

## **ABSCHLUSSBERICHT**

---

### **Bedeutung des Salzkonsums und Obst- und Gemüseverzehrs von Kindern und Jugendlichen für die langfristige Blutdruckentwicklung**

---

**Förderkennzeichen: 2811HS007**

**Berichtszeitraum: Oktober 2011 – September 2013**

#### **Projektleitung:**

Prof. Dr. Thomas Remer

Außenlabor DONALD Studie der Universität Bonn  
am Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund  
Heinstück 11  
44225 Dortmund

Tel. 0231- 79 22 10-43

Fax: 0231- 71 15 81

E-Mail: [remer@fke-do.de](mailto:remer@fke-do.de)

Wissenschaftlerinnen: Dr. Lijie Shi, Danika Krupp

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens .....</b>	<b>6</b>
1.1 Planung und Ablauf des Vorhabens .....	6
1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	9
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
2.1 Studienpopulation .....	12
2.2 Urindaten .....	13
2.3 Ernährungsdaten.....	15
2.4 Anthropometrische Messungen.....	16
2.5 Blutdruckdaten .....	16
2.6 Statistische Analyse .....	19
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse .....	21
3.1.1 Longitudinale Analyse über den Gesamtzeitraum von Kindheit und Adoleszenz.....	21
3.1.2 Prospektive Langzeitkonsequenzen der Ernährung in der Adoleszenz für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter .....	28
3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse .....	38
<b>4 Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweisen auf weiterführende Fragestellungen .....</b>	<b>43</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

BMI	Body Mass Index
d	Tag
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DONALD	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study
EsKiMo	Ernährungsstudie als KiGGS-Modul
FKE	Forschungsinstitut für Kinderernährung
h	Stunde
KG	Körpergewicht
KiGGS	Bundesweiter Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LEBTAB	Lebensmittel- und Nährstoffdatenbank am FKE
MJ	Megajoule
OGS	Obst-, Gemüse- und Saftzufuhr
SAS	Statistical Analysis System
SDS	Standard Deviation Score

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Blutdruckdaten, anthropometrische Charakteristika sowie Urin- und Ernährungsvariablen des longitudinalen Studienkollektivs (n=435, 222 Jungen) zum Zeitpunkt der individuell ersten und letzten Messung.....	23
<b>Tabelle 2.</b> Ergebnisse der gemischt linearen Regressionsmodelle für die Assoziation zwischen 24h-Natriumexkretion und Blutdruck bei 435 4-18jährigen DONALD Teilnehmern.....	25
<b>Tabelle 3.</b> Ergebnisse der gemischt linearen Regressionsmodelle für die Assoziation zwischen protokollierter Obst- und Gemüsezufuhr (oder im 24h-Urin gemessene Biomarker) und Blutdruck bei 435 4-18jährigen DONALD Teilnehmern.....	27
<b>Tabelle 4.</b> Allgemeine Charakteristika des prospektiven Studienkollektivs (n=206, 108 männlich) für den Zeitraum der Adoleszenz (11-16 Jahre).....	28
<b>Tabelle 5.</b> Blutdruckdaten des prospektiven Studienkollektivs im Zeitraum der Adoleszenz (11-16 Jahre) sowie Blutdruckwerte und anthropometrische Charakteristika im jungen Erwachsenenalter (18-25 Jahre).....	29
<b>Tabelle 6.</b> Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den prospektiven Zusammenhang zwischen adoleszenter 24h-Natriumchloridexkretion und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter.....	33
<b>Tabelle 7.</b> Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den prospektiven Zusammenhang zwischen adoleszentem Obst- und Gemüseverzehr (oder im 24h-Urin gemessene Biomarker) und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter.....	34

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Balkenplan zum Arbeitsprogramm „Bedeutung des Salzkonsums und Obst- und Gemüseverzehrs von Kindern und Jugendlichen für die langfristige Blutdruckentwicklung“ .....8
- Abbildung 2.** Blutdruckwerte von 552 gesunden Jungen (2526 Messungen) (A) und von 544 gesunden Mädchen (2484 Messungen) (B) nach Alter (DONALD Daten: 1985-2010).....18
- Abbildung 3.** Blutdruck-SDS-Werte des longitudinalen Studienkollektivs (435 Personen mit 2375 Messwerten) nach Altersgruppen für **A**: den systolischen Blutdruck und **B**: den diastolischen Blutdruck. Dargestellt sind Mediane mit Interquartilbereichen sowie Minimal- und Maximalwerte. Blutdruck-SDS berechnet nach [33].....22
- Abbildung 4:** Geometrische (für Hippursäure und Oxalat) oder arithmetische [für Kalium und Summenexkretion:  $(\text{Kalium}+\text{Oxalat})/2$ ] Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der 24h-Hippursäureexkretion (**A**), 24h-Kaliumexkretion (**B**), 24h-Oxalatexkretion (**C**) und Summenexkretion: Kalium+Oxalat (**D**) in Quartilen der Obst-, Gemüse- und Saftzufuhr (OGS) für 206 DONALD Probanden im Alter zwischen 11 und 16 Jahren.....31
- Abbildung 5:** Adjustierte (Tabelle 6, 7) Mittelwerte (95% KI) des systolischen Blutdrucks in Kategorien der adoleszenten Natriumchloridexkretion (**A,B**), OGS-Zufuhr (**C,D**), Hippursäureexkretion (**E,F**) und Kalium-+Oxalatexkretion (**G,H**).....37

## 1 Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens

### 1.1 Planung und Ablauf des Vorhabens

Gesamtziel des Vorhabens war die detaillierte Charakterisierung der langfristigen Bedeutung des Obst- und Gemüseverzehrs im Vergleich zum Salzkonsum für die Blutdruckentwicklung im Kindes- und Jugendalter sowie für die Höhe des Blutdrucks im jungen Erwachsenenalter. Als Datengrundlage für diese Untersuchung dienten Teilkollektive der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study (DONALD Studie), für die mehrfach erhobene 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokolle, 24h-Urine sowie Blutdruckmessungen im Kindes- und Jugendalter vorlagen.

Folgende **wissenschaftliche Arbeitsziele** wurden zu Projektbeginn formuliert:

- 1) Charakterisierung und Vergleich des spezifischen Langzeiteinflusses der Salzzufuhr sowie des Obst- und Gemüseverzehrs auf die Blutdruckentwicklung von der Kindheit bis zum Ende der Adoleszenz in einem Kollektiv gesunder Kinder und Jugendlicher (4-18 Jahre).
  - 1.1) Direkter Vergleich des Einflusses einer Erhöhung des Obst- und Gemüseverzehrs mit demjenigen einer Reduktion der Salzzufuhr auf den Blutdruck in Kindheit und Adoleszenz anhand der in longitudinalen Datenanalysen ermittelten Effektstärken ( $\beta$ -Werte).
  - 1.2) Überprüfung der Modifikation in den Effektstärken beider Ernährungsgrößen (Salz vs. Obst- und Gemüse) durch Adjustierung für frühkindliche und weitere, potentiell blutdruckrelevante, Kenngrößen.
  - 1.3) Charakterisierung eines möglichen eigenständigen Einflusses der Proteinzufuhr auf den Blutdruckverlauf in Kindheit und Adoleszenz.
  - 1.4) Identifikation möglicher Unterschiede in der Blutdruckrelevanz des Obst- und Gemüseverzehrs sowie der Salzzufuhr zwischen a) Jungen und Mädchen, b) schlanken und weniger schlanken Kindern (BMI, Körperfettmasse) c) präpuberalen und pubertierenden Individuen.
- 2) Untersuchung der prospektiven Langzeitkonsequenzen von höherer oder niedrigerer Salzzufuhr und höherem oder niedrigerem Obst- und Gemüseverzehr in der Pubertät (11-16 Jahre) für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter. Im Detail sollten im Rahmen dieser prospektiven Datenanalysen analoge Fragestellungen wie unter 1) überprüft werden, nun allerdings mit dem Fokus auf die Zeit nach Beendigung der Wachstumsphase.

- 2.1)** Effektgrößenvergleich zwischen dem Obst- und Gemüseverzehr und der Salzzufuhr in der Pubertät hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter.
- 2.2)** Überprüfung der Stabilität der unter 2.1) ermittelten Effektstärken nach Berücksichtigung frühkindlicher, sozioökonomischer und weiterer Kovariablen.
- 2.3)** Ermittlung der Bedeutung einer Variation in der puberalen Proteinzufuhr für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter.
- 2.4)** Durchführung von Interaktionsanalysen zur Identifikation möglicher Unterschiede in den Effekten der Salzaufnahme und des Obst- und Gemüseverzehrs während der Pubertät auf den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter zwischen a) männlichen und weiblichen Individuen sowie b) Individuen mit niedrigerer oder höherer Körperfettmasse/ niedrigerem oder höherem BMI.

Die unter **1)** und **2)** skizzierten Projektziele hinsichtlich der Bedeutung des Obst- und Gemüseverzehrs für den Blutdruck wurden in getrennten Regressionsmodellen und Datenanalysen zum einen für die protokollierten Obst- und Gemüseverzehrsmengen und zum anderen für im 24h-Urin analysierte Biomarker durchgeführt. Der genaue zeitliche Ablauf des Projektes und die vorgesehenen Meilensteine können dem nachfolgenden Balkenplan (**Abbildung 1**) entnommen werden.

Jahr		2011			2012												2013										
Monate		O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S		
Meilenstein	1	Kollektive: •Longitudinal •Prospektiv																									
	2	Laboranalyse 24h-Urine <sup>1</sup>																									
	3	Deskriptive Statistik: Ernährung, Biomarker, Blutdruck, Charakterist.																									
	4	Longitudinale Analyse: Einfluss von Salzzufuhr und Obst- & Gemüseverzehr auf die Blutdruckentwicklung in Kindheit & Adoleszenz																									
	5	Prospektive Analyse: Bedeutung von Salzzufuhr und Obst- & Gemüseverzehr in der Pubertät für das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter																									
	6													Zwischen- bericht					Abschlussbericht, Veröffentlichung								

**Abbildung 1.** Balkenplan zum Arbeitsprogramm „Bedeutung des Salzkonsums und Obst- und Gemüseverzehrs von Kindern und Jugendlichen für die langfristige Blutdruckentwicklung“

<sup>1</sup>Da die Hippursäuremessungen deutlich arbeits- und zeitintensiver waren als zunächst kalkuliert, wurde die entsprechende Analytik auch noch über den anvisierten Zeitraum (Oktober-Dezember 2011) hinaus aus „Institutsbordmitteln“ fortgesetzt. Die Messungen konnten schließlich im März 2012 zu Ende gebracht werden.



## 1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Weltweit gilt Bluthochdruck als führender Risikofaktor der Gesamtmortalität, was vor allem auf seine hohe Prävalenz und seine direkte Assoziation mit der Inzidenz für Schlaganfälle, kardiovaskuläre und renale Erkrankungen zurückzuführen ist [1]. Gleichzeitig wurde die Ernährung als eine der maßgeblichen modifizierbaren Einflussgrößen in der Pathogenese eines erhöhten Blutdrucks identifiziert [2]. Als Maßnahmen zur Blutdruckreduktion werden daher neben einer Gewichtsabnahme (bei Übergewicht) und einer Einschränkung des Alkoholkonsums vor allem die Reduktion der Salzaufnahme, eine Erhöhung der obst- und gemüseassoziierten Kaliumzufuhr sowie ein allgemein gesünderes Ernährungsmuster – das neben einer moderaten Salzzufuhr auch einen erhöhten Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln und fettarmen Milchprodukten beinhaltet – empfohlen [2].

Auch wenn in einer Reihe von epidemiologischen Studien überzeugend gezeigt werden konnte, dass eine Salzreduktion auf Bevölkerungsebene zu einem signifikanten Rückgang des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Erwachsenen führt [3], gilt die Existenz eines unmittelbaren Kausalzusammenhangs zwischen Salzaufnahme und Blutdruckregulation dennoch nicht für alle Wissenschaftler als erwiesen. Zum einen reagieren nicht alle Individuen salzsensitiv (also mit einem Blutdruckanstieg nach Salzbelastung); zum anderen ließ sich der Zusammenhang zwischen Salzaufnahme und Blutdruckvariation nicht in allen Beobachtungsstudien zeigen [4]. Neben der Salzaufnahme scheint auch der Obst- und Gemüseverzehr für die Blutdruckhöhe maßgeblich zu sein. So zeigten verschiedene Ernährungsinterventionen mit hohem Obst- und Gemüsekonsum einen positiven Effekt auf das Blutdruckniveau bei Erwachsenen mit und ohne Hypertonie [5, 6]. Entsprechende Zusammenhänge konnten auch in prospektiven Beobachtungsstudien bestätigt werden [7, 8].

Für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 18 Jahren liegen die mittleren Verzehrsmengen von Obst und Gemüse derzeit in allen Altersgruppen unterhalb der Empfehlungen der optimierten Mischkost [9]. Diese Daten decken sich mit aktuellen Verzehrerhebungen bei US-Jugendlichen, die ebenfalls eine deutliche Unterschreitung der empfohlenen Zufuhr an Obst- und Gemüse zeigten [10]. Demgegenüber wurde von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) die Natriumzufuhr (die vorwiegend die Aufnahme an Kochsalz widerspiegelt) in den entsprechenden Altersgruppen als zu hoch eingestuft [9]. Aus einer vor wenigen Jahren im Forschungsinstitut für Kinderernährung durchgeführten Untersuchung deuten sich für präpuberale Kinder zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr – nach Bezug auf die Körperoberfläche eines Erwachsenen – durchschnittliche Natriumchlorid Gesamtzufuhrwerte von 7,5 g/Tag für Mädchen und 8,3 g/Tag für Jungen an [11], was auf ein tatsächlich relevantes Salzeinsparungspotential schließen lässt. Gemäß Untersuchungsdaten der EsKiMo Studie zeigte sich zusätzlich, dass im Vergleich zu Kindern (3-10 Jahre) ein

geringerer Anteil an Jugendlichen (11-17 Jahre) täglich Obst und Gemüse verzehrt [12]. Der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die 1-2mal wöchentlich oder häufiger (oft kochsalzreiches) Fast Food sowie Knabberartikel konsumieren, stieg hingegen mit zunehmendem Alter an [12]. Ein vergleichbarer longitudinaler Trend im Fast Food Konsum konnte auch bei amerikanischen Jugendlichen gezeigt werden [13].

Auch für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage hinsichtlich des Blutdruckeffekts eines erhöhten Kochsalzkonsums nicht eindeutig. So existieren sowohl Querschnitt- [14] als auch Längsschnittstudien [15], in denen keine signifikante Assoziation zwischen Natriumausscheidung im 24h-Urin und dem Blutdruck gefunden wurde. Daneben belegt aber eine größere Zahl von (i.d.R. kurzzeitigen) Interventionsstudien zur Salzreduktion im Wachstumsalter (s. Metaanalyse von He et al. [16]) einen Rückgang des Blutdrucks bei Kindern. Auch wenn der beobachtete Gesamteffekt der Salzreduktion mit -1,17 mmHg für den systolischen und -1,29 mmHg für den diastolischen Blutdruck eher gering ausfiel, gehen die Autoren der Metaanalyse dennoch von einem biologisch relevanten Zusammenhang aus. Diese Relevanz wird zum einen dadurch begründet, dass Kinder ein ausgeprägtes Blutdruck-Tracking aufweisen [17], d.h. Kinder mit (relativ für ihr Alter) erhöhten Blutdruckwerten werden mit großer Wahrscheinlichkeit auch im Erwachsenenalter zu einem höheren Blutdruck neigen. Zum anderen könnte auch bei Kindern der Einfluss des Salzes im Falle von höheren Blutdruckwerten oder bei bereits manifester Hypertonie deutlich verstärkt sein, so wie aus Erwachsenenuntersuchungen bekannt [18]. Derzeit fehlen jedoch verlässliche Daten zur langfristigen (sich über mehrere Jahre entwickelnden) Beziehung zwischen der Salzaufnahme und dem Blutdruckniveau von Kindern und Jugendlichen. Die validesten Daten zur Kochsalzaufnahme liefern dabei Messungen der Na- und Cl-Ausscheidung im 24h-Urin, wie sie auch im Rahmen der DONALD-Studie durchgeführt werden [11].

