999). Chronische Hyperglykämie wiederum zieht mikrovaskuläre und makrovaskuläre Schäden nach sich, die kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenversagen, Erblindung und Amputationen zur Folge haben (World Health Organization 2016).

DM2 stellt eine weltweit ernstzunehmende Gesundheitsbedrohung dar. Bereits 1980 waren 108 Millionen Erwachsene (20-79 Jahre) an DM2 erkrankt (World Health Organization 2016). Bis zum Jahr 2015 hatte sich die globale DM2-Prävalenz bereits von 4,7% (1980) auf 8,8% nahezu verdoppelt. Ähnlich viele Erwachsene zeigten eine eingeschränkte Nüchternblutglukose, die wiederum das Risiko für DM2 erhöht (International Diabetes Federation 2016, World Health Organization 2016). Ungleich stärker sind Bevölkerungsgruppen in sub-Sahara Afrika von DM2 betroffen. Der Subkontinent sieht sich einer rapiden Zunahme dieser Erkrankung gegenüber (Sobngwi, Mauvais-Jarvis et al. 2001, Motala, Omar et al. 2003). Weltweit werden für sub-Sahara Afrika die höchsten Zuwachsraten für DM2 nach den Ländern des Nahen Ostens vorhergesagt. Laut der *International Diabetes Federation* (IDF) wird sich in den nächsten 25 Jahren die Zahl der Erwachsenen mit DM (20-79 Jahre) in dieser Region von 14,2 Millionen auf 34,2 Millionen mehr als verdoppeln. Derzeit beträgt die regional stark schwankende DM2-Prävalenz in sub-Sahara Afrika 3,2% (International Diabetes Federation 2016).



**Abbildung 1.** Genetische und nicht-genetische Risikofaktoren für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 bei afrikanischen Transformationsgesellschaften (Agyemang, Beune et al. 2014)

Als Hauptursachen für die rapide Zunahme von DM2 in den Ländern sub-Sahara Afrikas werden Bevölkerungswachstum, gestiegene Lebenserwartung und Urbanisierung angeführt (Mbanaya, Motala et al. 2010). Aus epidemiologischer Sicht gibt es dort schlichtweg mehr Menschen, die alt genug werden, um diese Krankheit entwickeln zu können. Gleichzeitig führt die Migration vom Land in die Stadt und die Expansion urbaner Lebensräume zu einer veränderten Exposition gegenüber umwelt- und verhaltensbedingten Risikofaktoren (**Abb. 1**) (Delisle, Ntandou-Bouzitou et al. 2012, Agyemang, Meeks et al. 2016, Meeks, Freitas-Da-Silva et al. 2016). Deren differentieller Beitrag zur Entstehung und Manifestation von DM2 wurde bislang jedoch nur unzureichend erforscht. Neben einer genetischen Disposition (Osei and Schuster 1996, Saleh, Amanatidis et al. 2002) scheinen vor allem eine reduzierte körperliche Aktivität und eine energiedichte, einseitige Ernährungsweise verantwortlich für die Entwicklung von Insulinresistenz und DM2 in sub-Sahara Afrika (Popkin 1994).

## Doppelte Krankheitslast in sub-Sahara Afrika

Gleichzeitig stellen Infektionskrankheiten noch immer den Großteil der Erkrankungslast in sub-Sahara Afrika (DALYs and Collaborators 2016). Im Jahr 2015 forderte allein die vektorabhängige parasitäre Erkrankung Malaria 303.000 Todesfälle in dieser Region. Die jährliche Malaria-Inzidenz in sub-Sahara Afrika, hauptsächlich bei Kindern unter 5 Jahren und bei Schwangeren, beträgt 10.000 pro 100.000 unter Risiko (Murray, Ortblad et al. 2014). Bleibt Malaria unbehandelt, werden die Auswirkungen lebensbedrohlich; schwere Blutarmut (=Anämie), Koma, Krämpfe, Azidose und Nierenversagen sind die Folgen (Gazzinelli, Kalantari et al. 2014).

Womöglich hängen die in dieser Region vorherrschenden Infektionskrankheiten, wie Malaria, mit dem rapiden Zuwachs von DM2 zusammen. Epidemiologische Befunde andernorts zeigen ungünstige Einflüsse häufiger Infektionskrankheiten und Nährstoffmangels in der frühkindlichen Entwicklung auf das metabolische Profil im Erwachsenenalter (Hales and Barker 1992, Schulz 2010, McEniry 2013). Immunabhängige und nahrungsinduzierte epigenetische Modulationen gehören zu den diskutierten Mechanismen hinter diesen Beobachtungen (Barua and Junaid 2015, Labouesse, Langhans et al. 2015). Umgekehrt ist bekannt, dass DM-Patienten ein erhöhtes Risiko für Infektionserkrankungen der Haut und des respiratorischen Trakts aufweisen (Muller, Gorter et al. 2005). Die Anfälligkeit für tropische Infektionskrankheiten vor dem Hintergrund der DM2-Zunahme in sub-Sahara Afrika bleibt bislang ungeklärt.

### 1.2 ZIELSETZUNGEN

Die rasante Ausbreitung des DM2 in sub-Sahara Afrika erfordert die Identifizierung modifizierbarer Risikofaktoren. Dieses grundlegende Verständnis für Krankheitsentwicklung in der Region kann zukünftig in gesundheitspolitische Maßnahmen münden. Besonders die Doppelbelastung mit DM2 und Malaria in sub-Sahara Afrika lässt spezifische Interaktionen beider Entitäten vermuten, die in Prävention und Therapie bis *dato* keine Berücksichtigung finden. Die Zielsetzungen der vorgelegten Arbeit umfassten:

- die Charakterisierung von DM2-Patienten in sub-Sahara Afrika mittels epidemiologischer Daten aus Ghana, West-Afrika;
- die Identifizierung ernährungsbedingter Risikofaktoren für DM2 in dieser Region; und
- die Evaluation möglicher Interaktionen zwischen DM2 und Malaria.

## 2. EIGENE ARBEITEN

### 2.1 CHARAKTERISTIKA UND RISIKOFAKTOREN DES DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA

Im folgenden Abschnitt werden Charakteristika des DM2 und modifizierbare DM2-Risikofaktoren beschrieben, die in einer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie im urbanen Ghana identifiziert wurden.

#### **Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors**

Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, Micah F, Amoako YA, Awuku YA, Dietz E, van der Giet M, Spranger J, Mockenhaupt FP

BMC Public Health, 2012

Um spezifische Charakteristika des DM2 in sub-Sahara Afrika und assoziierte Faktoren zu identifizieren, wurde die Kumasi Diabetes und Hypertonie (KDH)-Studie zwischen August 2007 und Juni 2008 am Komfo Anokye Teaching Hospital in Kumasi, Ghana durchgeführt. Für die KDH-Studie (N = 1.466) wurden DM2-Patienten in der Diabetes-Klinik, Patienten mit Bluthochdruck in der Hypertonie-Sprechstunde und mutmaßliche Kontrollen unter den Gemeindemitgliedern, in der Ambulanz und im Krankenhauspersonal rekrutiert. Die Studienteilnehmer durchliefen eine körperliche Untersuchung, inklusive anthropometrischer Messungen und halb-automatisierten Blutdruckmessungen. Geschultes, muttersprachliches Personal führte fragebogengestützte Interviews zu demographischen, sozioökonomischen, klinischen und verhaltensbedingten Faktoren durch. Weiterhin wurden venöse Nüchternblutproben und Morgenurinproben der Teilnehmer gesammelt, um Blutglukose, Blutfettwerte (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol) und Urinalbumin zu bestimmen.