Ein höherer Obst- und Gemüsekonsum in der Kindheit (insbesondere in Kombination mit einem höheren Verzehr an Milchprodukten) zeigte in einer relativ kleinen epidemiologischen Studie (95 Individuen) eine Assoziation mit niedrigeren Blutdruckanstiegen sowie einem niedrigerem Blutdruckniveau im Jugendalter [19]. Positive Effekte einer Ernährungsintervention im Sinne der DASH-Studie (höherer Verzehr an Obst, Gemüse und fettarmen Milchprodukten) konnten auch bei Jugendlichen mit erhöhtem Blutdruck bestätigt werden [20]. Eine weitergehende Absicherung eines eigenständigen Einflusses des Obst- und Gemüseverzehrs auf die Blutdruckentwicklung im Kindes- und Jugendalter und darüber hinaus eine spezifischere Abgrenzung zum Einfluss des Salzkonsums könnte durch die Quantifizierung von Biomarkern des Obst- und Gemüseverzehrs erreicht werden. Ein durch Interventions- und/oder Assoziationsstudien bestätigter Biomarker des generellen Obst- und Gemüseverzehrs ist die Kaliumausscheidung im 24h-Urin [21], ein möglicher Biomarker für

polyphenolreiches Obst und Gemüse die Hippursäureausscheidung [22]. In einer kürzlich in Nature veröffentlichten weltweiten Urinmetabolom-Analyse wurde erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hippursäureausscheidung und Blutdruck beobachtet. Individuen mit höherem Blutdruck wiesen dabei eine deutlich verminderte 24h-Hippuratexkretion auf [23], was als wichtiger Hinweis auf einen relevanten Einfluss eines verminderten Obst- und Gemüseverzehrs auf das Blutdruckniveau gewertet werden kann. Als ergänzende Indikatorvariable der Obst- und Gemüsezufuhr kann zudem auch die Oxalatexkretion herangezogen werden [24, 25].

Belastbare Langzeituntersuchungen ausreichender Größe, die gezielt die Bedeutung des Obst- und Gemüseverzehrs im Vergleich zur Relevanz des Salzkonsums für den Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen analysieren, liegen jedoch bisher weder für eine grundlagenwissenschaftliche noch für eine ernährungspolitisch fundierte Beurteilung künftiger bevölkerungsrelevanter Strategien zur frühzeitigen präventivmedizinischen Eindämmung der Hypertonieprävalenz vor. Da sich langfristig ungünstige Ernährungsgewohnheiten insbesondere in sogenannten kritischen Phasen in der Kindheit und der Pubertät verfestigen, ist es aus präventivmedizinischer Sicht von besonderem Interesse, die mutmaßlich stärksten Ernährungseinflüsse auf den Blutdruck gerade in diesem Lebensabschnitt detailliert zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Seit 1985 wird am Forschungsinstitut für Kinderernährung (FKE) die Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study (DONALD-Studie) als Langzeit-Kohortenstudie durchgeführt. Im Rahmen des offenen Studiendesigns werden jährlich etwa 35-40 gesunde Säuglinge neu rekrutiert, während gleichzeitig eine vergleichbare Anzahl an jungen Erwachsenen die Kernstudie abschließt. An der Studie teilnehmen können gesunde Kinder aus dem Raum Dortmund, deren Eltern zur Teilnahme an einer Langzeitstudie bereit sind. Die regelmäßigen Untersuchungen umfassen Erhebungen des Ernährungsverhaltens und der Nahrungszufuhr, sowie Messgrößen des Wachstums, der Entwicklung, des Stoffwechsels und des Hormonhaushalts gesunder Kinder. Gemäß Studienplan beginnen die Untersuchungen bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten und reichen bis ins junge Erwachsenenalter hinein. Die teilnehmenden Kinder werden im ersten Lebensjahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich und nachfolgend einmal pro Jahr untersucht. Je nach Alter der Probanden und unter Einbezug der Eltern werden ein Interview zu Lebensstil und Sozialstatus, medizinische Untersuchungen, anthropometrische Messungen sowie ein 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokoll und eine 24h-Urinsammlung durchgeführt. Zusätzlich sind zu bestimmten Zeitpunkten im Studiendesign eine Befragung und Untersuchung der Eltern vorgesehen [26].

Zur Bearbeitung der aufgeführten wissenschaftlichen Arbeitsziele wurden aus dem Gesamtkollektiv der DONALD-Studie (Studienzeitraum bis Ende 2010) zwei separate Untersuchungskollektive zusammengestellt, für die in den jeweils interessierenden projektspezifischen Altersbereichen 24h-Urinsammlungen in definierter Sammelqualität, plausible 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokolle sowie valide Blutdruckmessungen vorhanden sein mussten. Im Detail wurden in die **longitudinale Analyse** (siehe **Arbeitsziel 1**) diejenigen Probanden eingeschlossen, für die mindestens 3 wiederholte Blutdruckmessungen sowie 3 24h-Urine und 3 Ernährungsprotokolle im Alter zwischen 4 und 18 Jahren vorlagen. Voraussetzung für die **prospektive Auswertung (Arbeitsziel 2)** war das Vorhandensein von plausiblen Blutdruckdaten im jungen Erwachsenenalter (18-25 Jahre). Zusätzlich mussten jeweils 3 24h-Urinsammlungen, Blutdruckmessungen und Ernährungsprotokolle im Zeitraum der Pubertät (11-16 Jahre) vorliegen.

In allen Analysen wurden nur diejenigen Ernährungsprotokolle berücksichtigt, die zuvor als plausibel eingestuft wurden. Zur Überprüfung der Plausibilität wurde das Ratio von protokollierter Energiezufuhr zu dem individuell berechneten Grundumsatz herangezogen

[27]. Protokolle, deren Ratio unterhalb alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte [28] lag, wurden nicht in die nachfolgenden Auswertungen einbezogen.

24h-Urinsammlungen wurden nur in den Auswertungen berücksichtigt, wenn keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien vorlagen:

- Erkrankungen des Kindes wie Infektionen oder Fieber
- Fehlende Kühlung des Urins
- Vorhandensein von Fremdstoffen im Urin, z.B. Blut, Stuhl oder Creme
- Sammelfehler oder Verdacht auf Sammelfehler
- Anzeichen einer Zersetzung
- Fehlen von Nachturin
- Unbekannte Ausfallzeit
- Dokumentierte Ausfallzeit > 240 min
- Sammelzeit <20 Stunden
- Kreatininausscheidung <0,1 bzw. >0,33 mmol/kg [29]

Im Hinblick auf die Blutdruckwerte fanden ebenfalls Überprüfungen der Plausibilität statt. So wurden u.a. für Blutdruckmessungen, bei denen anlässlich eines Untersuchungstermins eine Differenz von >25 mmHg zwischen der ersten und zweiten Messung festgestellt wurde (jeweils für Diastole und Systole getrennt geprüft), die Akteneinträge der Originalmesswerte überprüft und die Datenbankeingaben gegebenenfalls korrigiert. Blutdruckwerte, die auch nach Überprüfung als implausibel einzuordnen waren, wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Ebenfalls nicht in den Analysen berücksichtigt wurden Blutdruckmessungen zu denjenigen Zeitpunkten, an denen die Einnahme von potentiell blutdruckrelevanten Medikamenten dokumentiert wurde.

## 2.2 Urindaten

In Abhängigkeit davon, mit welchem Alter die DONALD-Teilnehmer selbstständig die Toilette benutzen können, wird ab dem 3. oder 4. Lebensjahr eine jährliche 24h-Urinsammlung nach einem standardisierten Prozedere durchgeführt. Die Teilnehmer bzw. ihre Eltern erhalten zu diesem Zweck eine persönliche sowie schriftliche Einweisung und die Sammlung findet üblicherweise am 3. Tag der Ernährungserhebung statt. Die 24h-Urinsammlung beginnt morgens mit der vollständigen Entleerung der Blase. Diese erste Miktion wird verworfen und markiert gleichzeitig den Beginn der 24h-Sammelperiode. Alle nachfolgenden Urinfraktionen werden vollständig in mit Extran gereinigten (Extran, MA03; Merck Darmstadt, Deutschland), 1-L Plastikbehältern, die frei von sonstigen Konservierungsmitteln sind, gesammelt. Die

Behälter werden nach jeder Miktion sofort bei  $<-12\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu Hause tiefgefroren und die genauen Miktionszeitpunkten sowie eventuelle Besonderheiten werden auf dem Urinsammelprotokoll notiert. Die 24h-Urinsammlung endet mit dem vollständigen Auffangen und Tiefrierens des Morgenurins am Folgetag, wobei dieser Zeitpunkt als Sammelende dokumentiert wird.

Im Anschluss an die Urinsammlung werden die 24h-Urinproben zusammen mit dem Ernährungsprotokoll von einer Diätassistentin des Instituts abgeholt. Die Mitarbeiterin überprüft dabei die Plausibilität des Urinprotokolls und erfragt Informationen zu eventuellen Ausfallzeiten. Nach Transport zum Institut werden die Urinproben bei  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Nach dem Auftauen, Durchmischen und der genauen Bestimmung des 24h-Urinvolumens werden Aliquote der Proben für spätere Analysen und zukünftige Fragestellungen tiefgefroren (Urinbank,  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Da aus vorangegangenen DONALD Untersuchungen bereits ein Großteil der Analysewerte für Oxalat (nach 1992) und Chlorid vorlagen, wurden im institutseigenen Labor zunächst Nachmessungen fehlender Analysedaten für diese Parameter in den 24h-Urinen durchgeführt. Sowohl Chlorid als auch Oxalat wurden hierbei anionenchromatographisch mit Hilfe einer ion Pac AS4A Säule (Dionex GmbH, Idstein) bestimmt. Speziell für dieses Projekt wurde nach Zusammenstellung des prospektiven Untersuchungskollektivs (**Arbeitsziel 2**) die 24h-Hippursäureexkretion in allen selektierten Urinen des Kollektivs gemessen. Die Bestimmung der Hippursäure erfolgte mittels einer modifizierten kolorimetrischen Methode nach Tomokuni und Ogata [30]. Da die Hippursäuremessungen jedoch deutlich arbeits- und zeitintensiver waren als zunächst kalkuliert, konnten die ebenfalls anvisierten Messungen der 24h-Gesamtstickstoffausscheidung (als Biomarker der Proteinzufuhr) abweichend vom ursprünglichen Projektplan nur für die annähernd 50 für das prospektive Kollektiv fehlenden Werte durchgeführt werden. Quantifiziert wurde die Gesamtstickstoffausscheidung mittels Kjeldahl-Wasserdampfdestillation (Buechi 430 Digestor und Buechi Destillations-Einheit B-324). Für das longitudinale Kollektiv (**Arbeitsziel 1**) wurden die Werte der 24h-Harnstoffexkretion, als alternativem Biomarker mit ebenfalls enger Korrelation zu der Proteinzufuhr, herangezogen. Für die Datenanalysen dieses Projekts konnte zusätzlich auf bereits vorhandene Messungen der 24h-Natrium- und Kaliumexkretion zurückgegriffen werden, die in den 24h-Urinen mit Hilfe der Flammen-Atomabsorptionsspektrophotometrie bestimmt wurden, wobei ein Perkin Elmer 1001-Spektrometer (Perkin Elmer, Überlingen) zum Einsatz kam. Außerdem lagen standardmäßig analysierte Werte für das 24h-Urinvolumen und die 24h-Kreatininausscheidung (bestimmt mittels Jaffé Methode mit einem Kreatinin-Analyser (Beckman-2; Beckman Instruments Inc, Fullerton, CA)) für alle in die Auswertungen eingeschlossenen Urine vor.

In die statistischen Auswertungen wurden die gemessenen Analyte je nach Fragestellung entweder als absolute Tagesausscheidungen oder als energiekorrigierte Tagesausscheidungen einbezogen. Die Natrium- und Chloridexkretion (in mmol/d oder  $\text{mmol}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) im 24h-Urin dienten dabei als Biomarker der Salzzufuhr.

### 2.3 Ernährungsdaten

Als fester Bestandteil der DONALD-Studie wird der Nahrungsmittelverzehr anhand von 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokollen direkt und prospektiv erfasst [26]. Nach einer persönlichen Einweisung in die Protokollführung werden von den Probanden (bzw. ihren Eltern) mittels digitaler Waagen (früher Soehnle Digita 8000, Soehnle-Waagen GmbH & Co KG, Murrhardt; jetzt WEDO Digi 2000, Werner Dorsch GmbH, Münster/Dieburg) an drei aufeinander folgenden Tagen alle verzehrten Lebensmittel und Getränke auf 1g genau abgewogen und dokumentiert. Zusätzlich sollen die Probanden, falls möglich, verwendete Rezepte, Etiketten etc. aufbewahren und dem Institut zur Verfügung stellen. Ist das Wiegen der Lebensmittel in Ausnahmefällen nicht möglich (z.B. bei Außer-Haus-Verzehr) können die Verzehrangaben auch semiquantitativ (z.B. Anzahl der Esslöffel) erfolgen.

Mittels der vom FKE entwickelten Nährstoffdatenbank LEBTAB [31] kann nach Codierung und Eingabe der Protokolldaten die individuelle Aufnahme an Energie und Nährstoffen berechnet werden. Für Grundnahrungsmittel erfolgt diese Berechnung überwiegend auf der Basis von Nährwertangaben des Bundeslebensmittelschlüssels. Bei neuen Produkten wie stark verarbeiteten Lebensmitteln oder bei veränderten Rezepturen wird die Datenbank aktualisiert, indem Rezepte anhand der Zutatenliste simuliert und anhand der Nährwertangaben der Hersteller kontrolliert werden.

Zur Auswertung der Ernährungsprotokolle in den Kollektiven des vorliegenden Projekts wurden die relevanten Daten als arithmetische Mittelwerte der drei Protokolltage berücksichtigt. Für die Analysen wurden einerseits die Energiezufuhr (in MJ/d) sowie die Zufuhr der drei Hauptnährstoffe (in g/Tag sowie % der täglichen Energiezufuhr), insbesondere von Protein, berechnet. Zum anderen wurde der Verzehr der Lebensmittelgruppen Obst, Gemüse und Saft erfasst und für die finalen statistischen Analysen aufsummiert. In die Lebensmittelgruppe des Obst-, Gemüse- und Saftverzehr wurden dabei sowohl direkt verzehrte Produkte (z.B. ein ganzer Apfel, ein Glas Orangensaft) als auch Bestandteile von Rezepten einbezogen, bei denen der Obst- oder Gemüseanteil >50% ausmachte (z.B. Gemüseintopf). Kartoffeln und Hülsenfrüchte flossen hingegen nicht in die Kalkulation der Gemüsezufuhr ein.

Der Verzehr dieser Lebensmittelgruppe wurde sowohl als absolute Zufuhr (g/d) als auch korrigiert für die individuelle Energieaufnahme ( $\text{g}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) dargestellt.

## 2.4 Anthropometrische Messungen

Je nach Alter der DONALD-Probanden werden bei jedem Besuch des Instituts verschiedene anthropometrische Messungen von erfahrenem Personal durchgeführt. Die Kinder tragen dabei lediglich Unterwäsche und keine Schuhe. Zu jedem Untersuchungstermin werden das Körpergewicht (auf 100g genau) sowie die Körpergröße (auf 0,1cm) der Teilnehmer gemessen.

Zur Charakterisierung der Kollektive sowie als mögliche blutdruckrelevante Kovariaten wurden verschiedene Parameter berechnet, die auf den Messwerten der Körpergröße und des Körpergewichts basieren. Die Körperoberfläche der Probanden (in m<sup>2</sup>) wurde anhand einer publizierten Formel [32] geschätzt. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Standard Deviation Scores (SDS) von Gewicht, Größe und Body Mass Index (BMI) nach den Referenzperzentilen aus der KiGGS Studie [33]. Des Weiteren wurde die Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) als Differenz zweier aufeinander folgender Körpergrößenmessungen, geteilt durch den Zeitabstand zwischen den Messungen, berechnet.

## 2.5 Blutdruckdaten

Bei Teilnehmern der DONALD Studie wird eine auskultatorische Blutdruckmessung gemäß Studiendesign üblicherweise alle 2 Jahre durch geschulte Kinderkrankenschwestern durchgeführt. Im Studienverlauf erfolgte eine Umstellung der Messmethode von einem random-zero Sphygmomanometer (vor 1994) auf ein Standard-Quecksilber-Sphygmomanometer. Um diese Umstellung adäquat zu berücksichtigen, wurden vor 1994 gemessene Blutdruckwerte mit intern validierten Umrechnungsfaktoren multipliziert. Die Umrechnungsfaktoren basierten dabei auf einer 9-monatigen Umstellungsphase, während der die Blutdruckwerte aller Probanden gleichzeitig mit beiden Messsystemen ermittelt und dokumentiert wurden.