Die DM2-Patienten der KDH-Studie (n = 675) zeigten eine mittlere Nüchternblutglukose-Konzentration von 8,3 mmol/L (Standardabweichung (SA):  $\pm 4,3$  mmol/L), zwei Drittel waren weiblich und die Altersspanne betrug 40 bis 60 Jahre. Ein Großteil der DM2-Patienten erhielt antidiabetische Medikation (97%) bestehend aus Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen. Fast zwei Drittel hatten Bluthochdruck und 43% Mikroalbuminurie. Bereits 20% der DM2-Patienten zeigten diabetische Komplikationen. Besonders auffällig waren die Häufigkeiten von generellem Übergewicht und Adipositas (definiert als Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>: 53%), erhöhtem Körperfett (definiert als >20% bei Männern und

>33% bei Frauen: 56%) und zentraler Adipositas (definiert als Taille-Hüft-Verhältnis >90,0 bei Männern und >0,85 bei Frauen: 75%). Frauen waren davon stärker betroffen als Männer. Der Anteil von Teilnehmern mit fehlender formaler Schulbildung lag bei 46% und der sozioökonomische Status war insgesamt gering. Bezüglich der Ernährungsweise wurde festgestellt, dass vor allem Kohlenhydrate ( $56 \pm 13$  Energie%) und Fette ( $33 \pm 14$  Energie%) zur Deckung der täglichen Energiezufuhr bei DM2-Patienten beitrugen, während die Zufuhr von Eiweiß ( $19 \pm 6$  Energie%) und die Ballaststoffaufnahme ( $17 \pm 9$  g/d) gering ausfielen. Die mittlere körperliche Aktivität war unzureichend ( $6,8 \pm 3,7$  MJ/d). Nahezu ein Drittel aller DM2-Patienten wiesen erhöhte Triglyzeride auf ( $\geq 1,695$  mmol/L) und 65% hatten erhöhtes Gesamt-Cholesterol ( $\geq 5,17$  mmol/L).

Um unabhängige Risikofaktoren für DM2 bei dieser Studienbevölkerung zu identifizieren, wurde eine logistische Regression mit DM2 als Endpunkt und schrittweiser Rückwärtseliminierung der univariat-assoziierten Expositionsfaktoren gerechnet. Alter und Geschlecht wurden *a priori* als Faktoren in das Regressionsmodell aufgenommen. Eine familiäre DM-Vorgeschichte (adjustiertes Odds Ratio (aOR): 3,8; 95% Konfidenzintervall (KI): 2,6-5,5) und zentrale Adipositas (aOR: 2,6; 95% KI: 1,8-3,9) waren am stärksten mit DM2 assoziiert. Weiterhin trugen Indikatoren für niedrigen sozioökonomischen Status (Arbeitslosigkeit, enge Wohnverhältnisse, Analphabetismus) erheblich zum DM2-Risiko bei. Letztlich hingen erhöhte Triglyzeride und Kohlenhydratverzehr unabhängig mit DM2 in dieser Studienbevölkerung zusammen.

*Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors*

Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, Micah F, Amoako YA, Awuku YA, Dietz E, van der Giet M, Spranger J, Mockenhaupt FP.

BMC Public Health. 2012;12:201

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-210>

## Dietary patterns in urban Ghana and risk of type 2 diabetes

Frank LK, Kröger J, Schulze MB, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP, Danquah I

British Journal of Nutrition, 2014

Neben den Makronährstoffen wurde die Rolle der zugeführten Lebensmittel für den DM2-Status in der KDH-Studie untersucht (N = 1.221). Die Ernährungserhebung erfolgte mit einem Ghana-spezifischen Verzehrshäufigkeitsfragebogen (FFQ). Für die Entwicklung explorativer Ernährungsmuster wurden die FFQ-Daten in eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) eingespeist. Diese Form der Identifikation von Ernährungsmustern basiert auf der Korrelationsstruktur der Verzehrshäufigkeiten einzelner Lebensmittelgruppen und ist demzufolge rein datengetrieben. Die PCA-Methode leitet aus häufig zusammen gegessenen Lebensmittelgruppen zugrunde liegende Ernährungsmuster ab, um den größtmöglichen Anteil der Ernährungsvarianz zu erklären. Die 51 FFQ-Lebensmittelgruppen wurden zu 33 Gruppen vereint, basierend auf Ähnlichkeiten im Nährstoffprofil und Küchengebrauch. Anschließend wurden die wöchentlichen Verzehrshäufigkeiten dieser Lebensmittelgruppen der PCA zugeführt. So wurden zwei Hauptkomponenten (= Ernährungsmuster-Scores) identifiziert. Die Befolgung dieser Scores wurde für jeden Studienteilnehmer anhand der standardisierten Verzehrshäufigkeit ermittelt.

Es ergab sich ein sogenanntes „Einkaufsmuster“, das 14% der Nahrungsmittelvarianz erklärte und geprägt war von häufigem Verzehr von Süßigkeiten und gesüßten Getränken; Reis; proteinreichen Lebensmitteln (rotes Fleisch, Geflügel, Eier, Milch); Pflanzenfetten (Pflanzenöl, Margarine); Obst und Gemüse sowie seltenem Verzehr von Kochbananen. Demgegenüber wurde ein sogenanntes „traditionelles Muster“ identifiziert, welches 9% der Lebensmittelvarianz erklärte und charakterisiert war von regelmäßigem Konsum von Kochbananen; grünem Blattgemüse; indigenem Gemüse (Auberginen, Okraschoten) Hülsenfrüchten; Fisch; fermentierten Maisprodukten; Palmöl und Obst. Beide Ernährungsmuster waren stark mit DM2 assoziiert. Überraschenderweise hatten Teilnehmer, die das „Einkaufsmuster“ präferierten, seltener DM2 als Menschen, die das Muster weniger stark befolgten (aOR pro 1 Score-SA: 0,4; 95% KI: 0,3-0,5). Umgekehrt hing das „traditionelle Ernährungsmuster“ direkt mit dem DM2-Status zusammen (aOR pro 1 Score-SA: 1,6; 95% KI: 1,4-1,8).

*Dietary patterns in urban Ghana and risk of type 2 diabetes*

Frank LK, Kröger J, Schulze MB, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP, Danquah I.

British Journal of Nutrition. 2014;112:89-98

<https://doi.org/10.1017/S000711451400052X>

## 2.2 INTERAKTIONEN ZWISCHEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UND MALARIA IN GHANA

### **Adolescent health in rural Ghana: A cross-sectional study on the co-occurrence of infectious diseases, malnutrition and cardio-metabolic risk factors**

Alicke M, Boakye-Appiah JK, Abdul-Jalil I, Henze A, van der Giet M, Schulze MB, Schweigert FJ, Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, Danquah I

PLoS ONE, 2017

Auf Bevölkerungsebene und Familienniveau wurde für Ghana die Doppelbelastung mit tropischen Infektionskrankheiten und metabolischen Erkrankungen bereits gezeigt. Für die größte Altersgruppe (12-18 Jahre) dieses westafrikanischen Landes wurde in einer Querschnittstudie mit 188 Jugendlichen (Altersspanne: 14,4-15,5 Jahre; 50% männlich) die Koexistenz von Malaria und kardio-metabolischen Risikofaktoren (Adipositas, eingeschränkte Nüchternblutglukose, Bluthochdruck) im ländlichen Ghana auf individueller Ebene im Jahr 2015 untersucht. Zu diesem Zweck wurden Malariainfektion mittels PCR-basierter Methoden und Mikroskopie bestimmt; das Körpergewicht und die Körpergröße wurden gemessen zur Berechnung des BMI; und die Glukosekonzentration im venösen Nüchternblut wurde ermittelt zur Abschätzung einer eingeschränkten Nüchternblutglukose.

Tatsächlich hatten 45% der Studienteilnehmer (95% KI: 38-52%) eine Infektionskrankheit und 16% (95% KI: 11-21%) einen kardio-metabolischen Risikofaktor. Insgesamt zeigten 11 von 188 Jugendlichen (6%; 95% KI: 2-9%) eine Doppelbelastung mit Infektionskrankheiten und kardio-metabolischen Risikofaktoren. Im Einzelnen waren 41% (95% KI: 34-48%) mit dem Malariaerreger *Plasmodium falciparum* infiziert; Übergewicht oder Adipositas (definiert anhand alters- und geschlechtsspezifischer BMI-Perzentile) zeigten sich bei 7% (95% KI: 4-11%); und bereits 2 Jugendliche wiesen eine eingeschränkte Nüchternblutglukose auf (1%; 95% KI: 0-3%).

*Adolescent health in rural Ghana: A cross-sectional study on the co-occurrence of infectious diseases, malnutrition and cardio-metabolic risk factors*

Alicke M, Boakye-Appiah JK, Abdul-Jalil I, Henze A, van der Giet M, Schulze MB, Schweigert FJ, Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, Danquah I.

PLoS ONE. 2017;12:e0180436

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180436>

## Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection

Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP

Emerging Infectious Diseases, 2010

Das gleichzeitige Auftreten von DM2 und Malaria in sub-Sahara Afrika impliziert Wechselwirkungen dieser beiden Erkrankungen. Zunächst wurde die Anfälligkeit für Malariainfektion (PCR-basiert oder mikroskopisch nachgewiesen) in Abhängigkeit vom DM2-Status in der KDH-Studie untersucht.

Insgesamt waren 206 von 1.466 Studienteilnehmern (14%) mit Malariaerregern infiziert, hauptsächlich mit *P. falciparum* (13%). Die Infektionen verliefen asymptomatisch (=kein Fieber), waren aber mit erniedrigtem Hämoglobin assoziiert ( $\Delta\text{Hb} = -0,4 \text{ g/dL}$ ). Tatsächlich zeigten die Teilnehmer mit DM2 ( $n = 675$ ) weitaus häufiger eine Malariainfektion (17%) als die Teilnehmer ohne DM2 ( $n = 791$ ; 11%,  $p$  für Mann-Whitney-U Test = 0,001). Dieser Gruppenunterschied hatte Bestand nach Adjustierung für die möglichen Störfaktoren Alter, Geschlecht, Lese- und Schreibfähigkeit und ökonomischer Status (aOR: 1,5; 95% KI: 1,1-2,0). Tatsächlich schien jedes mmol/L Zunahme an Nüchternblutglukose die Chance für Malariainfektion um 5% zu erhöhen (95% KI: 2-9%).

*Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection*

Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP.

Emerging Infectious Diseases. 2010;16:1601-1604

<https://doi.org/10.3201/eid1610.100399>

**In utero exposure to malaria is associated with metabolic traits in adolescence: The Agogo 2000 birth cohort study**

Bedu-Addo G, Aliche M, Boakye-Appiah JK, Abdul-Jalil I, van der Giet M, Schulze MB, Mockenhaupt FP, Danquah I

Journal of Infection, 2017

Neben einer erhöhten Anfälligkeit der DM2-Patienten für Malariainfektion wurde in einer Geburtskohorte im ländlichen Ghana die Rolle von Malariainfektion während der Schwangerschaft für die metabolische Gesundheit der Neugeborenen in deren späterem Jugendalter analysiert. Dafür wurden bei 155 Mutter-Kind-Paaren im Jahr 2000 Infektionsstatus der Mutter mittels *Plasmodium*-spezifischer PCR sowie Geburtsgewicht und Gestationsalter der Kinder bestimmt. Im Jahr 2015 wurden die damals neugeborenen Kinder erneut hinsichtlich ihres metabolischen Profils (Nüchternblutglukose, BMI, Blutdruck) untersucht.

Zum Zeitpunkt der Geburt waren 45% der Mütter mit Malariaerregern infiziert. Das Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug im Median 2.936 g und das Gestationsalter lag im Median bei 38,6 Schwangerschaftswochen (SSW). Es wurde bereits vorbeschrieben, dass Malariainfektion in der Schwangerschaft mit niedrigem Geburtsgewicht (<2.500 g) und Frühgeburtlichkeit (<37 SSW) in dieser Studiengruppe einherging (Mockenhaupt, Bedu-Addo et al. 2006). Nach 15 Jahren präsentierten sich die Neugeborenen als nunmehr Jugendliche (Altersspanne: 14-15 Jahre; männlich: 53%) mit einer mittleren Nüchternblutglukose-Konzentration von 4,2 mmol/L (SA: 0,6 mmol/L), einem mittleren BMI von 19,5 kg/m<sup>2</sup> (SA: 3,1 kg/m<sup>2</sup>) und einem mittleren Blutdruck von 110/68 mmHg (SA: 11/9 mmHg). Jugendliche mit *in utero*-Malariaexposition zeigten um 0,2 mmol/L höhere Nüchternblutglukose als Teilnehmer ohne die perinatale Exposition (*p* für Mann-Whitney-U Test = 0,04). Dieser Befund blieb bestehen nach Adjustierung für die Störfaktoren Alter der Mutter bei Geburt, Parität der Mutter und familiärer sozioökonomischer Status: adjustierter Mittelwertsunterschied für Nüchternblutglukose = 0,20 mmol/L; *p* = 0,049. Der Effekt von Malariainfektion während der Schwangerschaft auf die Nüchternblutglukose der damals Neugeborenen im jungen Erwachsenenalter war unabhängig von Geburtsgewicht, Gestationsalter und jugendlichem BMI zu beobachten. Ähnliche Zusammenhänge wurden für systolischen und diastolischen Blutdruck der Jugendlichen festgestellt, jedoch nicht für juvenilen BMI.

*In utero exposure to malaria is associated with metabolic traits in adolescence: The Agogo  
2000 birth cohort study*

Bedu-Addo G, Aliche M, Boakye-Appiah JK, Abdul-Jalil I, van der Giet M, Schulze MB,  
Mockenhaupt FP, Danquah I

Journal of Infection. 2017; accepted 20 Aug 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.08.010>

### 3. DISKUSSION

Die vorbenannten Beobachtungsstudien lieferten neue Erkenntnisse über die Charakteristika von DM2-Patienten in sub-Sahara Afrika, über modifizierbare Risikofaktoren und über mögliche Interaktionen mit Malaria.

#### 3.1 CHARAKTERISTIKA DES DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA UND ASSOZIIERTE FAKTOREN

In der KDH-Studie waren DM2-Patienten gekennzeichnet von mittlerem Alter, niedrigem sozioökonomischen Status, zentraler Adipositas, DM-Familienvorgeschichte, Bluthochdruck, Albuminurie und Hyperlipidämie (Danquah, Bedu-Addo et al. 2012). Die Bedeutung des Lebensalters und einer familiären Vorbelastung als DM2-Risikofaktoren wurde für westafrikanische Bevölkerungen in der KDH-Studie bestätigt (Erasmus, Blanco Blanco et al. 2001, Tekola-Ayele, Adeyemo et al. 2013). Jedoch galt DM2 in sub-Sahara Afrika bislang als Wohlstandserkrankung (Fall 2001, Levitt 2008). Für Länder mit hohem Durchschnittseinkommen sind sozioökonomische Unterschiede der DM2-Verbreitung belegt (Mackenbach, Stirbu et al. 2008). Diese Ungleichheiten könnten resultieren aus eingeschränkten Zugangsmöglichkeiten zur Gesundheitsversorgung, limitierter Aufnahme von DM2-Präventionsmaßnahmen und ökonomisch-bedingten Lebensstilfaktoren, wie Ernährung und körperlicher Aktivität (Connolly, Unwin et al. 2000). Gleichzeitig kann niedriger sozioökonomischer Status psychosozialen Stress erzeugen, der die Entwicklung metabolischer Erkrankungen begünstigt (Chida and Hamer 2008). Einerseits führt Stress zu erhöhter Nahrungsaufnahme und körperlicher Inaktivität; andererseits kann verstärkte sympathische Aktivität bei Stress die Ausbildung von Insulinresistenz durch Einflüsse auf Fettgewebs- und Pankreasstoffwechsel befördern (Sjostrand and Eriksson 2009).