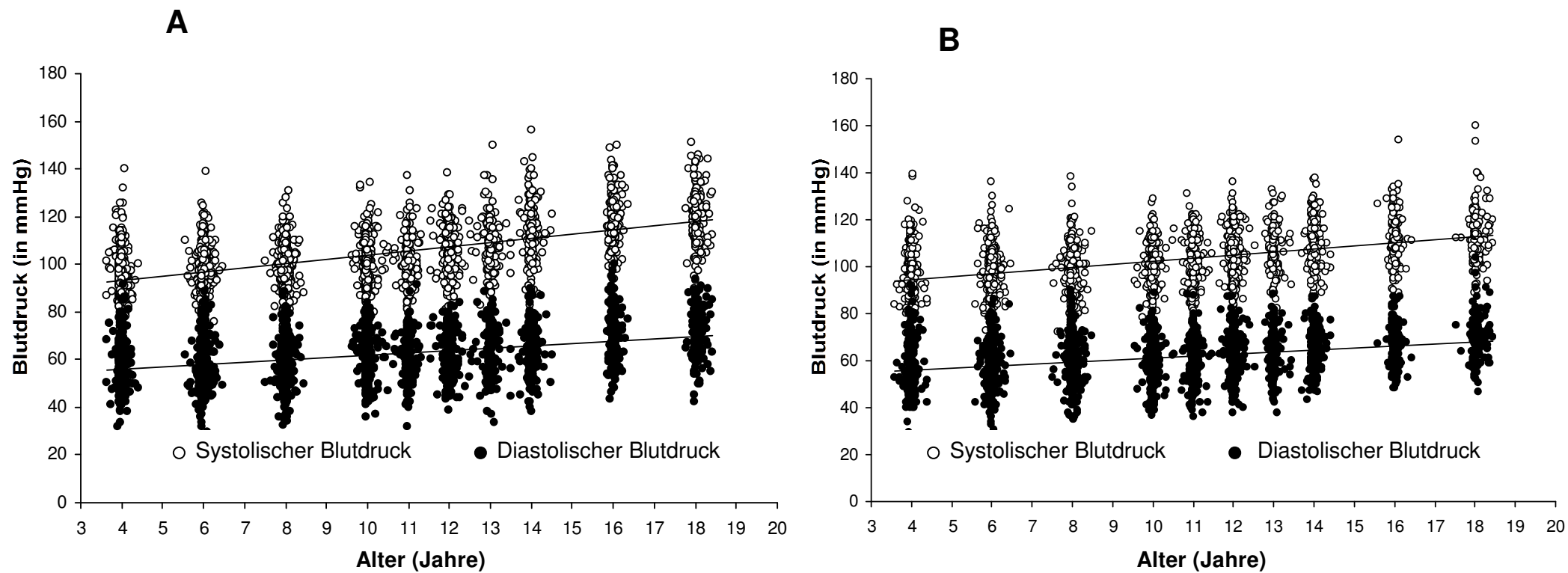
Die Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Probanden erfolgt grundsätzlich im Sitzen nach einer 3-5minütigen Ruhepause. Die zwei aufeinander folgenden Messungen werden bis auf wenige (dokumentierte) Ausnahmen am rechten Arm des Probanden durchgeführt, wobei der Arm während der Messung in einer entspannten Position auf Herzhöhe gelagert wird. Die zu verwendende Manschettengröße wird anhand des Oberarmumfangs des Probanden bestimmt [34]; der diastolische Blutdruck ist als 5. Korotkoff-Geräusch definiert. Die arithmetischen Mittel beider durchgeführten Messungen zu einem Untersuchungstermin wurden als systolische bzw. diastolische Blutdruckwerte in allen Analysen verwendet.

Zur detaillierten Charakterisierung der Blutdruckwerte wurden zusätzlich alters-, geschlechts- und größenunabhängige Blutdruck SDS Werte anhand der KiGGS-Referenzperzentilen [33]



für 3-17-jährige Kinder berechnet. Für 18-jährige DONALD-Probanden wurden entsprechende SDS Werte anhand repräsentativer deutscher Referenzwerte für junge Erwachsene (18-19 Jahre) ermittelt [35].

Nach der unter 2.1 beschriebenen Überprüfung der Blutdruckdaten konnten für den relevanten Zeitraum von 1985 bis 2010 die Blutdruckverläufe von 1096 DONALD-Teilnehmern mit insgesamt 5010 plausiblen Messungen im Altersrange von 4-18 Jahren berücksichtigt werden (siehe **Abbildung 2**).



**Abbildung 2.** Blutdruckwerte von 552 gesunden Jungen (2526 Messungen) (A) und von 544 gesunden Mädchen (2484 Messungen) (B) nach Alter (DONALD Daten: 1985-2010)

## 2.6 Statistische Analyse

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistical Analysis System (SAS; Cary, NC; USA) durchgeführt; das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha=0,05$ . Eine Ausnahme hiervon bildeten die Interaktionsanalysen, bei denen ein  $\alpha=0,1$  als statistisch relevant betrachtet wurde [36].

Charakteristika des longitudinalen Kollektivs (**Arbeitsziel 1**) wurden jeweils für Jungen und Mädchen getrennt für den Zeitpunkt der individuell ersten Messung sowie der individuell letzten Messung dargestellt, wobei Mediane (25., 75. Perzentile) als beschreibende Variablen gewählt wurden. Zur Überprüfung möglicher Geschlechtsunterschiede wurden ungepaarte t-Tests für normalverteilte Variablen und Wilcoxon-Rangsummentests für nicht normalverteilte Variablen herangezogen. Potentielle Unterschiede zwischen der jeweils ersten und letzten Messung jedes Probanden wurden mittels gepaarter t-Tests sowie Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests überprüft.

Zur Berücksichtigung von Mehrfachmessungen innerhalb eines Probanden sowie der speziellen Mehrebenen-Datenstruktur der DONALD Studie (Kinder innerhalb von Familien) erfolgte für die longitudinale Auswertung des potentiellen Einflusses von Obst- und Gemüsekonsum sowie Salzzufuhr auf den kindlichen und jugendlichen Blutdruck der Einsatz gemischt linearer Regressionsmodelle (PROC MIXED in SAS). Diese spezielle statistische Modellierung berücksichtigt nicht nur die fehlende Unabhängigkeit von wiederholten Messungen innerhalb einer Person, sondern ermöglicht gleichzeitig den Umgang mit unterschiedlich langen Messreihen bzw. fehlenden Beobachtungen. Um sowohl den Effekt der habituellen Ernährung als auch die Bedeutung der intraindividuellen Veränderung der Ernährung während des Untersuchungszeitraums für den Blutdruck im Wachstumsalter detailliert zu charakterisieren (**Arbeitsziel 1.1**), wurden die mittlere Salz-, Obst- und Gemüsezufuhr jedes Probanden sowie die intraindividuellen Abweichungen ( $\Delta$ Zufuhr) von diesen mittleren Zufuhrwerten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ermittelt und in den Regressionsmodellen berücksichtigt. Für die Outcomes systolischer und diastolischer Blutdruck erfolgte ein jeweils separater Modellaufbau. In den für Geschlecht und eine Zeitvariable (chronologisches Alter,  $\text{Alter}^2$  und  $\text{Alter}^3$ ; zur Beschreibung des kubischen Parabelzusammenhangs zwischen Alter und Blutdruck) adjustierten Basismodellen wurden gemäß **Arbeitsziel 1.4** Interaktionsanalysen hinsichtlich des Geschlechts, der Körperzusammensetzung und des Pubertätsstatus durchgeführt. Diese Analysen zeigten eine Interaktion, und damit einen Unterschied in der Relevanz der untersuchten Ernährungsgrößen für den Blutdruck bei präpubertären und pubertären Individuen. Dementsprechend erfolgten die weiteren Analysen getrennt nach Pubertätsstatus durch Einbeziehung von Interaktionstermen in die betreffenden Modelle der Gesamtkohorte. Um eine adäquate Berücksichtigung von frühkindlichen und weiteren, potentiell

blutdruckrelevanten Kenngrößen zu gewährleisten (**Arbeitsziel 1.2**), wurden als mögliche Störgrößen die Kovariablen BMI-SDS, Größen-SDS, Wachstumsgeschwindigkeit, körperliche Aktivität, die Zufuhr an Energie, Calcium, Magnesium und Protein (**Arbeitsziel 1.3**), der mütterliche Blutdruck, Bildungsgrad und BMI sowie die Faktoren Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche und Stilldauer in den Basismodellen getestet. Analog zu den Modellen mit der protokollierten Obst- und Gemüsezufuhr als Prädiktorvariable wurden zur weitergehenden Absicherung die 24h-Kaliumexkretion sowie die 24h-Oxalatekretion als renale Indikatoren der Obst- und Gemüsezufuhr hinsichtlich ihrer Blutdruckrelevanz getestet.

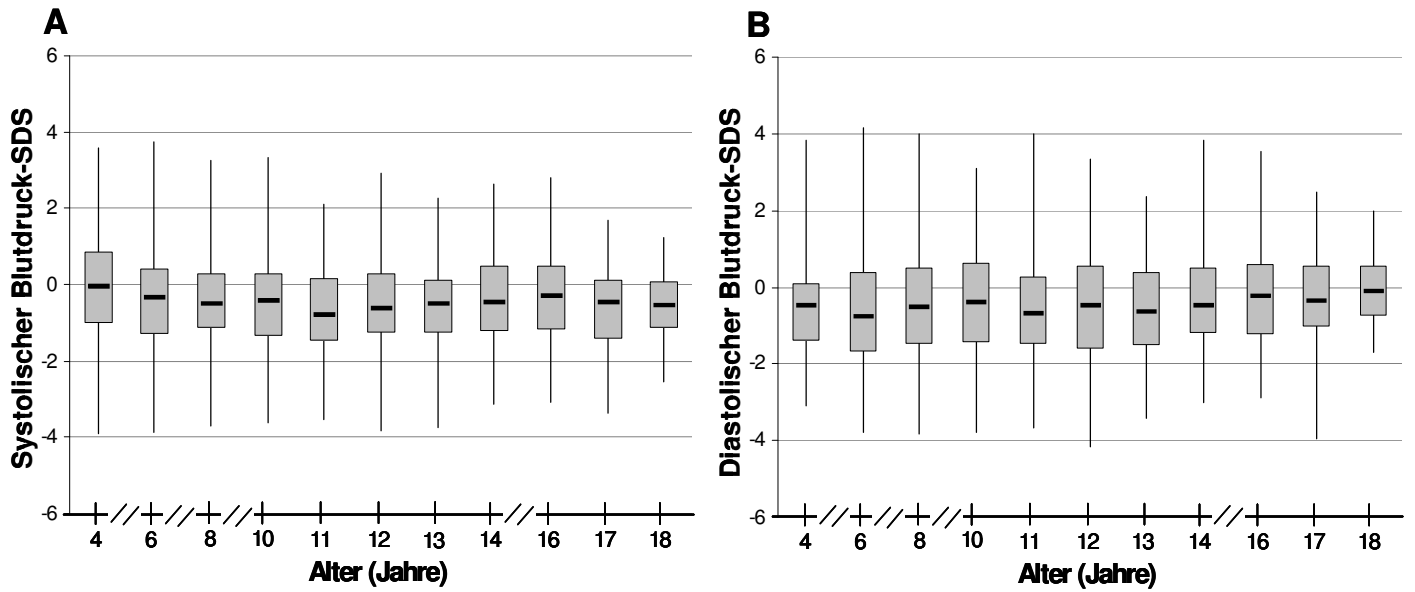
Die Charakteristika des prospektiven Kollektivs (**Arbeitsziel 2**) wurden getrennt nach Geschlecht dargestellt, wobei Variablen in der Adoleszenz den arithmetischen Mittelwert aus drei individuellen Messungen zwischen 11 und 16 Jahren für jeden Probanden widerspiegeln. Als beschreibende Variablen wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen für normalverteilte Charakteristika und Mediane (25., 75. Perzentile) für nicht-normalverteilte Charakteristika herangezogen. Auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurde mithilfe von ungepaarten t-tests und Wilcoxon-Rangsummentests für kontinuierliche Variablen sowie Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen getestet. Zur detaillierten Analyse der prospektiven Relevanz von Salz-, Obst- und Gemüsekonsum in der Adoleszenz für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter (**Arbeitsziel 2.1**) wurden multivariable lineare Regressionsmodelle (PROC GLM in SAS) genutzt. In ein Basis-Regressionsmodell wurden neben dem jeweiligen Prädiktor (Salzzufuhr oder Obst- und Gemüseverzehr) der mittlere Blutdruck-SDS in der Adoleszenz sowie das Erwachsenenalter eingeschlossen. Tests auf Interaktionen (**Arbeitsziel 2.4**) zeigten geschlechtsspezifische Unterschiede in den Assoziationen zwischen den untersuchten pubertären Ernährungsfaktoren (Salzzufuhr, Obst- und Gemüsekonsum) und dem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter, sodass alle weiteren Analysen geschlechtsstratifiziert durchgeführt wurden. Die Basismodelle wurden in einem weiteren Schritt für die standardisierte Energiezufuhr, den mütterlichen Blutdruck sowie für die Salzzufuhr (bei dem Prädiktor Obst- und Gemüseverzehr) bzw. den Obst- und Gemüsekonsum (bei dem Prädiktor Salzzufuhr) adjustiert. Des Weiteren wurden potentielle frühkindliche (Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, Stilldauer), elterliche/sozio-ökonomische (mütterlicher BMI und Bildungsgrad, Anzahl der Raucher im Haushalt), anthropometrische (Größen-SDS) und nutritive (Zufuhr an gesättigten Fettsäuren, Calcium, Milchprodukten und Protein) Störgrößen in den Regressionsmodellen überprüft (**Arbeitsziele 2.2 und 2.3**). In einem letzten, separaten Regressionsmodell wurde zusätzlich untersucht, ob die beobachteten Assoziationen zwischen Ernährung in der Adoleszenz und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter auch nach Adjustierung für den BMI im Erwachsenenalter bestehen bleiben. Der potentielle Blutdruckeinfluss des protokollierten Obst- und Gemüseverzehrs wurde zusätzlich durch im 24h-Urin analysierte Biomarker (Kalium, Oxalat, Hippursäure) abgesichert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

##### 3.1.1 Longitudinale Analyse über den Gesamtzeitraum von Kindheit und Adoleszenz

Zur Charakterisierung und zum Vergleich des spezifischen Langzeiteinflusses der Salzzufuhr sowie des Obst- und Gemüseverzehrs auf die Blutdruckentwicklung von der Kindheit bis zum Ende der Adoleszenz (4-18 Jahre) lagen insgesamt 2375 parallel durchgeführte 24h-Urinsammlungen, 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokolle sowie auskultatorische Blutdruckmessungen für 435 Kinder und Jugendliche (51% männlich) vor. Die Anzahl an Messwiederholungen je Proband lag zwischen 3 und 11. Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der individuell ersten und letzten Messungen sind für Jungen und Mädchen getrennt in **Tabelle 1** dargestellt. Negative Blutdruck-SDS und BMI-SDS Werte zu beiden Messzeitpunkten und für beide Geschlechter lassen erkennen, dass sowohl der mittlere BMI als auch der mittlere Blutdruck unseres Untersuchungskollektivs marginal niedriger sind als die korrespondierenden Werte der KiGGS-Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts [33]. Wie in **Abbildung 3** zu erkennen ist, lag ein negativer medianer Blutdruck-SDS sowohl für systolische als auch für diastolische Blutdruckwerte in allen Altersgruppen des longitudinalen Kollektivs vor. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung lag im Durchschnitt bei 6 Jahren, während die letzte Messung im Mittel in einem Alter von 16 Jahren durchgeführt wurde. Während dieses Zeitraums stiegen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck im Durchschnitt um 13 mmHg an. Während sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck zu Studienbeginn keine Geschlechtsunterschiede aufwiesen, lag zum Zeitpunkt der letzten Messung der systolische Blutdruck bei Jungen signifikant um 4 mmHg höher als bei Mädchen. Die anhand der 24h-Natriumexkretion geschätzte absolute Salzzufuhr zeigte zu beiden Messzeitpunkten signifikante Geschlechtsunterschiede, wobei die höhere Zufuhr jeweils bei männlichen Probanden zu beobachten war. Nach Adjustierung auf die Gesamtenergiezufuhr waren keine Geschlechtsunterschiede mehr feststellbar. Bei beiden Geschlechtern stieg die energieadjustierte Salzzufuhr (in  $\text{g}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) signifikant im Studienverlauf an, sodass in einem Alter von durchschnittlich 16 Jahren bereits 65% der Studienpopulation den maximalen Referenzwert zur Salzaufnahme von 6 g/d (entsprechend 100 mmol/d Natrium) für Erwachsene überschritten [37]. Der energieadjustierte Obst- und Gemüseverzehr sank bei Jungen während des etwa 10-jährigen Studienzeitraums von 50 auf 43  $\text{g}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , sodass zum letzten Messzeitpunkt der entsprechende Verzehr signifikant niedriger lag als bei gleichaltrigen Mädchen.