Der Zusammenhang des DM2 mit Übergewicht und Adipositas wird weltweit beobachtet (Zimmet, Alberti et al. 2001). In sub-Sahara Afrika ist die Verbreitung dieses Risikofaktors vor allem bei Frauen und verstärkt im urbanen Umfeld erkennbar (Abubakari, Lauder et al. 2008). Während Frauen in dieser Region weitaus häufiger als Männer generelles Übergewicht (definiert als BMI  $>25,0 \text{ kg/m}^2$ ) aufweisen, entwickelt die weibliche Bevölkerung bedeutend seltener DM2 (Agyemang, Meeks et al. 2016). Tatsächlich scheint zentrale Adipositas (definiert als erhöhtes Taille-Hüft-Verhältnis) eine größere Rolle für die Entstehung eines DM2 in der

KDH-Studie zu spielen als generelle Fettleibigkeit (Frank, Heraclides et al. 2013). Die Gültigkeit aktueller anthropometrischer Grenzwerte zur Abschätzung eines erhöhten DM2-Risikos bleibt für diese Region bis jetzt noch zu überprüfen.

Bluthochdruck und Nierenschäden sind bekannte DM2-Folgeerkrankungen (World Health Organization 2016), wodurch deren Vorkommen bei langjährigen (zumeist behandelten) DM2-Patienten in der KDH-Studie zu erwarten war (Eghan, Frempong et al. 2007). Vor dem Behandlungshintergrund stellen sich aber Fragen nach Therapieverfügbarkeit und Behandlungsqualität der Schulmedizin im ghanaischen Gesundheitssystem sowie nach dem verwässernden Einfluss vorherrschender, traditioneller Heilmethoden (Beran and Yudkin 2006). Letztlich scheint der Zusammenhang mit ungünstigen Blutfettwerten wenig überraschend für diese westafrikanische Studienbevölkerung. Dyslipidämie gilt als wichtiges Charakteristikum des metabolischen Syndroms (Alberti, Zimmet et al. 2006) und mag in der KDH-Studie auf ernährungsbedingte Faktoren sowie genetische Disposition zurückgehen (Fall 2001, Banini, Allen et al. 2003).

### 3.2 ERNÄHRUNGSBEDINGTE RISIKOFAKTOREN FÜR DIABETES MELLITUS TYP 2 IN GHANA

Tatsächlich schienen spezifische, traditionelle Lebensmittel die Serum-Triglyzeride der KDH-Studienteilnehmer zu erhöhen bzw. HDL-Cholesterol zu senken (Frank, Jannasch et al. 2015). Verantwortlich für diese Beobachtung zeichnete die starke Befolgung des „traditionellen Ernährungsmusters“ in Kombination mit häufigem Verzehr solcher Lebensmittel, die invers mit dem „Einkaufsmuster“ korreliert waren. Einseitige Ernährung war charakteristisch für das „traditionelle Muster“ und trägt womöglich zur DM2-Entstehung bei (Frank, Kroger et al. 2014). Der für das „traditionelle Muster“ kennzeichnende, häufige Kochbananenverzehr erhöht die glykämische Last der Ernährung (Marriott, Robinson et al. 1981). In anderen Bevölkerungsgruppen hängen glykämischer Index und glykämische Last mit DM2 zusammen (Bhupathiraju, Tobias et al. 2014). Weiterhin wurde in anderen Studien beobachtet, dass überproportionaler Kohlenhydratverzehr erhöhte Serum-Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterol hervorbringen kann (Mensink and Katan 1992, Liu, Manson et al. 2001). In der KDH-Studie fiel der inverse Zusammenhang des „Einkaufsmusters“ mit DM2 auf. Die ungünstigen Auswirkungen vom Verzehr roten Fleisches und gesüßten Getränken sind hinlänglich bekannt (O'Connor, Imamura et al. 2015, Wittenbecher, Muhlenbruch et al. 2015). In der KDH-Studie waren die absoluten Verzehrhäufigkeiten dieser Lebensmittel jedoch

weitaus geringer als bei europäischen Bevölkerungsgruppen – entsprachen sogar den aktuellen Ernährungsempfehlungen (Ghana Ministry of Health 2009). Zusätzlich könnten andersartige Zubereitungsmethoden in sub-Sahara Afrika über die Stoffwechselwirkung dieser indigenen Lebensmittel entscheiden.

### 3.3 INTERAKTIONEN ZWISCHEN DIABETES MELLITUS TYP 2 UND MALARIA IN GHANA

In der Agogo Geburtskohorte konnte erstmals für die große Bevölkerungsgruppe der Jugendlichen und auf individueller Ebene die Doppelbelastung mit Infektionskrankheiten und metabolischen Veränderungen in sub-Sahara Afrika gezeigt werden (Alicke, Boakye-Appiah et al. 2017). Noch immer sind Infektionskrankheiten (und Mangelernährung) für einen Großteil der Erkrankungslast in dieser Region verantwortlich (Global Burden of Disease DALYs and Hales Collaborators 2016). Doch schon im Alter von 15 Jahren wiesen Studienteilnehmer im ländlichen Ghana erste Anzeichen für die Entstehung von DM2 auf. Obwohl diese Doppelbelastung vor dem Hintergrund eines langsamen Übergangs von Infektionskrankheiten zu nicht-übertragbaren, chronischen Erkrankungen evident ist (Agyei-Mensah and de-Graft Aikins 2010), wurden bislang nur vereinzelt Maßnahmen ergriffen, um über die Charakteristika des DM2 und dessen Risikofaktoren aufzuklären (Duda, Jumah et al. 2006).

In vorangegangenen Studien in sub-Sahara Afrika wurde zumeist die Doppelbelastung mit Unterernährung und Überernährung untersucht, wobei dieses Phänomen auf unterschiedliche Nenner bezogen wurde. Auf Bevölkerungsebene sind 27% der ghanaischen Kinder chronisch unterernährt und 29% der Mütter übergewichtig (Ghana Statistical Service 2015). Innerhalb der Familie beschreibt das Konzept der Doppelbelastung das Vorhandensein einer Mangelernährungserscheinung bei einem Familienmitglied, z.B. Untergewicht oder Eisenmangel-Anämie, in Koexistenz mit Adipositas bei einem anderen Familienangehörigen (Dop, Pereira et al. 2012). Auf individueller Ebene umfasst die Doppelbelastung mit Unterernährung und Überernährung Nährstoffdefizite, die Übergewicht und Adipositas begleiten. Die vorliegende Querschnittstudie erweitert die Thematik um das Vorhandensein kardio-metabolischer Risikofaktoren, wie Adipositas, eingeschränkte Nüchternblutglukose und Bluthochdruck (Häufigkeit: 7%) (Alicke, Boakye-Appiah et al. 2017). Im Vergleich dazu wurden bei Erwachsenen in Burkina Faso bereits ein Viertel der Studienbevölkerung mit dieser Art der Doppelbelastung identifiziert (Zeba, Delisle et al. 2012).

Umso wichtiger erscheint die Aufklärung möglicher Wechselwirkungen zwischen DM2 und einer der häufigsten tropischen Infektionskrankheiten: Malaria. In der KDH-Studie zeigte sich erstmals, dass DM2-Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein erhöhtes Risiko für Malariainfektionen haben (Danquah, Bedu-Addo et al. 2010). Das hat besondere Implikationen für immunsupprimierte bzw. immunnaive Bevölkerungsgruppen (gegenüber *Plasmodium spc.*) mit DM, z.B. Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, Kinder mit DM Typ 1 und Reisende mit DM2. Gleichzeitig bilden DM2-Patienten ein bis *dato* unerkanntes infektiöses Reservoir, das die angestrebte Eliminierung von Malaria in sub-Sahara Afrika behindern kann.

Letztlich wurde in der Arbeit Bedu-Addo, Aliche et al. 2017 das erste Mal ein direkter Zusammenhang zwischen perinataler Malariaexposition und dem metabolischen Profil im Jugendalter gezeigt. Denkbar ist eine eingeschränkte Nährstoff- und Sauerstoffverfügbarkeit durch *Plasmodien*-verursachte Plazentainsuffizienz, die zur Minderentwicklung metabolisch aktiver Organe, wie Leber, Pankreas und Skelettmuskel führen kann (Brabin, Romagosa et al. 2004, Christensen, Kapur et al. 2011, Etyang, Smeeth et al. 2016). Die beobachteten Zusammenhänge zwischen Malaria in der Schwangerschaft und kardio-metabolischen Risikofaktoren bei den Neugeborenen im Jugendalter waren jedoch unabhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter. Das legt direkte Effekte der Malariaexposition auf den Stoffwechsel nahe. Die Bedeutung von Malariainfektion in der Schwangerschaft für die „Programmierung“ des Appetitgefühls beim Ungeborenen mittels epigenetischer Mechanismen scheint daher eine plausible Erklärung (Ross and Desai 2013, Labouesse, Langhans et al. 2015). Strukturelle Veränderungen durch die Malariainfektion könnten zu verminderter Funktion des Skelettmuskels und eingeschränkter körperlicher Aktivität im späteren Alter führen (Ericson and Kallen 1998, Brotto, Marrelli et al. 2005, World Health Organization 2010). Nicht zuletzt stellt Malariainfektion während der Schwangerschaft einen unabhängigen Risikofaktor für die weitere Anfälligkeit gegenüber *Plasmodium spc.* im Kleinkindalter dar (Malhotra, Dent et al. 2009). Diese wiederum begünstigen das Auftreten von Mangelernährung (Schaible and Kaufmann 2007) und den damit verbundenen negativen Konsequenzen für Organreifung und -funktion (Brabin, Romagosa et al. 2004).

### 3.4 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN

#### Charakteristika des Diabetes mellitus Typ 2 und assoziierte Faktoren in Ghana

Es bestanden sowohl Limitationen für das Studiendesign der KDH-Studie als auch für die entsprechende Risikofaktoranalyse. Die DM2-Definition wurde für diese epidemiologische Studie angepasst. Anstelle eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT), der zur Diagnose eines DM2 eingesetzt wird, wurde auf die WHO-Definition zurückgegriffen, die IDF-Konsens und weithin akzeptierte Praxis ist. Die größte Schwäche der Studie ergab sich aus dem nicht-gepaarten Design (z.B. für Alter oder Geschlecht). Frauen nahmen häufiger teil. Durch die Rekrutierung mutmaßlicher Kontrollen im Krankenhauspersonal waren diese jünger als die Fälle. Obwohl in der Risikofaktoranalyse für diese Unterschiede adjustiert wurde, ergab sich das hohe OR für DM2 durch Arbeitslosigkeit teilweise als Artefakt aus der heterogen zusammengestellten Kontrollgruppe. Die Identifizierung anderer unabhängiger Risikofaktoren, wie familiäre DM-Vorgeschichte und zentrale Adipositas, sollte davon jedoch unberührt bleiben.

Für die Ernährungserhebung in der KDH-Studie wurden Ghana-spezifische Instrumente genutzt (Danquah, Bedu-Addo et al. 2012, Frank, Kroger et al. 2014). Während 24HDRs nützlich sind in Surveys zur Abbildung der kurzfristigen Ernährungsweise, eignen sie sich weniger gut für die retrospektive Ernährungserhebung in Fall-Kontroll-Studien. Für sub-Sahara Afrika scheinen jedoch die klassischen 24HDR-Limitationen weniger problematisch, z.B. Recall Bias und Nicht-Nennung von Lebensmitteln. In dieser Region ist ein gewisses Maß an Übergewicht - vor allem bei Frauen - ein Indikator für Wohlstand, Gesundheit und Schönheit (Amoah 2003, Mbanya, Motala et al. 2010). Die Nahrungsmittelauswahl in sub-Sahara Afrika scheint stärker von Zweckmäßigkeit, Verfügbarkeit und Kosten geprägt als von sozialer Erwünschtheit (Lopriore and Muehlhoff 2003). Die 24HDRs funktionieren gut in Regionen mit vorherrschendem Analphabetismus und niedrigem sozioökonomischen Status. Die Applikation durch ethnisch-angepasstes Personal hat sich in diesem Zusammenhang bewährt. Durch die einmalige 24HDR-Befragung konnten keine Aussagen zu inter- und intra-individuellen Schwankungen in der Ernährungsweise getroffen werden. Die Nutzung gängiger Haushaltsmaße und Ghana-spezifischer Nährstofftabellen ermöglichte zumindest die Abschätzung der Energie- und Makronährstoffzufuhr auf Ebene der Studienbevölkerung (Subar, Kipnis et al. 2003). Im Gegensatz zu 24HDRs bilden FFQs die langfristige

Ernährungsweise ab. Sie unterliegen den üblichen Limitationen retrospektiver Erhebungsinstrumente, wie Recall-Bias und Über- bzw. Unterschätzung von Portionsgrößen. Dennoch sind FFQs wesentlich kostengünstiger als 24HDRs und daher praktikable Erhebungsinstrumente in Querschnitt- bzw. Fall-Kontroll-Studien. Die Validierung der eingesetzten Erhebungsmethoden steht noch aus.

### Interaktionen zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Malaria in Ghana

Die Arbeit Aliche, Boakye-Appiah 2017 erweitert die epidemiologischen Kenntnisse über die Koexistenz von Infektionskrankheiten und kardio-metabolischen Risikofaktoren für die größte Altersgruppe in sub-Sahara Afrika: Jugendliche. Es können aber keine Aussagen zu den Charakteristika der eingeladenen Jugendlichen getätigt werden, die nicht an der Studie teilnahmen, wodurch Selektionsbias (Non-Responder-Bias) nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem birgt das Querschnitt-Design der Studie die Möglichkeiten des Recall-Bias bei selbstangegebenen Diagnosen sowie der umgekehrten Kausalität für einige der untersuchten Risikofaktoren. Demgegenüber wurden die kardio-metabolischen Risikofaktoren (Anthropometrie, Nüchternblutglukose, Blutdruck) standardisiert und durch geschultes Personal erhoben.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen DM2-Status und Malariainfektion in der KDH-Studie entsprach nicht der ursprünglichen Fragestellung dieser Fall-Kontroll-Studie und ist als Sekundäranalyse zu betrachten. Für alle Querschnitterhebungen gilt, dass eine Assoziation kein Beleg für Kausalität darstellt, und dass unbeachtete Faktoren das Studienergebnis verzerrt haben können. So wurden beispielsweise keine Faktoren erhoben, die das Infektionsrisiko mit *P. falciparum* mutmaßlich beeinflussen. Nach Auftrennung in Wohngegend als Proxy-Marker für umweltbedingte Exposition wurden jedoch ähnliche Beziehungen zwischen Diabetes-Status und Malariainfektion beobachtet. Ebenso spricht die erkennbare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Nüchternblutglukose und Infektionsstatus für einen kausalen Zusammenhang beider Entitäten.