**Abbildung 3.** Blutdruck-SDS-Werte des longitudinalen Studienkollektivs (435 Personen mit 2375 Messwerten) nach Altersgruppen für **A:** den systolischen Blutdruck und **B:** den diastolischen Blutdruck. Dargestellt sind Mediane mit Interquartilbereichen sowie Minimal- und Maximalwerte. Blutdruck-SDS berechnet nach [33]

**Tabelle 1.** Blutdruckdaten, anthropometrische Charakteristika sowie Urin- und Ernährungsvariablen des longitudinalen Studienkollektivs (n=435, 222 Jungen) zum Zeitpunkt der individuell ersten und letzten Messung

	Jungen		Mädchen		$P_{\text{für Geschlecht}}$	
	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung	$P_{\text{erste}}$	$P_{\text{letzte}}$
Alter [Jahre]	6.0 (4.0, 8.0) <sup>1</sup>	16.0 (12.0, 17.9)	6.0 (4.0, 7.0)	15.9 (12.0, 18.0)	0.4	0.5
Systolischer Blutdruck [mmHg]	97.1 (90.8, 104)	113 (105, 121)	97.0 (90.0, 102)	109 (102, 118)	0.3	0.002
SDS Systole <sup>2</sup>	-0.29 (-1.15, 0.52)	-0.34 (-1.07, 0.43)	-0.33 (-1.26, 0.39)	-0.49 (-0.99, -0.44)	0.3	0.8
Diastolischer Blutdruck [mm Hg]	57.0 (50.0, 65.0)	69.0 (61.0, 74)	55.0 (49.6, 64.1)	68.0 (62.0, 72.9)	0.4	0.4
SDS Diastole <sup>2</sup>	-0.55 (-1.57, 0.74)	-0.08 (-0.97, 0.77)	-0.41 (-0.99, 0.53)	-0.08 (-0.97, 0.73)	0.4	0.6
<b>Anthropometrische Daten</b>						
Gewicht [kg]	21.4 (18.0, 26.4)	60.8 (44.7, 74.2)	20.1 (16.7, 25.4)	55.6 (44.5, 64.2)	0.01	0.001
Größe [cm]	117 (107, 128)	173 (156, 183)	114 (105, 125)	165 (158, 170)	0.04	<0.0001
SDS Größe <sup>2</sup>	0.31 (-0.46, 0.96)	0.49 (-0.34, 1.13)	0.17 (-0.46, 0.92)	0.45 (-0.30, 1.14)	0.3	0.8
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	15.7 (15.0, 16.8)	20.4 (18.2, 22.5)	15.3 (14.7, 16.4)	20.1 (18.0, 22.1)	0.01	0.8
SDS BMI <sup>2</sup>	-0.03 (-0.61, 0.54)	-0.03 (-0.74, 0.53)	-0.20 (-0.80, 0.45)	-0.15 (-0.78, 0.45)	0.1	0.5
<b>Urindaten</b>						
Kreatinin [mmol·kg KG <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	0.16 (0.14, 0.18)	0.20 (0.17, 0.22)	0.15 (0.13, 0.17)	0.16 (0.15, 0.18)	<0.0001	<0.0001
Natrium [mmol/d]	67.4 (50.6, 89.9)	131 (96.9, 176)	58.7 (45.9, 74.5)	108 (81.7, 133)	0.0008	<0.0001
Natrium [mmol·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	11.2 (8.82, 13.9)	13.3 (10.1, 17.2)	10.9 (8.4, 13.8)	13.8 (10.7, 17.4)	0.6	0.4
Kalium [mmol/d]	39.1 (29.7, 47.8)	59.4 (44.7, 74.2)	32.4 (26.2, 38.9)	51.0 (37.7, 62.2)	<0.0001	<0.0001
Kalium [mmol·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	6.1 (5.1, 7.3)	6.1 (4.7, 7.4)	6.1 (4.7, 7.3)	6.7 (5.2, 8.3)	0.3	0.01
<b>Ernährungsdaten</b>						
Energie [MJ/d]	6.1 (5.3, 7.2)	9.6 (8.4, 11.4)	5.3 (4.8, 6.3)	7.8 (6.7, 8.6)	<0.0001	<0.0001
Salz [g/d] <sup>3</sup>	3.9 (3.0, 5.3)	7.7 (5.7, 10.3)	3.4 (2.7, 4.5)	6.3 (4.8, 7.8)	0.0008	<0.0001
Salz [g·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	0.65 (0.52, 0.81)	0.78 (0.59, 1.00)	0.64 (0.49, 0.81)	0.81 (0.62, 1.02)	0.6	0.6
Obst und Gemüse [g/d]	311 (231, 440)	388 (230, 641)	276 (191, 389)	405 (271, 613)	0.03	0.4
Obst und Gemüse [g·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	50.3 (33.2, 71.9)	42.8 (21.8, 64.7)	52.1 (35.4, 74.1)	54.1 (36.0, 75.0)	0.6	<0.0001
Protein [% Energie]	12.6 (11.3, 13.8)	12.9 (11.6, 14.3)	12.6 (11.3, 14.0)	13.1 (11.7, 14.6)	0.9	0.7
Kohlenhydrate [% Energie]	50.3 (46.4, 53.8)	51.8 (47.5, 60.0)	49.5 (47.8, 53.2)	51.9 (47.7, 56.6)	0.1	0.6
Fett [% Energie]	37.1 (33.4, 40.6)	34.2 (30.3, 38.5)	37.8 (34.2, 41.1)	34.3 (30.2, 38.5)	0.1	0.9

<sup>1</sup>Mediane (25., 75. Perzentile). <sup>2</sup>Standardisiert anhand deutscher Referenzwerte der KiGGS-Population [33]. <sup>3</sup>Geschätzt anhand der 24h-Natriumexkretion: 1 mmol Natrium entspricht 0.06 g Salz

### **Longitudinale Assoziationen zwischen Salzzufuhr, Obst- und Gemüseverzehr und der Blutdruckentwicklung in Kindheit und Adoleszenz**

Die Ergebnisse der Analysen für den Zusammenhang zwischen Salzzufuhr (beurteilt anhand der energieadjustierten 24h-Natriumexkretion) und systolischem sowie diastolischem Blutdruck mittels gemischt linearer Regressionsmodelle (PROC MIXED) sind in **Tabelle 2** dargestellt. Wie der Vergleich der Basismodelle mit den adjustierten Modellen in Tabelle 2 zeigt, führte eine adäquate Berücksichtigung genetischer (mütterlicher Blutdruck) und frühkindlicher (z.B. Stilldauer, Geburtsgewicht) Faktoren sowie anthropometrischer Variablen zu einer verbesserten Modellanpassung, sodass die Assoziationen zwischen Salzzufuhr und dem kindlichen bzw. jugendlichen Blutdruck deutlicher identifiziert werden konnten. Die Analysen zeigen, dass im Zeitraum der Pubertät ein intraindividueller Anstieg der Salzzufuhr im Trend ( $P < 0.1$ ) mit einem intraindividuellen Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks assoziiert war. Die quantitative Bedeutung einer Variation in der Salzzufuhr (bzw. Natriumausscheidung) während der Pubertät konnte anhand der Effektschätzer ( $\beta$ -Werte) beurteilt werden. Anhand dieser Schätzer war eine um  $1 \text{ mmol} \cdot \text{MJ}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  erhöhte Natriumexkretion (entsprechend  $0.06 \text{ g}$  Salz) innerhalb eines Individuums mit einem intraindividuellen Blutdruckanstieg von  $0.1 \text{ mmHg}$  assoziiert. Geht man von einer durchschnittlichen täglichen Energiezufuhr von  $7 \text{ MJ}$  aus, entspricht dies einem Blutdruckanstieg von  $0.2 \text{ mmHg}$  pro  $\text{g/d}$  erhöhter Salzzufuhr. Bei jüngeren Kindern konnte ein entsprechender Zusammenhang für die Salzzufuhr nicht nachgewiesen werden.



**Tabelle 2.** Ergebnisse der gemischt linearen Regressionsmodelle für die Assoziation zwischen 24h-Natriumexkretion und Blutdruck bei 435 4-18jährigen DONALD Teilnehmern

	Präpubertät				Pubertät			
	Interindividueller Effekt		Intraindividueller Effekt		Interindividueller Effekt		Intraindividueller Effekt	
	$\beta$ (95% CI) <sup>1</sup>	<i>P</i>	$\beta$ (95% CI) <sup>2</sup>	<i>P</i>	$\beta$ (95% CI) <sup>1</sup>	<i>P</i>	$\beta$ (95% CI) <sup>2</sup>	<i>P</i>
<b>24h-Natriumexkretion [<math>\text{mmol} \cdot \text{MJ}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}</math>] und systolischer Blutdruck [<math>\text{mmHg}</math>]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.07 (-0.4,0.04)	0.5	-0.02 (-0.1,0.1)	0.8	0.2 (-0.1,0.5)	0.3	0.08 (-0.03,0.2)	0.2
Adjustiertes Modell <sup>4</sup>	-0.2 (-0.4,0.04)	0.1	-0.03 (-0.2,0.09)	0.6	0.1 (-0.1, 0.4)	0.3	0.1 (-0.004,0.2)	0.06
<b>24h-Natriumexkretion [<math>\text{mmol} \cdot \text{MJ}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}</math>] und diastolischer Blutdruck [<math>\text{mmHg}</math>]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.1 (-0.3,0.1)	0.4	-0.09 (-0.2,0.04)	0.2	-0.2 (-0.4,0.08)	0.2	0.1 (-0.02,0.2)	0.09
Adjustiertes Modell <sup>5</sup>	-0.1 (-0.4,0.07)	0.2	-0.1 (-0.2,0.03)	0.1	-0.2 (-0.4,0.04)	0.1	0.1 (-0.02,0.2)	0.09

<sup>1</sup>die  $\beta$ -Schätzer des **interindividuellen** Effekts beschreiben die Blutdruckdifferenz (in mmHg) pro  $\text{mmol} \cdot \text{MJ}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  Unterschied in der Natriumexkretion zwischen den Probanden über den jeweiligen Zeitraum (Präpubertät, Pubertät).

<sup>2</sup>die  $\beta$ -Schätzer des **intraindividuellen** Effekts beschreiben die Blutdruckveränderung (in mmHg) innerhalb einer Person bei individueller Veränderung der Natriumexkretion um  $1 \text{ mmol} \cdot \text{MJ}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ .

<sup>3</sup>Modell adjustiert für Alter, Alter<sup>2</sup>, Alter<sup>3</sup>, Geschlecht, Pubertätsgruppe sowie die Interaktionsterme zur getrennten Betrachtung der Natrium-Blutdruck-Assoziationen innerhalb der beiden Alterszeiträume:  $\Delta$ Natriumexkretion $\times$ Pubertätsgruppe, individuell mittlere Natriumexkretion $\times$ Pubertätsgruppe.

<sup>4</sup>Modell zusätzlich adjustiert für Energiezufuhr, Energiezufuhr $\times$ Pubertätsgruppe, BMI-SDS, Größen-SDS, Geburtsgewicht, Stilldauer, mütterlichen Blutdruck, Obst und Gemüse, Obst und Gemüse $\times$ Pubertätsgruppe.

<sup>5</sup>Modell zusätzlich adjustiert für Energiezufuhr, Energiezufuhr $\times$ Pubertätsgruppe, BMI-SDS, Größen-SDS, Wachstumsgeschwindigkeit, Stilldauer, mütterlichen Blutdruck, Obst und Gemüse, Obst und Gemüse $\times$ Pubertätsgruppe, Calciumzufuhr

In **Tabelle 3** sind die Ergebnisse der Regressionsmodelle zum Einfluss der protokollierten Obst- und Gemüsemenge (in  $\text{g}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) sowie der obst- und gemüseassoziierten Biomarker Kalium und Oxalat auf den kindlichen und jugendlichen Blutdruck aufgeführt. Der Vergleich der Ergebnisse der finalen, voll-adjustierten Regressionsmodelle mit denjenigen der Basismodelle zeigte auch für diese Ernährungsgrößen, dass eine Adjustierung für frühkindliche, elterliche und weitere Charakteristika zu einer Verstärkung der Blutdruck-Assoziationen durch verbesserte Modellanpassung führte. In den nach Pubertätsstatus aufgetrennten Analysen zeigte sich in den adjustierten Modellen lediglich für den Zeitraum der Präpubertät ein protektiver Einfluss ( $P=0.03$ ) eines habituell erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs auf den systolischen und diastolischen Blutdruck (interindividueller Effekt). Ein intraindividueller Anstieg des Obst- und Gemüseverzehrs zeigte hingegen auch in dieser jüngeren Altersgruppe keinen Zusammenhang zur intraindividuellen Blutdruckveränderung. Die im 24h-Urin gemessenen obst- und gemüseassoziierten Biomarker Kalium und Oxalat waren im Zeitraum der Präpubertät ebenfalls signifikant mit dem systolischen Blutdruck auf interindividueller Ebene assoziiert. Ein inverser Trend ( $P=0.06$ ) bestand auch für den Zusammenhang zwischen habitueller Kaliumexkretion und dem diastolischen Blutdruck, wodurch insgesamt deutlich wird, dass der protektive Blutdruckeinfluss eines habituell erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs auch anhand von Biomarkeranalysen bestätigt werden konnte. Unter der Annahme einer täglichen durchschnittlichen Energiezufuhr von 7 MJ ergaben die Effektschätzer ( $\beta$ -Werte, Tabelle 3), dass für präpubertäre Kinder ein um 100g erhöhter habitueller Obst- und Gemüseverzehr mit einem 0.4 mmHg niedrigeren systolischen sowie diastolischen Blutdruck assoziiert ist. Für den Zeitraum der Pubertät konnte weder auf interindividueller noch auf intraindividueller Ebene ein Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüsezufuhr, der 24h-Kaliumexkretion oder der 24h-Oxalatekretion und dem Blutdruck festgestellt werden.

Ein gesonderter Einfluss der Proteinzufuhr, ermittelt anhand von Protokolldaten sowie dem Biomarker 24h-Harnstoffexkretion, konnte weder für den präpubertären noch für den pubertären Blutdruck festgestellt werden.

**Tabelle 3.** Ergebnisse der gemischt linearen Regressionsmodelle für die Assoziation zwischen protokollierter Obst- und Gemüsezufuhr (oder im 24h-Urin gemessene Biomarker) und Blutdruck bei 435 4-18jährigen DONALD Teilnehmern

	Präpubertät				Pubertät			
	Interindividueller Effekt		Intraindividueller Effekt		Interindividueller Effekt		Intraindividueller Effekt	
	$\beta$ (95% CI) <sup>1</sup>	P	$\beta$ (95% CI) <sup>2</sup>	P	$\beta$ (95% CI) <sup>1</sup>	P	$\beta$ (95% CI) <sup>2</sup>	P
<b>Obst und Gemüse [g·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und systolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.02 (-0.05,0.01)	0.2	-0.0001 (-0.02,0.02)	1.0	-0.006 (-0.04,0.03)	0.7	0.009 (-0.01,0.03)	0.4
Adjustiertes Modell <sup>4</sup>	-0.03 (-0.05,-0.002)	0.03	-0.0002 (-0.02,0.02)	1.0	-0.001 (-0.03,0.03)	1.0	0.01 (-0.01,0.03)	0.3
<b>Obst und Gemüse [g·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.02 (-0.05,0.004)	0.1	0.0002 (-0.02,0.02)	1.0	0.005 (-0.02,0.03)	0.7	-0.001 (-0.02,0.02)	0.9
Adjustiertes Modell <sup>5</sup>	-0.03 (-0.05,-0.002)	0.03	-0.0006 (-0.02,0.02)	1.0	0.001 (-0.03,0.03)	0.9	-0.001 (-0.02,0.02)	0.9
<b>24h-Kaliumexkretion [mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und systolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.1 (-0.7,0.4)	0.6	0.03 (-0.2,0.3)	0.8	0.2 (-0.4,0.9)	0.5	-0.003 (-0.3,0.3)	1.0
Adjustiertes Modell <sup>4</sup>	-0.6 (-1.1,-0.1)	0.01	0.01 (-0.3,0.3)	0.9	-0.004 (-0.6,0.6)	1.0	0.03 (-0.2,0.3)	0.8
<b>24h-Kaliumexkretion [mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-0.2 (-0.7,0.3)	0.5	-0.2 (-0.4,0.1)	0.3	-0.03 (-0.6,0.5)	0.9	0.05 (-0.2,0.3)	0.7
Adjustiertes Modell <sup>5</sup>	-0.5 (-1.0,0.01)	0.06	-0.2 (-0.5,0.1)	0.2	-0.3 (-0.9,0.2)	0.2	0.02 (-0.3,0.3)	0.9
<b>24h-Oxalatekretion<sup>6</sup> [mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und systolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-15.9 (-38.3, 6.6)	0.2	1.2 (-9.9, 12.4)	0.8	-12.1 (-37.2, 13.1)	0.3	-1.2 (-12.3, 9.9)	0.8
Adjustiertes Modell <sup>5</sup>	-21.8 (-42.5, -1.1)	0.04	0.8 (-10.2, 11.8)	0.9	-14.4 (-36.9, 8.1)	0.2	-0.6 (-11.5, 10.2)	0.9
<b>24h-Oxalatekretion [mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>] und diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>								
Basismodell <sup>3</sup>	-10.6 (-31.3, 10.1)	0.3	-3.4 (-15.2, 8.3)	0.6	-7.0 (-27.8, 13.7)	0.5	-9.6 (-21.2, 2.0)	0.1
Adjustiertes Modell <sup>5</sup>	-12.8(-32.9, 7.3)	0.2	-1.7 (-13.5, 10.1)	0.8	-10.8 (-30.4, 8.9)	0.3	-8.5 (-20.1, 3.1)	0.2

<sup>1</sup>die  $\beta$ -Schätzer des **interindividuellen** Effekts beschreiben die Blutdruckdifferenz (in mmHg) pro g·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> Unterschied in der Obst- und Gemüsezufuhr (bzw. pro mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> Unterschied in der Kalium-/Oxalatekretion) zwischen den Probanden über den jeweiligen Zeitraum (Präpubertät, Pubertät).

<sup>2</sup>die  $\beta$ -Schätzer des **intraindividuellen** Effekts beschreiben die Blutdruckveränderung (in mmHg) innerhalb einer Person bei individueller Veränderung der Obst- und Gemüsezufuhr um 1 g·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> (bzw. Kalium-/Oxalatekretion um 1 mmol·MJ<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>).

<sup>3</sup>Modell adjustiert für Alter, Alter<sup>2</sup>, Alter<sup>3</sup>, Geschlecht, Pubertätsgruppe, sowie die Interaktionsterme zur getrennten Betrachtung der Obst und Gemüse-Blutdruck-Assoziationen innerhalb der beiden Alterszeiträume:  $\Delta$ Obst- und Gemüsezufuhr (oder Biomarker)×Pubertätsgruppe, individuell mittlere Obst- und Gemüsezufuhr (oder Biomarker)×Pubertätsgruppe.

<sup>4</sup>Modell zusätzlich adjustiert für Energiezufuhr, Energiezufuhr×Pubertätsgruppe, BMI-SDS, Größen-SDS, Geburtsgewicht, Stilldauer, mütterlicher BP, 24h-Natriumexkretion, 24h-Natriumexkretion×Pubertätsgruppe.

<sup>5</sup>Modell zusätzlich adjustiert für Energiezufuhr, Energiezufuhr×Pubertätsgruppe, BMI-SDS, Größen-SDS, Wachstumsgeschwindigkeit, Stilldauer, mütterlichen Blutdruck, 24h-Natriumexkretion, 24h-Natriumexkretion×Pubertätsgruppe. <sup>6</sup>Fehlende Werte für Oxalatekretion in 187 präpuberalen und 96 puberalen 24h-Urinen.

### 3.1.2 Prospektive Langzeitkonsequenzen der Ernährung in der Adoleszenz für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter

Im Folgenden sind die Ernährungsvariablen, Urindaten sowie anthropometrischen Charakteristika des prospektiven Untersuchungskollektivs für den Zeitraum der Adoleszenz als arithmetische Mittelwerte aus 3 Wiederholungsmessungen je Proband geschlechtsgetrennt dargestellt (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4.** Allgemeine Charakteristika des prospektiven Studienkollektivs (n=206, 108 männlich) für den Zeitraum der Adoleszenz (11-16 Jahre)<sup>1</sup>

	Mädchen (n=98)	Jungen (n=108)	<i>P</i> für Geschlecht
Alter [Jahre]	12.3 (12.0, 13.0) <sup>2</sup>	12.4 (12.1, 13.0)	0.4
<b>Ernährungsdaten</b>			
Energie [MJ/d]	7.9 (±0.9) <sup>3</sup>	9.1 (±1.5)	<0.0001
Obst und Gemüse [g/d]	388 (274, 524)	407 (268, 563)	0.8
Obst und Gemüse [g·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	51 (37, 67)	45 (29, 62)	0.1
Salz <sup>4</sup> [g/d]	6.1 (±1.9)	6.7 (±1.5)	0.006
Salz [g·MJ <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	0.77 (±0.22)	0.75 (±0.16)	0.3
Protein [%Energie]	12.8 (±1.9)	13.2 (±1.4)	0.05
Kohlenhydrate [%Energie]	51.5 (±4.9)	51.3 (±4.3)	0.8
Fett [%Energie]	35.8 (±4.3)	35.5 (±4.1)	0.6
Gesättigte Fette [%Energie]	15.7 (±2.4)	15.5 (±2.1)	0.5
<b>Urindaten</b>			
Kreatinin [mmol·kg KG <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]	0.17 (± 0.02)	0.18 (± 0.02)	<0.0001
Gesamtstickstoff [mmol/d]	570 (± 132)	684 (± 129)	<0.0001
Natriumchlorid <sup>5</sup> [mmol/d]	105 (± 32)	116 (± 27)	0.006
Kalium [mmol/d]	51 (± 13)	56 (± 14)	0.008
Oxalat <sup>6</sup> [mmol/d]	0.61 (0.47, 0.86)	0.63 (0.47, 0.78)	0.9
Hippursäure [mmol/d]	2.7 (2.4, 3.3)	2.9 (2.4, 3.5)	0.3
<b>Anthropometrische Daten</b>			
Gewicht [kg]	47.4 (± 9.3)	49.4 (± 10.0)	0.1
Größe [cm]	158 (± 7)	161 (± 9)	0.05
SDS Größe <sup>7</sup>	0.29 (± 1.05)	0.46 (± 0.93)	0.2
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.7 (± 2.7)	18.9 (± 2.3)	0.6
SDS BMI <sup>7</sup>	-0.32 (± 0.89)	-0.17 (± 0.74)	0.2

<sup>1</sup>Daten repräsentieren das arithmetische Mittel aus 3 Wiederholungsmessungen je Proband.

<sup>2</sup>Mediane (25., 75. Perzentile)

<sup>3</sup>arithmetische Mittelwerte (± Standardabweichungen)

<sup>4</sup>Geschätzt anhand der 24h-Natriumchloridexkretion: 1 mmol Natriumchlorid entspricht 0.06 g Salz.

<sup>5</sup>Natriumchloridexkretion berechnet als [Natrium (mmol/d)+ Chlorid (mmol/d)]/2

<sup>6</sup>Daten verfügbar für 87 Mädchen und 97 Jungen

<sup>7</sup>Standardisiert anhand deutscher Referenzwerte der KiGGS-Population [33].

Für die 206 Probanden (52% männlich) wurden im Alterszeitraum von 11 bis 16 Jahren die Daten von 645 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokollen und zugehörigen 24h-Urinsammlungen sowie die gleiche Anzahl an Blutdruckmessungen genutzt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Pubertätsmessungen lag sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen bei ca. 12 Jahren. Hinsichtlich der absoluten Zufuhrwerte konsumierten die Jungen des prospektiven Studienkollektivs mehr Salz, wohingegen der absolute Obst- und Gemüseverzehr (in g/d) bei Jungen und Mädchen vergleichbar war. Nach Korrektur für die Energiezufuhr unterschied sich auch die Salzzufuhr (in  $\text{g}\cdot\text{MJ}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) nicht mehr signifikant zwischen den Geschlechtern. Die auf Basis der 24h-Natriumchloridexkretion geschätzte Salzzufuhr lag bei beiden Geschlechtern im Mittel oberhalb des von der DGE angegebenen Grenzwertes von 6 g Salz pro Tag für Erwachsene [37].

Beurteilt anhand der Tagesausscheidung waren für alle Urinanalyte mit Ausnahme der Oxalat- und Hippursäureexkretion höhere Werte bei den männlichen Probanden festzustellen. Negative BMI-SDS Werte sowohl bei Mädchen als auch Jungen des prospektiven DONALD-Kollektivs zeigen wie schon unter 3.1.1 für das longitudinale Kollektiv beschrieben, dass der mittlere BMI in unserer Kohorte etwas unterhalb des mittleren BMI der KiGGS-Referenzpopulation [33] lag.

**Tabelle 5.** Blutdruckdaten des prospektiven Studienkollektivs im Zeitraum der Adoleszenz (11-16 Jahre)<sup>1</sup> sowie Blutdruckwerte und anthropometrische Charakteristika im jungen Erwachsenenalter (18-25 Jahre)

	Frauen (n=98)	Männer (n=108)	<i>P</i> für Geschlecht
<b>Blutdruck in der Adoleszenz</b>			
Systole [mmHg]	103 ( $\pm$ 8)	104 ( $\pm$ 7)	0.3
SDS Systole <sup>2</sup>	-0.78 ( $\pm$ 0.90)	-0.62 ( $\pm$ 0.85)	0.2
Diastole [mmHg]	61 ( $\pm$ 6)	62 ( $\pm$ 6)	0.3
SDS Diastole <sup>2</sup>	-0.71 ( $\pm$ 0.94)	-0.52 ( $\pm$ 0.92)	0.1
<b>Erwachsenendaten</b>			
Alter [Jahre]	19.0 (18.1, 19.4)	19.6 (18.0, 22.6)	0.3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21.7 (20.1, 23.3)	23.2 (20.9, 25.7)	0.0007
Systolischer Blutdruck [mmHg]	111 ( $\pm$ 9)	122 ( $\pm$ 11)	<0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	69 ( $\pm$ 8)	74 ( $\pm$ 9)	<0.0001

<sup>1</sup>Daten in der Adoleszenz repräsentieren das arithmetische Mittel aus 3 Wiederholungsmessungen je Proband.

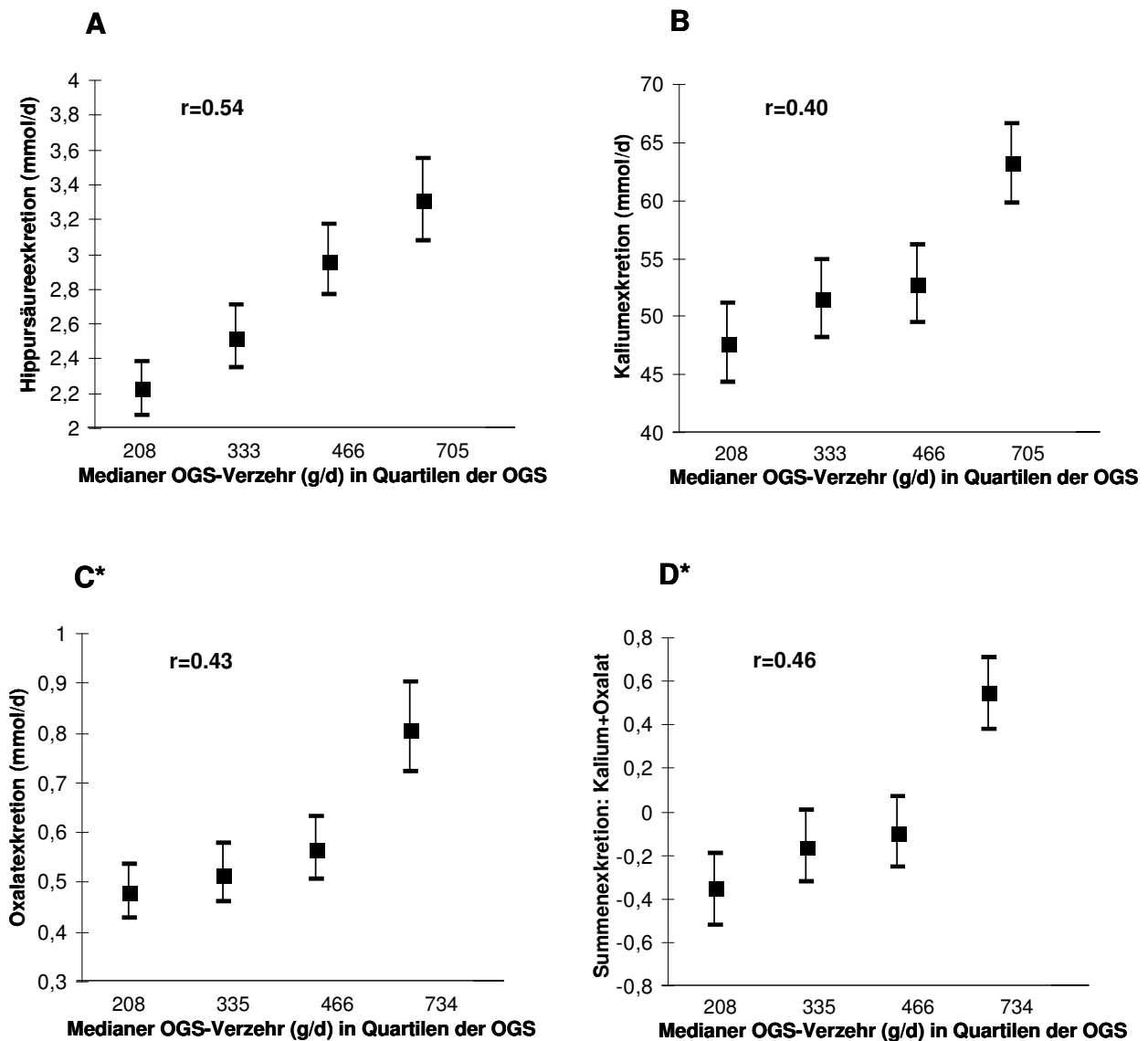
<sup>2</sup>Standardisiert anhand deutscher Referenzwerte der KiGGS-Population [33].

Im Zeitraum der Adoleszenz waren sowohl die mittleren diastolischen als auch die mittleren systolischen Blutdruckwerte bei Jungen und Mädchen des Studienkollektivs nahezu identisch (vgl. **Tabelle 5**). Dies galt auch für die entsprechenden mittleren Blutdruck-SDS Werte, die wiederum für beide Geschlechter negativ waren, d.h. auch im Zeitraum der Adoleszenz lag der mittlere Blutdruck der DONALD-Probanden unterhalb desjenigen der normalgewichtigen KiGGS-Referenzpopulation [33]. Von der Adoleszenz bis zum jungen Erwachsenenalter stiegen der systolische und diastolische Blutdruck bei Mädchen im Mittel um jeweils 8 mmHg an, während bei männlichen Probanden im vergleichbaren Zeitraum Blutdruckanstiege von 18 mmHg (Systole) bzw. 12 mmHg (Diastole) zu verzeichnen waren. Dieser deutlichere Blutdruckanstieg mit dem Alter bei männlichen Jugendlichen, der auch in der Literatur vor allem für den systolischen Blutdruck beschrieben wurde [38, 39], führte zu signifikanten Geschlechtsunterschieden sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck im jungen Erwachsenenalter.

### **Assoziationen der potentiellen Obst- und Gemüsebiomarker im 24h-Urin mit der tatsächlich protokollierten Obst- und Gemüsezufuhr**

Wie bereits bei der generellen Beschreibung der Urindaten unter 2.2 dargestellt wurde, standen für das prospektive Studienkollektiv die Urinanalyte 24h-Kaliumexkretion und 24h-Oxalatexkretion sowie die speziell in dieser Subgruppe gemessene 24h-Hippursäureexkretion als potentielle Biomarker des Obst- und Gemüseverzehrs zur Verfügung. Als Vorarbeit für die prospektiven Blutdruckanalysen in dieser Studienpopulation wurde zunächst die Stärke des Zusammenhangs zwischen den erwähnten Urinanalyten (allein oder in Kombination) und der tatsächlich protokollierten Obst- und Gemüsemenge (inklusive Saftzufuhr, siehe 2.3) ermittelt. Als Beurteilungsmaßstab für die Güte der Assoziationen wurden Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. In **Abbildung 4** sind zusätzlich zu den Korrelationskoeffizienten die jeweiligen Mittelwerte der im 24h-Urin analysierten Biomarker in Quartilen der Obst- und Gemüsezufuhr dargestellt. Die Abbildung zeigt eindrucksvoll die gute Eignung der Hippursäure – wie von uns bei Antragstellung postuliert – als Biomarker des Obst- und Gemüseverzehrs auch im Vergleich zur 24h-Kalium- und Oxalat-Ausscheidung als zwei weiteren (für den Obst- und Gemüsekonsum) diskutierten Biomarkern. Für die Blutdruckanalysen entschieden wir uns neben der Hippursäure ( $r=0.54$ ) aufgrund des zweithöchsten Korrelationskoeffizienten ( $r=0.46$ ) zusätzlich für den Summenparameter aus den geschlechtsgetrennt standardisierten (Mittelwert=0, Standardabweichung=1) Kalium- und Oxalatexkretionen jedes Probanden. Eine Summation aller 3 standardisierten Urinanalyte  $[(\text{Kalium}+\text{Oxalat}+\text{Hippursäure})/3]$ , nicht in **Abbildung 4** dargestellt] erbrachte keine deutliche Verbesserung des Korrelationskoeffizienten gegenüber der Hippursäureexkretion alleine ( $r=0.55$  für die Summe der 3

standardisierten Analyte im Vergleich zu  $r=0.54$  für die Hippursäure allein) und wurde deshalb nicht als Marker des Obst- und Gemüsekonsums in die nachfolgenden Blutdruckanalysen einbezogen.



**Abbildung 4.** Geometrische (für Hippursäure und Oxalat) oder arithmetische [für Kalium und Summenexkretion: (Kalium+Oxalat)/2] Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der 24h-Hippursäureexkretion (A), 24h-Kaliumexkretion (B), 24h-Oxalatexkretion (C) und Summenexkretion: Kalium+Oxalat (D) in Quartilen der Obst-, Gemüse- und Saftzufuhr (OGS) für 206 DONALD Probanden im Alter zwischen 11 und 16 Jahren. Individuelle OGS-Zufuhr und Urinanalyte berechnet als arithmetische Mittelwerte dreier Wiederholungsmessungen während der Pubertät für jeden Probanden.  $r$ , Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; \*Daten verfügbar für 87 Mädchen und 97 Jungen.

### **Prospektive Assoziationen zwischen Salzzufuhr, Obst- und Gemüseverzehr in der Adoleszenz und dem Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter**

Mithilfe von multivariablen linearen Regressionsmodellen (PROC GLM) wurden potentielle prospektive Assoziationen zwischen jugendlicher Salzzufuhr und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter zunächst in den nach Geschlecht stratifizierten Basismodellen (adjustiert für jugendlichen Blutdruck-SDS und Alter zur Outcomemessung) untersucht. Bereits in diesen Basismodellen (**Tabelle 6**) deutete sich ein Trend ( $P < 0.1$ ) für eine direkte Assoziation zwischen Salzzufuhr, geschätzt aus der 24h-Natriumchloridexkretion (in mmol/d), und dem systolischen Blutdruck bei männlichen Probanden an. Die zusätzliche Berücksichtigung von elterlichen Charakteristika, anthropometrischen Variablen sowie weiteren Ernährungsgrößen einschließlich der Obst- und Gemüsezufuhr verstärkte den beobachteten Zusammenhang, so dass im volladjustierten Modell eine signifikante ( $P = 0.01$ ) Assoziation zwischen Salzzufuhr in der Adoleszenz und dem späteren systolischen Blutdruck bei jungen Männern bestand, die auch durch eine zusätzliche Adjustierung für den BMI im Erwachsenenalter nicht abgeschwächt wurde (Tabelle 6, Adjustiertes Modell 2). Gemäß des  $\beta$ -Schätzers des adjustierten Modells war eine um 1 mmol/d höhere Natriumchloridexkretion im Alter von 11-16 Jahren mit einem 0.1 mmHg höheren systolischen Blutdruck bei jungen Männern assoziiert, was einer Blutdruckerhöhung um 1.7 mmHg pro zusätzlich verzehrtem Gramm Salz entspricht. Entgegen dieses Zusammenhangs für den systolischen Blutdruck bei männlichen Probanden konnte für weibliche Studienteilnehmer keine Assoziation zwischen adoleszenter Salzzufuhr und späterem Blutdruck (Systole und Diastole) festgestellt werden. Gleichzeitig bestand auch bei Männern kein Zusammenhang zwischen der Salzaufnahme und dem diastolischen Blutdruck.



**Tabelle 6.** Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den prospektiven Zusammenhang zwischen adoleszenter 24h-Natriumchloridexkretion und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter

	Männer (n=108)			Frauen (n=98)		
	$\beta$ (95% CI)	<i>P</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$ (95% CI)	<i>P</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
<b>24h-Natriumchloridexkretion [mmol/d] and systolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>1</sup>	0.064 (-0.010, 0.138)	0.09	0.22	-0.019 (-0.071, 0.034)	0.5	0.22
Adjustiertes Modell 1 <sup>2</sup>	0.102 (0.025, 0.179)	0.01	0.34	-0.046 (-0.104, 0.013)	0.1	0.31
Adjustiertes Modell 2 <sup>3</sup>	0.102 (0.025, 0.180)	0.01	0.35	-0.045 (-0.106, 0.015)	0.1	0.31
<b>24h-Natriumchloridexkretion [mmol/d] and diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>4</sup>	-0.018 (-0.079, 0.043)	0.6	0.10	0.012 (-0.034, 0.059)	0.6	0.12
Adjustiertes Modell 1 <sup>5</sup>	0.016 (-0.045, 0.077)	0.6	0.28	0.027 (-0.026, 0.080)	0.3	0.15
Adjustiertes Modell 2 <sup>6</sup>	0.016 (-0.045, 0.076)	0.6	0.28	0.024 (-0.031, 0.079)	0.4	0.15

<sup>1</sup>Modell adjustiert für mittleren pubertären systolischen Blutdruck-SDS und Erwachsenenalter. <sup>2</sup>Basismodell zusätzlich adjustiert für standardisierte Energiezufuhr, Zufuhr an gesättigtem Fett (g/d), Größen-SDS, mütterlichen Bildungsgrad und Blutdruck und Obst- und Gemüsezufuhr. <sup>3</sup>Adjustiertes Modell 1 zusätzlich adjustiert für den BMI im Erwachsenenalter. <sup>4</sup>Modell adjustiert für mittleren pubertären diastolischen Blutdruck und Erwachsenenalter. <sup>5</sup>Basismodell zusätzlich adjustiert für standardisierte Energiezufuhr, Calciumaufnahme (mg/d), Geburtsgewicht, Anzahl der Raucher im Haushalt, mütterlichen Blutdruck und Obst und Gemüsezufuhr. <sup>6</sup>Adjustiertes Modell 1 zusätzlich adjustiert für den BMI im Erwachsenenalter

Die linearen, nach Geschlecht stratifizierten Regressionsmodelle zur Analyse eines potentiellen prospektiven Zusammenhangs zwischen adoleszenter Obst- und Gemüsezufuhr (in g/d) und dem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter (**Tabelle 7**) deuteten bereits im Falle der Basisadjustierung für den pubertären Blutdruck-SDS und das Erwachsenenalter eine mögliche inverse Assoziation zwischen einer höheren Obst- und Gemüsezufuhr und einem niedrigeren systolischen Blutdruck bei weiblichen Probanden an ( $P=0.07$ ). Analog zu den Beobachtungen bei den Salz-Blutdruck Assoziationen bei jungen Männern (Tabelle 6), trat auch in diesem Fall der mögliche protektive Blutdruckeffekt eines erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs nach weiterer Berücksichtigung von potentiellen Störgrößen noch deutlicher hervor ( $P=0.02$ ), einhergehend mit einem um 6% erhöhten Erklärungsbeitrag ( $R^2$ ) des Gesamtmodells. Ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen protokolliertem Obst- und Gemüseverzehr und diastolischem Blutdruck bei jungen Frauen konnte jedoch weder in den Basismodellen noch in den adjustierten Modellen beobachtet werden. Der  $\beta$ -Wert von -0.009 für den Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüseaufnahme und systolischem Blutdruck bei Frauen kann dahingehend interpretiert werden, dass ein um 100g höherer Verzehr dieser Lebensmittelgruppe bei jugendlichen Mädchen im Mittel mit einem um 0.9 mmHg niedrigeren Blutdruck im jungen Erwachsenenalter einhergeht. Für junge Männer konnte ein entsprechender Zusammenhang weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck festgestellt werden.

**Tabelle 7.** Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den prospektiven Zusammenhang zwischen adoleszentem Obst- und Gemüseverzehr (oder im 24h-Urin gemessene Biomarker) und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter

	Männer (n=108)			Frauen (n=98)		
	$\beta$ (95% CI)	P	R <sup>2</sup>	$\beta$ (95% CI)	P	R <sup>2</sup>
<b>Obst und Gemüse [g/d] und systolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>1</sup>	0.003 (-0.006, 0.011)	0.5	0.20	-0.007 (-0.014, 0.001)	0.07	0.25
Adjustiertes Modell 1 <sup>2</sup>	0.001 (-0.007, 0.010)	0.8	0.34	-0.009 (-0.017, -0.001)	0.02	0.31
Adjustiertes Modell 2 <sup>3</sup>	0.001 (-0.007, 0.009)	0.8	0.35	-0.009 (-0.017, -0.001)	0.02	0.31
<b>Obst und Gemüse [g/d] und diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>4</sup>	-0.001 (-0.008, 0.006)	0.8	0.10	0.001 (-0.005, 0.008)	0.7	0.12
Adjustiertes Modell 1 <sup>5</sup>	-0.001 (-0.007, 0.006)	0.8	0.28	0.002 (-0.005, 0.010)	0.5	0.15
Adjustiertes Modell 2 <sup>6</sup>	-0.001 (-0.007, 0.006)	0.8	0.28	0.002 (-0.005, 0.010)	0.5	0.15
<b>Ln 24h-Hippursäureexkretion [mmol/d] und systolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>1</sup>	2.321 (-4.116, 8.758)	0.5	0.20	-3.550 (-9.540, 2.440)	0.2	0.23
Adjustiertes Modell 1 <sup>2</sup>	-0.175 (-6.638, 6.289)	0.96	0.34	-6.386 (-12.954, 0.182)	0.06	0.30
Adjustiertes Modell 2 <sup>3</sup>	-0.028 (-6.500, 6.445)	0.99	0.35	-6.678 (-13.420, 0.064)	0.05	0.30
<b>Ln 24h-Hippursäureexkretion [mmol/d] und diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>						
Basismodell <sup>4</sup>	-3.317 (-8.517, 1.883)	0.2	0.11	-2.785 (-8.156, 2.586)	0.3	0.13
Adjustiertes Modell 1 <sup>5</sup>	-2.815 (-7.938, 2.307)	0.3	0.29	-2.322 (-8.033, 3.390)	0.4	0.15
Adjustiertes Modell 2 <sup>6</sup>	-2.831 (-7.982, 2.321)	0.3	0.29	-2.544 (-8.345, 3.257)	0.4	0.15
<b>Summe der standardisierten 24h-Kalium- und Oxalatexkretion und systolischer Blutdruck [mmHg]<sup>7</sup></b>						
Basismodell <sup>1</sup>	1.015 (2.060, 4.090)	0.5	0.18	-2.586 (-5.357, 0.186)	0.07	0.19
Adjustiertes Modell 1 <sup>2</sup>	0.150 (-3.241, 3.541)	0.9	0.36	-4.998 (-8.160, -1.836)	0.002	0.33
Adjustiertes Modell 2 <sup>3</sup>	0.178 (-3.228, 3.584)	0.9	0.36	-4.963 (-8.147, -1.779)	0.003	0.33
<b>Summe der standardisierten 24h-Kalium- und Oxalatexkretion und diastolischer Blutdruck [mmHg]<sup>7</sup></b>						
Basismodell <sup>4</sup>	-3.028 (-5.377, -0.678)	0.01	0.18	-0.344 (-2.775, 2.088)	0.8	0.13
Adjustiertes Modell 1 <sup>5</sup>	-2.546 (-4.963, -0.128)	0.04	0.35	-0.482 (-3.343, 2.379)	0.7	0.15
Adjustiertes Modell 2 <sup>6</sup>	-2.584 (-5.006, -0.162)	0.04	0.35	-0.491 (-3.374, 2.391)	0.7	0.15

<sup>1</sup>Modell adjustiert für mittleren pubertären systolischen Blutdruck-SDS und Erwachsenenalter.<sup>2</sup>Basismodell zusätzlich adjustiert für standardisierte Energiezufuhr, Zufuhr an gesättigtem Fett (g/d), Größen-SDS, mütterlichen Bildungsgrad und Blutdruck und 24h-Natriumchloridexkretion.<sup>3</sup>Adjustiertes Modell 1 zusätzlich adjustiert für den BMI im Erwachsenenalter.<sup>4</sup>Modell adjustiert für mittleren pubertären diastolischen Blutdruck und Erwachsenenalter.<sup>5</sup>Basismodell zusätzlich adjustiert für standardisierte Energiezufuhr, Calciumaufnahme (mg/d), Geburtsgewicht, Anzahl der Raucher im Haushalt, mütterlichen Blutdruck und 24h-Natriumchloridexkretion.<sup>6</sup>Adjustiertes Modell 1 zusätzlich adjustiert für den BMI im Erwachsenenalter

Für die Hippursäureausscheidung (Tabelle 7) zeichnete sich ein ähnlicher, jedoch insgesamt im Vergleich zur protokollierten Obst- und Gemüsezufuhr abgeschwächter Effekt ( $P=0.06$  im adjustierten Modell) auf den systolischen Blutdruck bei jungen Frauen ab. Da die Hippursäureexkretion einen Biomarker insbesondere für den Konsum an polyphenolreichem Obst und Gemüse (siehe Abschnitt 1.2) sowie für die Zufuhr an Polyphenolen aus weiteren Quellen (z.B. Kaffee, Tee) darstellen könnte, haben wir unsere Analysen zusätzlich auf einen potentiellen Effekt dieser alimentären Polyphenolquellen überprüft. Eine Berücksichtigung von Kaffee oder Tee in den Regressionsanalysen führte jedoch weder in den Basismodellen noch in den adjustierten Modellen zu einer Veränderung der Hippursäure-Blutdruck Assoziationen, weshalb diese Polyphenolquellen in den finalen Analysen nicht berücksichtigt wurden.

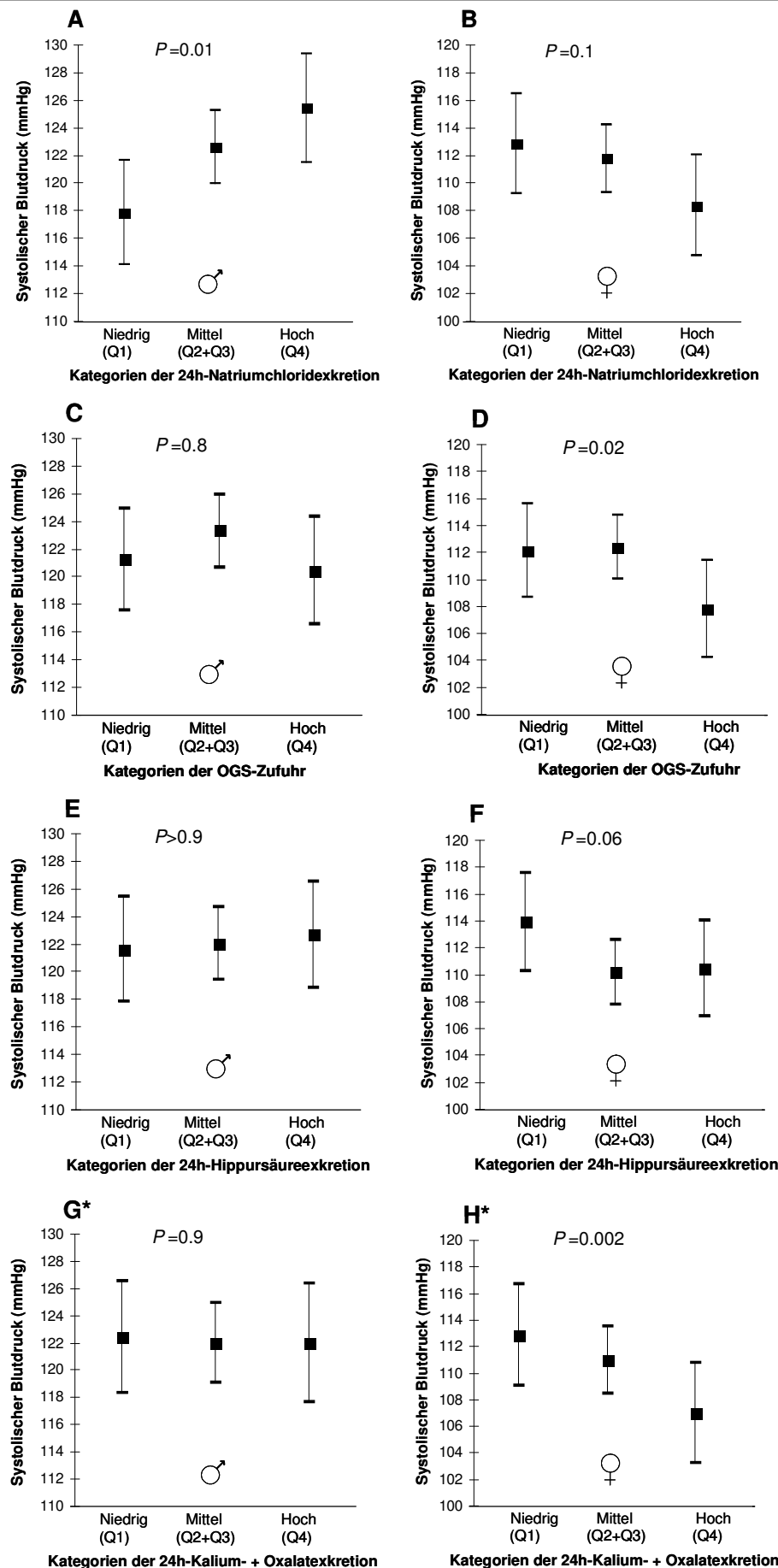
Auch für den Summenparameter aus standardisierten 24h-Kalium- und Oxalatexkretionen ergab sich im adjustierten Modell ein signifikanter ( $P=0.002$ ) inverser Zusammenhang zum systolischen Blutdruck bei jungen Frauen, was wiederum den beobachteten protektiven Blutdruckeinfluss einer erhöhten (protokollierten) Obst- und Gemüsezufuhr untermauerte. Beide untersuchten Biomarker zeigten hingegen keinen Zusammenhang zum diastolischen Blutdruck bei weiblichen Studienteilnehmern. In Kontrast zu den Ergebnissen für die protokollierte Obst- und Gemüsezufuhr sowie die 24h-Hippursäureexkretion, für die keine Assoziationen zum systolischen oder diastolischen Blutdruck bei jungen Männern identifiziert werden konnten, waren höhere Werte des Summenparameters Kalium+Oxalat signifikant mit einem niedrigeren diastolischen Blutdruck bei männlichen Studienteilnehmern assoziiert. Da in diesem Fall die Ergebnisse der verschiedenen obst- und gemüseassoziierten Prädiktoren nicht konsistent hinsichtlich ihres Blutdruckeinflusses waren, kann vermutet werden, dass möglicherweise die Gesamtaufuhr an Kalium, und nicht ausschließlich diejenige aus dem Obst- und Gemüseverzehr, eine Bedeutung für den diastolischen Blutdruck bei jungen Männern hat. Diese Vermutung wird dadurch unterstrichen, dass in zusätzlichen Analysen die 24h-Kaliumexkretion alleine, nicht aber die 24h-Oxalatexkretion alleine, signifikant mit dem diastolischen Blutdruck bei männlichen DONALD-Probanden assoziiert war (nicht in Tabelle 7 dargestellt). Die Tatsache, dass eine inverse Assoziation zur Kaliumexkretion lediglich für den diastolischen Blutdruck bei jungen Männern beobachtet werden konnte, könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine erhöhte Kaliumzufuhr eine Reduktion des Blutdrucks möglicherweise über eine Gefäßerweiterung vermittelt [40] und diese wiederum eine Hauptdeterminante vor allem des diastolischen Blutdrucks darstellt [41]. Unklar ist jedoch, warum dieser prädominierende Kaliumeinfluss auf den diastolischen Blutdruck lediglich für männliche Probanden des prospektiven Studienkollektivs festzustellen war. Ebenso wie bei den Salz-Blutdruck Assoziationen beschrieben führte eine zusätzliche Berücksichtigung des BMI im Erwachsenenalter zu keiner deutlichen Veränderung des

prospektiven Zusammenhangs zwischen protokollierter Obst- und Gemüsezufuhr bzw. obst- und gemüseassoziierten Biomarkern und dem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter.

Ein eigenständiger prospektiver Einfluss der protokollierten Proteinzufuhr bzw. des Protein-Biomarkers 24h-Gesamtstickstoffexkretion konnte anhand der linearen Regressionsmodelle weder für den diastolischen noch für den systolischen Blutdruck festgestellt werden. Dies galt sowohl für die männlichen als auch die weiblichen Probanden. Gleichzeitig modifizierte eine zusätzliche Berücksichtigung der Proteinzufuhr (oder der Gesamtstickstoffausscheidung) in den adjustierten Modellen nicht die beobachteten Assoziationen zwischen Salzzufuhr sowie Obst- und Gemüseverzehr in der Adoleszenz und dem Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter.

Zur zusätzlichen Illustration der untersuchten Ernährungsfaktoren und ihres prospektiven Zusammenhangs mit dem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter sind in **Abbildung 5** die mittleren systolischen Blutdruckwerte bei niedriger, mittlerer und hoher Zufuhr an Salz, Obst und Gemüse bzw. bei niedrigen, mittleren und hohen 24h-Exkretionsraten der Biomarker Hippursäure und Kalium+Oxalat stratifiziert nach Geschlecht dargestellt. Die Kategorien wurden dabei wie folgt unterteilt: Niedrige Kategorie (Q1): Wert unterhalb der 25. Perzentile des Ernährungsfaktors bzw. Biomarkers im prospektiven Studienkollektiv für das jeweilige Geschlecht. Mittlere Kategorie (Q2+Q3): 25.-75. Perzentile. Hohe Kategorie (Q4): oberhalb der 75. Perzentile.

Basierend auf dieser Einteilung und nach Berücksichtigung von Störfaktoren entsprechend den adjustierten Modellen 1 in Tabelle 6 und 7 lag der mittlere systolische Blutdruck bei männlichen Probanden in der höchsten Salzzufuhr- (bzw. Natriumchloridexkretion-) Kategorie um 7,5 mmHg höher als bei denjenigen Probanden in der niedrigsten Kategorie. Gleichzeitig hatten Frauen, die im Jugendalter einen hohen Obst- und Gemüseverzehr aufwiesen, im Mittel einen 4,3 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck als solche, die in diesem Zeitraum wenig Obst- und Gemüse zu sich nahmen. Die entsprechende Differenz zwischen niedrigster und höchster Hippursäure-Kategorie war 3,5 mmHg, während Frauen mit der höchsten Kalium+Oxalatexkretion sich im Mittel sogar um 5,9 mmHg von denjenigen mit den niedrigsten Werten dieses Summenparameters unterschieden.



**Abbildung 5.** Adjustierte (Tabelle 6, 7) Mittelwerte (95% KI) des systolischen Blutdrucks in Kategorien der adolescenten Natriumchloridexkretion (**A,B**), OGS-Zufuhr (**C,D**), Hippursäureexkretion (**E,F**) und Kalium-+Oxalatexkretion (**G,H**). **A,C,E,G**: Werte für Männer. **B,D,F,H**: Werte für Frauen des prospektiven Studienkollektivs. \*97 Männer, 87 Frauen.

### 3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen liefern erstmals Ergebnisse von Detailanalysen zur potentiellen Relevanz von Salzzufuhr und Obst- und Gemüsekonsum im Kindes- und Jugendalter für die Blutdruckentwicklung über das gesamte Wachstumsalter sowie das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Bedeutung beider Ernährungsfaktoren für den Blutdruck zeitgleich und unter Berücksichtigung der jeweils anderen Nahrungskomponente in einer Gruppe gesunder Heranwachsender analysiert werden konnte. Eine besonders detaillierte Charakterisierung der Blutdruckrelevanz einer erhöhten kindlichen bzw. jugendlichen Salzzufuhr wurde dabei durch die in DONALD durchgeführten 24h-Urinsammlungen ermöglicht, die die Verwendung des „Goldstandards“ 24h-Natriumurie (zusätzlich in Kombination mit der 24h-Chloridexkretion) als Biomarker der Kochsalzaufnahme erlaubten. Die Kombination von parallel durchgeführten 3-Tage-Wiegeernährungsprotokollen und 24h-Urinsammlungen machte es zusätzlich möglich, die potentielle Bedeutung des Obst- und Gemüsekonsums im Wachstumsalter für die langfristige Blutdruckentwicklung separat auf mehreren Ebenen abzusichern.

Wie bereits anhand einer vor wenigen Jahren im FKE durchgeführten Analyse zur Natriumausscheidung [11] gezeigt werden konnte, sowie im Einklang mit repräsentativen Daten aus der KiGGS-Studie [9, 42], weisen auch die Auswertungen der vorliegenden Untersuchungen auf eine eher erhöhte Salzzufuhr bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland hin. So verzehrten im Jugendalter in beiden Untersuchungskollektiven bereits 50-65% der DONALD-Teilnehmer mehr als die von der DGE für Erwachsene als oberen Richtwert angegebene Kochsalzmenge von 6 g/d [37]. Gleichzeitig lag die täglich verzehrte Menge an Obst- und Gemüse selbst unter zusätzlicher Berücksichtigung der Saftzufuhr im Mittel nur bei ca. 300g bei jüngeren Kindern und ca. 400g bei Jugendlichen, was deutlich unterhalb der im Rahmen der optimierten Mischkost empfohlenen Zufuhrmengen dieser Lebensmittelgruppe in den entsprechenden Altersgruppen liegt [43]. Auch dieser Befund ist wiederum in Einklang mit weiteren regionalen sowie repräsentativen Erhebungen zum Obst- und Gemüseverzehr bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland [44]. **Es liegt somit ein eindeutiges Potenzial zur Verbesserung der kindlichen und jugendlichen Ernährung hinsichtlich dieser potentiell blutdruckrelevanten Nahrungsfaktoren vor.**

Die vorliegenden Analysen legen nahe, dass auch bereits im Kindes- und Jugendalter die Kochsalzzufuhr sowie der Obst- und Gemüsekonsum eine gewisse, wenn auch zunächst moderate Blutdruckrelevanz haben. Anzumerken ist hierbei, dass in Anbetracht der im Mittel vergleichsweise niedrigen Blutdruckwerte der DONALD-Probanden möglicherweise eine Unterschätzung der Bedeutung dieser Ernährungsgrößen für den Blutdruck in der allgemeinen Bevölkerung stattfindet, da bisherige Studien zumindest für Erwachsene eine

deutlichere Modifikation des Blutdrucks durch die Ernährung [5, 45] bei Individuen mit höherem Blutdruckniveau zeigen konnten.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Datenauswertungen im longitudinalen Kollektiv (**Arbeitsziel 1**) mit denjenigen im prospektiven Untersuchungskollektiv (**Arbeitsziel 2**) ergaben sich die quantitativ bedeutsameren Zusammenhänge für die potentiellen Ernährungseinflüsse auf das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter. Dies konnte zum einen für die Bedeutung eines um 100g/d erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs gezeigt werden. Dieser ging mit einem im Durchschnitt um 0,4 mmHg niedrigeren Blutdruck im Zeitraum der Präpubertät einher, während eine vergleichbare Änderung der Verzehrsmenge im Zeitraum der Adoleszenz prospektiv mit einem 0,9 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck bei jungen Frauen assoziiert war. Zum anderen trat der potentielle Blutdruckeinfluss einer erhöhten Kochsalzzufuhr ebenfalls stärker mit zunehmendem Alter hervor, da ein Anstieg der Salzzufuhr um 1g/d im Zeitraum der Pubertät mit einem zeitgleichen intraindividuellen Anstieg des Blutdrucks von lediglich 0,2 mmHg in Zusammenhang stand, während die Erhöhung der pubertären Salzzufuhr um 1 g/d in der Folge für junge erwachsene Männer einen Blutdruckanstieg von durchschnittlich 1,7 mmHg vorhersagte. Da die vorliegenden prospektiven Auswertungen dementsprechend eine Differenz im systolischen Blutdruck von 7,5 mmHg zwischen jungen Männern mit der niedrigsten und höchsten adoleszenten Salzzufuhr zeigten, ist in diesem Fall durchaus von einer relevanten präventivmedizinischen Bedeutung einer reduzierten Salzzufuhr im Jugendalter auszugehen. In der Literatur konnte eine stärkere Blutdruckmodifikation durch die Salzzufuhr mit zunehmendem Alter bereits bei Erwachsenen beobachtet werden [46]. Zudem konnte bereits anhand von Nacherhebungen einer älteren Interventionsstudie gezeigt werden, dass die Blutdruckdifferenzen zwischen zwei Gruppen von Probanden mit unterschiedlicher Salzzufuhr im Säuglingsalter nach 15 Jahren deutlicher ausfielen als unmittelbar nach der Interventionsphase [47]. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen um abschließend feststellen zu können, warum in der vorliegenden longitudinalen Datenauswertung ein habituell höherer Obst- und Gemüseverzehr mit einem niedrigeren Blutdruckniveau bei präpubertären Kindern, nicht jedoch mit dem Blutdruck im Zeitraum der Pubertät assoziiert war. Zu vermuten ist, dass starke Veränderungen in den mit der Geschlechtsreife und dem körperlichen Wachstum assoziierten Hormonen (z.B. Östrogene, Insulin, IGF-1) im Zeitraum der Pubertät, die Identifikation von blutdruckrelevanten Ernährungsgrößen erschweren, da diese endokrinen Faktoren selbst einen Einfluss auf den Blutdruck und auf blutdruckrelevante (pubertätsassoziierte) Verhaltensänderungen ausüben.

Neben der Identifikation von möglicherweise differenten, vulnerablen Alterszeiträumen für die Blutdruckbeeinflussung durch einen erhöhten Obst- und Gemüsekonsum bzw. eine

reduzierte Kochsalzzufuhr in den vorliegenden longitudinalen Auswertungen weisen unsere prospektiven Untersuchungen auf mögliche Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Bedeutung der untersuchten Ernährungsfaktoren für den Blutdruck im jungen Erwachsenenalter hin. Sollten Folgeuntersuchungen und/oder andere Forschergruppen die im Rahmen dieses Projektes identifizierten vulnerablen Subgruppen für unterschiedliche Ernährungseinflüsse auf den Blutdruck bestätigen, könnten zielgerichtete, stärker personalisierte Ernährungsinterventionen vermutlich klarere Blutdruckmodifikation bewirken als die bisherigen, allgemein gehaltenen Ernährungsempfehlungen.

Grundsätzlich scheint die Obst- und Gemüsezufuhr sowohl bei jüngeren Kindern als auch bei Adoleszenten suboptimal zu sein. Dies suggerieren die Daten aus einem Kollektiv, wie dem der DONALD Studie mit einem etwas gehobenen sozioökonomischen Status und einem zumindest moderaten Ernährungs- und Gesundheitsbewusstsein. Von einem entsprechend gesteigerten Verzehr an pflanzlichen Lebensmitteln würden (kurzfristig) bereits Kinder mit einer leichten Blutdrucksenkung profitieren – abgesehen von einem langfristigen Lerneffekt in Bezug auf das Essverhalten. Die Reduktion der Salzaufnahme scheint darüber hinaus insgesamt eine größere Bedeutung für Jugendliche zu haben, sowohl zeitnah als auch prospektiv für den späteren Erwachsenen-Blutdruck.



## 4 Zusammenfassung

Eine reduzierte Salzzufuhr sowie ein erhöhter Obst- und Gemüseverzehr gelten weithin als effektive Ernährungsmaßnahmen zur Blutdrucksenkung bei Erwachsenen. Die Relevanz der aufgeführten Ernährungsgrößen hinsichtlich der Modifikation des Blutdrucks im Wachstumsalter ist bislang jedoch nur unzureichend belegt. Insbesondere fehlen detaillierte Langzeituntersuchungen, die die Bedeutung des Obst- und Gemüseverzehrs und der Kochsalzzufuhr zeitgleich bei denselben Individuen und unter adäquater gegenseitiger Berücksichtigungen von Effekten auf die Blutdruckentwicklung im Kindes- und Jugendalter sowie das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter charakterisiert und verglichen haben.

Im Rahmen der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed (DONALD) Studie wurden zwei Untersuchungskollektive selektiert, für die zur detaillierten Charakterisierung potentieller nutritiver Einflussgrößen auf den Blutdruck im Zeitraum zwischen 1985 und 2010 wiederholte 3-Tage-Wiegeernährungsprotokolle, 24h-Urinsammlungen und auskultatorische Blutdruckmessungen vorhanden waren. Zur Untersuchung des longitudinalen Zusammenhangs zwischen Salzaufnahme, Obst- und Gemüseverzehr und Blutdruckentwicklung über den Gesamtzeitraum von Kindheit und Adoleszenz (4-18 Jahre) wurden 435 DONALD-Probanden mit insgesamt 2375 Messanlässen ausgewählt. Die Charakterisierung der Bedeutung der Höhe des jugendlichen Obst- und Gemüseverzehrs sowie der Salzzufuhr für das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter erfolgte in prospektiven Analysen an 206 Probanden, für die neben wiederholten Ernährungs-, Urin- und Blutdruckdaten im Zeitraum der Adoleszenz (11-16 Jahre) auch plausible Blutdruckdaten im jungen Erwachsenenalter (18-25 Jahre) vorliegen mussten. In beiden Untersuchungskollektiven wurde nicht nur die Salzzufuhr und ihre mögliche Bedeutung für den Blutdruck anhand des etablierten Biomarkers 24h-Natriumurie im Detail ermittelt, sondern auch ein möglicher eigenständiger Blutdruckeinfluss des Obst- und Gemüseverzehrs sowohl anhand von genauen Protokolldaten als auch durch die Quantifizierung der renalen Biomarker Kalium-, Oxalat- und Hippursäureexkretion abgesichert. Ein mögliches Confounding der Zusammenhänge zwischen Ernährung und Blutdruck durch frühkindliche und sozioökonomische Faktoren wurde dabei ebenso untersucht wie ein potentieller gleichzeitig bestehender eigenständiger Blutdruckeinfluss der Proteinzufuhr.

Im Einklang mit bisherigen Studien zeigte sich auch für die untersuchten DONALD-Probanden eine im Mittel eher zu hohe Salzzufuhr sowie ein Obst- und Gemüsekonsum unterhalb aktueller Empfehlungen. Die wiederholten Erhebungen sowohl der Ernährungs- und Urinvariablen als auch der Blutdruckdaten ermöglichten es mittels gemischt linearer Regressionsmodelle im longitudinalen Untersuchungskollektiv sowohl die Bedeutung einer

unterschiedlichen habituellen Ernährung für die Blutdruckunterschiede zwischen den Probanden zu charakterisieren, als auch die Relevanz einer intraindividuellen Veränderung der Ernährung für die gleichzeitige intraindividuelle Blutdruckveränderung über die Zeit einzuschätzen. Hierbei zeigte sich, dass im Zeitraum der Präpubertät ein habituell höherer Obst- und Gemüseverzehr im Mittel mit signifikant niedrigeren Blutdruckwerten einherging, während ein Anstieg der Kochsalzzufuhr in der Pubertät mit einem gleichzeitigen Blutdruckanstieg in diesem Zeitraum zumindest im Trend assoziiert war. Die prospektiven Zusammenhänge zwischen der Ernährung im Jugendalter und dem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter wurden mittels multivariabler linearer Regressionsmodelle untersucht. In diesen Modellen ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer höheren Salzzufuhr und höheren systolischen Blutdruckwerten bei jungen Männern, während ein erhöhter Obst- und Gemüseverzehr in der Adoleszenz einen deutlich protektiven Einfluss auf den systolischen Blutdruck vor allem bei jungen Frauen auszuüben schien.

Durch die in der DONALD-Studie vorliegende einzigartige Datenstruktur mit wiederholten detaillierten Erhebungen der Ernährung in gleichzeitiger Kombination mit renalen Biomarkern und ebenfalls mehrfach durchgeführten Blutdruckmessungen konnte die potentielle Relevanz der Ernährungsfaktoren Obst- und Gemüseverzehr sowie Salzzufuhr für die Blutdruckentwicklung über das gesamte Wachstumsalter bis ins junge Erwachsenenalter hinein erstmals umfassend an einem gesunden Kollektiv mit eher niedrig normalem Blutdruck charakterisiert und verglichen werden. Die Tatsache, dass Assoziationen moderaten Ausmaßes zwischen den untersuchten Ernährungsgrößen und dem Blutdruck bereits bei Kindern und Jugendlichen mit einem vergleichsweise eher gesunden Ernährungsverhalten und einem relativ hohen sozioökonomischen Status demonstriert werden konnten, unterstützt die besondere Bedeutung eines gemäßigten Kochsalzkonsums sowie eines zu erhöhenden Obst- und Gemüseverzehrs für den Blutdruck in der allgemeinen Bevölkerung.

## **5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweisen auf weiterführende Fragestellungen**

Die ursprünglich geplanten Ziele stimmen mit den tatsächlich erreichten Zielen überein. Wie in der Aufgabenplanung vorgesehen konnten nach der erfolgreichen Zusammenstellung der Untersuchungskollektive die individuellen Blutdruckdaten, Verzehrsmengen sowie Urinvariablen und weitere relevante Probandencharakteristika adäquat beschrieben und deskriptiv ausgewertet werden. Hinsichtlich der Laboranalysen zur Quantifizierung der Biomarker im 24h-Urin konnten Nachmessungen fehlender Chlorid- und Oxalat-Analysedaten wie vorgesehen durchgeführt werden, wobei die Oxalatsmessungen nur für nach 1992 gesammelte Proben vorgenommen wurden und die Untersuchungskollektive für diesen Analyt dementsprechend etwas kleiner sind als für die übrigen Urinbiomarker. Die Hippursäure wurde wie geplant in allen Proben des prospektiven Untersuchungskollektivs analysiert. Da die Hippursäuremessungen jedoch deutlich arbeits- und zeitintensiver waren als zunächst kalkuliert, mussten wir die entsprechende Analytik auch noch über den anvisierten Zeitraum hinaus aus „Institutsbordmitteln“ fortsetzen. Die ebenfalls geplanten Nachanalysen des Proteinbiomarkers 24h-Gesamtstickstoffexkretion konnten aufgrund des beschriebenen Laborengpasses nur für die Urine des prospektiven Untersuchungskollektivs vorgenommen werden. Im longitudinalen Kollektiv entschieden wir uns sowohl aus pragmatischen als auch aus wissenschaftlichen Gründen dazu, den Parameter 24h-Harnstoffexkretion als alternativen Biomarker der Proteinzufuhr zu verwenden, da die Harnstoffausscheidung eine sehr enge Korrelation mit der Stickstoffausscheidung aufweist und ebenfalls regelmäßig als Biomarker der Proteinzufuhr Anwendung findet.

Trotz der beschriebenen labortechnischen Komplikationen konnten alle vorgesehenen wissenschaftlichen Arbeitsziele uneingeschränkt erreicht werden.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1 – Longitudinalanalyse**

- Für die longitudinale Untersuchung der Bedeutung von Obst- und Gemüseverzehr sowie Salzzufuhr für den Blutdruck über den Gesamtzeitraum von Kindheit und Adoleszenz (4-18 Jahre) konnte aus der DONALD-Studie ein Kollektiv von 435 Probanden mit 2375 detaillierten und hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüften Messungen des Blutdrucks, der Ernährung und der 24h-Urinexkretion zusammengestellt werden.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.1 – Charakterisierung und Vergleich der Bedeutung eines erhöhten Obst- und Gemüseverzehrs und einer reduzierten Salzzufuhr für die langfristige Blutdruckentwicklung in Kindheit und Adoleszenz**

- Die longitudinalen Assoziationsanalysen für den Zusammenhang zwischen Natriumexkretion, Obst- und Gemüseverzehr und Blutdruck erfolgten mittels gemischt

linearer Regressionsmodelle. Hierbei wurden die potentiellen Gesamteffekte statistisch in eine interindividuelle und eine intraindividuelle Effektkomponente aufgetrennt

- In den adjustierten Regressionsmodellen war eine habituell höhere Obst- und Gemüsezufuhr auf interindividueller Ebene mit einem niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck im Zeitraum der Präpubertät assoziiert. Anhand der Effektschätzer ( $\beta$ -Werte) ergaben sich um 0,4 mmHg niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte je 100g/d erhöhter Obst- und Gemüsezufuhr. Zusätzliche Analysen unter Verwendung der Biomarker 24h-Kalium- und Oxalatekretion bestätigten diese Zusammenhänge insbesondere für den systolischen Blutdruck
- Im Zeitraum der Pubertät war ein intraindividueller Anstieg der Natriumexkretion im Trend mit einem gleichzeitigen intraindividuellen systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg assoziiert. Entsprechend der Effektschätzer der adjustierten Modelle betrug der Blutdruckanstieg je 1 g/d erhöhter Salzzufuhr 0,2 mmHg.

#### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.2 – Effektmodifikationen durch frühkindliche, sozioökonomische und weitere Kovariablen**

- Im Vergleich der Basismodelle mit den adjustierten Regressionsmodellen zeigte sich, dass eine zusätzliche Berücksichtigung von genetischen (mütterlicher Blutdruck) sowie frühkindlichen und anthropometrischen Faktoren zu einer deutlicheren Identifikation der nutritiven Einflussgrößen (Anstieg der  $\beta$ -Schätzer) für den kindlichen und jugendlichen Blutdruck führte. Diese eindeutigeren Resultate sind vermutlich auf die verbesserte Modellanpassung in den adjustierten Modelle zurückzuführen

#### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.3 – Eigenständiger Einfluss der Proteinzufuhr?**

- Weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck konnte ein eigenständiger Blutdruckeinfluss der Proteinzufuhr in einem der Alterszeiträume nachgewiesen werden. Dieser fehlende Zusammenhang wurde sowohl für die protokollierte Proteinzufuhr als auch für den renalen Biomarker 24h-Harnstoffexkretion demonstriert.

#### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.4 – Interaktionsanalysen für Geschlecht, Pubertätsstatus und Körperzusammensetzung**

- In den Basismodellen durchgeführte Interaktionsanalysen zeigten mögliche voneinander abweichende nutritive Einflüsse auf den Blutdruck in den betrachteten Alterszeiträumen (Präpubertät und Pubertät). Geschlechtsinteraktionen oder Interaktionen hinsichtlich der Körperzusammensetzung konnten nicht identifiziert werden

- Durch Einbezug von Interaktionstermen nach Pubertätsstatus aufgetrennte Analysen zeigten einen Zusammenhang zwischen höherer Obst- und Gemüsezufuhr und niedrigeren Blutdruckwerten im Zeitraum der Präpubertät (siehe Arbeitsziel 1.1), beginnende ungünstige Auswirkungen einer erhöhten Salzzufuhr für den Blutdruck schienen hingegen erst im Pubertätsalter aufzutreten.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2 – prospektive Analyse**

- Zur Ermittlung der langfristigen Bedeutung der Ernährung in der Adoleszenz für das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter umfasste das prospektive Untersuchungskollektiv 206 DONALD-Teilnehmer, für die 645 wiederholte plausible 3-Tage-Wiegeernährungsprotokolle, 24h-Urinsammlungen und auskultatorische Blutdruckmessungen im Zeitraum der Pubertät (11-16 Jahre) vorlagen. Zusätzlich musste für jeden Probanden mindestens eine plausible Blutdruckmessung im jungen Erwachsenenalter (18-25 Jahre) vorhanden sein.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.1 – Effektgrößenvergleich: Obst- und Gemüseverzehr vs Salzzufuhr in der Adoleszenz und Blutdruck im jungen Erwachsenenalter**

- In den adjustierten multivariablen Regressionsmodellen zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen adoleszenter Salzzufuhr und dem systolischen Blutdruck im Erwachsenenalter für die männlichen Studienteilnehmer. Verzehrt Jungen in der Pubertät 1 g/d mehr Salz, so war ihr systolischer Blutdruck im Erwachsenenalter im Durchschnitt um 1.7 mmHg höher.
- Ein erhöhter Obst- und Gemüsekonsum war prospektiv mit einem niedrigeren systolischen Blutdruck bei jungen Frauen assoziiert. Die Effektschätzer des adjustierten Modells zeigten in diesem Fall eine Blutdruckreduktion von 0,9 mmHg pro 100g/d erhöhtem Obst- und Gemüseverzehr im Jugendalter.
- Biomarkeranalysen im 24h-Urin bestätigten die o.g. Ergebnisse weitestgehend. So waren höhere Werte des Summenparameters der 24h-Kalium- und Oxalatekretionen (als Biomarker der generellen Obst- und Gemüsezufuhr) mit niedrigeren systolischen Blutdruckwerten bei jungen Frauen assoziiert. Gleichzeitig deutete sich an, dass die Kaliumzufuhr potentiell von Bedeutung für die diastolische Blutdruckkomponente bei jungen Männern ist. Für den Biomarker Hippursäureexkretion bestand ein inverser Zusammenhang zum systolischen Blutdruck bei Frauen hingegen nur im Trend. Da die Hippursäureexkretion vor allem als Biomarker für polyphenolreiches Obst und Gemüse diskutiert wird, deutet diese etwas abgeschwächte Blutdruckassoziation im Vergleich zu derjenigen für die protokollierte Gesamtzufuhr an Obst und Gemüse an, dass Polyphenole möglicherweise nicht die

Hauptwirkungskomponente einer Blutdruckreduktion bei erhöhtem Obst- und Gemüseverzehr darstellen.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.2 – Einfluss potentieller Confounder und Effektmodifikation**

- Auch für die prospektiven Analysen zeigte sich im Vergleich der Basismodelle mit den für frühkindliche, sozioökonomische, anthropometrische und nutritive Größen adjustierten Modelle ein deutlicherer Zusammenhang zwischen der Ernährung im Jugendalter und dem späteren Blutdruck in den letztgenannten Modellen. Ein Anstieg der Effektschätzer ging auch in diesem Fall mit einer verbesserten Modellanpassung einher.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.3 – Bedeutung jugendlicher Proteinzufuhr für den Erwachsenenblutdruck**

- Die protokollierte Proteinzufuhr sowie der renale Biomarker 24h-Gesamtstickstoffexkretion zeigten keine eigenständige Bedeutung für das Blutdruckniveau im jungen Erwachsenenalter. Dieser Befund zeigte sich bei beiden Geschlechtern sowohl für die systolische als auch für die diastolische Blutdruckkomponente.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.4 – Potentielle Körperzusammensetzungs- und Geschlechtsinteraktionen**

- In den Basismodellen zeigten sich potentielle Geschlechtsunterschiede sowohl für die Bedeutung der Salzzufuhr als auch für die Relevanz des Obst- und Gemüsekonsums für den systolischen Blutdruck im jungen Erwachsenenalter. Interaktionen hinsichtlich der Körperzusammensetzung konnten im Gesamtkollektiv der prospektiven Auswertung hingegen nicht festgestellt werden.
- In geschlechtsstratifizierten Analysen deutete sich ein protektiver Einfluss einer erhöhten Obst- und Gemüsezufuhr für den systolischen Blutdruck insbesondere bei jungen Frauen an, während ein erhöhter Salzkonsum in der Adoleszenz später vor allem bei jungen Männern mit höheren systolischen Blutdruckwerten in Zusammenhang stand (siehe Arbeitsziel 2.1).

## 6 Literaturverzeichnis

1. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization (WHO). Geneva 2009. p. 1-62.
2. Appel LJ, Giles TD, Black HR, Izzo JL, Jr., Materson BJ, Oparil S, Weber MA. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(2): 79-89.
3. He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52(5): 363-382.
4. Hollenberg NK. The influence of dietary sodium on blood pressure. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(3 Suppl): 240S-246S.
5. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1117-1124.
6. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9322): 1969-1974.
7. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglius ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159(6): 572-580.
8. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Peneau S, et al. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6): 1650-1656.
9. DGE. Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.(DGE). Bonn 2008. p.
10. Holman DM, White MC. Dietary behaviors related to cancer prevention among pre-adolescents and adolescents: the gap between recommendations and reality. *Nutr J* 2011; 10: 60.
11. Kersting M, Remer T, Hilbig A. Abschlussbericht: Ermittlung des Kochsalzkonsums in Verzehrerhebungen anhand der Kochsalzausscheidung im Urin - Eine Sonderauswertung der DONALD Studie. Forschungsinstitut für Kinderernährung (FKE). Dortmund 2006. p.
12. Mensink GB, Kleiser C, Richter A. [Food consumption of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 609-623.
13. Bauer KW, Larson NI, Nelson MC, Story M, Neumark-Sztainer D. Fast food intake among adolescents: secular and longitudinal trends from 1999 to 2004. *Prev Med* 2009; 48(3): 284-287.
14. Maldonado-Martin A, Garcia-Matarin L, Gil-Extremuera B, Avivar-Oyonarte C, Garcia-Granados ME, Gil-Garcia F, et al. Blood pressure and urinary excretion of electrolytes in Spanish schoolchildren. *J Hum Hypertens* 2002; 16(7): 473-478.
15. Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A. Sodium and potassium intake and blood pressure change in childhood. *Bmj* 1990; 300(6729): 899-902.
16. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006; 48(5): 861-869.
17. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117(25): 3171-3180.

18. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16(11): 761-770.
19. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djousse L, Proctor MH, Cupples LA, Ellison RC. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology* 2005; 16(1): 4-11.
20. Couch SC, Saelens BE, Levin L, Dart K, Falciiglia G, Daniels SR. The efficacy of a clinic-based behavioral nutrition intervention emphasizing a DASH-type diet for adolescents with elevated blood pressure. *J Pediatr* 2008; 152(4): 494-501.
21. Smith-Warner SA, Elmer PJ, Tharp TM, Fosdick L, Randall B, Gross M, et al. Increasing vegetable and fruit intake: randomized intervention and monitoring in an at-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(3): 307-317.
22. Rechner AR, Kuhnle G, Bremner P, Hubbard GP, Moore KP, Rice-Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(2): 220-235.
23. Holmes E, Loo RL, Stamler J, Bictash M, Yap IK, Chan Q, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008; 453(7193): 396-400.
24. Siener R, Hesse A. The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects. *Eur Urol* 2002; 42(3): 289-296.
25. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1453-1460.
26. Buyken AE, Alexy U, Kersting M, Remer T. Die DONALD Kohorte. Ein aktueller Überblick zu 25 Jahren Forschung im Rahmen der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. [The DONALD cohort. An updated overview on 25 years of research based on the Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed study]. Article in German. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7): 875-884.
27. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 Suppl 1: 5-41.
28. Sichert-Hellert W, Kersting M, Schoch G. Underreporting of energy intake in 1 to 18 year old German children and adolescents. *Z Ernährungswiss* 1998; 37(3): 242-251.
29. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(3): 561-569.
30. Tomokuni K, Ogata M. Direct colorimetric determination of hippuric acid in urine. *Clin Chem* 1972; 18(4): 349-351.
31. Sichert-Hellert W, Kersting M, Chada C, Schäfer K, Kroke A. German food composition database for dietary evaluations in children and adolescents. *Journal of Food Composition and Analysis* 2007; 20: 63-70.
32. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.
33. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 2003-2006. [Reference percentiles for anthropometric measurements and blood pressure from the National Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) 2003-2006] Article in German. Robert Koch-Institut. Berlin 2011.



34. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1): 2460-2470.
35. Thamm M. Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibung und Trends. [Blood pressure in Germany--current status and trends]. Article in German. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S90-93.
36. Marshall SW. Power for tests of interaction: effect of raising the Type I error rate. *Epidemiol Perspect Innov* 2007; 4: 4.
37. DGE: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr [Reference Values for Nutrient Intake] in German. 1 (3. reprint) ed. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). 2008
38. Brotons C, Singh P, Nishio T, Labarthe DR. Blood pressure by age in childhood and adolescence: a review of 129 surveys worldwide. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4): 824-829.
39. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011; 127(4): e978-988.
40. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(3): R546-552.
41. Augusto JF, Teboul JL, Radermacher P, Asfar P. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med* 2011; 37(3): 411-419.
42. Mensink GB, Heseker H, Richter A, Stahl A, Vohmann C (2007) Robert-Koch-Institut, Universität Paderborn: Forschungsbericht - Ernährungsstudie als KiGGS Modul (EsKiMo). [Scientific Report - Eating Study as a KiGGS Module (EsKiMo)]. in German. Available at: [http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/EsKiMoStudie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/EsKiMoStudie.pdf?__blob=publicationFile).
43. Kersting M, Alexy U, Clausen K. Using the concept of Food Based Dietary Guidelines to Develop an Optimized Mixed Diet (OMD) for German children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3): 301-308.
44. Behrendt I, Krawinkel M. Kinder sollten mehr Obst und Gemüse essen. Ergebnisse von PRO GREENS. [Children should eat more fruit and vegetables. Results of PRO GREENS]. Article in German. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(2): 254-259.
45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 3-10.
46. Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, Kraft K, Stumpe KO. Age is a major determinant of the divergent blood pressure responses to varying salt intake in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8(8): 829-836.
47. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29(4): 913-917.