Bezüglich des direkten Zusammenhangs zwischen Malaria in der Schwangerschaft und Stoffwechselveränderungen bei den jugendlichen Nachkommen ist hervorzuheben, dass es kaum Geburtskohorten in sub-Sahara Afrika gibt, die bis ins Teenager-Alter Nachbeobachtungen anstellen. In der Agogo Geburtskohorte blieben 81% der im Jahr 2000 rekrutierten Mutter-Kind-Paare zur Folgeuntersuchung im Jahr 2015 aus. Die Gesamtkohorte und die analytische Stichprobe wiesen zwar ähnliche Charakteristika auf. Selektionsbias kann dennoch die Studienergebnisse verzerrt haben. Die zeitliche Abfolge von Malaria-Exposition während der Embryonalentwicklung und metabolischen Veränderungen im Jugendalter sprechen für eine kausale Beziehung zwischen Exposition und Endpunkt. Für den Zeitraum zwischen Geburt und Nachbeobachtung liegen jedoch keine weiteren Daten für die Studienteilnehmer vor, so dass kumulative Effekte nicht untersucht werden konnten. Es wurde für eine Reihe potentieller Störvariablen kontrolliert. Der Einfluss nicht gemessener Störfaktoren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Letztlich wurden sowohl Exposition als auch die Endpunkte objektiv und standardisiert gemessen, wodurch die Wahrscheinlichkeit von Messfehlern auf ein Mindestmaß reduziert wurde.

### 3.5 PERSPEKTIVEN

Die vorgelegte Arbeit erweitert das Wissen über die DM2-Verbreitung und die Bedeutung modifizierbarer DM2-Risikofaktoren für eine bislang wenig erforschte Bevölkerungsgruppe und setzt neue Akzente für die interdisziplinäre Erforschung möglicher Interaktionen zwischen DM2 und Malaria. Die oben beschriebenen Einschränkungen der verschiedenen Studiendesigns legen eine Verifizierung der Resultate in unabhängigen, bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien mit größerem Stichprobenumfang nahe. Die Replikation der modifizierbaren DM2-Risikofaktoren erfordert Untersuchungen in prospektiven Kohortenstudien mit verifizierten DM2-Diagnosen, z.B. durch wiederholte oGTTs. Zukünftige Forschung beinhaltet die Aufklärung der Determinanten für die Ernährungsgewohnheiten und für andere Verhaltensweisen. Zur Erhärtung der Kausalität können Interventionsstudien mit Lebensstilmodifikation eingesetzt werden. Zusätzlich sollten Folgestudien Biomarker nutzen zur i) Abbildung des Ernährungsverhaltens, ii) Einschätzung früher metabolischer Veränderungen, und iii) Überwachung der Übertragung von *Plasmodium spec.* in Abhängigkeit vom DM2-Status. Bezüglich perinataler Malaria-Exposition und DM2-Entwicklung im späteren Leben werden größere Längsschnittuntersuchungen mit wiederholten Messungen benötigt, um frühe

Stoffwechselveränderungen besser zu charakterisieren und kumulative Effekte einzubeziehen. Letztlich können Malaria-Tiermodelle und molekulare Untersuchungen helfen, die Beziehungen zwischen früher Malaria-Exposition und Entstehung von Insulinresistenz und Bluthochdruck im späteren Leben aufzuklären.

### 3.6 PUBLIC HEALTH-RELEVANZ

Das Wissen über modifizierbare DM2-Risikofaktoren kann in gesundheitspolitische Maßnahmen münden. Diese umfassen Aufklärungsangebote zur Bedeutung des Ernährungsverhaltens und der Exposition gegenüber Infektionskrankheiten in der frühen Entwicklung für die DM2-Entstehung. Zusätzlich können Lebensstilinterventionen formuliert und gezielt adressiert werden, um eine gesunde Ernährungsweise zu bilden und die Prävention von Malaria in der Schwangerschaft zu fördern. Die starke Vergesellschaftung von Bluthochdruck, Nierenschäden und DM2 spricht weiterhin für nötige Verbesserungen der DM2-Behandlung in Ghana. Schnellstmöglich sollte das Bewusstsein in der Bevölkerung für die Risikofaktoren und die Auswirkungen von DM2 geschaffen werden, z.B. durch geschulte Fachkräfte in den Gemeinden. Bessere Zugangsmöglichkeiten für eine frühe DM2-Diagnose sind notwendig. Die Dynamiken kardio-metabolischer Risikofaktoren und Infektionskrankheiten in der ghanaischen Bevölkerung müssen weiterhin beobachtet werden, um die limitierten Ressourcen des Gesundheitssystems vor dem Hintergrund dieser Doppelbelastung effizient und effektiv einsetzen zu können. Die angesprochenen Implikationen des Zusammenhangs zwischen DM2 und Malariainfektion stellen nicht nur die Gesundheitssysteme in sub-Sahara Afrika vor neue Herausforderungen, sondern auch die Reisemedizin der nördlichen Hemisphäre. Reisende nach sub-Sahara Afrika mit DM bedürfen der Aufklärung über das mutmaßlich erhöhte Infektionsrisiko und die daraus resultierende Malaria-Prophylaxe.

### 3.7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

DM2 in sub-Sahara Afrika zeigt spezifische Charakteristika und Risikofaktoren, die sich von europäischen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich der Bedeutung von Adipositas und Ernährungsverhalten abgrenzen. Aus epidemiologischer Sicht sind größere und prospektive Studien nötig, um die beobachteten DM2-Zusammenhänge mit verhaltensbedingten Faktoren und Malaria zu verifizieren. Die Aufklärung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen kann zukünftig dazu beitragen, effektive Präventions- und Therapieprogramme zu entwickeln, die sowohl die weit verbreiteten, tropischen Infektionskrankheiten als auch die neu auftretenden, metabolischen Erkrankungen berücksichtigen.

## 4. ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten vier Dekaden hat der afrikanische Subkontinent südlich der Sahara eine rasante Zunahme von DM2 erfahren. Aufgrund der hohen Belastung mit Infektionskrankheiten und Mangelernährung in dieser Region schenken Gesundheitspolitik und Forschung dieser Entwicklung bislang kaum Aufmerksamkeit. Epidemiologische Erkenntnisse zu den Charakteristika des DM2 in sub-Sahara Afrika und verhaltensbedingten Risikofaktoren waren limitiert, und mutmaßliche Wechselwirkungen mit tropischen Infektionskrankheiten wurden nur vereinzelt untersucht.

Die Ziele dieser Arbeit waren daher, DM2 in Ghana, West-Afrika zu charakterisieren und ernährungsbedingte DM2-Risikofaktoren zu identifizieren sowie mögliche Interaktionen zwischen DM2 und Malaria in dieser Region zu analysieren.

In Beobachtungsstudien im urbanen und ländlichen Ghana bestätigten sich die aus anderen Bevölkerungsgruppen bekannten Zusammenhänge des DM2 mit erhöhtem Alter und veränderten Blutfettwerten. In diesem westafrikanischen Land mit niedrigem Einkommen zeigte sich DM2 als Erkrankung, die sowohl Wohlhabende als auch Geringverdienende betraf. Die Vergesellschaftung mit anderen kardio-metabolischen Risikofaktoren (Bluthochdruck, Adipositas) wurde in unterschiedlicher Ausprägung im Vergleich zu nicht-afrikanischen Bevölkerungsgruppen beobachtet. Hypertonie trat seltener auf, und Adipositas war vor allem

bei Frauen und im urbanen Lebensraum anzutreffen. Die Rolle der Ernährung für DM2 in sub-Sahara Afrika scheint komplex. Traditionelle, einseitige Ernährungsmuster waren gekennzeichnet von häufigem Verzehr stärkehaltiger, energiedichter Lebensmittel, gesättigter Fette sowie seltener Obstaufnahme. Sie schienen Serum-Triglyzeride und HDL-Cholesterol ungünstig zu beeinflussen. Demgegenüber gibt der inverse Zusammenhang eher westlich geprägter Ernährungsmuster mit DM2 noch Rätsel auf. Diese Muster waren einerseits charakterisiert vom Verzehr gesundheitsförderlicher Lebensmittel, z.B. Obst, Gemüse, Milchprodukte und Geflügel. Andererseits gingen sie auch mit einer häufigen Aufnahme gesundheitsbedenklicher Nahrungsmittel einher, z.B. rotes Fleisch, Süßigkeiten und gesüßten Getränken. Die Vielfältigkeit der Ernährungsmuster trug womöglich zur Senkung des DM2-Risikos in dieser ghanaischen Bevölkerungsgruppe bei.

Die Wechselbeziehungen zwischen DM2 und Malaria wurden erstmals anhand der vorliegenden Arbeit evaluiert. Tatsächlich koexistierten bei einem von sechs Jugendlichen im ländlichen Ghana Infektionskrankheiten, vor allem Malaria, mit kardio-metabolischen Risikofaktoren, hauptsächlich Bluthochdruck. Im urbanen Ghana waren DM2-Patienten nahezu doppelt so anfällig für Malariainfektion wie Nicht-Diabetiker. Umgekehrt gab es in einer Geburtskohorte Anhalt für die schädlichen Auswirkungen einer Malariainfektion während der fötalen Entwicklung auf das kardio-metabolische Profil im Jugendalter.

Die gewonnenen Ergebnisse untermauern den Bedarf für spezifische DM2-Präventions- und -Therapieprogramme in sub-Sahara Afrika, die das Risikofaktorprofil und das sozioökonomische Gefälle in der Gesellschaft ebenso berücksichtigen wie die möglichen Interaktionen mit vorherrschenden Infektionskrankheiten. Gleichzeitig gilt es, die Determinanten der Befolgung bestimmter Ernährungsweisen zu verstehen, um effiziente Lebensstilmodifikationen entwickeln zu können. Die vorgelegte Arbeit markiert den Ausgangspunkt für die epidemiologische und molekularbiologische Aufklärung der Wechselbeziehungen zwischen DM2 und Malaria in sub-Sahara Afrika.

## 5. LITERATURANGABEN

- Abubakari A, Lauder W, Agyemang C, Jones M, Kirk A and Bhopal RS (2008) Prevalence and time trends in obesity among adult West African populations: a meta-analysis. Obes Rev 9(4): 297-311.
- Agyei-Mensah S and de-Graft Aikins A (2010) Epidemiological transition and the double burden of disease in Accra, Ghana. J Urban Health 87(5): 879-897.
- Agyemang C, Beune E, Meeks K, Owusu-Dabo E, Agyei-Baffour P, Aikins A et al. (2014) Rationale and cross-sectional study design of the Research on Obesity and type 2 Diabetes among African Migrants: the RODAM study. BMJ Open 4(3): e004877.
- Agyemang C, Meeks K, Beune E, Owusu-Dabo E, Mockenhaupt FP, Addo J et al. (2016) Obesity and type 2 diabetes in sub-Saharan Africans - Is the burden in today's Africa similar to African migrants in Europe? The RODAM study. BMC Med 14(1): 166.
- Alberti KG, Zimmet P and Shaw J (2006) Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 23(5): 469-480.
- Alicke M, Boakye-Appiah JK, Abdul-Jalil I, Henze A, van der Giet M, Schulze MB et al. (2017) Adolescent health in rural Ghana: A cross-sectional study on the co-occurrence of infectious diseases, malnutrition and cardio-metabolic risk factors. PLoS One 12(7): e0180436.
- Amoah AG (2003) Sociodemographic variations in obesity among Ghanaian adults. Public Health Nutr 6(8): 751-757.
- Banini AE, Allen JC, Allen HG, Boyd LC and Lartey A (2003) Fatty acids, diet, and body indices of type II diabetic American whites and blacks and Ghanaians. Nutrition 19(9): 722-726.
- Barua S and Junaid MA (2015) Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. Epigenomics 7(1): 85-102.
- Beran D and Yudkin JS (2006) Diabetes care in sub-Saharan Africa. Lancet 368(9548): 1689-1695.

- Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE et al. (2014) Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. Am J Clin Nutr **100**(1): 218-232.
- Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menendez C, Verhoeff FH, McGready R et al. (2004) The sick placenta-the role of malaria. Placenta **25**(5): 359-378.
- Brotto MA, Marrelli MT, Brotto LS, Jacobs-Lorena M and Nosek TM (2005) Functional and biochemical modifications in skeletal muscles from malarial mice. Exp Physiol **90**(3): 417-425.
- Chida Y and Hamer M (2008) An association of adverse psychosocial factors with diabetes mellitus: a meta-analytic review of longitudinal cohort studies. Diabetologia **51**(12): 2168-2178.
- Christensen DL, Kapur A and Bygbjerg IC (2011) Physiological adaption to maternal malaria and other adverse exposure: low birth weight, functional capacity, and possible metabolic disease in adult life. Int J Gynaecol Obstet **115 Suppl 1**: S16-19.
- Connolly V, Unwin N, Sherriff P, Bilous R and Kelly W (2000) Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. J Epidemiol Community Health **54**(3): 173-177.
- Global Burden of Disease DALYs and Hales Collaborators (2016) Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet **388**(10053): 1603-1658.
- Danquah I, Bedu-Addo G and Mockenhaupt FP (2010) Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection. Emerg Infect Dis **16**(10): 1601-1604.
- Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, Micah F, Amoako YA, Awuku YA et al. (2012) Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. BMC Public Health **12**: 210.
- Delisle H, Ntandou-Bouzitou G, Agueh V, Sodjinou R and Fayomi B (2012) Urbanisation, nutrition transition and cardiometabolic risk: the Benin study. Br J Nutr **107**(10): 1534-1544.

- Dop MC, Pereira C, Mistura L, Martinez C and Cardoso E (2012) Using Household Consumption and Expenditures Survey (HCES) data to assess dietary intake in relation to the nutrition transition: a case study from Cape Verde. Food Nutr Bull 33(3 Suppl): S221-227.
- Duda RB, Jumah NA, Hill AG, Seffah J and Biritwum R (2006) Interest in healthy living outweighs presumed cultural norms for obesity for Ghanaian women. Health Qual Life Outcomes 4: 44.
- Eghan BA Jr., Frempong MT and Adjei-Poku M (2007) Prevalence and predictors of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional observational study in Kumasi, Ghana. Ethn Dis 17(4): 726-730.
- Erasmus RT, Blanco Blanco E, Okesina AB, Mesa Arana J, Gqweta Z and Matsha T (2001) Importance of family history in type 2 black South African diabetic patients. Postgrad Med J 77(907): 323-325.
- Ericson A and Kallen B (1998) Very low birthweight boys at the age of 19. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 78(3): F171-174.
- Etyang AO, Smeeth L, Cruickshank JK and Scott JA (2016) The Malaria-High Blood Pressure Hypothesis. Circ Res 119(1): 36-40.
- Fall CH (2001) Non-industrialised countries and affluence. Br Med Bull 60: 33-50.
- Frank LK, Heraclides A, Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP and Schulze MB(2013) Measures of general and central obesity and risk of type 2 diabetes in a Ghanaian population. Trop Med Int Health 18(2): 141-151.
- Frank LK, Jannasch F, Kroger J, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP, Schulze MB and Danquah I (2015) A Dietary Pattern Derived by Reduced Rank Regression is Associated with Type 2 Diabetes in An Urban Ghanaian Population. Nutrients 7(7): 5497-5514.
- Frank LK, Kroger J, Schulze MB, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP and Danquah I (2014) Dietary patterns in urban Ghana and risk of type 2 diabetes. Br J Nutr 112(1): 89-98.
- Gazzinelli RT, Kalantari P, Fitzgerald KA and Golenbock DT (2014) Innate sensing of malaria parasites. Nat Rev Immunol 14(11): 744-757.
- Ghana Ministry of Health (2009) Dietary and physical activity guidelines for Ghana. Accra, Ghana.

- Ghana Statistical Service (2015). Ghana Demographic and Health Survey 2014. Accra, Ghana.
- Hales CN and Barker DJ (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia **35**(7): 595-601.
- International Diabetes Federation. (2016) IDF Diabetes Atlas. 7th edn. 2015, from <http://www.diabetesatlas.org>.
- Labouesse MA, Langhans W and Meyer U (2015) Long-term pathological consequences of prenatal infection: beyond brain disorders. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **309**(1): R1-R12.
- Levitt NS (2008) Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. Heart **94**(11): 1376-1382.
- Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE and Willett WC (2001) Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. Am J Clin Nutr **73**(3): 560-566.
- Lopriore C and Muehlhoff E (2003) Food Security and Nutrition Trends in West Africa - Challenges and the Way Forward. Nutrition Programmes Service Retrieved 14 December 2013, from <ftp://ftp.fao.org/es/esn/nutrition/ouagafinal.pdf>.
- Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE and European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health (2008) Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. N Engl J Med **358**(23): 2468-2481.
- Malhotra I, Dent A, Mungai P, Wamachi A, Ouma JH, Narum DL et al. (2009) Can prenatal malaria exposure produce an immune tolerant phenotype? A prospective birth cohort study in Kenya. PLoS Med **6**(7): e1000116.
- Marriott J, Robinson M and Karikari SK (1981) Starch and sugar transformation during the ripening of plantains and bananas. J Sci Food Agric **32**: 1021-1026.
- Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK and Enoru ST (2010) Diabetes in sub-Saharan Africa. Lancet **375**(9733): 2254-2266.
- McEniry M (2013) Early-life conditions and older adult health in low- and middle-income countries: a review. J Dev Orig Health Dis **4**(1): 10-29.

- Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJ, Modesti PA, Stronks K et al. (2016) Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 11(3): 327-340.
- Mensink RP and Katan MB (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb 12(8): 911-919.
- Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, von Gaertner C, Boye R, Fricke K, Hannibal I et al. (2006) Detection and clinical manifestation of placental malaria in southern Ghana. Malar J 5: 119.
- Motala AA, Omar MA and Pirie FJ (2003) Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa. J Cardiovasc Risk 10(2): 77-83.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI and Rutten GE (2005) Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis 41(3): 281-288.
- Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA et al. (2014) Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 384(9947): 1005-1070.
- O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ and Forouhi NG (2015) Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. Diabetologia 58(7): 1474-1483.
- Osei K and Schuster DP (1996) Effects of race and ethnicity on insulin sensitivity, blood pressure, and heart rate in three ethnic populations: comparative studies in African-Americans, African immigrants (Ghanaians), and white Americans using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 9(12 Pt 1): 1157-1164.
- Popkin BM (1994) The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. Nutr Rev 52(9): 285-298.
- Ross MG and Desai M (2013) Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. Clin Obstet Gynecol 56(3): 529-536.

- Saleh A, Amanatidis S and Samman S (2002) Cross-sectional study of diet and risk factors for metabolic diseases in a Ghanaian population in Sydney, Australia. Asia Pac J Clin Nutr **11**(3): 210-216.
- Schaible UE and Kaufmann SH (2007) Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. PLoS Med **4**(5): e115.
- Schulz LC (2010) The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. Proc Natl Acad Sci U S A **107**(39): 16757-16758.
- Sjostrand M and Eriksson JW (2009) Neuroendocrine mechanisms in insulin resistance. Mol Cell Endocrinol **297**(1-2): 104-111.
- Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC and Gautier JF (2001) Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities. Diabetes Metab **27**(6): 628-634.
- Subar AF, Kipnis V, Troiano RP, Midthune D, Schoeller DA, Bingham S et al. (2003) Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. Am J Epidemiol **158**(1): 1-13.
- Tekola-Ayele F, Adeyemo AA and Rotimi CN (2013) Genetic epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Africa. Prog Cardiovasc Dis **56**(3): 251-260.
- Wittenbecher C, Muhlenbruch K, Kroger J, Jacobs S, Kuxhaus O, Floegel A et al. (2015) Amino acids, lipid metabolites, and ferritin as potential mediators linking red meat consumption to type 2 diabetes. Am J Clin Nutr **101**(6): 1241-1250.
- World Health Organization (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Belgium.
- World Health Organization (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva, Belgium.
- World Health Organization (2016) Global Report on Diabetes. Geneva, Belgium.
- Zeba AN, Delisle HF, Renier G, Savadogo B and Baya B (2012) The double burden of malnutrition and cardiometabolic risk widens the gender and socio-economic health gap: a study among adults in Burkina Faso (West Africa). Public Health Nutr **15**(12): 2210-2219.
- Zimmet P, Alberti KG and Shaw J (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature **414**(6865): 782-787.

## DANKSAGUNG

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Matthias Schulze, der mich in meinen beruflichen Entscheidungen stets unterstützt und meinen Werdegang langjährig gefördert hat. Sein offenes Ohr und sein kritisches Auge haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Willich, der die Erstellung dieser Arbeit ermöglichte und meine wissenschaftliche Entwicklung sehr unterstützt hat.

Ganz herzlich danke ich meinen Kollegen am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke - vor allem der Abteilung Molekulare Epidemiologie - sowie am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin - vor allem den Damen am Ende des Ganges - für ihre hilfreichen Anregungen und Kommentare.

Mein Dank gilt allen Koautoren und Kooperationspartnern, die die Durchführung und das Auswerten der vorgelegten Studien ermöglicht und begleitet haben. Allen voran danke ich Prof. Dr. George Bedu-Addo und Prof. Dr. Frank Mockenhaupt, ohne die es keine Forschung am Schnittpunkt zwischen Infektionsepidemiologie und Ernährungsepidemiologie geben würde.

Ich bedanke mich auch beim Vorstand des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke für die Unterstützung bei der Durchführung der Habilitation und meines wissenschaftlichen Werdegangs.

Am wichtigsten war mir jedoch die stete Unterstützung meiner Familie. Daniel, ohne dich geht einfach nix! Mama, vielen Dank! Papa, Du hast mich immer machen lassen. Jacob, Simon, Jonas, euer Lachen macht alles halb so schwer.

## ERKLÄRUNG

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift