

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft

Professur für Ernährung des Menschen

der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Einfluss der Zuckeraufnahme auf das Mortalitäts- und
Depressionsrisiko und Translation der Ergebnisse in ein
Ernährungsprogramm**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. troph.)

im Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und
Umweltmanagement der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Anna Kaiser

aus Lauterbach

Gießen, 2024

Mit Genehmigung des Fachbereichs Agrarwissenschaften,
Ökotrophologie und Umweltmanagement der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Prüfungskommission:

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Fasshauer

2. Gutachterin: Prof. Dr. Gudrun Keding

Prüferin: Prof. Dr. Ramona Teuber

Prüferin: Prof. Dr. Jasmin Godemann

Vorsitzender: Prof. Dr. Gunter Eckert

Tag der Disputation: 21.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Zuckerdefinition	2
1.2 Einfluss des Zuckerkonsums auf die Gesundheit	4
1.3 Zuckerreduktion in der Praxis	8
1.4 Forschungslücken	9
2. Publikationen	11
2.1 Publikation 1: Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants.	12
2.2 Publikation 2: Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants.	15
2.3 Publikation 3: Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen.	18
3. Diskussion	21
3.1 Wesentliche Schlussfolgerungen	21
3.2 Vergleich mit anderen Studien und weiterer Forschungsbedarf	22
4. Zusammenfassung	27
5. Literaturverzeichnis	28
6. Weitere Publikationen	36
7. Erklärung	37
8. Danksagung	38
Anhang	40

Abkürzungsverzeichnis

%E	Prozent der Gesamtenergie
ASB	Süßstoff-gesüßte Getränke (<i>Artificially-Sweetened Beverages</i>)
BMI	Body-Mass-Index
CHD	Koronare Herzkrankheit (<i>Coronary Heart Disease</i>)
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen (<i>Cardiovascular Diseases</i>)
FOPL	Lebensmittelkennzeichnung auf der Vorderseite der Verpackung (<i>Front-of-Package Labeling</i>)
FS	Freie Zucker (<i>Free Sugars</i>)
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
KI	Konfidenzintervall
MetS	Metabolisches Syndrom
RR	Relatives Risiko
SSB	Zucker-gesüßte Getränke (<i>Sugar-Sweetened Beverages</i>)
UK	Vereinigtes Königreich (<i>United Kingdom</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen und diversen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Aufteilung der Zucker (grau) in FS und intrinsische Zucker (orange) sowie Einteilung der FS in Hauptgruppen (blau) und Untergruppen (weiß). FS, Freie Zucker; SSB, Zucker-gesüßte Getränke. Eigene Darstellung.....2
- Abbildung 2:** Weiterer Forschungsbedarf. ASB, Süßstoff-gesüßte Getränke; FOPL, Lebensmittel-kennzeichnung auf der Vorderseite der Verpackung; FS, Freie Zucker; SSB, Zucker-gesüßte Getränke. Eigene Darstellung.....22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition für FS und intrinsische Zucker (orange) sowie die Hauptgruppen (blau) und Untergruppen (weiß) von FS.	3
Tabelle 2: Signifikante Assoziationen des Konsums FS inklusive aller Haupt- und Untergruppen mit dem Risiko für die Entwicklung verschiedener Endpunkte. Modifiziert nach Huang et al., 2023 ⁽³⁾	6

1. Einleitung

In den letzten Jahren hat das Interesse an den negativen Auswirkungen eines hohen Zuckerkonsums auf die Gesundheit immer weiter zugenommen, nicht zuletzt durch die steigende Anzahl der Menschen, die an Adipositas erkranken⁽¹⁻³⁾.

Dennoch ist der weltweite Zuckerkonsum in den letzten Jahren weiter angestiegen und wird für das Jahr 2023/2024 auf etwa 189 Millionen Tonnen geschätzt⁽⁴⁾. Der Pro-Kopf-Verbrauch lag im Jahr 2022 weltweit bei 22,1 kg⁽⁵⁾. Die größten Zuckerlieferanten in der Ernährung sind Zucker-gesüßte Getränke (*Sugar-Sweetened Beverages*, SSB)⁽¹⁾. Pro Kopf werden in den Vereinigten Staaten von Amerika (*United States of America*, USA) durchschnittlich 380 ml SSB pro Tag konsumiert⁽⁶⁾, wobei eine typische Portionsgröße von 355 ml zwischen 35 und 37,5 g Zucker enthält⁽¹⁾.

Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit von Zuckerreduktionsstrategien für die Bevölkerung. Die derzeitigen Empfehlungen beziehen sich auf eine Zuckergesamtmenge, die maximal pro Tag verzehrt werden kann^(7,8). Dabei wird nicht zwischen den einzelnen Lebensmitteln unterschieden, die zur Zuckeraufnahme beitragen⁽⁹⁾. Es besteht jedoch die Evidenz, dass es Unterschiede zwischen zuckerhaltigen Lebensmitteln gibt, wenn es um die gesundheitlichen Auswirkungen geht^(9,10). Darüber hinaus ist die Verbraucherkommunikation durch die Heterogenität in Bezug auf die Zuckerdefinition erschwert⁽¹¹⁾.

Die vorliegende Dissertation fokussiert sich daher zunächst auf eine eindeutige Definition der Zucker (Unterkapitel 1.1). Obwohl es gute Belege für einen Zusammenhang zwischen einigen Zuckern und verschiedenen gesundheitlichen Folgen gibt (Unterkapitel 1.2), stößt die Umsetzung einer Zuckerreduktionsstrategie weiterhin auf Schwierigkeiten (Unterkapitel 1.3).

1.1 Zuckerdefinition

Der vorliegenden Dissertation liegt die Zuckerdefinition der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) zugrunde. Unter dem Begriff Zucker werden alle Mono- oder Disaccharide, wie z. B. Glukose, Fruktose oder Saccharose zusammengefasst^(7,12). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Aufteilung der Zucker. In Tabelle 1 sind zudem die Definitionen aller, für die vorliegende Dissertation relevanten, Zucker aufgeführt. Gemäß WHO werden Zucker (Abbildung 1, grau) in freie Zucker (*Free Sugars*, FS) und intrinsische Zucker (Abbildung 1, orange; Tabelle 1) eingeteilt⁽⁷⁾. FS wiederum können in die Hauptgruppen FS in Getränken und FS in festen Lebensmitteln (Abbildung 1, blau) unterteilt werden. Weiterhin können beide FS-Hauptgruppen in jeweils vier Untergruppen aufgegliedert werden. FS in Getränken werden in die Untergruppen FS in SSB, Saft, Milchmischgetränken und Tee/Kaffee unterteilt, während FS in festen Lebensmitteln aus den Untergruppen FS in Süßwaren, Frühstückscerealien, Aufstrichen und Saucen bestehen (Abbildung 1, weiß; Tabelle 1).

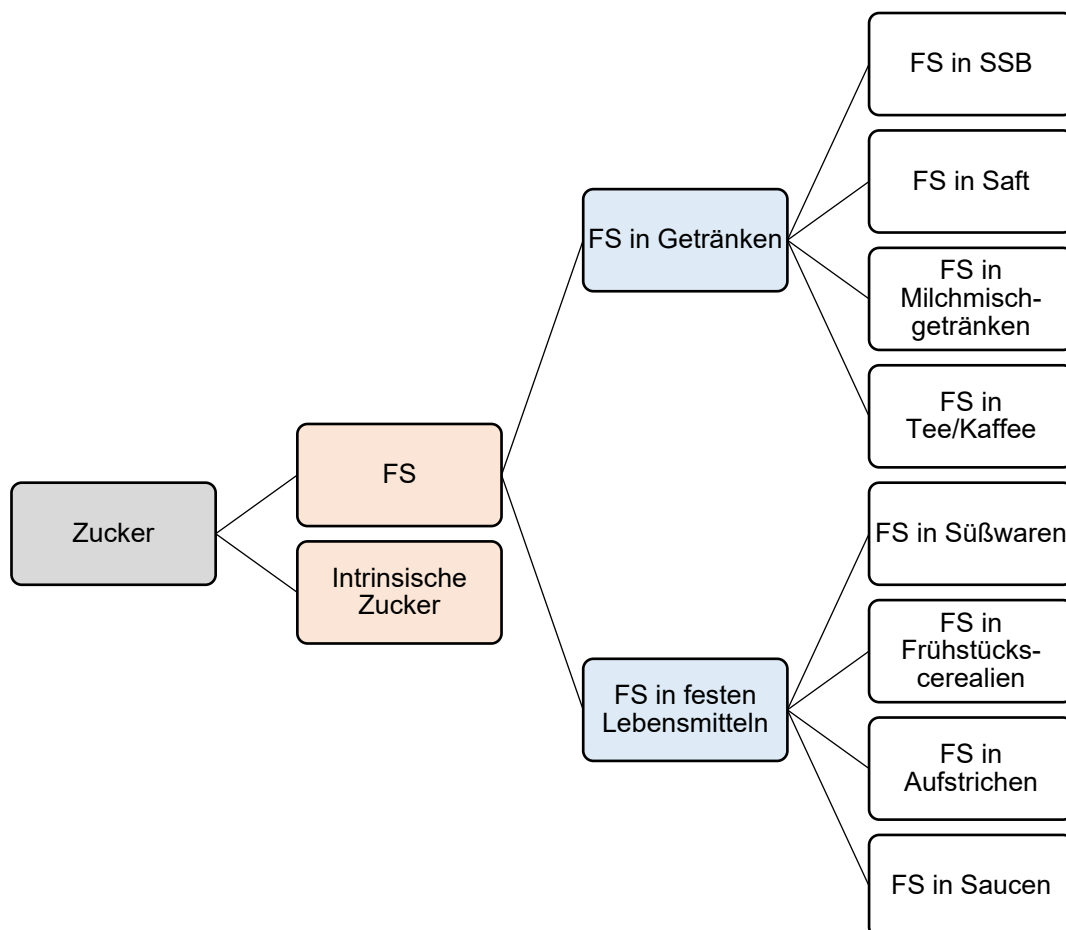


Abbildung 1: Aufteilung der Zucker (grau) in FS und intrinsische Zucker (orange) sowie Einteilung der FS in Hauptgruppen (blau) und Untergruppen (weiß). FS, Freie Zucker; SSB, Zucker-gesüßte Getränke. Eigene Darstellung.

Tabelle 1: Definition für FS und intrinsische Zucker (orange) sowie die Hauptgruppen (blau) und Untergruppen (weiß) von FS.

Zucker	Definition
FS und intrinsische Zucker	
FS	Alle vom Hersteller, Koch oder Verbraucher zugesetzte Zucker sowie natürlich vorkommende Zucker in Honig, Sirup, Fruchtsaftkonzentraten und Fruchtsaft ⁽⁷⁾ .
Intrinsische Zucker	Natürlich vorkommende Zucker in intaktem Obst und Gemüse sowie Milch und Milchprodukten ⁽⁷⁾ .
FS in Getränken	
SSB	Erfrischungsgetränke auf Wasserbasis mit oder ohne Kohlensäure, die geschmacksgebende Zutaten sowie zugesetzte Zucker enthalten ^(13,14) , wie z. B. selbstgemachte zuckerhaltige Getränke, Softdrinks, Fruchtsaftgetränke, Limonaden, Punsch und Energydrinks ^(13,15) .
Saft	Getränke, die zu 100 % aus Erzeugnissen bestehen, die aus Früchten oder Gemüse gewonnen werden, ohne Zusatz von zugesetzten Zuckern ⁽¹⁴⁾ .
Milchmischgetränke	Getränke auf Kuhmilchbasis, die zugesetzte Zucker und weitere geschmacksgebende Zutaten enthalten ⁽¹⁶⁾ , wie z. B. Smoothies, Trinkjoghurts, Milchshakes und Schokoladenmilch ^(17,18) .
Tee/Kaffee	Getränke, die durch das Aufbrühen von getrockneten Pflanzenteilen der Teepflanze <i>Camellia sinensis</i> ⁽¹⁹⁾ und durch das Brühen von gerösteten und gemahlenden Kaffeebohnen ⁽²⁰⁾ zubereitet werden.
FS in festen Lebensmitteln	
Süßwaren	Zuckerreiche Lebensmittel, wie z. B. Gebäck, Süßigkeiten, Schokolade und Eiscreme ^(17,21) .
Frühstückscerealien	Gezuckerte Getreideprodukte, wie z. B. Müsli, Cornflakes, gepuffte Cerealien oder Granola ⁽²²⁾ .
Aufstriche	Zuckerreiche streichfähige Substanz, die auf Brot, Brötchen, Toast oder andere Backwaren aufgetragen wird, wie z. B. Konfitüre, Schokoladen-Nuss-Aufstrich, Erdnussbutter, Sirup, Honig und Haushaltszucker ^(17,21) .
Saucen	Flüssige oder halbflüssige Zubereitungen, wie z. B. Ketchup, Chutney, Mayonnaise, Salatdressing und Pesto ⁽²³⁾ .

FS, Freie Zucker; SSB, Zucker-gesüßte Getränke.

1.2 Einfluss des Zuckerkonsums auf die Gesundheit

Es liegt ein enger Zusammenhang zwischen dem Konsum von Zuckern und der Gesundheit vor^(3,24–27). Ein von Huang et al. hochrangig publizierter Umbrella-Review im *British Medical Journal* fasste im Jahr 2023 67 Meta-Analysen von Beobachtungsstudien und 6 Meta-Analysen von randomisierten Kontrollstudien mit insgesamt 83 gesundheitlichen Endpunkten zusammen⁽³⁾. Die Zuckeraufnahme wurde als Nicht-Dosis-Wirkungs-Beziehung, d. h. als kategorische Variable (z. B. hoher versus niedriger Verzehr) und als Dosis-Wirkungs-Beziehung, d. h. als kontinuierliche Variable (z. B. Erhöhung um eine zusätzliche Portion pro Tag) beurteilt⁽³⁾. Die Ergebnisse des Umbrella-Reviews wurden nach den folgenden Klassifizierungskriterien für Evidenz eingeteilt: überzeugend (Klasse I), hochgradig hinweisend (Klasse II), hinweisend (Klasse III), schwach (Klasse IV) und nicht signifikant (NS)⁽³⁾.

Tabelle 2 fasst alle signifikanten Ergebnisse zusammen, die sich auf die Haupt- und Untergruppen der FS gemäß Tabelle 1 fokussieren und für welche als Risikomaß die Hazard Ratio (HR), Odds Ratio oder das Relative Risiko (RR) zur Anwendung kamen. Hierbei zeigt sich, dass alle signifikanten Assoziationen ausschließlich für FS in SSB beschrieben wurden und keine signifikanten Daten für FS aus den anderen Haupt- und Untergruppen vorliegen (Tabelle 2)⁽³⁾.

Bei den Ergebnissen mit hochgradig hinweisender Evidenz (Klasse II) wurde für die Endpunkte **Adipositas bei Kindern, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Karies** und **Depression** ein nicht-dosisabhängiger Zusammenhang mit dem Konsum FS in SSB beobachtet (Tabelle 2)⁽³⁾. Eine dosisabhängige Assoziation zeigte sich zudem bei **Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie** und **koronarer Herzkrankheit (Coronary Heart Disease, CHD)** (Tabelle 2)⁽³⁾. Weiterhin wurden nicht-dosisabhängige Zusammenhänge des Verzehrs FS in SSB mit hinweisender Evidenz (Klasse III) für **Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen, Gicht, Hyperurikämie, Myokardinfarkt, Prostatakarzinom** und **Zahnerosion** aufgezeigt (Tabelle 2)⁽³⁾. Eine dosisabhängige Assoziation bestand für die **Gesamtmortalität** und die **Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases, CVD)** sowie für **Adipositas** (Tabelle 2)⁽³⁾. Darüber hinaus gab es eine schwache Evidenz (Klasse IV) für nicht-dosisabhängige Zusammenhänge des Konsums FS in SSB mit der **Mortalität durch Karzinome** und der **Mortalität durch Mammakarzinome** sowie dem Risiko eines **hepatozellulären Karzinoms, Glioms, Mammakarzinoms**, von **Asthma** und der **Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung** (Tabelle 2)⁽³⁾. Ein dosisabhängiger Zusammenhang wurde zudem für das **Metabolische Syndrom (MetS), CVD, Schlaganfall** und **Karzinome** beobachtet (Tabelle 2)⁽³⁾.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass FS in SSB mit einem erhöhten Risiko für eine Vielzahl von metabolischen, vaskulären und Tumorerkrankungen verbunden sind. Lediglich beim Endpunkt Gliom wurde eine negative Assoziation festgestellt (Tabelle 2)⁽³⁾. Weitere Übersichtsarbeiten, welche nicht mehr im Umbrella-Review berücksichtigt werden konnten, zeigen ähnliche Ergebnisse und sind in Tabelle 2 unter „Weitere Forschung“ angegeben^(24–27).

Im Gegensatz zu FS existieren keine Daten, inwieweit intrinsische Zucker mit gesundheitlichen Endpunkten assoziiert sind. Es sind lediglich Übersichtsarbeiten verfügbar, welche sich auf Lebensmittelgruppen fokussieren, die reich an intrinsischen Zuckern sind^(28–31). In einer Metaanalyse mit 95 prospektiven Studien war ein hoher Verzehr von Obst und Gemüse verglichen zu einem niedrigen Verzehr mit einem signifikant verringerten Risiko für die **Gesamtmortalität** (RR; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,82; 0,79–0,86), **CVD** (0,84; 0,79–0,90), **CHD** (0,87; 0,83–0,91), **Schlaganfall** (0,79; 0,71–0,88) und **Karzinome** (0,93; 0,87–0,98) assoziiert⁽²⁸⁾. Für Milch und Milchprodukte wurde dagegen in einer Metaanalyse mit 29 prospektiven Studien kein signifikanter Zusammenhang mit der Gesamtmortalität, CVD und CHD beschrieben⁽²⁹⁾. In zwei weiteren Meta-Analysen wurde beim Vergleich der höchsten Verzehrkatgorie von Obst mit der niedrigsten ein 12 % niedrigeres Risiko für **Adipositas** (0,88; 0,80–0,96)⁽³⁰⁾ und ein 17 % niedrigeres Risiko für eine **Depression** (0,83; 0,71–0,98)⁽³¹⁾ beobachtet. Für einen hohen Gemüsekonsum wurde ebenfalls ein signifikant niedrigeres Depressionsrisiko (0,86; 0,75–0,98) festgestellt⁽³¹⁾, wohingegen keine Assoziation mit dem Adipositasrisiko (0,93; 0,83–1,03)⁽³⁰⁾ nachweisbar war.

Tabelle 2: Signifikante Assoziationen des Konsums FS inklusive aller Haupt- und Untergruppen mit dem Risiko für die Entwicklung verschiedener Endpunkte. Modifiziert nach Huang et al., 2023⁽³⁾

Endpunkte	Zucker	Risiko- maß	Mittelwert (95 % KI)	Evidenz- klasse	Weitere Forschung
Mortalität					
Gesamt [#]	SSB	HR ^c	1,04 (1,02–1,06)	III	(25,26)
CVD [#]	SSB	HR ^d	1,08 (1,04–1,12)	III	
Karzinome	SSB	RR ^e	1,06 (1,00–1,12)	IV	
Mammakarzinom	SSB	RR ^e	1,17 (1,03–1,34)	IV	
Morbidität					
MetS [#]	SSB	RR ^f	1,14 (1,05–1,23)	IV	(24)
Adipositas ^a	SSB	OR ^g	1,55 (1,32–1,82)	II	
Adipositas [#]	SSB	RR ^c	1,12 (1,05–1,19)	III	(24)
Diabetes mellitus Typ 2 [#]	SSB	RR ^d	1,27 (1,15–1,41)	II	(24)
Hypertonie ^b	SSB	OR ^e	1,36 (1,14–1,63)	III	
Hypertonie [#]	SSB	RR ^f	1,11 (1,09–1,13)	II	(27)
Gicht	SSB	RR ^e	1,35 (1,18–1,55)	III	
Hyperurikämie	SSB	RR ^e	1,35 (1,19–1,52)	III	
NAFLD	SSB	RR ^e	1,39 (1,29–1,50)	II	(24)
CVD [#]	SSB	RR ^d	1,08 (1,02–1,14)	IV	(24)
CHD [#]	SSB	RR ^c	1,17 (1,11–1,23)	II	(24)
Myokardinfarkt	SSB	RR ^e	1,19 (1,09–1,31)	III	
Schlaganfall [#]	SSB	RR ^c	1,07 (1,02–1,12)	IV	(26)
Karzinome [#]	SSB	RR ^d	1,04 (1,01–1,09)	IV	(26)
HCC	SSB	RR ^e	2,00 (1,33–3,03)	IV	
Gliom	SSB	RR ^e	0,81 (0,66–0,99)	IV	
Mammakarzinom	SSB	RR ^e	1,14 (1,01–1,30)	IV	
Prostatakarzinom	SSB	RR ^e	1,17 (1,07–1,28)	III	
Asthma ^a	SSB	OR ^e	1,26 (1,07–1,48)	IV	
ADHS	SSB	OR ^e	1,80 (1,23–2,63)	IV	
Karies	SSB	OR ^h	1,72 (1,41–2,09)	II	
Zahnerosion	SSB	OR ^h	1,77 (1,28–2,43)	III	
Depression	SSB	RR ^e	1,31 (1,24–1,39)	II	(24,26)

ADHS, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; CHD, Koronare Herzkrankheit; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankungen; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MetS, Metabolisches Syndrom; NAFLD, Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; SSB, Zuckergesüßte Getränke; [#]Dosisabhängiger Effekt; ^aKinder; ^bKinder und Jugendliche; ^c250 ml zusätzlich pro Tag; ^d1 Portion zusätzlich pro Tag; ^eHoher versus niedriger Verzehr; ^f355 ml zusätzlich pro Tag; ^gJeglicher versus kein Verzehr; ^hModerater/hoher versus nie/niedriger Verzehr; Ergebnisse mit hochgradig hinweisender Evidenz (Klasse II) sind in **fett** dargestellt.

Die aktuelle Empfehlung der WHO zur Reduktion FS beruht ebenfalls auf einer Meta-Analyse, deren Studien zu 40 % SSB als Zuckerlieferant untersuchten^(7,32). Einige Studienergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass es Unterschiede in den Assoziationen zu Mortalität und CVD gibt, je nachdem, ob Zucker in flüssiger oder fester Form aufgenommen werden^(21,33). In einem Review-Artikel, der sieben epidemiologische und eine klinische Studie eingeschlossen hat, waren zudem flüssig aufgenommene Zucker, wie z. B. in SSB, verglichen zur Aufnahme von Zuckern in fester Form, wie z. B. in Süßwaren, mit einem höheren Risiko für das MetS assoziiert⁽³⁴⁾.

Grund für die unterschiedliche Assoziation mit Mortalität und Morbidität zwischen FS in Getränken und FS in festen Lebensmitteln könnte in der Textur eines Lebensmittels liegen, welche die Bissgröße, die Anzahl der Kaubewegungen pro Bissen und die Dauer der orosensorischen Wahrnehmung beeinflusst⁽¹⁰⁾. Diese Kriterien verändern wiederum die Essgeschwindigkeit und damit die Energieaufnahme. Eine schnellere Essgeschwindigkeit ist mit einer höheren Energieaufnahme verbunden⁽¹⁰⁾. Ein weiterer Unterschied liegt in der Magenentleerungsrate⁽³⁵⁾. Feste Lebensmittel haben eine langsamere Magenentleerung, wodurch die Absorptionsrate der Nährstoffe im Darm verlangsamt ist⁽³⁵⁾. Eine langsame Magenentleerung und intestinale Absorptionsrate können auf die Kombination von Textur und Nährstoffzusammensetzung, wie z. B. hohe Gehalte an Ballaststoffen, zurückgeführt werden⁽¹⁰⁾. Dies kann zu großen Unterschieden in der subjektiven Wahrnehmung von Hunger und Sättigung zu Gunsten von Lebensmitteln mit festerer Konsistenz führen^(36–38).

Zusammengenommen könnten Zucker abhängig von der Darreichungsform, insbesondere flüssig versus fest, unterschiedliche Effekte auf gesundheitliche Endpunkte haben. Allerdings wurde diese Hypothese bisher nicht systematisch untersucht. Daher wurde in der vorliegenden Dissertation bestimmt, ob intrinsische Zucker, FS, sowie FS in Haupt- und Untergruppen (Abbildung 1) unterschiedlich mit wichtigen Endpunkten wie Mortalität und Depression assoziiert sind.

1.3 Zuckerreduktion in der Praxis

Zuckerreduktionsstrategien für die Bevölkerung sind wichtiger denn je. Die WHO empfiehlt, die tägliche Aufnahme von FS auf unter 10 %, optimalerweise unter 5 %, der Gesamtenergie (%E) pro Tag zu beschränken⁽⁷⁾. Bei einer Gesamtaufnahme von 2000 Kilokalorien pro Tag entspricht dies 50 g bzw. 25 g FS. Der nationale Gesundheitsdienst im Vereinigten Königreich (*United Kingdom, UK*) empfiehlt sogar direkt, FS auf unter 5 %E zu beschränken⁽⁸⁾. Intrinsische Zucker müssen dagegen gemäß WHO nicht begrenzt werden, da die Studienlage keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung auf die Gesundheit liefert⁽⁷⁾.

Die Empfehlung zur Reduktion FS ist Teil der Verhaltensprävention und setzt voraus, dass der Verbraucher von selbst ins Handeln kommt und die Empfehlungen selbstständig umsetzt⁽³⁹⁾. Allerdings existieren hierbei verschiedene Barrieren: Da Zucker vielfältige Bezeichnungen haben, sind sie in Zutatenlisten schwer zu erkennen. Zudem nimmt die Angabe „davon Zucker“ in der Nährwerttabelle auf Lebensmittelverpackungen keine Aufteilung in FS und intrinsische Zucker vor.

In einer Studie von Tierney et al. wurde anhand eines Fragebogens untersucht, inwieweit die 445 Teilnehmenden die Umsetzung der WHO-Empfehlung zur Reduzierung von FS in den Alltag einschätzten⁽⁴⁰⁾. Die Umsetzbarkeit wurde von der Mehrheit als schwierig angesehen. Während 45 % „nicht sehr einfach“ und 25 % „überhaupt nicht einfach“ als Antwort wählten, kreuzten nur 3 % der Teilnehmenden „sehr einfach“ an⁽⁴⁰⁾. Darüber hinaus wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, verschiedene Zutaten in die Kategorien „Intrinsische Zucker“, „Zugesetzte Zucker/FS“, „Süßungsmittel“ und „Ich weiß es nicht“ einzuordnen⁽⁴⁰⁾. Die meisten der Zutaten wurden von der Mehrheit der Teilnehmenden als intrinsische Zucker angesehen, obwohl diese zur Gruppe der zugesetzten Zucker/FS gehörten⁽⁴⁰⁾. So stufen etwa 89 % der Teilnehmenden Honig und 69 % der Teilnehmenden Fruchtsaft fälschlicherweise als intrinsische Zucker ein⁽⁴⁰⁾. Gängige Zutaten wie Invertzucker oder Isoglukose wurden von der Hälfte der Teilnehmenden in die Gruppe „Ich weiß es nicht“ einsortiert⁽⁴⁰⁾. Im Gegensatz dazu wurde „Zucker in frischen Früchten und Gemüse“ von 97 % und „Zucker in Milch (Laktose)“ von 83 % der Teilnehmenden korrekt den intrinsischen Zuckern zugeordnet⁽⁴⁰⁾.

Diese Daten weisen nach, dass für Verbraucher vielfältige Barrieren existieren, um die WHO-Empfehlung zur Reduktion FS umzusetzen. Daher wurde in der vorliegenden Dissertation ein laienverständliches System zur korrekten Identifikation von FS entwickelt. Zusätzlich wurde eine Kopplung mit zwei weiteren adipogenen Zutaten im Rahmen eines gewichtsneutralen Ernährungsprogramms vorgenommen.

1.4 Forschungslücken

Unter Berücksichtigung der zuvor zusammengefassten Studien gibt es **drei wesentliche Forschungslücken**, die in der vorliegenden Dissertation analysiert wurden.

Forschungslücke 1: Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert?

Die Mortalität ist ein objektiv gut messbarer Endpunkt⁽⁴¹⁾ und damit ein zuverlässiger Indikator für den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Gesundheit der Bevölkerung. Während ein hoher Konsum von FS in SSB mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Tabelle 2), existieren keine systematischen Daten zu anderen Haupt- und Untergruppen von FS. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Aufnahme von intrinsischen Zuckern und der Mortalität noch nicht untersucht. Vielmehr fokussierten sich entsprechende Studien ausschließlich auf Lebensmittelgruppen, die reich an intrinsischen Zuckern sind^(28,29). Daher wurde in der vorliegenden Dissertation der Zusammenhang der verschiedenen Zucker mit dem Mortalitätsrisiko erstmals systematisch untersucht. Es wurden Spline-Analysen verwendet, um auch nicht lineare Zusammenhänge abbilden zu können.

Forschungslücke 2: Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Depressionsrisiko assoziiert?

Depressionen sind neben Angststörungen die häufigste psychische Erkrankung⁽⁴²⁾. Weltweit leiden etwa 280 Millionen Menschen an einer Depression⁽⁴³⁾. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für eine Depression bei 19 %⁽⁴⁴⁾. Pro Jahr führen Depressionen in Deutschland zu etwa 11 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und rund 15 000 Frühberentungen⁽⁴⁴⁾. Während FS in SSB mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Depression verbunden sind (Tabelle 2), existieren keine systematischen Daten zu anderen Haupt- und Untergruppen von FS. Zudem gibt es keine Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen intrinsischen Zuckern und dem Depressionsrisiko. Studien fokussierten sich bisher ausschließlich auf Lebensmittelgruppen, welche reich an intrinsischen Zuckern sind⁽³¹⁾. Daher wurde in der vorliegenden Dissertation der Zusammenhang der verschiedenen Zucker mit dem Depressionsrisiko erstmals systematisch untersucht unter Nutzung von Spline-Analysen, um auch nicht lineare Zusammenhänge nachzuweisen.

Forschungslücke 3: Wie kann eine Reduktion von FS im Rahmen eines gewichtsneutralen Ernährungsprogrammes zur Reduzierung adipogener Zutaten laienverständlich umgesetzt werden?

Die Verbraucherkommunikation in Bezug auf die Reduktion FS ist durch vielfältige Barrieren erschwert. Hierzu gehören die vielfältigen Bezeichnungen von Zucker⁽¹¹⁾ sowie die fehlende

transparente Auftrennung des Gesamtzuckergehalts auf Lebensmittelverpackungen in FS und intrinsische Zucker. Es bedarf daher weiterer Ansätze, mit denen FS für Verbraucher klar zu erkennen sind. Um eine Ernährungsumstellung möglichst effizient zu gestalten, sollte zudem eine Zuckerreduktionsstrategie mit einer Vermeidungsstrategie für weitere adipogene Zutaten gekoppelt werden. Daher wurde in der vorliegenden Dissertation das 12-wöchige gewichtsneutrale Ernährungsprogramm Neatic etabliert, bei welchem neben einer Reduktion von FS eine Vermeidung von Aromen⁽⁴⁵⁾ und Süßungsmitteln^(46–49) empfohlen wird.

2. Publikationen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die im Unterkapitel 1.4 zusammengefassten Forschungslücken in drei Publikationen aufgegriffen, die in den nächsten Unterkapiteln vorgestellt werden.

Forschungslücke 1: Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert?

(1) **Kaiser, Anna**; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants. *British Journal of Nutrition* 130(2):294–303. DOI: 10.1017/S0007114522003233

Forschungslücke 2: Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Depressionsrisiko assoziiert?

(2) **Kaiser, Anna**; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants. *European Journal of Nutrition* 62(2):727–738. DOI: 10.1007/s00394-022-03022-7

Forschungslücke 3: Wie kann eine Reduktion von FS im Rahmen eines gewichtsneutralen Ernährungsprogrammes zur Reduzierung adipogener Zutaten laienverständlich umgesetzt werden?

(3) **Kaiser, Anna**; Fasshauer, Mathias (2025) Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen. *Ernährungs Umschau* 72(1). Akzeptiert zur Veröffentlichung.

2.1 Publikation 1: Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants.

Informationen der Autoren

Anna Kaiser^{1*†}, Sylva M. Schaefer^{1†}, Inken Behrendt¹, Gerrit Eichner^{2†} und Mathias Fasshauer^{1,3†}

¹Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität Gießen, 35390 Gießen, Deutschland

²Mathematisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen, 35392 Gießen, Deutschland

³Fachbereich Innere Medizin (Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie), Universität Leipzig, 04103 Leipzig, Deutschland

*Korrespondenz: anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

†AK und SMS trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei und sind gemeinsame Erstautoren.

†GE und MF trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei und sind gemeinsame Seniorautoren.

Beitrag der Autoren

AK, SMS und MF konzipierten die Forschung, hatten Zugang zu den Daten und schrieben den ersten Entwurf; AK und SMS trugen die Hauptverantwortung für den endgültigen Inhalt und kontrollierten die Entscheidung zur Veröffentlichung; AK, SMS, IB, GE und MF führten die statistischen Analysen durch, analysierten die Daten, lasen, redigierten und genehmigten das endgültige Manuskript. Der korrespondierende Autor bescheinigt, dass alle aufgeführten Autoren die Kriterien für die Autorenschaft erfüllen und dass keine anderen Personen, die die Kriterien erfüllen, ausgelassen wurden.

Copyright

© Der/die Autor(en), 2022. Veröffentlicht von *Cambridge University Press* im Auftrag von *The Nutrition Society*. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der *Creative Commons Attributions License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) veröffentlicht wurde, die uneingeschränkte Weiterverwendung, Verbreitung und Reproduktion erlaubt, sofern der Originalartikel ordnungsgemäß zitiert wird.

Anhang A: Supplementary Material

Zusammenfassung

Forschungslücke 1 wurde in der Publikation „*Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants.*“⁽⁵⁰⁾ untersucht.

In dieser Studie wurde systematisch der Zusammenhang zwischen dem Konsum FS, intrinsischer Zucker sowie der Haupt- und Untergruppen der FS (Abbildung 1) mit dem Mortalitätsrisiko untersucht. In die Analysen wurden 186 811 Teilnehmende aus der UK-Biobank-Kohorte eingeschlossen. Über einen Follow-up-Zeitraum von 12,3 Jahren wurden 8576 Todesfälle registriert. Der Zuckerkonsum wurde anhand eines 24-Stunden-Erinnerungsprotokolls (*Oxford WebQ*)^(51,52) erfasst. Alle Teilnehmenden, die mindestens einen Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Für die Beurteilung der HR des Mortalitätsrisikos in Abhängigkeit der Zuckeraufnahme in g pro Tag wurden Cox-Modelle⁽⁵³⁾ verwendet. Die Modelle wurden für Alkoholkonsum, Alter, Bildungsgrad, Body-Mass-Index (BMI), Energieaufnahme, Ethnizität, Geschlecht, Gesundheitsstatus, Haushaltseinkommen, körperliche Aktivität, psychische Vorerkrankungen, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und *Townsend Deprivation Index* adjustiert. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Splines⁽⁵⁴⁾, um sowohl lineare als auch nicht lineare Zusammenhänge zwischen der Zuckeraufnahme und der HR darzustellen. Der niedrigste Wert der HR für die Zuckeraufnahme im Bereich von 0 bis zum 99%-Quantil wurde als HR-Nadir bezeichnet und für die einheitliche grafische Darstellung auf 1 gesetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu bewerten, wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, z. B. wurden Teilnehmende ausgeschlossen, die innerhalb von zwei Jahren nach Ausfüllen des *Oxford WebQ* verstarben, die einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust oder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten.

Es wurde ein linearer und dosisabhängiger Zusammenhang des Konsums FS mit dem Mortalitätsrisiko ($P_{\text{linear}} < 0.0001$) beobachtet. Der HR-Nadir lag bei einer täglichen Aufnahme von 25 g FS. Im Gegensatz dazu wurde für intrinsische Zucker kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt. Für FS in Getränken wurde ebenfalls ein linearer und dosisabhängiger Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko beschrieben ($P_{\text{linear}} < 0,0001$; HR-Nadir 0 g FS pro Tag). FS in festen Lebensmitteln waren dagegen nicht mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert. Signifikante Zusammenhänge in den Untergruppen der FS wurden bei Getränken für FS in SSB ($P_{\text{linear}} < 0,0001$; $P_{\text{non-linear}} = 0,0021$; HR-Nadir 0 g FS pro Tag) und FS in Milchmischgetränken ($P_{\text{linear}} = 0,0008$; HR-Nadir 4 g FS pro Tag) festgestellt. Im Gegensatz dazu bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem

Mortalitätsrisiko für FS in Saft und FS in Tee/Kaffee. Die Hauptergebnisse waren robust in den meisten Sensitivitätsanalysen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass ausschließlich FS in Getränken und hier insbesondere die FS in SSB und FS in Milchmischgetränken signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der Hypothese, dass nicht nur die Menge, sondern auch die Konsistenz des Lebensmittels eine entscheidende Rolle für das Mortalitätsrisiko spielt, was wiederum wichtige Auswirkungen auf Ernährungsempfehlungen zur Senkung des Mortalitätsrisikos haben könnte.

Das veröffentlichte Manuskript ist beigefügt.



Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants

Anna Kaiser^{1*†}, Sylva M. Schaefer^{1†}, Inken Behrendt¹, Gerrit Eichner^{2†} and Mathias Fasshauer^{1,3†}

¹*Institute of Nutritional Science, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, 35390, Germany*

²*Mathematical Institute, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany*

³*Department of Internal Medicine (Endocrinology, Nephrology, and Rheumatology), University of Leipzig, Leipzig, Germany*

(Submitted 15 June 2022 – Final revision received 8 September 2022 – Accepted 29 September 2022 – First published online 7 October 2022)

Abstract

The present study elucidates the association of intrinsic sugars and free sugars (FS) from all relevant sources with all-cause mortality in the prospective UK Biobank cohort. Sugar intake was assessed in 186 811 UK Biobank participants who completed at least one web-based 24-h dietary recall (Oxford WebQ). Cox proportional hazard regression models for all-cause mortality were used with sugar intake from different sources included as penalised cubic splines to allow non-linear predictor effects. Over a mean follow-up of 12.3 years, 8576 (4.6%) deaths occurred. FS but not intrinsic sugars were significantly and dose-dependently associated with hazard ratio (HR) for all-cause mortality. The association with all-cause mortality was significant and dose dependent for FS in beverages, but not in solids with the mean (CI) HR at 50 g/d *v.* 0 g/d consumption at 1.10, 95% CI (1.07, 1.14) and 1.01, 95% CI (0.98, 1.03), respectively. Within the beverages subcategories, a significant dose-dependent association with mortality was detected for FS in soda/fruit drinks and milk-based drinks whereas this relation was NS for FS in pure juice and tea/coffee. FS in four different subtypes of solids, i.e. treats, cereals, toppings and sauces, were not positively associated with all-cause mortality. Major findings were robust in sensitivity analyses. In conclusion, only some FS sources were associated with all-cause mortality. Interventions targeting FS subtypes might be most effective concerning mortality if focused on the reduction of soda/fruit drinks and milk-based sugary drinks; however, the present results need to be confirmed by independent studies.

Key words: Carbohydrates; Mortality; Prospective cohort study; Sugar; UK Biobank

Besides a sedentary lifestyle, unhealthy eating patterns are major contributors to body weight gain and associated disease states including hypertension, impaired glucose control and CVD^(1–4). To combat obesity and its sequelae, various dietary interventions have focused on macronutrient composition with low-carbohydrate diets being one popular approach^(5,6). High-quality evidence suggests that the reduction of carbohydrates leads to significant short-term weight loss and metabolic improvements^(5,6). However, a broad range of food items has to be excluded from the diet that limits the diversity of choices contributing to poor long-term adherence and weight regain⁽⁷⁾. Furthermore, carbohydrates with beneficial effects might also be excluded from the diet, e.g. complex carbohydrates present in whole grains and legumes⁽¹⁾.

Therefore, rather than reducing total carbohydrates, more recent interventions have focused on specific carbohydrate subtypes, particularly sugars^(8,9). Sugars are all mono- and disaccharides⁽¹⁰⁾, and different sugar sources relevant to the present study

are summarised in Supplementary Fig. 1. According to the WHO, sugars can be divided into free sugars (FS) and intrinsic sugars⁽¹¹⁾. FS are all monosaccharides and disaccharides added to foods by the manufacturer, cook or consumer, plus sugars naturally present in honey, syrups and fruit juices⁽¹¹⁾. Since a clear link between FS consumption and body weight gain exists, the WHO recommends to limit FS throughout the life course to < 10% of total energy intake, i.e. 50 g FS/d for a 2000 kcal diet, and optimally to even below 5%⁽¹¹⁾. The National Health Service (NHS) England also recommends a consumption of no more than 5% of total energy intake from FS⁽¹²⁾. However, these recommendations^(11,12) do not differentiate between FS sources like FS from beverages or solids. Within beverages, FS are present in soda/fruit drinks, pure juice, milk-based drinks and tea/coffee. FS in solids can originate from treats, cereals, toppings and sauces. Intrinsic sugars represent all sugars that are not FS including sugars from fruit, vegetables and lactose in dairy products⁽¹¹⁾. In contrast to FS, intrinsic sugars are not associated with adverse

Abbreviations: CI, confidence interval; FS, free sugars; HR, hazard ratio; MET, metabolic equivalent of task; NHS, National Health Service; WHO, World Health Organization.

* **Corresponding author:** A. Kaiser, fax +49 641 9939069, email anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

† These authors contributed equally to this work

metabolic and cardiovascular effects in several studies⁽¹¹⁾. However, no study so far has elucidated the link between intrinsic sugars and mortality.

Taking published evidence into consideration, it has been well established that FS promote metabolic and CVD^(8,13–18). However, no study so far has systematically assessed the association of FS from all relevant sources with all-cause mortality. To address this open point, all major FS sources were assessed within the current study including beverages, solids and their subtypes. All analyses were conducted in a large, well-characterised population of 186 811 UK Biobank participants using penalised cubic splines to allow, in particular, non-linear predictor effects. We hypothesised that the association between FS and mortality depends on FS source with adverse effects being especially related to beverages and differential associations seen for specific beverage subtypes. Furthermore, we hypothesised that high consumption of intrinsic sugars is not related to all-cause mortality.

Methods

Study and participants

All analyses are based on the UK Biobank study that recruited more than 500 000 participants between 2006 and 2010 at twenty-two assessment centres across the UK⁽¹⁹⁾. All participants were assessed at baseline via a self-completed touchscreen questionnaire, a personal interview and physical measurements⁽¹⁹⁾. Participants for the current study were selected from the UK Biobank cohort as presented in Supplementary Fig. 2. Similar to a previous study⁽²⁰⁾, the following exclusion criteria were applied: (1) malabsorption/coeliac disease; (2) missing lifestyle risk factors (physical activity and/or smoking status); (3) missing socio-economic factors (Townsend deprivation index, total household income, ethnic background, highest qualification and/or overall health rating); (4) missing data of the physical exam (BMI, systolic blood pressure); (5) history of diabetes mellitus and (6) implausible energy or carbohydrate intake, i.e. being in the upper 0.1% of total energy and/or carbohydrate intake or total energy intake $<1.1 \times$ basal metabolic rate – 500 kcal (under-reporting) or $>2.5 \times$ basal metabolic rate + 500 kcal (over-reporting) resulting in a study population of 186 811 participants (online Supplementary Fig. 2 and 3). Basal metabolic rate was calculated according to the Oxford equation⁽²¹⁾. The UK Biobank study was approved by the North West Multicentre Research Ethics Committee, and written informed consent was provided by all participants at baseline⁽¹⁹⁾.

Exposure assessment

To provide detailed dietary information, a web-based 24-h dietary recall (Oxford WebQ) was completed that assesses consumption of 206 foods and thirty-two beverages⁽²²⁾. The Oxford WebQ was specifically developed for use in large population studies, and completing a single questionnaire has been validated against an interviewer-administered 24-h dietary recall⁽²³⁾. A further validation study using objective biomarkers indicates that the results of the Oxford WebQ are broadly similar to those

obtained by more researcher-intensive and expensive 24-h recall delivered and coded by trained researchers⁽²⁴⁾. Using the mean of two to five, repeat administrations substantially improve measurement properties⁽²⁴⁾.

UK Biobank participants could complete the Oxford WebQ on up to five occasions. For participants who filled out more than one questionnaire, the mean dietary intake was used for all primary and sensitivity analyses except when only the first completed Oxford WebQ was considered (online Supplementary Fig. 11). The five occasions for participants to fill out the Oxford WebQ were April 2009 to September 2010, February 2011 to April 2011, June 2011 to September 2011, October 2011 to December 2011 and April 2012 to June 2012⁽²⁵⁾. Within these periods, participants could complete the questionnaire for weekdays or weekends. Intake of sugar and its subtypes was estimated with methodology similar to a recent study⁽²⁶⁾. In brief, for each item of the Oxford WebQ, energy and total sugar values were estimated based on McCance and Widdowson's The Composition of Foods and its supplements as suggested by Liu and co-workers⁽²³⁾, the UK Data Archive Standard Recipes Database⁽²⁷⁾ and product labels. FS were defined similar to Wanselius and co-workers⁽²⁸⁾, and the decision procedure is presented in Supplementary Table 1. Standard portion sizes were taken from the UK Food Standards Agency⁽²⁹⁾ and product labels. In the Oxford WebQ, participants specify the number of standard portions consumed of specific food items with quarter and half portions available for some items, e.g. cereal bars and sweet biscuits. For each participant, average intake (g/d) of the sugar subtype under study was calculated by multiplying the frequency of each food item by the estimated content of this sugar subtype in that item in a standard portion. Intrinsic sugars were calculated as the difference between total sugars and FS.

Outcome assessment

Mortality data with date of death were provided by the NHS Information Centre for participants from England and Wales and by the NHS Central Register, Scotland for participants from Scotland⁽³⁰⁾. Follow-up time was defined as duration between baseline assessment and date of death or censoring (12 November 2021), whichever came first.

Statistical analyses

Data were imported, processed, analysed and graphically displayed with R version 4.0.5⁽³¹⁾ as recently described by our group^(32,33). Cox proportional hazard regression models of overall survival time were fitted with sugar subtypes and energy intake included as penalised cubic splines with their degrees of freedom set to 4. Cubic splines instead of discretised ordinal predictors, e.g. cut-off values, were used for analyses of sugar subtypes to allow continuous non-linear predictor effects. Besides energy intake, models were adjusted for age (quintiles), sex (female, male), ethnic background (Caucasian, Group composed of Mixed, Asian, Black, Chinese and other), BMI (<18.5 , 18.5 to <25 , 25 to <30 and ≥ 30 kg/m²), systolic blood pressure (quintiles), Townsend deprivation index (quintiles), general health status (poor, fair, good and excellent), total household

income (<18, 18 to <31, 31 to <52, 52 to <100 and ≥ 100 k€, unknown), highest qualification (none of the below, national exams at age 16 years, vocational qualifications or optional national exams at ages 17–18 years, professional, College or University), smoking status (never, previous, current occasional, current <10, 10 to 14, 15 to 19 and ≥ 20 cigarettes/d), alcohol intake (<1, 1 to <8 and 8 to <16, ≥ 16 g/d), physical activity (metabolic equivalent of task (MET)-min/week derived from the Oxford WebQ; quintiles) and history of psychiatric disease (yes, no). The proportional-hazard assumption was tested based on scaled Schoenfeld residuals, and all covariates violating this assumption after Holm adjustment for multiple testing were stratified in the final models.

In all analyses, the nadir was defined as the consumption of specific sugar subtypes with the lowest estimated hazard ratio (HR) over the range from zero to the 99% quantile of consumption and the HR at the nadir was set to 1 to simplify presentations and comparisons. Mean HR with pointwise 95% CI are shown for all mortality analyses and are also described in the text for defined levels of sugar subtype intake.

The analysis of each penalised cubic spline is segregated into its linear and nonlinear effects whose significances are documented by the respective P values (P^{lin} for the linear and $P^{\text{non-lin}}$ for the nonlinear effect) of Wald-type tests for joint significance of the multiple coefficients associated with the respective linear or nonlinear portion of the penalised spline fit^(34,35). If both P^{lin} and $P^{\text{non-lin}}$ were non-significant, no further interpretation of the nadir or other individual HR was performed.

Various sensitivity analyses were performed similar as described by Anderson and co-workers⁽³⁶⁾. Three analyses were run to check for reverse causation. First, participants lost to follow-up or dying within 2 years after baseline were excluded (landmark analysis). Second, participants who indicated at baseline that they had lost weight unintentionally were excluded. Third, participants with a history of cardiovascular disease and cancer were removed to assess whether prevalence of these diseases at baseline affected the findings. To control for unrepresentative consumption data, participants who reported their previous day's diet as non-typical and who completed the Oxford WebQ for a weekend day, respectively, on at least one occasion were excluded in two further sensitivity analyses. Participants with only one or up to two Oxford WebQ were removed from the analysis to address potential variation, i.e. low reproducibility, in sugar intake based on a single and up to two Oxford WebQ, respectively. To consider intake most adjacent to baseline assessment, analyses were re-run using only the first Oxford WebQ questionnaire. Waist:hip ratio (WHR) and height instead of BMI were used as alternative measures for body composition. A diet quality score was generated combining five dietary components, i.e. fat, fruit, vegetables, red meat and processed meat consumption as described⁽³⁶⁾ to further control for residual confounding by dietary factors. History of psychiatric disease was not included as a covariate in another sensitivity analysis to assess whether exclusion of this parameter would substantially affect the main Cox model results. A P value of < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Results

Baseline characteristics and deaths in UK Biobank participants

Baseline data of the study population in total and depending on quintiles of FS intake are summarised in Table 1. Mean (standard deviation (SD)) age of the study population was 56 (8) years with 57.2% of participants being female. Over a mean (SD) follow-up of 12.3 (1.4) years and 2.3 million person-years, 3811 deaths occurred in females and 4765 in males, i.e. a total of 8576 deaths. The mean (SD) number of dietary questionnaires per participant was 2.2 (1.2).

Free sugars v. intrinsic sugars and all-cause mortality

Mean (SD) intake of FS and intrinsic sugars was 63.0 (37.4) and 66.9 (29.8) g/d, respectively (Table 2). FS intake was beyond the 5% and 10% thresholds of total energy recommended by the NHS England⁽¹²⁾ and WHO⁽¹¹⁾ in 89% and 57% of participants, respectively (data not shown). FS were dose-dependently and significantly related to all-cause mortality (Fig. 1(a)). The nadir was observed at 25 g/d FS and mean (CI) HR increased to 1.01, 95% CI (0.99, 1.03) and 1.12, 95% CI (1.08, 1.17) at 50 g/d and 100 g/d FS, respectively, as compared with 25 g/d FS (Fig. 1(a)). In contrast, intrinsic sugars were not significantly associated with all-cause mortality (Fig. 1(b)). FS remained dose-dependently related to mortality in sensitivity analyses removing the following participants: death within the first 2 years of follow-up (landmark analysis; online Supplementary Fig. 4(a)), unintentional weight loss (online Supplementary Fig. 5(a)), history of CVD and cancer (online Supplementary Fig. 6(a)), non-typical diet (online Supplementary Fig. 7(a)), Oxford WebQ completed for a weekend day (online Supplementary Fig. 8(a)), only one (online Supplementary Fig. 9(a)) or up to two (online Supplementary Fig. 10(a)) completed Oxford WebQ. The association between FS and mortality was still significant if only the first Oxford WebQ was considered (online Supplementary Fig. 11(a)). FS remained significantly and dose-dependently associated with mortality if WHR and height were included as covariates instead of BMI (online Supplementary Fig. 12(a)), if models were further adjusted for the diet quality score (online Supplementary Fig. 13(a)), or if history of psychiatric disease was removed as a covariate (online Supplementary Fig. 14(a)). Similar to the primary analyses, intrinsic sugars were not significantly associated with all-cause mortality in all sensitivity analyses (online Supplementary Fig. 4(b)–14(b)) except after removal of participants with up to two completed Oxford WebQ (online Supplementary Fig. 10(b)).

Free sugars in beverages v. free sugars in solids and all-cause mortality

Mean (SD) consumption of FS in beverages and FS in solids was 26.8 (28.4) and 36.2 (22.3) g/d, respectively (Table 2). FS in beverages were dose-dependently and significantly associated with all-cause mortality (Fig. 1(c)). The nadir was observed at 0 g/d FS and mean (CI) HR increased to 1.10, 95% CI (1.07, 1.14) and 1.28, 95% CI (1.19, 1.39) at 50 g/d and 100 g/d FS, respectively (Fig. 1(c)). The association between FS in beverages and

Table 1. Baseline characteristics of the UK Biobank cohort*

Parameters	Quintiles of FS intake (g/d)											
	Total cohort (n 186 811)		0.0 to 32.7 (n 37 362)		32.7 to 48.8 (n 37 362)		48.8 to 65.4 (n 37 362)		65.4 to 88.6 (n 37 362)		88.6 to 461.4 (n 37 363)	
	n or mean	% or SD	n or mean	% or SD	n or mean	% or SD	n or mean	% or SD	n or mean	% or SD	n or mean	% or SD
Age (years)	56	8	56	8	56	8	56	8	56	8	55	8
Total physical activity (MET-min/ week)	4130	2651	4026	2619	4049	2518	4068	2521	4156	2622	4349	2940
Townsend index	-1.6	2.8	-1.5	2.9	-1.7	2.8	-1.7	2.8	-1.8	2.8	-1.6	2.9
BMI (kg/m ²)	26.6	4.3	26.6	4.3	26.5	4.3	26.5	4.3	26.5	4.3	26.9	4.5
SBP (mmHg)	139	19	138	20	138	20	139	19	139	19	139	19
Women	106 901	57.2	24 454	65.5	23 501	62.9	21 929	58.7	20 162	54.0	16 855	45.1
Smoking status												
Never	107 455	57.5	19 747	52.9	21 046	56.3	21 909	58.6	22 336	59.8	22 417	60.0
Previous	65 950	35.3	14 630	39.2	13 835	37.0	13 135	35.2	12 545	33.6	11 805	31.6
Current	13 406	7.2	2985	8.0	2481	6.6	2318	6.2	2481	6.6	3141	8.4
Total household income/year (k£)												
<18	25 016	13.4	4759	12.7	4685	12.5	4799	12.8	4988	13.4	5785	15.5
18 to <100	131 045	70.2	26 015	69.6	26 295	70.4	26 349	70.5	26 380	70.6	26 006	69.6
≥100	12 448	6.7	2815	7.5	2697	7.2	2593	6.9	2331	6.2	2012	5.4
Unknown	18 302	9.8	3773	10.1	3685	9.9	3621	9.7	3663	9.8	3560	9.5
Ethnic background												
Caucasian	180 058	96.4	36 024	96.4	36 177	96.8	36 166	96.8	36 097	96.6	35 594	95.3
Highest qualification												
None of the below	15 007	8.0	3336	8.9	3004	8.0	2765	7.4	2826	7.6	3076	8.2
National exams at age 16 to 18 years	61 183	32.8	12 760	34.2	12 049	32.2	11 756	31.5	11 947	32.0	12 671	33.9
Professional	28 993	15.5	5506	14.7	5684	15.2	5873	15.7	5890	15.8	6040	16.2
College or University	81 628	43.7	15 760	42.2	16 625	44.5	16 968	45.4	16 699	44.7	15 576	41.7
Overall health rating												
Poor and fair	34 488	18.5	6644	17.8	6261	16.8	6391	17.1	6867	18.4	8325	22.3
Good	113 284	60.6	22 618	60.5	22 909	61.3	22 928	61.4	22 783	61.0	22 046	59.0
Excellent	39 039	20.9	8100	21.7	8192	21.9	8043	21.5	7712	20.6	6992	18.7
History of psychiatric disease	12 290	6.6	2417	6.5	2320	6.2	2234	6.0	2482	6.6	2837	7.6
Number of Oxford WebQ	2.2	1.2	2.0	1.1	2.3	1.2	2.4	1.2	2.3	1.2	2.1	1.1

FS, free sugar; MET, metabolic equivalent of task; SBP, systolic blood pressure.

* Categorical variables are presented as number (percentage) and continuous variables as mean (sd).

mortality remained similar in all sensitivity analyses (online Supplementary Fig. 4(c)–14(c)). FS in solids were not significantly associated with all-cause mortality in the primary (Fig. 1(d)) and in all sensitivity analyses (online Supplementary Fig. 4(d) to 14(d)) except after removal of participants with a history of CVD and cancer (online Supplementary Fig. 6(d)).

Free sugars in beverage subtypes and all-cause mortality

Mean (sd) consumption of FS in beverage subtypes was as follows: soda/fruit drinks 10.1 (21.4), juice 11.0 (14.5), milk-based drinks 1.8 (5.1) and tea/coffee 3.3 (8.6) g/d (Table 2). FS in soda/fruit drinks were dose-dependently and significantly associated with all-cause mortality with the nadir observed at 0 g/d and mean (CI) HR increased to 1.04, 95 % CI (1.00, 1.08) and 1.09, 95 % CI (1.04, 1.15) at 20 g/d and 40 g/d FS, respectively (Fig. 2(a)), with a standard serving containing 33 g FS. FS in milk-based drinks were dose-dependently and significantly related to all-cause mortality with the nadir detected at 4 g/d and mean (CI) HR increased to 1.19, 95 % CI (1.09, 1.30) at 20 g/d as compared with 4 g/d (Fig. 2(c)), with a standard serving containing 16 g FS. In contrast, FS in juice (Fig. 2(b)) and tea/coffee (Fig. 2(d)) were not significantly associated with all-cause mortality.

These findings were robust in all sensitivity analyses with the following exceptions: The association with mortality was significant for juice if participants with unintentional weight loss were removed (online Supplementary Fig. 5(f)) and after adjustment for the diet quality score (online Supplementary Fig. 13(f)). The relation between FS in milk-based drinks and mortality did not remain statistically significant if only the first Oxford WebQ was considered (online Supplementary Fig. 11(g)). FS in tea/coffee were significantly associated with mortality if participants with unintentional weight loss (online Supplementary Fig. 5(h)) or with up to two completed Oxford WebQ (online Supplementary Fig. 10(h)) were removed.

Free sugars in solids subtypes and all-cause mortality

Mean (sd) consumption of FS in solids subtypes was as follows: treats 24.3 (18.9), cereals 2.6 (3.8), toppings 6.4 (8.7) and sauces 1.4 (2.1) g/d (Table 2). Within solids subtypes, FS in treats were significantly associated with mortality in a non-linear fashion in the primary (Fig. 3(a)) and in five (online Supplementary Fig. 6i, 8i, 12i to 14i) of the eleven sensitivity analyses. In contrast, the FS in cereals, toppings and sauces were not significantly associated with all-cause mortality over the whole range of consumption in

Table 2. Dietary intake of the UK Biobank cohort*

Parameters	Quintiles of FS intake (g/d)											
	Total cohort (n 186 811)		0.0 to 32.7 (n 37 362)		32.7 to 48.8 (n 37 362)		48.8 to 65.4 (n 37 362)		65.4 to 88.6 (n 37 362)		88.6 to 461.4 (n 37 363)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Carbohydrates	259.3	73.9	200.0	55.6	229.0	52.1	252.2	52.2	279.4	54.3	335.9	71.2
Total sugars	129.9	49.0	85.5	31.3	107.0	28.9	123.7	29.0	143.7	30.0	189.6	46.2
Intrinsic sugars	66.9	29.8	64.6	29.9	66.0	28.5	66.9	28.5	67.8	29.2	69.3	32.5
FS	63.0	37.4	20.9	8.5	41.0	4.6	56.9	4.8	75.9	6.6	120.3	32.9
FS beverages	26.8	28.4	5.4	7.1	13.6	10.9	21.3	13.8	31.6	17.6	62.2	37.8
Soda/fruit drinks	10.1	21.4	0.7	2.9	2.7	6.7	5.3	9.9	10.3	14.9	31.5	36.1
Juice	11.0	14.5	2.8	5.9	7.5	9.3	11.1	11.6	14.4	13.8	19.4	21.0
Milk-based drinks	1.8	5.1	0.6	2.4	1.2	3.6	1.7	4.4	2.3	5.5	3.4	7.6
Tea/coffee	3.3	8.6	0.8	3.0	1.7	4.9	2.7	6.7	4.0	8.9	7.4	13.5
FS solids	36.2	22.3	15.5	8.6	27.4	11.0	35.6	13.7	44.3	17.4	58.2	27.4
Treats	24.3	18.9	9.6	7.6	17.7	10.4	23.3	12.7	29.7	15.8	41.2	25.1
Cereals	2.6	3.8	1.7	3.0	2.3	3.4	2.6	3.7	2.9	4.0	3.4	4.5
Toppings	6.4	8.7	2.0	4.5	4.7	6.9	6.7	8.2	8.4	9.3	10.0	10.7
Sauces	1.4	2.1	1.0	1.8	1.3	1.9	1.5	2.0	1.6	2.2	1.8	2.5
Alcohol	17.3	22.1	21.8	25.8	18.4	22.1	17.0	20.9	15.6	20.0	13.6	20.2
Fat	79.3	28.0	64.9	23.2	72.1	23.2	78.5	24.3	85.0	26.3	95.9	31.6
Protein	74.8	20.8	69.6	20.3	71.5	19.0	74.1	19.3	76.7	19.9	81.7	22.9
Fibre	19.0	7.0	17.9	7.1	18.6	6.7	19.0	6.7	19.5	6.9	20.2	7.6
Energy (kJ/d)	9115	2319	7618	1862	8311	1822	8946	1867	9653	1974	11 045	2409

FS, free sugar.

* All nutrients are presented as mean (sd) and in g/d.

all analyses (Fig. 3(b), (c), (d) and online Supplementary Fig. 4(j), (k), (l) to 14(j), (k), (l)) except for FS in sauces if participants with at least one Oxford WebQ completed for a weekend day were removed (online Supplementary Fig. 8(l)).

Discussion

Principal findings

To the best of our knowledge, this is the first study that systematically assesses the association of FS from all relevant sources with all-cause mortality and some sugar sources are studied for the first time. Non-linear associations between FS subtypes and mortality are defined, whereas previous research has commonly focused on linear relations.

A significant dose-dependent association exists between FS consumption and all-cause mortality with mean FS intake of the UK Biobank population being beyond consumption levels recommended by the WHO⁽¹¹⁾ and the NHS England⁽¹²⁾. In contrast, intrinsic sugars are not significantly related to all-cause mortality over the whole range of consumption although mean intake of FS and intrinsic sugars is comparable. FS in beverages are significantly associated with all-cause mortality. Within this category, FS in soda/fruit drinks and milk-based drinks are dose-dependently related to mortality, whereas no significant association is found for juice and tea/coffee. In contrast to beverages, FS in solids are not significantly linked to all-cause mortality and only for FS in treats a significant non-linear association is observed. All results are largely consistent in various sensitivity analyses except for FS in treats for which only five out of eleven sensitivity analyses show a significant relation with mortality. Our results highlight that associations between FS and all-cause mortality depend on FS source.

Comparison with other studies

FS intake of UK Biobank participants in the present analysis (median: 56.8 g/d) is higher as compared with representative data for the UK population from the National Diet and Nutrition Survey (median: 44.8 g/d)⁽³⁷⁾. These findings support recent analyses that the UK Biobank cohort is not demographically representative of the general UK population⁽³⁸⁾. However, differences in age distribution, i.e. 19 to 64 years in the study by Amoutzopoulos *et al.*⁽³⁷⁾ as compared with 39 to 72 years in the present analysis might also contribute.

FS consumption and all-cause mortality are significantly and dose-dependently associated in our study with the nadir observed at 25 g/d. Few studies have assessed this association, and these have reported conflicting results^(13,14,39). In accordance with the current findings, the fourth as compared with the first quartile of FS consumption is associated with a significantly increased risk for all-cause mortality in both women and men in a study from Japan⁽¹⁴⁾. In contrast, a U-shaped association between FS intake and all-cause mortality is demonstrated in another study from Sweden with lowest risk of death observed in the 7.5 to <10% energy from FS intake category⁽¹³⁾. Yet another study from the USA does not find any significant link between FS consumption and all-cause mortality in both sexes⁽³⁹⁾. Different proportions of FS subtypes in the respective studies might contribute to the conflicting findings.

To the best of our knowledge, the current study is the first to analyse the association of intrinsic sugars with all-cause mortality. In contrast to FS, intrinsic sugars are not significantly related to all-cause mortality. The majority of intrinsic sugars is incorporated within the structure of intact fruit and vegetables or is naturally present as lactose and galactose in milk⁽¹¹⁾. The present results support the recommendation by the WHO that intrinsic

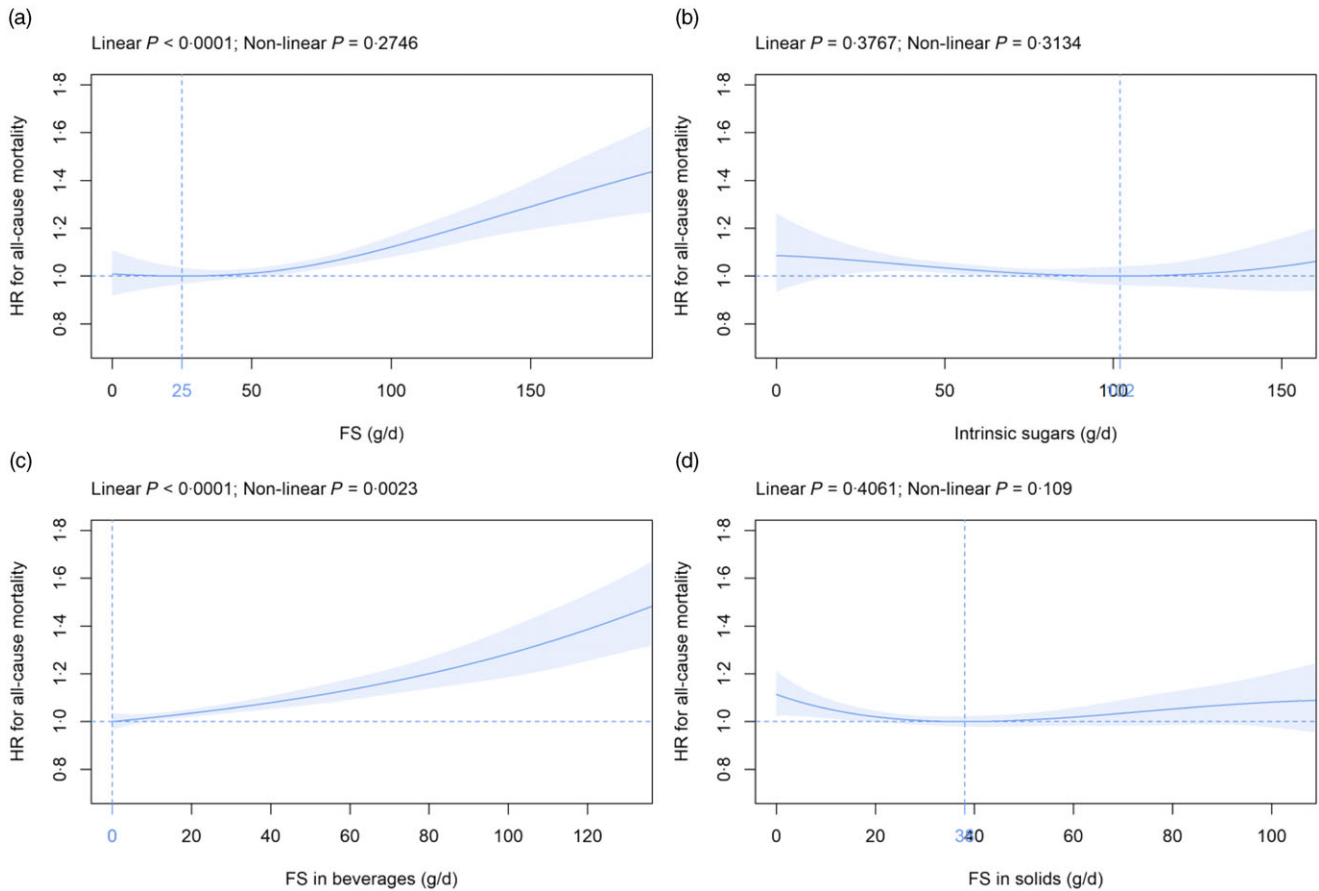


Fig. 1. Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, (c) FS in beverages and (d) FS in solids intake (all g/d) with all-cause mortality. Models are adjusted for energy intake, age, sex, ethnic background, BMI, systolic blood pressure, Townsend deprivation index, general health status, total household income, highest qualification, smoking status, alcohol intake, physical activity and history of psychiatric disease as summarised in the Methods section. Covariates not fulfilling the proportional hazard assumption are stratified. The nadir is indicated in blue. FS, free sugars; HR, hazard ratio.

sugars and FS need to be distinguished since their physiological impact differs with FS but not intrinsic sugars showing adverse effects⁽¹¹⁾. Published studies have focused on food groups rich in intrinsic sugars, e.g. fruits, vegetables and dairy products, but not on the sugars they naturally contain. A dose-dependent negative association exists between fruit and vegetable consumption and all-cause mortality in a meta-analysis comprising ninety-five prospective studies⁽⁴⁰⁾. A lower risk is seen for fruit and vegetable intake of up to 800 g/d with a 31% reduction as compared with non-consumption⁽⁴⁰⁾. For dairy products, no significant association with all-cause mortality is found in a meta-analysis of twenty-nine prospective studies⁽⁴¹⁾. It remains to be elucidated whether intrinsic sugars per se are neutral concerning mortality or whether adverse effects of this sugar subtype are neutralised by other beneficial ingredients and/or the plant matrix found in intrinsic sugar-rich sources⁽⁴²⁾.

FS in beverages are dose-dependently associated with all-cause mortality in our report. Within this category, FS in soda/fruit drinks are related to mortality. Most published studies have assessed the association between sugar-sweetened beverage servings and mortality. Intake is significantly related to all-cause mortality in most^(13,36,43–46) but not all^(47,48) studies. The definition of sugar-sweetened beverages is heterogeneous with juice being

included⁽¹³⁾, excluded^(43,44,46,48) or analysed separately^(36,45,47) in different studies. This is of importance since FS in juice are not significantly associated with all-cause mortality in the present analysis, although mean FS intake from soda/fruit drinks and juice is comparable. The current results regarding FS in soda/fruit drinks *v.* juice are in accordance with recent data from Anderson and co-workers who also assessed UK Biobank data using a different approach⁽³⁶⁾. The authors demonstrate convincingly that HR for mortality is increased for sugar-sweetened beverages but not for juice if >2 servings/d are compared with non-consumption⁽³⁶⁾. To the best of our knowledge, the current study is the first to suggest a positive link between FS in milk-based drinks and all-cause mortality. These results indicate that sugary milk drinks might have adverse effects on mortality similar to the well-established impact of soda/fruit drinks. It is important to note in this context that milk-based drinks are not liable for the Soft Drinks Industry Levy in the UK, i.e. the 'sugar tax'⁽⁴⁹⁾ despite showing a similar association with all-cause mortality in the present study as compared with FS from soda/fruit drinks. It remains to be elucidated why FS in tea/coffee are not significantly associated with mortality in contrast to FS in soda/fruit drinks and milk-based drinks. It is interesting to note in this context that our group has recently demonstrated that tea and to a

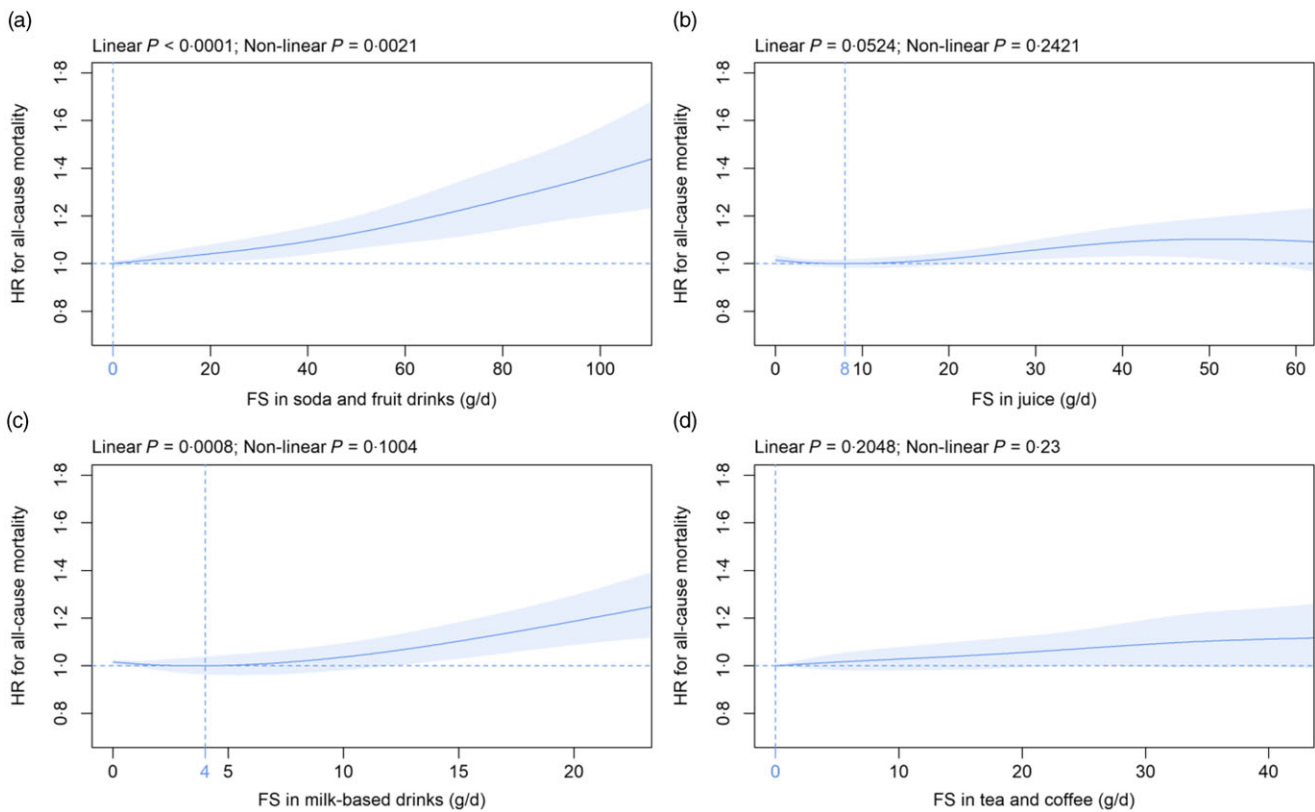


Fig. 2. Association of free sugars (FS) in (a) soda/fruit drinks, (b) juice, (c) milk-based drinks and (d) tea/coffee (all g/d) with all-cause mortality. Models are adjusted and presented as indicated in Fig. 1.

lesser extent coffee consumption are negatively related to all-cause mortality in UK Biobank participants⁽³²⁾. Therefore, it is well possible that adverse effects of FS concerning mortality are somewhat blunted by positive health effects of tea/coffee intake. Alternatively or in addition, there might be some residual confounding despite adjustment for multiple covariates and various sensitivity analyses performed in the current study, i.e. tea/coffee drinkers might be different from consumers of soda/fruit drinks and milk-based drinks. Furthermore, it needs to be pointed out that mean intake of FS from tea/coffee is much lower in UK Biobank participants as compared with FS from soda/fruit drinks and juice. The effect of adding sugar to tea/coffee has been a somewhat neglected research subject so far despite its relevance in everyday life. Thus, no prospective study exists defining the association between sugars in tea/coffee and mortality, as well as morbidity. Three independent studies using a cross-sectional design have yielded conflicting results with sugar added to tea/coffee being positively⁽⁵⁰⁾, negatively⁽⁵¹⁾ or not⁽⁵²⁾ linked to adverse metabolic parameters.

While FS in beverages are positively associated with HR for all-cause mortality, we observe no link for FS in solids. To the best of our knowledge, only one study to date has analysed the relation between FS in solids and mortality risk⁽³⁹⁾. Using a different approach, the highest as compared with the lowest quintile of added sugars in solids intake is associated with a significantly decreased mortality risk in both women and men⁽³⁹⁾. Combined, the current study and the results by Tasevska and co-workers⁽³⁹⁾ suggest that FS in solids are not linked to an

increased all-cause mortality risk. Within solids subtypes, FS in treats are associated with all-cause mortality in a non-linear fashion, and the nadir is observed at 29 g/d in the current analysis. However, these results remain statistically significant in only about half of the sensitivity analyses. It is interesting to note in this context that servings of treats are significantly and inversely related to all-cause mortality in an independent report⁽¹³⁾. The authors speculate that consumption of treats is positively linked to social interactions, e.g. breaks at work with coffee and pastries⁽¹³⁾. Therefore, lower intake might be related to fewer social connections, which, in turn, is associated with higher mortality⁽¹³⁾. All other FS in solids subtypes are not significantly related to mortality in the present analysis. For toppings, a trend toward an inverse relation has been demonstrated recently⁽¹³⁾. To the best of our knowledge, no study so far has assessed the association between FS in cereals and sauces with all-cause mortality.

Together, these data suggest that FS from beverages and solids might show distinct physiological effects and that FS from solids are not linked with all-cause mortality. It is interesting to note in this context that significant differences concerning subjective feelings of hunger, fullness and satiety can be observed between liquid and solid carbohydrate foods despite similar effects on glycaemic and insulin responses⁽⁵³⁾.

Several potential mechanisms by which FS increase mortality exist. Thus, high FS intake might cause metabolic and CVD via induction of oxidative stress⁽⁵⁴⁾ and proinflammatory cytokines like tumor necrosis factor α ⁽⁵⁵⁾, as well as by displacing nutritionally

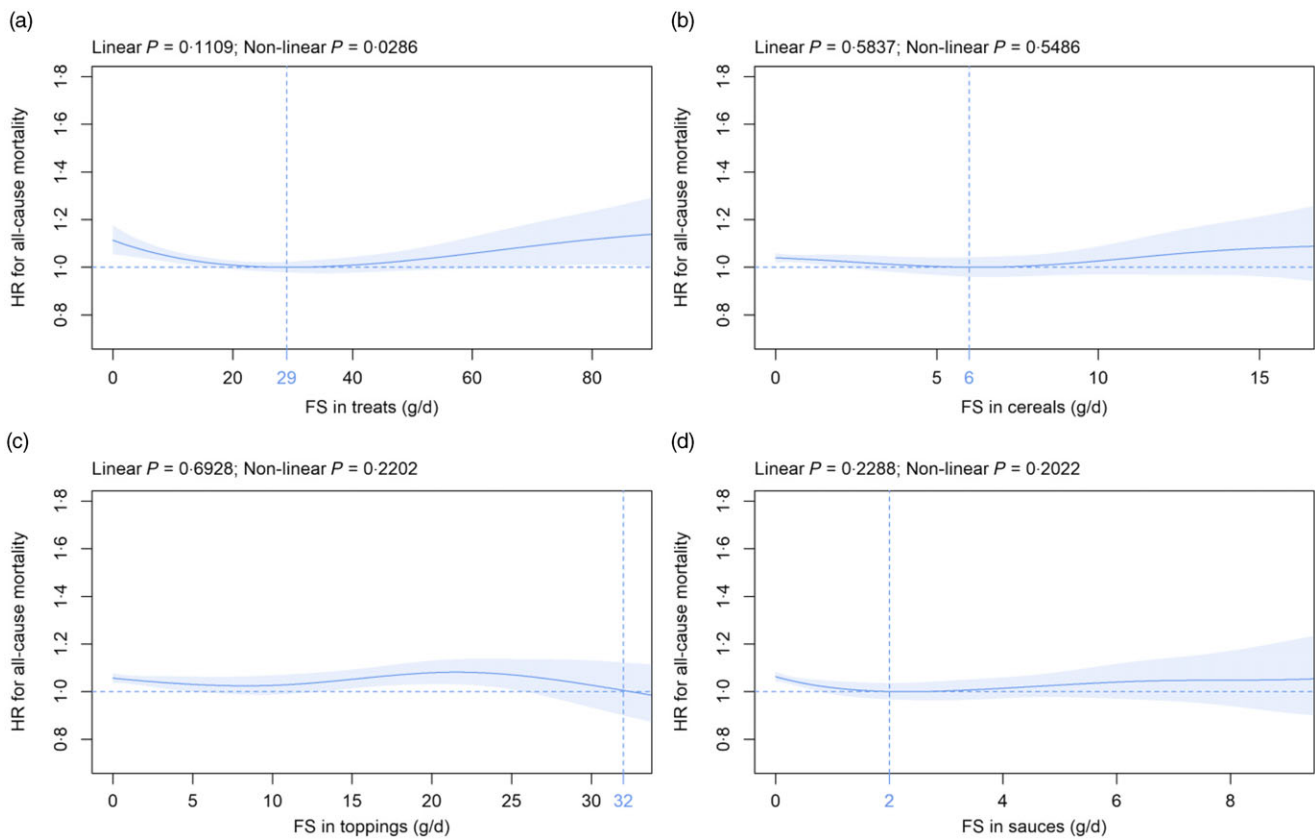


Fig. 3. Association of free sugars (FS) in (a) treats, (b) cereals, (c) toppings and (d) sauces (all g/d) with all-cause mortality. Models are adjusted and presented as indicated in Fig. 1.

superior foods, stimulation of insulin resistance and damaging the intestine with concomitantly decreased nutrient absorption⁽⁵⁶⁾.

Strengths and limitations of this study

Strengths of the current study include a large sample size, the prospective cohort design, thorough characterisation of participants, mean follow-up >12 years, a wide range of sugar subtype intake, as well as analyses with penalised cubic splines to allow non-linear predictor effects. Limitations include residual confounding, as well as measurement errors in the assessment of the exposure variables and potential confounders. All consumption data have not been independently assessed but self-reported. In addition, about 38% and 61% of participants have completed only one and up to two Oxford WebQ, respectively, which might limit representativity of data⁽²⁴⁾. However, all major findings concerning the association of FS subtype consumption with mortality are similar in sensitivity analyses in participants with at least two and three Oxford WebQ questionnaires filled out, respectively. Furthermore, the intake of FS from other solid foods than treats, i.e. cereals, toppings and sauces, is rather low and might contribute to the non-significant results observed. In addition, participants could choose ‘varied’ for sugar added to tea/coffee, and ‘varied’ was set to one teaspoon in the present analysis since this was the portion size most commonly chosen by all participants. Furthermore, standard portion sizes are used in the current study, but the real portion sizes consumed might

vary between individuals especially for solid foods. Moreover, a ‘healthy volunteer’ selection bias is possible since the cohort is not demographically representative of the general UK population⁽³⁸⁾. However, a representative population is not required to define exposure–disease relationships⁽³⁸⁾.

Conclusions

FS but not intrinsic sugars are associated with all-cause mortality. Furthermore, FS in beverages are significantly and dose dependently related to mortality, whereas no association is found for FS in solids. Within beverages, a significant dose-dependent association with mortality is detected for FS in soda/fruit drinks and milk-based drinks, while no significant association is found for FS in juice and tea/coffee. Interventions targeting FS subtypes might be most effective concerning mortality if focused on the reduction of soda/fruit drinks and milk-based sugary drinks; however, the present results need to be confirmed by independent studies. Further prospective studies on sugar subtype intake in relation to morbidity from metabolic and CVD, as well as cancer, are necessary to provide even more definitive conclusions.

Acknowledgements

This research has been conducted using the UK Biobank resource under application number 53438.

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (SFB 1052/2 C6) and the Deutsche Diabetes Stiftung to MF. The funders had no role in the design of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data and preparation, review or approval of this manuscript.

A. K., S. M. S. and M. F. designed the research, had access to the data and wrote the first draft; A. K. and S. M. S. had primary responsibility for final content and controlled the decision to publish; A. K., S. M. S., I. B., G. E. and M. F. performed the statistical analyses, analysed the data, read, redacted and approved the final manuscript. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

There are no conflicts of interest.

Supplementary material

For supplementary material/s referred to in this article, please visit <https://doi.org/10.1017/S0007114522003233>

References

- Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C, *et al.* (2019) Food groups and risk of overweight, obesity, and weight gain: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr* **10**, 205–218.
- Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, *et al.* (2017) Food groups and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr* **8**, 793–803.
- Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi A-M, *et al.* (2017) Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* **32**, 363–375.
- Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, *et al.* (2019) Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **59**, 1071–1090.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, *et al.* (2010) Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate *v.* low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* **153**, 147–157.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, *et al.* (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* **359**, 229–241.
- Schwarzfuchs D, Golan R & Shai I (2012) Four-year follow-up after 2-year dietary interventions. *N Engl J Med* **367**, 1373–1374.
- Te Morenga L, Mallard S & Mann J (2012) Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* **346**, e7492.
- Lee AK, Chowdhury R & Welsh JA (2015) Sugars and adiposity: the long-term effects of consuming added and naturally occurring sugars in foods and in beverages. *Obes Sci Pract* **1**, 41–49.
- European Food Safety Authority (2010) Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J* **8**, 1462.
- World Health Organization (2015) Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (accessed August 2022).
- NHS (2020) Sugar: The Facts. <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/how-does-sugar-in-our-diet-affect-our-health/> (accessed August 2022).
- Ramne S, Alves Dias J, González-Padilla E, *et al.* (2019) Association between added sugar intake and mortality is nonlinear and dependent on sugar source in 2 Swedish population-based prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* **109**, 411–423.
- Nagata C, Wada K, Yamakawa M, *et al.* (2019) Intake of starch and sugars and total and cause-specific mortality in a Japanese community: the Takayama Study. *Br J Nutr* **122**, 820–828.
- Fujiwara A, Okada E, Okada C, *et al.* (2020) Association of free sugars intake with cardiometabolic risk factors among Japanese adults: the 2016 national health and nutrition survey, Japan. *Nutrients* **12**, 12.
- Okuda M, Fujiwara A & Sasaki S (2020) Added and free sugars intake and metabolic biomarkers in Japanese adolescents. *Nutrients* **12**, 7.
- Yamakawa M, Wada K, Koda S, *et al.* (2020) High intake of free sugars, fructose, and sucrose is associated with weight gain in Japanese men. *J Nutr* **150**, 2, 322–330.
- Fattore E, Botta F, Agostoni C, *et al.* (2017) Effects of free sugars on blood pressure and lipids: a systematic review and meta-analysis of nutritional isoenergetic intervention trials. *Am J Clin Nutr* **105**, 42–56.
- UK Biobank (2007) UK Biobank: Protocol for a Large-Scale Prospective Epidemiological Resource. <https://www.ukbiobank.ac.uk/media/gnkeyh2q/study-rationale.pdf> (accessed August 2022).
- Behrendt I, Eichner G & Fasshauer M (2020) Association of antioxidants use with all-cause and cause-specific mortality: a prospective study of the UK biobank. *Antioxidants* **9**, 1287.
- Henry CJK (2005) Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr* **8**, 1133–1152.
- Perez-Cornago A, Pollard Z, Young H, *et al.* (2021) Description of the updated nutrition calculation of the Oxford WebQ questionnaire and comparison with the previous version among 207,144 participants in UK Biobank. *Eur J Nutr* **60**, 4019–4030.
- Liu B, Young H, Crowe FL, *et al.* (2011) Development and evaluation of the Oxford WebQ, a low-cost, web-based method for assessment of previous 24 h dietary intakes in large-scale prospective studies. *Public Health Nutr* **14**, 1998–2005.
- Greenwood DC, Hardie IJ, Frost GS, *et al.* (2019) Validation of the Oxford WebQ online 24-h dietary questionnaire using biomarkers. *Am J Epidemiol* **188**, 1858–1867.
- Bradbury KE, Young HJ, Guo W, *et al.* (2018) Dietary assessment in UK Biobank: an evaluation of the performance of the touchscreen dietary questionnaire. *J Nutr Sci* **7**, e6.
- Behrendt I, Fasshauer M & Eichner G (2021) Gluten intake and metabolic health: conflicting findings from the UK Biobank. *Eur J Nutr* **60**, 1547–1559.
- MRC Human Nutrition Research (2017) Food Standards Agency Standard Recipes Database, 1992–2012. UK Data Service. SN: 8159. <https://beta.ukdataservice.ac.uk/datacatalogue/studies/study?id=8159> (accessed August 2022).
- Wanselius J, Axelsson C, Moraeus L, *et al.* (2019) Procedure to estimate added and free sugars in food items from the Swedish food composition database used in the national dietary survey Riksmaten adolescents 2016–2017. *Nutrients* **11**, 6.
- Food Standards Agency (2002) *Food Portion Sizes*, 3rd ed. London: H.M.S.O.
- UK Biobank (2020) Mortality Data: Linkage to Death Registries. Version 2.0. <https://biobank.ctsu.ox.ac.uk/crystal/crystal/docs/DeathLinkage.pdf> (accessed August 2022).
- R Core Team (2021) R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.r-project.org> (accessed August 2022).

32. Schaefer SM, Kaiser A, Behrendt I, *et al.* (2022) Association of alcohol types, coffee and tea intake with mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants. *Br J Nutr*, 1–11.
33. Schaefer SM, Kaiser A, Behrendt I, *et al.* (2022) Association of alcohol types, coffee, and tea intake with risk of dementia: prospective cohort study of UK Biobank participants. *Brain Sci* **12**, 360.
34. Therneau TM (2021) Spline Terms in a Cox Model. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/splines.pdf> (accessed August 2022).
35. Therneau TM (2000) *Modeling Survival Data: Statistics for Biology and Health Services*. New York, NY: Springer New York.
36. Anderson JJ, Gray SR, Welsh P, *et al.* (2020) The associations of sugar-sweetened, artificially sweetened and naturally sweet juices with all-cause mortality in 198,285 UK Biobank participants: a prospective cohort study. *BMC Med* **18**, 97.
37. Amoutzopoulos B, Steer T, Roberts C, *et al.* (2020) Free and added sugar consumption and adherence to guidelines: the UK national diet and nutrition survey (2014–2015 – 2015–2016). *Nutrients* **12**, 2.
38. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, *et al.* (2017) Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK Biobank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* **186**, 1026–1034.
39. Tasevska N, Park Y, Jiao L, *et al.* (2014) Sugars and risk of mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Clin Nutr* **99**, 1077–1088.
40. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, *et al.* (2017) Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* **46**, 1029–1056.
41. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, *et al.* (2017) Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* **32**, 269–287.
42. Qi X & Tester R (2021) Is sugar extracted from plants less healthy than sugar consumed within plant tissues? The sugar anomaly. *J Sci Food Agric* **101**, 2194–2200.
43. Malik VS, Li Y, Pan A, *et al.* (2019) Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* **139**, 2113–2125.
44. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, *et al.* (2019) Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* **179**, 1479–1490.
45. Collin LJ, Judd S, Safford M, *et al.* (2019) Association of sugary beverage consumption with mortality risk in US adults: a secondary analysis of data from the REGARDS study. *JAMA Netw Open* **2**, e193121.
46. Barrington WE & White E (2016) Mortality outcomes associated with intake of fast-food items and sugar-sweetened drinks among older adults in the vitamins and lifestyle (VITAL) study. *Public Health Nutr* **19**, 3319–3326.
47. Odegaard AO, Koh W-P, Yuan J-M, *et al.* (2015) Beverage habits and mortality in Chinese adults. *J Nutr* **145**, 595–604.
48. Paganini-Hill A, Kawas CH & Corrada MM (2007) Non-alcoholic beverage and caffeine consumption and mortality: the leisure world cohort study. *Prev Med* **44**, 305–310.
49. HM Revenue & Customs (2018) Soft Drinks Industry Levy. <https://www.gov.uk/guidance/check-if-your-drink-is-liable-for-the-soft-drinks-industry-levy> (accessed August 2022).
50. O'Connor L, Imamura F, Brage S, *et al.* (2018) Intakes and sources of dietary sugars and their association with metabolic and inflammatory markers. *Clin Nutr* **37**, 1313–1322.
51. Gyntelberg F, Hein HO & Suardicani P (2009) Sugar in coffee or tea and risk of obesity: a neglected issue. *Int J Food Sci Nutr* **60**, Suppl. 3, 56–64.
52. Bouchard DR, Ross R & Janssen I (2010) Coffee, tea and their additives: association with BMI and waist circumference. *Obes Facts* **3**, 345–352.
53. Ranawana V & Henry CJK (2011) Liquid and solid carbohydrate foods: comparative effects on glycemic and insulin responses, and satiety. *Int J Food Sci Nutr* **62**, 71–81.
54. Prasad K & Dhar I (2014) Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *Int J Angiol* **23**, 217–226.
55. Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G, *et al.* (2012) High glucose concentrations induce TNF- α production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunol* **13**, 19.
56. DiNicolantonio JJ & Berger A (2016) Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. *Open Heart* **3**, e000469.

2.2 Publikation 2: Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants.

Informationen der Autoren

Anna Kaiser^{1*}, Sylva M. Schaefer¹, Inken Behrendt¹, Gerrit Eichner² und Mathias Fasshauer^{1,3}

¹Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität Gießen, 35390 Gießen, Deutschland

²Mathematisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen, 35392 Gießen, Deutschland

³Fachbereich Innere Medizin (Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie), Universität Leipzig, 04103 Leipzig, Deutschland

*Korrespondenz: anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

AK und SMS trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei und sind gemeinsame Erstautoren.

GE und MF trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei und sind gemeinsame Seniorautoren.

Beitrag der Autoren

AK, SMS und MF konzipierten die Forschung und schrieben den ersten Entwurf. Alle Autoren haben statistische Analysen durchgeführt und haben das endgültige Manuskript gelesen, redigiert und genehmigt. AK und SMS sind die Hauptverantwortlichen des Manuskripts und übernehmen die volle Verantwortung für die Arbeit und/oder die Durchführung der Studie, hatten Zugang zu den Daten und kontrollierten die Entscheidung zur Veröffentlichung. Der korrespondierende Autor bestätigt, dass alle aufgeführten Autoren die Autorenschaftskriterien erfüllen und dass keine anderen Personen, die die Kriterien erfüllen, ausgelassen wurden.

Copyright

Dieser Artikel ist nach einer *Creative Commons Attribution 4.0 International License* lizenziert, die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die ursprüngliche(n) Autor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, einen Link zur *Creative Commons License* bereitgestellt und angegeben wird, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Artikel sind in der *Creative Commons License* des Artikels enthalten, sofern in einer Bildunterschrift nichts anderes angegeben ist. Falls das Material nicht unter die *Creative Commons License* des Artikels fällt und die beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Regelungen erlaubt ist oder über die erlaubte Nutzung hinausgeht, ist es erforderlich, die Genehmigung direkt vom Rechteinhaber einzuholen. Eine Kopie der Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Anhang B: Supplementary Material

Zusammenfassung

Forschungslücke 2 wurde in der Publikation „*Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants.*“⁽⁵⁵⁾ untersucht.

In dieser Studie wurde systematisch die Assoziation zwischen dem Konsum FS, intrinsischer Zucker sowie der Haupt- und Untergruppen der FS (Abbildung 1) mit dem Depressionsrisiko bestimmt. Es wurden 188 426 Teilnehmende aus der UK-Biobank-Kohorte eingeschlossen. Über einen Follow-up-Zeitraum von 12,3 Jahren traten 5410 Depressionsfälle erstmals auf. Die Erfassung des Zuckerkonsums erfolgte über einen Online-Fragebogen (*Oxford WebQ*), der den Verzehr der letzten 24 Stunden ermittelte^(51,52). Alle Teilnehmenden, die mindestens einen Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Das Depressionsrisiko wurde in Abhängigkeit der Zuckeraufnahme in %E unter Berücksichtigung von verschiedenen Einflussvariablen durch Cox-Modelle⁽⁵³⁾ berechnet. Die Modelle wurden für Alkoholkonsum, Alter, Bildungsgrad, BMI, Energieaufnahme, Ethnizität, Geschlecht, Gesundheitsstatus, Haushaltseinkommen, körperliche Aktivität, psychische Vorerkrankungen, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und *Townsend Deprivation Index* adjustiert. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Splines⁽⁵⁴⁾, um sowohl lineare als auch nicht lineare Zusammenhänge zwischen der Zuckeraufnahme in %E und der HR darzustellen. In allen Analysen wurde der HR-Nadir als Konsum mit dem statistisch niedrigsten Risiko für eine Depression definiert und auf 1 gesetzt. Weiterhin wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bewerten, z. B. durch den Ausschluss von Teilnehmenden, die innerhalb von zwei Jahren nach Ausfüllen des *Oxford WebQ* an einer Depression erkrankten, die einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust hatten oder die Angabe machten, dass die Ernährung der letzten 24 Stunden nicht typisch war.

Der Verzehr FS zeigte einen signifikant linearen Zusammenhang mit dem Depressionsrisiko ($P_{\text{linear}} < 0,0001$). Der HR-Nadir lag bei 9 %E FS pro Tag. Im Gegensatz dazu, wurde für intrinsische Zucker kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko beobachtet. Für die FS-Hauptgruppen wurde für FS in Getränken ($P_{\text{linear}} < 0,0001$; HR-Nadir 4 %E FS pro Tag) nicht jedoch für FS in festen Lebensmitteln ein signifikant linearer Zusammenhang mit dem Risiko für eine Depression festgestellt. Die Ergebnisse in den Untergruppen zeigten für Getränke, dass FS in SSB signifikant linear mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert sind ($P_{\text{linear}} < 0,0001$; HR-Nadir 3 %E FS pro Tag). Für FS in Saft wurde ein U-förmiger Zusammenhang mit dem Depressionsrisiko ($P_{\text{linear}} < 0,0001$; $P_{\text{non-linear}} = 0,0003$) beobachtet. Das Erkrankungsrisiko war bei einem täglichen Verzehr von 0 %E FS aus Saft um 12 % (HR; 95 % KI: 1,12; 1,09–1,14) erhöht, verglichen mit dem HR-Nadir bei 5 %E FS. Für FS in Milchmischprodukten ($P_{\text{non-linear}} = 0,0006$; HR-Nadir 0 %E FS pro Tag) und

FS in Tee/Kaffee ($P_{\text{non-linear}} = 0,0051$; HR-Nadir 0 %E FS pro Tag) wurde dagegen ein signifikant nicht-linearer Zusammenhang mit dem Depressionsrisiko festgestellt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass ausschließlich FS in Getränken und hier insbesondere die FS in SSB, FS in Milchmischgetränken sowie FS in Tee/Kaffee signifikant mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert sind. Empfehlungen zur Senkung des Depressionsrisikos sollten sich, basierend auf den vorliegenden Ergebnissen, potentiell auf die Reduktion des FS-Konsums in diesen Getränken konzentrieren.

Das veröffentlichte Manuskript ist beigefügt.



Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants

Anna Kaiser¹ · Sylva M. Schaefer¹ · Inken Behrendt¹ · Gerrit Eichner² · Mathias Fasshauer^{1,3}

Received: 11 May 2022 / Accepted: 28 September 2022 / Published online: 7 October 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose To elucidate the association of different sources of free sugars (FS) and intrinsic sugars with depression risk in the prospective population-based UK Biobank cohort.

Methods Sugar consumption was assessed in 188,426 participants (age range: 39–72 years, 54.4% female) with at least one web-based dietary questionnaire (Oxford WebQ). The hazard ratios (HR) for incident depression were assessed with Cox proportional hazard regression models including sugar intake from different sources as penalized cubic splines to allow non-linear predictor effects. Over a mean follow-up of 12.3 (standard deviation 1.8) years, 5410 incident depression cases occurred.

Results FS intake was significantly associated with depression risk in an ascending approximately linear way with the lowest HR observed at 9% total energy (%E). In contrast, consumption of intrinsic sugars was not significantly related with incident depression. FS in beverages were significantly associated with depression risk in an ascending approximately linear way with the lowest HR at 4%E whereas no association was found for FS in solids. Concerning beverage types, FS in soda/fruit drinks, milk-based drinks, and tea/coffee were significantly and positively related to depression risk whereas the association was U-shaped for juice. Major findings were robust in sensitivity analyses.

Conclusion Only some sources of FS are positively associated with incident depression. Public health initiatives targeting FS subtypes might be most effective concerning depression risk if focused on the reduction of sugary beverages and more specifically soda/fruit drinks, milk-based drinks, and tea/coffee.

Keywords Carbohydrates · Depression · Metabolic syndrome · Sugar · UK Biobank

Anna Kaiser and Sylva M. Schaefer contributed equally to this work and are joint first authors.

Gerrit Eichner and Mathias Fasshauer contributed equally to this work and are joint senior authors.

✉ Anna Kaiser
anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

¹ Institute of Nutritional Science, Justus-Liebig University of Giessen, 35390 Giessen, Germany

² Mathematical Institute, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany

³ Department of Internal Medicine (Endocrinology, Nephrology, and Rheumatology), University of Leipzig, Leipzig, Germany

Introduction

Depression is one of the most common psychiatric conditions affecting about 3.8% of the total and 5.0% of the adult worldwide population [1]. Female sex and a family history of depression are important non-modifiable risk factors [1, 2]. Furthermore, adverse life events and facets of the metabolic syndrome contribute to the disease and are potentially modifiable [1, 3]. Thus, the risk for depression is twice as high in obese patients as compared to normal-weight controls [3, 4]. In addition, several food items, nutrients, as well as dietary patterns, are associated with brain function and mood disorders [5–7].

Low carbohydrate diets are a popular approach to decrease body weight and improve glucose control, as well as low-grade inflammation [8, 9]. Interestingly, preliminary evidence suggests that they might also improve depressive symptoms [10, 11]. However, various food items need to be

excluded when adhering to a low carbohydrate diet limiting the diversity of choices and contributing to poor long-term adherence [12]. In addition, several food items and nutrients positively associated with mental health might also be excluded from the diet, e.g., fruits and vegetables, as well as complex carbohydrates found in legumes and whole grains [6]. Therefore, more recent interventions have focused on reducing specific carbohydrate subtypes with a particular emphasis put on limiting sugars [13, 14]. Sugars are all mono- and disaccharides [15] and they can be divided into free sugars (FS) and intrinsic sugars according to the World Health Organization (WHO) [16]. FS are added to foods by the manufacturer, cook, or consumer, plus sugars naturally present in honey, syrups, and fruit juices [16]. The WHO recommends to limit FS throughout the life course to less than 10% of total energy intake, i.e., 50 g FS per day for a 2000 kcal diet, and optimally to even below 5% [16]. The National Health Service (NHS) is even more restrictive limiting FS consumption to less than 30 g per day for adults [17]. However, the WHO recommendation [16] is based on cohort studies of the association between FS intake and dental caries and does not differentiate between FS sources.

Some studies suggest that higher intake of FS in general [18] and in soda/fruit drinks [19–21] is positively associated with depression risk. Mechanisms by which FS might cause the development of the disease include FS-mediated decreases of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [22] and induction of low-grade inflammation [23], as well as addiction-like effects with signs of behavioral depression and anxiety after sugar withdrawal [24].

No study so far has systematically assessed the link between FS consumption from different sources including FS in beverages and beverage subtypes, as well as FS in solids and solids subtypes, on the one hand and depression risk on the other hand. To address this open point, all major FS sources, which are summarized in Online Resource 1, were assessed within the current study in a large, well-characterized population of 188,426 UK Biobank participants using penalized cubic splines to allow, in particular, non-linear predictor effects. Furthermore, the association between intrinsic sugars, i.e., all sugars that are not FS including sugars from fruit, vegetables, and lactose in dairy products [16], and depression risk was studied for the first time. We hypothesized that the association between FS and incident depression depends on FS source with adverse effects being especially related to beverages and differential associations seen for specific beverage subtypes. Moreover, we hypothesized that high consumption of intrinsic sugars in contrast to FS is not related to depression risk.

Methods

Study and participants

The UK Biobank study is the basis for all analyses. Between 2006 and 2010, more than 500,000 participants were recruited across the UK [25]. For the current study, participants who filled out at least one web-based dietary questionnaire for the assessment of previous 24 h dietary intakes (Oxford WebQ) [26] were selected as summarized in Online Resources 2 and 3. The following exclusion criteria were applied: (1) diagnosis of depression before completion of last Oxford WebQ, (2) missing socioeconomic factors (Townsend deprivation index, total household income, ethnic background, highest qualification, or overall health rating), (3) missing data of the physical exam [body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP)], (4) being in the upper 0.1% of total energy and/or carbohydrate intake or total energy intake of 0 kJ/day, (5) malabsorption, and (6) missing lifestyle risk factors (physical activity or smoking status) resulting in a study population of 188,426 participants. The diagnosis malabsorption was assessed at baseline by a verbal interview. Mean (range) age was 56 (39–72) years with 102,575 participants (54.4%) being female. The UK Biobank study was approved by the North West Multicentre Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from all participants at baseline [25].

Exposure assessment

Consumption of sugar and sugar subtypes was calculated based on the Oxford WebQ data with methodology similar to recent studies [27, 28]. In brief, energy and total sugar contents were estimated for each Oxford WebQ questionnaire item based on McCance and Widdowson's The Composition of Foods and its supplements [26], the UK Data Archive Standard Recipes Database [29], and product labels. The procedure to estimate FS content of the food items is based on Wanselius et al. [30] and summarized in Online Resource 4. FS were divided into FS in beverages and FS in solids. The following sugar-containing beverage subtypes were defined: soda/fruit drinks (the following items were assessed during baseline: carbonated (fizzy) drinks, fruit drinks, J₂O, squash, cordial, excluding low calorie or diet drinks), pure juice (i.e., fruit and vegetable; indicated as "juice" throughout the manuscript), milk-based drinks (i.e., dairy/yogurt-based smoothies, yogurt drinks, flavoured milk or milkshakes, hot chocolate or other milk-based drinks, excluding plain milk), and sugar added to tea/coffee. For tea/coffee, participants

could choose the amount of added sugar per drink as half, one, two, or three teaspoon(s), as well as “varied”. This number of teaspoons was multiplied by the total number of cups of coffee and tea consumed, respectively. Since one teaspoon was the most commonly chosen portion size for added sugar in tea/coffee, this amount was set if participants indicated “varied”. The amount of sugar in tea/coffee was reported in the Oxford WebQ on each occasion the questionnaire was filled out. In total, “varied” was indicated on at least one occasion by 1004 participants for sugar added to tea/coffee. The following sugar-containing solids subtypes were defined: treats (i.e., pastries, candies, chocolate, ice cream, sweetened yoghurt), breakfast cereals (i.e., all food items labelled as “cereal(s)”, porridge, muesli, shreddies; indicated as “cereals” throughout the manuscript), toppings (i.e., table sugar, jam, honey, syrup, peanut butter, chocolate/nut spread, stewed/cooked fruit), and sauces (i.e., all food items labelled as “sauce(s)”, “salad cream”, mayonnaise, ketchup, chutney, salad dressing, pesto, gravy). Standard portion sizes were taken from the UK Food Standards Agency [31] and product labels. For each participant, the intake (g/day) of the specific sugar subtype was calculated by multiplying the frequency of each food item with the estimated content of this sugar subtype in that item in a portion. Intrinsic sugars were calculated as the difference between total sugars and FS. Sugar subtype intake in kJ/day was calculated by multiplying the intake in g/day with 17 kJ/g. Sugar subtype consumption in % total energy (%E) was calculated as follows according to Willett and co-workers [32]: Sugar subtype intake in kJ/day \times 100%/total energy in kJ/day. UK Biobank participants could fill out the Oxford WebQ on up to five occasions. For participants who completed more than one questionnaire, the mean %E intake of sugar subtypes was used for all primary analyses.

Outcome assessment

Linked morbidity data are provided by UK Biobank as the earliest record date and respective health outcome defined with three-character International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) codes [33]. Sources for these morbidity data are self-report at baseline assessment, as well as primary care, inpatient hospital, and death record data [33]. In the current study, the primary outcome was incident depression defined as ICD-10 codes F32 and F33. Follow-up time was calculated by subtracting the date of the baseline assessment from the date of the first diagnosis of depression, loss-to-follow-up, death, or censoring (i.e., December 31, 2021), whichever came first. The shortest duration to diagnosis was used in case of both F32 and F33 diagnoses in a patient.

Statistical analyses

All data were analysed with R version 4.0.5 [34] as described recently [35, 36]. The hazard ratios (HR) for incident depression were assessed with Cox proportional hazard regression multivariate nutrient density models [32] including %E intake of sugar from different sources and energy intake as penalized cubic splines with their degrees of freedom set to 4. Besides energy intake, models were adjusted for age (split by quintiles), alcohol intake (< 1, 1 to < 8, 8 to < 16, \geq 16 g/day), BMI (< 18.5, 18.5 to < 25, 25 to < 30, \geq 30 kg/m²), ethnic background (White, group composed of Mixed, Asian, Black, Chinese, and other), general health status (poor, fair, good, excellent), highest qualification (none of the below, national exams at age 16 years, vocational qualifications or optional national exams at ages 17–18 years, professional, College or University), history of mental illness (yes, no), physical activity [metabolic equivalent of task (MET)-minutes per week derived from the Oxford WebQ; split by quintiles], SBP (split by quintiles), sex (female, male), smoking status (never, previous, current occasional, current < 10, 10–14, 15–19, \geq 20 cigarettes per day), total household income (< 18, 18 to < 31, 31 to < 52, 52 to < 100, \geq 100 k£, unknown), and Townsend deprivation index (split by quintiles). Hazard proportionality was assessed for each covariate based on scaled Schoenfeld residuals. All covariates violating the proportional hazard assumption significantly after Holm-adjustment for multiple testing were stratified in the final models.

In each analysis, determination of the nadir of the estimated HR as a function of the intake of a sugar subtype in %E was restricted to the range from zero to the 99%-quantile. To simplify presentations, the HR was then rescaled to a nadir of 1. HR with pointwise 95% confidence intervals (CIs) are shown for all Cox proportional hazard regression models. The analysis of each penalized cubic spline is separated into p^{lin} for the linear and $p^{\text{non-lin}}$ for the nonlinear effect as described recently [35].

Several sensitivity analyses were run similarly as described in a recent study [37] to check the robustness of the findings. Reverse causation was considered by excluding participants lost to follow-up or diagnosed with depression within 2 years after baseline (landmark analysis) and by excluding participants who had lost weight unintentionally. To remove implausible energy intake data, participants with under-reporting, i.e., $< 1.1 \times$ basal metabolic rate—500 kcal, or over-reporting, i.e., $> 2.5 \times$ basal metabolic rate + 500 kcal were excluded from the analysis. Basal metabolic rate was defined according to the Oxford equation [38]. To control for unrepresentative consumption data, participants who reported their previous day’s diet as non-typical on at least one occasion were excluded. To assess whether the portion size “varied” for sugar added to tea/coffee affected

the results, all participants indicating “varied” on at least one occasion were removed from the analysis. To focus on nutrient intake closest to baseline assessment, analyses were repeated using the first Oxford WebQ questionnaire only. To apply alternative measures for body composition, waist-to-hip ratio (WHR) and height instead of BMI were used. To further control for residual confounding by dietary factors, a diet quality score was included in the analysis combining five dietary components, i.e., fat, fruit, vegetables, red meat, and processed meat consumption as described by Anderson et al. [37]. Minimum and maximum instead of mean sugar subtype and energy intake levels were assessed in two additional sensitivity analyses to consider lowest and highest consumption levels reported. To assess sex-dependent differences, sensitivity analyses were conducted in females and males separately.

A p value of <0.05 was regarded as statistically significant in all analyses. If both p^{lin} and $p^{\text{non-lin}}$ were non-significant, no further interpretation of the HR-nadir or other individual HR was performed.

Results

Baseline data of UK Biobank participants

Baseline characteristics of the study population in total and in subgroups of FS consumption defined by quintiles are shown in Table 1. Over a mean (standard deviation, SD) follow-up of 12.3 (1.8) years and altogether 2.3 million person-years, a total of 5410 incident depression cases occurred with 3447 in females and 1963 in males.

FS versus intrinsic sugars

Mean (SD) consumption of FS and intrinsic sugars was 11.4 (5.9) and 13.0 (5.8) %E, respectively (Table 1). FS intake was significantly associated with the HR for depression in an ascending approximately linear way (Fig. 1a). The HR-nadir for FS was found at 9%E and the HR (CI) increased to 1.11 (1.05 to 1.17) at 20%E (Fig. 1a). In contrast, the intake of intrinsic sugars was not significantly related to depression risk (Fig. 1b).

FS remained significantly related to depression in all sensitivity analyses (Online Resource 5a–16a). The HR-nadir decreased to 0%E if only the first Oxford WebQ was considered (Online Resource 10a), minimum intake values were used (Online Resource 13a), and in males only (Online Resource 16a). Similar to the primary analysis, intrinsic sugars were not significantly associated with depression risk in all sensitivity analyses (Online Resource 5b–16b) except when minimum intake values were used (Online Resource 13b).

FS in beverages versus FS in solids

Mean (SD) intake of FS in beverages and FS in solids was 4.9 (5.1) and 6.5 (3.5) %E, respectively (Table 1). Intake of FS in beverages was significantly associated with depression risk in an ascending approximately linear way (Fig. 1c). The HR-nadir for FS in beverages was observed at 4%E and the HRs (CIs) increased to 1.06 (1.02–1.11) and 1.31 (1.18–1.45) at 10%E and 20%E, respectively (Fig. 1c). The relation between FS in beverages and incident depression remained similar in all sensitivity analyses with the HR-nadir ranging from 0 to 7%E (Online Resource 5c–16c). FS in solids were not significantly related to depression risk in the primary (Fig. 1d) and in all sensitivity analyses (Online Resource 5d–16d).

FS in beverage subtypes

Mean (SD) intake of FS in beverage subtypes was: soda/fruit drinks 1.8 (3.8), juice 2.1 (2.8), milk-based drinks 0.3 (0.9), and tea/coffee 0.6 (1.7) %E (Table 1). FS in soda/fruit drinks were significantly associated with depression risk in a linear fashion with the HR-nadir found at 3%E and HR (CI) of 1.15 (1.07–1.24) at 10%E (Fig. 2a). FS in juice were significantly associated with HR for depression in a U-shaped fashion with the HR-nadir observed at 5%E and HR (CI) of 1.12 (1.09–1.14) at 0%E (Fig. 2b). FS in milk-based drinks were significantly associated with depression risk in a non-linear wave-shaped fashion with the HR-nadir detected at 0%E and increased HR up to 3%E but not beyond this level (Fig. 2c). FS in tea/coffee were significantly related to incident depression in a curvilinear fashion with the HR-nadir detected at 0%E (Fig. 2d). These findings were robust in all sensitivity analyses with the following exceptions: the association between FS in milk-based drinks and tea/coffee did not remain statistically significant if only males were studied (Online Resource 16g, h).

FS in solids subtypes

Mean (SD) intake of FS in solids subtypes was as follows: treats 4.3 (3.0), cereals 0.5 (0.8), toppings 1.2 (1.6), and sauces 0.3 (0.4) %E (Table 1). Within solids subtypes, FS in treats were not significantly related to depression risk in the primary cohort (Fig. 3a). A non-significant association was observed in all sensitivity analyses except when adjusting for a diet quality score (Online Resources 12i), considering minimum intake levels (Online Resource 13i), and females only (Online Resource 15i). FS in cereals were significantly related to incident depression in a linear manner in the primary analysis (Fig. 3b); however, the association remained statistically significant in only four out of the 12 sensitivity analyses (Online Resource

Table 1 Baseline characteristics of the UK Biobank cohort

Parameters	Total cohort (<i>n</i> = 188,426)	FS intake (%E) split by quintiles				
		0.0–6.6 (<i>n</i> = 37,685)	6.6–9.4 (<i>n</i> = 37,685)	9.4–12.1 (<i>n</i> = 37,685)	12.1–15.6 (<i>n</i> = 37,685)	15.6–78.4 (<i>n</i> = 37,686)
Characteristics						
Age (years)	56 (8)	56 (8)	56 (8)	56 (8)	56 (8)	55 (8)
BMI (kg/m ²)	26.9 (4.6)	27.3 (4.7)	26.9 (4.5)	26.7 (4.4)	26.6 (4.4)	26.9 (4.6)
Ethnic background						
White	180,425 (95.8)	36,130 (95.9)	36,422 (96.6)	36,346 (96.4)	36,250 (96.2)	35,277 (93.6)
Mixed, Asian, Black, Chinese, and other	8001 (4.2)	1555 (4.1)	1263 (3.4)	1339 (3.6)	1435 (3.8)	2409 (6.4)
General health status						
Poor	4733 (2.5)	1023 (2.7)	729 (2.1)	766 (2.0)	858 (2.3)	1307 (3.5)
Fair	31,152 (16.5)	6625 (17.6)	5848 (15.5)	5732 (15.2)	5909 (15.7)	7038 (18.7)
Good	113,757 (60.4)	22,529 (59.8)	22,767 (60.4)	23,110 (61.3)	23,037 (61.1)	22,314 (59.2)
Excellent	38,784 (20.6)	7508 (19.9)	8291 (22.0)	8077 (21.4)	7881 (20.9)	7027 (18.6)
Highest qualification						
None of the below	15,875 (8.4)	3512 (9.3)	2963 (7.9)	2954 (7.8)	2965 (7.9)	3481 (9.2)
National exams at age 16 years	28,442 (15.1)	5772 (15.3)	5480 (14.5)	5559 (14.8)	5542 (14.7)	6089 (16.2)
Vocational qualifications or optional national exams at ages 17–18 years	33,756 (17.9)	6927 (18.4)	6501 (17.3)	6554 (17.4)	6497 (17.2)	7277 (19.3)
Professional	29,230 (15.5)	5655 (15.0)	5694 (15.1)	5927 (15.7)	5985 (15.9)	5969 (15.8)
College or University	81,123 (43.1)	15,819 (42.0)	17,047 (45.2)	16,691 (44.2)	16,696 (44.3)	14,870 (39.5)
History of mental illnesses	3049 (1.6)	565 (1.5)	586 (1.6)	573 (1.5)	590 (1.6)	735 (2.0)
Physical activity (MET-min/week)	4114 (2683)	4044 (2716)	4088 (2586)	4111 (2585)	4141 (2622)	4186 (2891)
SBP (mmHg)	139 (19)	140 (19)	139 (19)	139 (19)	139 (19)	138 (19)
Sex—female	102,575 (54.4)	20,063 (53.2)	20,961 (55.6)	20,832 (55.3)	20,802 (55.2)	19,917 (52.8)
Smoking status						
Never	108,165 (57.4)	19,296 (51.2)	20,991 (55.7)	21,974 (58.3)	22,962 (60.9)	22,942 (60.9)
Previous	67,033 (35.6)	15,388 (40.8)	14,279 (37.9)	13,394 (35.5)	12,340 (32.7)	11,632 (30.9)
Occasional	4510 (2.4)	1096 (2.9)	924 (2.5)	851 (2.3)	795 (2.1)	844 (2.2)
Current < 10 cigarettes per day	2251 (1.2)	468 (1.2)	401 (1.1)	391 (1.0)	457 (1.2)	534 (1.4)
Current 10–14 cigarettes per day	1969 (1.0)	383 (1.0)	352 (0.9)	343 (0.9)	346 (0.9)	545 (1.4)
Current 15–19 cigarettes per day	1735 (0.9)	377 (1.0)	275 (0.7)	300 (0.8)	302 (0.8)	481 (1.3)
Current ≥ 20 cigarettes per day	2763 (1.5)	677 (1.8)	463 (1.2)	432 (1.1)	483 (1.3)	708 (1.9)
Total household income per year (k£)						
< 18	24,782 (13.2)	4781 (12.7)	4582 (12.2)	4673 (12.4)	4981 (13.2)	5765 (15.3)

Table 1 (continued)

Parameters	Total cohort (<i>n</i> = 188,426)	FS intake (%E) split by quintiles				
		0.0–6.6 (<i>n</i> = 37,685)	6.6–9.4 (<i>n</i> = 37,685)	9.4–12.1 (<i>n</i> = 37,685)	12.1–15.6 (<i>n</i> = 37,685)	15.6–78.4 (<i>n</i> = 37,686)
18 to <31	40,917 (21.7)	7801 (20.7)	7991 (21.2)	8242 (21.9)	8326 (22.1)	8557 (22.7)
31 to <52	48,582 (25.8)	9527 (25.3)	9859 (26.2)	9793 (26.0)	9807 (26.0)	9596 (25.5)
52 to <100	42,586 (22.6)	9046 (24.0)	8902 (23.6)	8601 (22.8)	8370 (22.2)	7667 (20.3)
≥ 100	12,794 (6.8)	2926 (7.8)	2807 (7.4)	2584 (6.9)	2419 (6.4)	2058 (5.5)
Unknown	18,765 (10.0)	3604 (9.6)	3544 (9.4)	3792 (10.1)	3782 (10.0)	4043 (10.7)
Townsend deprivation index	− 1.6 (2.8)	− 1.5 (2.9)	− 1.7 (2.8)	− 1.7 (2.8)	− 1.8 (2.8)	− 1.5 (3.0)
Dietary sugar subtype intake in %E						
Carbohydrates	48.7 (8.1)	44.4 (9.3)	46.8 (7.4)	48.4 (6.8)	50.2 (6.4)	53.9 (6.9)
Total sugars	24.4 (7.5)	18.6 (6.8)	21.7 (5.7)	23.8 (5.4)	26.2 (5.3)	31.6 (6.7)
Intrinsic sugars	13.0 (5.8)	14.4 (6.7)	13.7 (5.7)	13.0 (5.4)	12.5 (5.2)	11.3 (5.4)
FS	11.4 (5.9)	4.2 (1.7)	8.0 (0.8)	10.8 (0.8)	13.7 (1.0)	20.3 (4.9)
FS beverages	4.9 (5.1)	1.0 (1.4)	2.5 (2.1)	3.9 (2.6)	5.8 (3.1)	11.4 (6.5)
Soda/fruit drinks	1.8 (3.8)	0.1 (0.6)	0.5 (1.2)	0.9 (1.8)	1.8 (2.6)	5.6 (6.3)
Juice	2.1 (2.8)	0.5 (1.2)	1.4 (1.8)	2.1 (2.2)	2.7 (2.7)	3.7 (4.2)
Milk-based drinks	0.3 (0.9)	0.1 (0.5)	0.2 (0.7)	0.3 (0.9)	0.4 (1.0)	0.6 (1.3)
Tea/coffee	0.6 (1.7)	0.2 (0.6)	0.3 (1.0)	0.5 (1.3)	0.7 (1.6)	1.4 (2.8)
FS solids	6.5 (3.5)	3.2 (1.8)	5.5 (2.2)	6.8 (2.6)	8.0 (3.1)	8.9 (4.2)
Treats	4.3 (3.0)	2.0 (1.6)	3.6 (2.0)	4.5 (2.4)	5.2 (2.8)	6.1 (3.9)
Cereals	0.5 (0.8)	0.3 (0.7)	0.5 (0.7)	0.5 (0.8)	0.6 (0.8)	0.6 (0.9)
Toppings	1.2 (1.6)	0.4 (0.9)	0.9 (1.4)	1.3 (1.6)	1.6 (1.8)	1.6 (2.0)
Sauces	0.3 (0.4)	0.2 (0.4)	0.3 (0.4)	0.3 (0.4)	0.3 (0.4)	0.3 (0.4)
Other nutrients of interest						
Alcohol (g/day)	17.0 (22.0)	25.0 (28.2)	20.1 (23.1)	16.7 (19.9)	13.6 (17.7)	9.8 (15.7)
Fat (g/day)	78.1 (29.4)	71.7 (28.9)	78.7 (28.5)	81.3 (29.0)	81.6 (29.2)	77.3 (30.1)
Protein (g/day)	74.0 (21.9)	74.8 (24.1)	76.2 (21.6)	75.6 (21.0)	74.1 (20.5)	69.2 (21.5)
Fibre (g/day)	18.8 (7.3)	18.8 (7.9)	19.6 (7.2)	19.4 (7.0)	19.0 (6.8)	17.2 (7.0)
Energy (kJ/day)	8979 (2492)	8275 (2454)	8910 (2369)	9151 (2399)	9291 (2431)	9268 (2652)
Number of Oxford WebQ	2.2 (1.2)	2.0 (1.1)	2.3 (1.2)	2.3 (1.2)	2.3 (1.2)	2.0 (1.1)
Follow-up time between baseline and depression diagnosis (years)	7.4 (3.0)	7.4 (3.1)	7.5 (3.0)	7.5 (3.0)	7.3 (3.0)	7.4 (3.0)

Categorical variables are summarized as frequencies (percentages) and continuous variables as mean (SD)

FS free sugars, MET metabolic equivalent of task

9j, 11j, 12j, and 16j). FS in toppings were significantly related to incident depression in a non-linear fashion in the primary analysis with the HR-nadir at 3%E and an increased HR in non-consumers (Fig. 3c). However, this association did not remain statistically significant in several sensitivity analyses (Online Resource 6k, 8k, 10k, 13k, and 16k). FS in sauces were not significantly related to depression risk in the primary analysis (Fig. 3d) and all sensitivity analyses except when varied sugar added to tea/coffee was removed (Online Resource 9l), considering

maximum intake levels (Online Resource 14l), and males only (Online Resource 16l).

Discussion

Principal findings

The current study is the first to systematically assess the association of FS from all major sources with incident

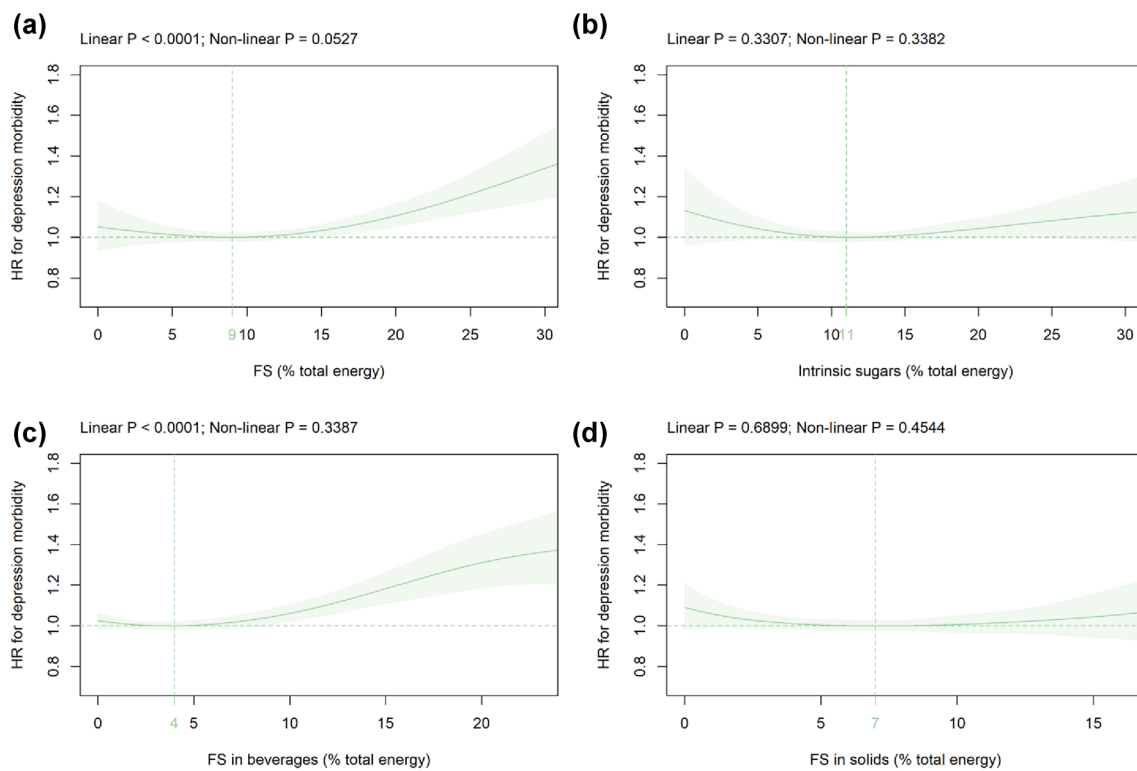


Fig. 1 Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, **c** FS in beverages, and **d** FS in solids intake (all %E) with depression risk. Models are adjusted for energy intake, age, alcohol intake, BMI, ethnic background, general health status, highest qualification, history of mental illnesses, physical activity, SBP, sex, smoking status, total household

income, and Townsend deprivation index as summarized in the Methods section. Covariates not fulfilling the proportional hazard assumption are stratified. The HR-nadir is indicated in green. *FS* free sugars, *HR* hazard ratio

depression and some sugar sources are evaluated for the first time.

FS intake is significantly associated with depression risk in an ascending approximately linear way and a HR-nadir at 9%E. In contrast, intrinsic sugars are not significantly related to incident depression. FS in beverages are significantly associated with depression risk in an ascending approximately linear way whereas no association is found for FS in solids. Within beverages, FS in soda/fruit drinks, milk-based drinks, and tea/coffee are significantly and positively related to depression risk whereas the association is U-shaped for juice. In contrast, relations of FS in solids subtypes with incident depression are weaker and less robust in sensitivity analyses as compared to FS in beverages and beverage subtypes. Our results highlight that the associations between FS and depression risk depend on FS source.

Comparison with other studies

Mean FS consumption of UK Biobank participants in the present study is comparable to representative data for the UK population from the National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme 2014–2016 [39]. However, mean

FS intake of the UK Biobank population is higher as recommended by the WHO [16] and the NHS [17]. In our study, FS consumption and depression risk are significantly associated in an ascending approximately linear way with the HR-nadir observed at 9%E. Similar to our present findings, Sánchez-Villegas et al. demonstrate convincingly that HR for depression is significantly increased 1.35-fold above the highest as compared to below the lowest quartile of added sugars consumption in 15,546 participants [18]. In contrast, no significant association between sugar intake from sweet food and beverages combined and incident depression 5 years later is observed in another report [40]. Differences in results might be well explained by different study sizes, as well as different proportions of FS subtypes in the respective studies.

To the best of our knowledge, the association of intrinsic sugars with depression risk is defined for the first time in the current study. In contrast to FS, intrinsic sugars are not significantly related to incident depression. Intrinsic sugars are preferentially found within the structure of intact fruit and vegetables or are naturally present as lactose and galactose in milk [16]. Interestingly, the pooled relative depression risk is reduced by 17% for fruit intake and by 14% for

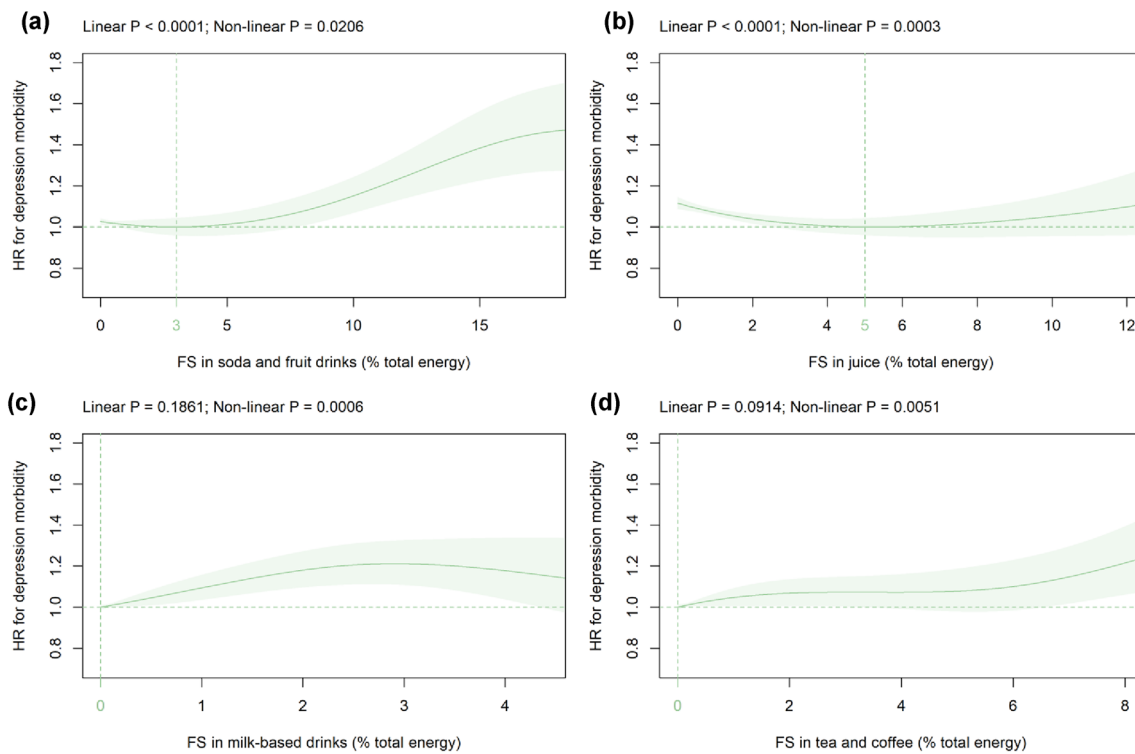


Fig. 2 Association of FS in **a** soda/fruit drinks, **b** juice, **c** milk-based drinks, and **d** tea/coffee (all %E) with depression risk. Models are adjusted and presented as indicated in Fig. 1

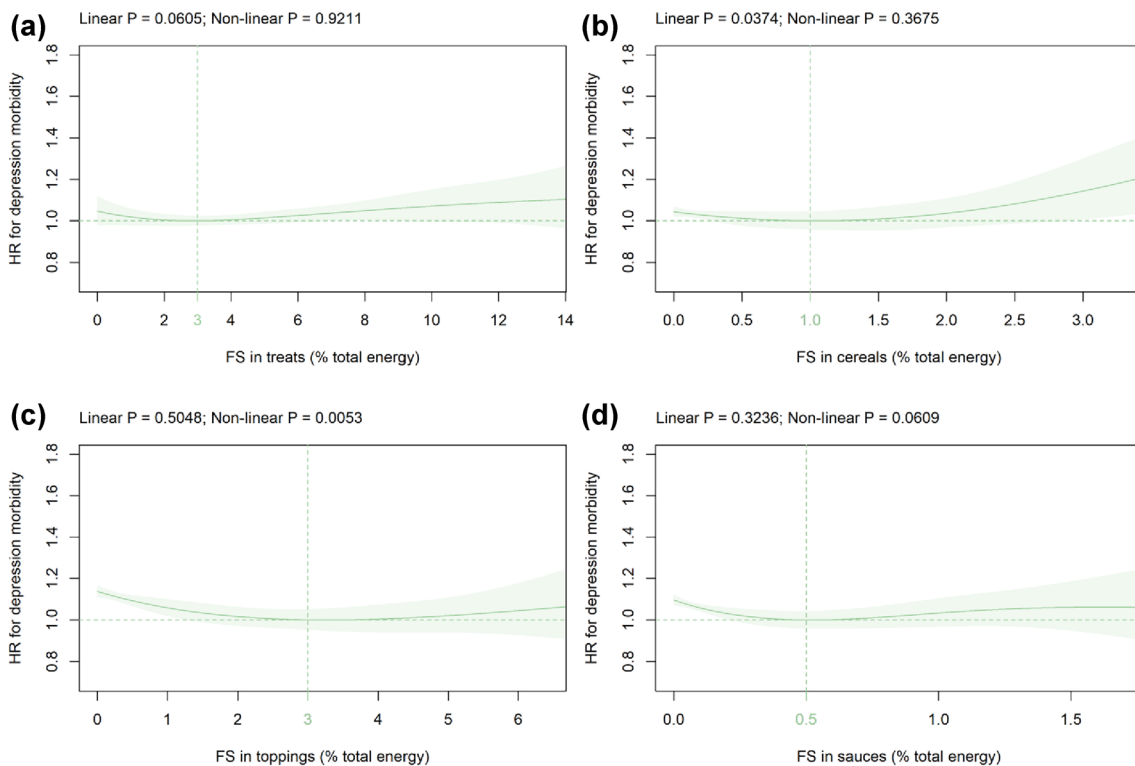


Fig. 3 Association of FS in **a** treats, **b** cereals, **c** toppings, and **d** sauces (all %E) with depression risk. Models are adjusted and presented as indicated in Fig. 1

vegetable consumption in the highest versus the lowest category in a recent meta-analysis [41]. Therefore, the numerous health-promoting nutrients, e.g., vitamins, phytochemicals, and dietary fibres rather than intrinsic sugars might have a beneficial impact on incident depression. The current report supports the recommendation by the WHO that intrinsic sugars and FS should be distinguished since their physiological effects are different with FS but not intrinsic sugars being associated with adverse metabolic effects at higher consumption levels [16].

FS in beverages are significantly associated with depression in an ascending approximately linear way in the current report. To the best of our knowledge, no study of a prospective cohort so far has assessed the association of all FS in beverages combined with depression. Rather, reports have focused on soda/fruit drinks with some studies showing a positive association with depression [19–21] similar to our present findings while others present inconclusive evidence [18, 40]. Different results might be explained by differences in sample sizes, study cohorts, as well as definitions of depression and sugary beverages. It is important to note in this context that by far the two largest studies, i.e., the study by Guo et al. [19] ($n = 263,923$) and our present analysis ($n = 188,426$) show a dose-dependency of depression risk on soda/fruit drinks consumption. Our study is the first to elucidate the association between FS in milk-based drinks and juice on one hand and depression risk on the other hand. FS in milk-based drinks are positively associated with incident depression in a non-linear wave-shaped fashion. In contrast, the link between FS in juice and depression is rather U-shaped. It is interesting to note in this context that daily consumption of 380 ml of orange juice for 8 weeks significantly decreases depressive symptoms of young adults in a recent intervention study [42]. The consumption of about 30 g/day FS from juice derived from this juice intake are close to the HR-nadir of 5%E which is equivalent to about 26 g/day FS from juice in the present study. Combined, these data suggest that moderate juice intake might be a protective factor for depression. Only one study so far has evaluated the association between FS in tea/coffee and depression risk. Guo et al. demonstrate convincingly that depression risk of US adults who add sugar or honey to their tea or coffee is not significantly altered as compared to non-drinkers [19]. In the present study, the association between FS in tea/coffee and depression is curvilinear with the HR-nadir detected at 0%E. Together, these data suggest that the association between FS and depression depends on beverage type.

Our study is the first to analyse the association between FS in solids and depression risk. In contrast to FS in beverages, no link between FS in solids and depression is found. Furthermore, the relations of FS in solids subtypes with incident depression are weaker and less robust in sensitivity analyses as compared to FS in beverages and beverage

subtypes. In agreement with our findings, no significant association between the consumption of commercial baked goods and depression is found in an independent report [43]. In contrast, the risk for depressive symptoms is significantly increased 1.7-fold above the upper tertile in comparison to below the lower tertile of confectionery consumption in another study [44]. Possible different physiological effects of FS from solids and beverages might be due to faster gastric emptying of beverages as compared to solids [45]. Indeed, high glycemic index diets are associated with an increased depression risk in cohort studies and clinical trials [46]. Together, these data suggest that FS from beverages and solids show distinct physiological effects and that FS from solids are not linked with depression risk. It is interesting to note in this context that significant differences concerning subjective feelings of hunger, fullness, and satiety can be observed between liquid and solid carbohydrate foods despite similar effects on glycemic and insulin responses [47].

Several mechanisms by which FS might cause depression have been proposed. Thus, a diet rich in saturated fat and refined sugar decreases BDNF in rats [22]. Decreased circulating BDNF has been linked to depression in humans and significantly higher BDNF levels are found after antidepressant treatment in a meta-analysis [48]. Furthermore, addiction-like effects have been described for sugar in rats with signs of behavioral depression and anxiety observed after sugar withdrawal [24]. These behaviors are related to changes in dopamine and opioid receptor binding, as well as dopamine and acetylcholine release in the nucleus accumbens [24]. Moreover, high glucose consumption might contribute to low-grade inflammation [23] which has been linked to the development of depression [49].

Strengths and limitations of this study

Strengths of the current study include a large sample size, the prospective cohort design, thorough characterization of participants, mean follow-up > 12 years, a wide range of sugar subtype intake, as well as analyses with penalized cubic splines to allow non-linear predictor effects. Limitations include residual confounding, measurement errors in the assessment of the exposure variables, and potential confounders. Moreover, a “healthy volunteer” selection bias is possible since the cohort is not demographically representative of the general UK population [50]. However, a representative population is not required to define exposure–disease relationships [50]. Furthermore, dietary habits may not be constant over time and a dietary change may take time to impact depression. It remains to be elucidated how long this dietary change would have to be maintained to have a significant effect on mental health. In addition, some reverse causation cannot be excluded since a subclinical

non-diagnosed depression might already have an impact on nutrition patterns including sugar subtype intake. However, results are not substantially altered in the landmark analysis. Moreover, all consumption data have not been independently assessed but self-reported. Since sugar has not been assessed in urine samples in UK Biobank participants, our current results cannot be confirmed with urinary sugar excretion as a biomarker of sugar intake [51].

Conclusions and policy implications

Only some sources of FS are positively associated with incident depression. Public health initiatives targeting FS subtypes might be most effective concerning depression risk if focused on the reduction of sugary beverages and more specifically soda/fruit drinks, milk-based drinks, and tea/coffee. Further prospective studies on sugar subtype intake in relation to other disease states including cardiovascular disease and cancer are necessary to provide an even more definitive conclusion.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03022-7>.

Acknowledgements This research has been conducted using the UK Biobank resource under application number 53438. Data supporting the results of this study are available from UK Biobank but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for application 53438, and so are not publicly available. Data are, however, available from the authors upon reasonable request and with UK Biobank permission.

Author contributions AK, SMS, and MF conceived the research and wrote the first draft. Statistical analyses were performed by all authors. All authors have read, redacted, and approved the final manuscript. AK and SMS are the guarantors of the manuscript and accept full responsibility for the work and/or the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (SFB 1052/2 C6) and the Deutsche Diabetes Stiftung to MF. The funders had no role in the design, analysis, or writing of this article, and the decision to submit.

Data availability Data supporting the results of this study are available from UK Biobank, but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for Application 53438, and so are not publicly available.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate The UK Biobank study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the North West–Haydock Research Ethics Committee

(REC reference: 21/NW/0157). Written informed consent was provided by all participants at baseline.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. World Health Organization (2021) Depression: key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed 29 Aug 2022
2. National Institute of Mental Health (2018) Depression. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression#part_2254. Accessed 29 Aug 2022
3. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA et al (2022) Depression and metabolic syndrome: a narrative review. *Cureus* 14:e22153. <https://doi.org/10.7759/cureus.22153>
4. Patsalos O, Keeler J, Schmidt U et al (2021) Diet, obesity, and depression: a systematic review. *J Pers Med*. <https://doi.org/10.3390/jpm11030176>
5. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A et al (2019) Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 24:965–986. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>
6. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L et al (2015) High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 102:454–463. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103846>
7. Rahe C, Unrath M, Berger K (2014) Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr* 53:997–1013. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0652-9>
8. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al (2010) Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 153:147–157. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005>
9. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y et al (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359:229–241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
10. Norwitz NG, Dalai SS, Palmer CM (2020) Ketogenic diet as a metabolic treatment for mental illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 27:269–274. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000564>
11. Halyburton AK, Brinkworth GD, Wilson CJ et al (2007) Low- and high-carbohydrate weight-loss diets have similar effects on mood but not cognitive performance. *Am J Clin Nutr* 86:580–587. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.580>
12. Barber TM, Hanson P, Kabisch S et al (2021) The low-carbohydrate diet: short-term metabolic efficacy versus longer-term limitations. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu13041187>
13. Te Morenga L, Mallard S, Mann J (2012) Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses

- of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 346:e7492. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7492>
14. Lee AK, Chowdhury R, Welsh JA (2015) Sugars and adiposity: the long-term effects of consuming added and naturally occurring sugars in foods and in beverages. *Obes Sci Pract* 1:41–49. <https://doi.org/10.1002/osp4.7>
 15. European Food Safety Authority (2010) Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J* 8:1462. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462>
 16. World Health Organization (2015) Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>. Accessed 29 Aug 2022
 17. NHS (2020) Sugar: the facts. <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/how-does-sugar-in-our-diet-affect-our-health/>. Accessed 29 Aug 2022
 18. Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S et al (2018) Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Br J Nutr* 119:211–221. <https://doi.org/10.1017/S0007114517003361>
 19. Guo X, Park Y, Freedman ND et al (2014) Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS ONE* 9:e94715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094715>
 20. Kashino I, Kochi T, Imamura F et al (2021) Prospective association of soft drink consumption with depressive symptoms. *Nutrition* 81:110860. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110860>
 21. Werneck AO, Schuch FB, Stubbs B et al (2021) Independent and combined associations of sugar-sweetened beverage consumption, TV viewing, and physical activity with severe depressive symptoms among 59,402 adults. *Braz J Psychiatry* 43:574–583. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1073>
 22. Molteni R, Barnard R, Ying Z et al (2002) A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 112:803–814. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00123-9)
 23. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F et al (2011) Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 106(Suppl 3):S5–78. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005460>
 24. Avena NM, Rada P, Hoebel BG (2008) Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev* 32:20–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>
 25. UK Biobank (2007) UK Biobank: Protocol for a large-scale prospective epidemiological resource. <https://www.ukbiobank.ac.uk/media/gnkeyh2q/study-rationale.pdf>. Accessed 29 Aug 2022
 26. Liu B, Young H, Crowe FL et al (2011) Development and evaluation of the Oxford WebQ, a low-cost, web-based method for assessment of previous 24 h dietary intakes in large-scale prospective studies. *Public Health Nutr* 14:1998–2005. <https://doi.org/10.1017/S1368980011000942>
 27. Behrendt I, Eichner G, Fasshauer M (2020) Association of antioxidants use with all-cause and cause-specific mortality: a prospective study of the UK Biobank. *Antioxidants (Basel)* 9:1287. <https://doi.org/10.3390/antiox9121287>
 28. Behrendt I, Fasshauer M, Eichner G (2021) Gluten intake and metabolic health: conflicting findings from the UK Biobank. *Eur J Nutr* 60:1547–1559. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02351-9>
 29. MRC Human Nutrition Research (2017) Food Standards Agency Standard Recipes Database, 1992–2012. [data collection]. UK Data Service. SN: 8159. <https://doi.org/10.5255/UKDA-SN-8159-1>
 30. Wanselius J, Axelsson C, Moraeus L et al (2019) Procedure to estimate added and free sugars in food items from the Swedish food composition database used in the national dietary survey Riksmaten adolescents 2016–17. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11061342>
 31. Food Standards Agency (2002) Food portion sizes, 3rd edn. H.M.S.O, London
 32. Willett WC, Howe GR, Kushi LH (1997) Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 65:1220S–1228S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S> (discussion 1229S–1231S)
 33. UK Biobank (2019) First occurrence of health outcomes defined by 3-character ICD10 code. https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/showcase/docs/first_occurrences_outcomes.pdf. Accessed 29 Aug 2022
 34. R Core Team (2021) R: a language and environment for statistical computing. <https://www.r-project.org>. Accessed 29 Aug 2022
 35. Schaefer SM, Kaiser A, Behrendt I et al (2022) Association of alcohol types, coffee and tea intake with mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants. *Br J Nutr*. <https://doi.org/10.1017/S000711452200040X>
 36. Schaefer SM, Kaiser A, Behrendt I et al (2022) Association of alcohol types, coffee, and tea intake with risk of dementia: prospective cohort study of UK biobank participants. *Brain Sci* 12:360. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030360>
 37. Anderson JJ, Gray SR, Welsh P et al (2020) The associations of sugar-sweetened, artificially sweetened and naturally sweet juices with all-cause mortality in 198,285 UK Biobank participants: a prospective cohort study. *BMC Med* 18:97. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01554-5>
 38. Henry CJK (2005) Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr* 8:1133–1152. <https://doi.org/10.1079/phn2005801>
 39. Amoutzopoulos B, Steer T, Roberts C et al (2020) Free and added sugar consumption and adherence to guidelines: the UK national diet and nutrition survey (2014/15–2015/16). *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu12020393>
 40. Knüppel A, Shipley MJ, Llewellyn CH et al (2017) Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study. *Sci Rep* 7:6287. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05649-7>
 41. Saghaian F, Malmir H, Saneei P et al (2018) Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr* 119:1087–1101. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000697>
 42. Park M, Choi J, Lee H-J (2020) Flavonoid-rich orange juice intake and altered gut microbiome in young adults with depressive symptom: a randomized controlled study. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu12061815>
 43. Sánchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J et al (2012) Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr* 15:424–432. <https://doi.org/10.1017/S1368980011001856>
 44. Shimmura N, Nanri A, Kashino I et al (2021) Prospective association of confectionery intake with depressive symptoms among Japanese workers: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Br J Nutr*. <https://doi.org/10.1017/S0007114521003056>
 45. Achour L, Méance S, Briand A (2001) Comparison of gastric emptying of a solid and a liquid nutritional rehabilitation food. *Eur J Clin Nutr* 55:769–772. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601221>
 46. Salari-Moghaddam A, Saneei P, Larijani B et al (2019) Glycemic index, glycemic load, and depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 73:356–365. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0258-z>
 47. Ranawana V, Henry CJK (2011) Liquid and solid carbohydrate foods: comparative effects on glycemic and insulin responses, and

- satiety. *Int J Food Sci Nutr* 62:71–81. <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.520011>
48. Sen S, Duman R, Sanacora G (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 64:527–532. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>
49. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al (2019) Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 49:1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
50. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C et al (2017) Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK Biobank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* 186:1026–1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx246>
51. Tasevska N (2015) Urinary sugars—a biomarker of total sugars intake. *Nutrients* 7:5816–5833. <https://doi.org/10.3390/nu7075255>

2.3 Publikation 3: Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen.

Informationen der Autoren

Anna Kaiser^{1*}, Mathias Fasshauer¹

¹Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität Gießen, 35390 Gießen, Deutschland

*Korrespondenz: anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

Beitrag der Autoren

AK konzipierte die erste Version des 12-wöchigen Ernährungsprogramms Neatic sowie die Erstellung des Manuskripts. Sie trägt die Hauptverantwortung für den endgültigen Inhalt und kontrollierte die Entscheidung zur Veröffentlichung; MF redigierte und genehmigte das endgültige Manuskript. Der korrespondierende Autor bescheinigt, dass alle aufgeführten Autoren die Kriterien für die Autorenschaft erfüllen und dass keine anderen Personen, die die Kriterien erfüllen, ausgelassen wurden.

Copyright

Die Autoren räumen dem Umschau Zeitschriftenverlag (Verlag) das ausschließliche, zeitlich, räumlich und inhaltlich unbeschränkte Recht ein, Urheberrechte, Nutzungsrechte und verwandte Schutzrechte im Sinne des Urheberrechtsgesetzes, umfassend zu nutzen. Das Nutzungsrecht umfasst insbesondere das Recht des Verlages, die bezeichneten Werke im In- und Ausland in körperlicher und unkörperlicher Form zu nutzen und sie öffentlich wiederzugeben und zwar sowohl in Printmedien als auch in Film, Rundfunk, Datenbanken, Telekommunikations- und Datennetzen (z. B. Online-Diensten) sowie auf Datenträgern (z. B. magnetische, optische, magneto-optische und elektronische Trägermedien wie CD-ROM und Mikrofilm), ungeachtet der Übertragungs- und Trägertechniken. Dies schließt die Übersetzung in andere Sprache ein. Als ebenfalls eingeräumt gilt die Nutzung des Werkes in heute noch unbekannte Nutzungsarten.

Zusammenfassung

Forschungslücke 3 wurde in der Publikation „Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen.“⁽⁵⁶⁾ untersucht.

Das Ziel dieses Artikels war die Vorstellung eines Ernährungsprogramms, welches die Empfehlungen mehrerer Fachgesellschaften zur Begrenzung der täglichen Aufnahme von FS aufgreift^(7,8). Neatic (***Natural eating with three ingredients checked***) ist ein 12-wöchiges Ernährungsprogramm⁽⁵⁷⁾, das aus 12 Lektionen mit jeweils unterschiedlichen Themenschwerpunkten besteht. Der Fokus des Programms liegt auf einer leicht verständlichen und umsetzbaren Strategie zur Begrenzung des täglichen Konsums von FS. Bei der Wissensvermittlung der verschiedenen Themen wird bewusst immer wieder ein praktischer Bezug hergestellt, um das Gelernte langfristig zu verinnerlichen und um den Aufbau von neuen Gewohnheiten zu erleichtern. Dies geschieht über Wochenaufgaben, die zum einen aus Reflexionsübungen und zum anderen aus praktischen Übungen entstehen, bei denen die Teilnehmenden aktiv ins Handeln kommen. Der Praxisbezug soll die Teilnehmenden in ihrer Handlungsfähigkeit stärken, sodass sie in Zukunft Herausforderungen in Bezug auf die Begrenzung von FS selbstständig bewältigen können.

Weiterhin wird den Teilnehmenden in laienverständlicher Sprache erklärt, warum ein erhöhter Konsum FS zu Übergewicht und Adipositas führen kann. Dabei wird auf die folgenden Mechanismen eingegangen:

1. Lebensmittel, die reich an FS sind, führen zu einer Aktivierung des hedonischen Essens^(58,59).
2. FS führen aufgrund ihrer hohen Energiedichte zu einer Gewichtszunahme, wenn sie in größeren Mengen konsumiert werden⁽³²⁾.
3. Lebensmittel, die reich an FS sind, führen aufgrund ihres niedrigen Nährwertes zu einer unzureichenden Sättigung, sodass zusätzlich zu der aus dem Zucker aufgenommenen Energie, noch weitere Energie konsumiert wird, um das Gefühl von Sättigung zu erreichen⁽⁶⁰⁾.

Die Erkennung FS erfolgt über die Zutatenliste oder durch die Neatic-App, die beim Überprüfen der Lebensmittel unterstützt⁽⁶¹⁾. Im Neatic-Programm werden FS auf 280 g pro Woche begrenzt. Dies entspricht durchschnittlich 40 g pro Tag. Dabei ist zu beachten, dass nur FS berücksichtigt werden, die an den ersten drei Stellen in der Zutatenliste erscheinen. Lebensmittel mit geringen Mengen FS werden bei Neatic aus Praktikabilitätsgründen nicht begrenzt. Der Konsum von Obst ist ohne Einschränkung möglich, da es sich bei den enthaltenen Zuckern um intrinsische Zucker handelt. Diese stehen in keinem Zusammenhang mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit⁽⁷⁾.

Die Identifizierung von FS erfolgt über sieben Signalwörter in der Zutatenliste: Zucker, Sirup, Saft, Most, Zutaten mit der Endung -ose, Dextrin und Honig.

Die Begrenzung von FS wird im Neatic-Programm mit einer Vermeidungsstrategie für weitere adipogene Zutaten, wie Aromen⁽⁴⁵⁾ und Süßungsmitteln^(46–49) verknüpft. Die Evidenzlage für beide Zutaten lässt darauf schließen, dass diese über die Aktivierung ähnlicher Mechanismen wie FS zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme, die über den eigentlichen Hunger hinausgeht, führen können^(45–49). Langfristig besteht deshalb ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas. Die WHO empfiehlt daher, dass Süßungsmittel, beispielsweise in Form von Light- und Zero-Getränken, nicht zur Gewichtsabnahme eingesetzt werden sollen⁽⁶²⁾.

Im Gegensatz zu anderen Ernährungsprogrammen beruht das Neatic-Programm auf einem gewichtsneutralen Ansatz⁽⁶³⁾. Dieser Ansatz beinhaltet eine intuitive Ernährungsweise und konzentriert sich nicht auf eine Gewichtsabnahme, sondern legt den Fokus auf die Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden sowie auf die Entwicklung eines gesunden Verhältnisses zu Lebensmitteln und zum eigenen Körper⁽⁶³⁾. Im Neatic-Programm steht daher, wie bei der intuitiven Ernährung, die Beachtung des eigenen Hunger- und Sättigungsgefühls im Fokus^(64,65).

Das akzeptierte Manuskript ist beigefügt.

Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen

Anna Kaiser, Mathias Fasshauer

Neatic (*Natural eating with three ingredients checked*) ist ein 12-wöchiges Ernährungsprogramm, welches auf drei einfachen Grundsätzen basiert (♦ Abbildung 1). Das Ziel ist eine natürliche Ernährungsweise mit weniger hochverarbeiteten Lebensmitteln sowie die Beachtung von Hunger und Sättigung. Das Neatic-Programm kann unabhängig von Alter, Geschlecht und Körpergewicht durchgeführt werden. Der Beitrag informiert über die Hintergründe und Umsetzung des Programms.

Gewichtsorientierter versus gewichtsneutraler Behandlungsansatz bei Adipositas

Seit 1990 hat sich die Zahl der Erwachsenen mit Adipositas mehr als verdoppelt und die der Jugendlichen vervierfacht [1]. In Deutschland waren im Jahr 2022 19 % der Frauen und 23 % der Männer adipös [2]. Adipositas ist eine bedeutende Herausforderung für das Gesundheitssystem, da das Risiko für eine Vielzahl von Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie verschiedene Tumorerkrankungen erhöht ist [3].

Der **gewichtsorientierte** Ansatz ist die häufigste Empfehlung, um die Gesundheit bei Menschen mit Adipositas zu verbessern [4]. Das primäre Ziel ist eine Gewichtsabnahme, welche oft über eine Einschränkung der Energiezufuhr oder einen verringerten Konsum bestimmter Makronährstoffe erreicht werden soll. Die Mehrheit der Betroffenen erlebt jedoch nach einer Gewichtsreduktion eine erneute Gewichtszunahme [5]. Eine langfristig erfolgreiche Gewichtsabnahme wird u. a. dadurch erschwert, dass der Körper möglicherweise sein ursprüngliches und über Jahre gefestigtes Gewicht „verteidigt“ (sog. *set point*) sowie eine physiologische Anpassung des Stoffwechsels an die Körperzusammensetzung und Energiebilanz erfolgt (sog. *settling point*) [6]. Der Erhalt der Gewichtsabnahme ist daher in der konservativen Behandlung von Menschen mit Adipositas die eigentliche Herausforderung [6]. Nur die wenigsten Menschen mit Adipositas erreichen durch einen gewichtsorientierten Ansatz ein Normalgewicht definiert als Body-Mass-Index (BMI) von 18,5 bis 24,9 kg/m² [7]. Bei einem BMI von > 30 kg/m² schaff-



Abb. 1: Übersicht über das Neatic-Programm (eigene Darstellung)

ten dies in einer englischen Studie von Fildes et al. lediglich 1 von 210 Männern und 1 von 124 Frauen und die Wahrscheinlichkeit nahm mit steigendem Ausgangs-BMI weiter ab [7].

Der **gewichtsneutrale** Ansatz ist eine weitere Option, um eine gesunde Lebensweise bei Menschen mit Adipositas zu fördern [4, 8]. Dieser Ansatz konzentriert sich nicht auf eine Gewichtsabnahme, sondern legt den Fokus auf die Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden [4]. Häufig verwendete Ernährungsstrategien sind das **intuitive** und das **achtsame** Essen. Beide zielen darauf ab, ein gesundes Verhältnis zu Lebensmitteln und zum eigenen Körper zu entwickeln. Es geht zudem darum zu essen, wenn man Hunger hat, und aufzuhören, wenn man satt ist [9, 10]. Intuitives und achtsames Essen verbessern somit die Selbstbeobachtung und stärken das Vertrauen in den Körper. Im Gegensatz dazu führen Diäten oft zu einem Kreislauf aus Selbstkontrolle und Versagensängsten [4]. Dieser Kreislauf kann zu emotionalem Stress und langfristig zu einem gestörten Verhältnis zum eigenen Körper und ungesunden Essgewohnheiten führen [4]. Der gewichtsneutrale Ansatz grenzt sich daher klar von Diäten ab [4]. In wissenschaftlichen Studien zeigen intuitives und achtsames Essen eine vergleichbare Gewichtsabnahme zu gewichtsorientierten Ansätzen [11]. Der Unterschied zwischen diesen beiden Ernährungsweisen besteht darin, dass beim achtsamen Essen typischerweise meditative Übungen eine zentrale Rolle spielen [11].

Hedonisches Essen als Störfaktor für den gewichtsneutralen Ansatz

Die Nahrungsaufnahme wird durch das homöostatische und das hedonische Essen reguliert [12, 13].

Beim sogenannten **homöostatischen Essen** wird das aktuelle Körpergewicht durch ein Gleichgewicht zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch konstant gehalten [12, 13]. Das primäre Ziel ist also das **Essen zum Überleben** [12, 13]. Der gewichtsneutrale Ansatz basiert auf dem homöostatischen Essen und unterliegt der Annahme, dass Menschen ihrem natürlichen Hunger- und Sättigungsgefühl vertrauen können.

Allerdings wird die Nahrungsaufnahme auch über einen zweiten Regulationsmechanismus, das sog. **hedonische Essen**, beeinflusst. Hier wird die Nahrungsaufnahme durch das Belohnungssystem angetrieben und ist unabhängig vom Energiegleichgewicht [12, 13]. Das primäre Ziel ist also das Essen zum Vergnügen. Es ist oft mit Lebensmitteln verbunden, die besonders intensiv oder süß schmecken [12], wie z. B. Fast Food, Süßigkeiten oder Desserts [14]. Das hedonische Essen kann zu einer übermäßigen Nahrungsaufnahme führen, weil die sensorische Befriedigung die primäre Motivation ist [14]. Eine erhöhte Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin spielt hierbei eine zentrale Rolle und erzeugt ein Gefühl von Genuss und Belohnung [15, 16]. Es kann daher zum Auftreten von suchtartigem Verlangen nach bestimmten Lebensmitteln kommen. Durch die Überlagerung des natürlichen Hunger- und Sättigungsgefühls von diesem Verlangen ist die Umsetzung des gewichtsneutralen Ansatzes gestört [15, 16].

Die Rolle von hochverarbeiteten Lebensmitteln beim hedonischen Essen

Das hedonische Essen wird v. a. durch hochverarbeitete Lebensmittel (Synonyme: ultraprozessierte Lebensmittel, *ultra-processed food*, UPF) aktiviert [15, 16]. Hochverarbeitete Produkte werden als verzehrfertige oder aufwärmbare Lebensmittel definiert, die reich an Fett, Salz und Zucker sowie arm an Ballaststoffen, Proteinen und Mikronährstoffen sind [17]. Hedonisches Essen kann auch durch emotionales Essen ausgelöst werden [18]. Negative Emotionen wie Ärger, Angst oder Traurigkeit können zu einer erhöhten Aufnahme von sehr schmackhaften Lebensmitteln führen, die in der Regel eine hohe Energiedichte haben [18]. Diese können durch die Aktivierung des Belohnungssystems und die Ausschüttung von Dopamin zu einer kurzfristigen Stimmungsverbesserung führen [12, 15].

Es besteht ein starker positiver Zusammenhang zwischen dem Konsum dieser Lebensmittel und dem Risiko für Adipositas und zahlreiche Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und psychische Erkrankungen sowie Schlafstörungen [19]. Zudem konsumierten Teilnehmende einer vierwöchigen, randomisierten Cross-over-Studie bei unbeschränkter Nahrungsaufnahme pro Tag etwa 500 kcal mehr, wenn die Nahrung hochverarbeitet war verglichen zu einer unverarbeiteten Kost mit vergleichbarem Energie- und Nährstoffgehalt [20]. Während der zweiwöchigen Phase mit hochverarbeiteten Lebensmitteln stieg das Körpergewicht um 0,9 kg an, während in der zweiwöchigen Phase mit unverarbeiteter Nahrung das Körpergewicht um 0,9 kg sank [20]. Ernährungsleitlinien verschiedener Länder wie Brasilien

[21], Kanada [22] und Frankreich [23] empfehlen daher, den Konsum von hochverarbeiteten Lebensmitteln zu beschränken.

Eine häufig angewandte Definition von hochverarbeiteten Lebensmitteln ist die NOVA-Klassifikation, welche von Monteiro und Mitarbeitern entwickelt wurde [24–26]. Gemäß dieser Klassifikation sind hochverarbeitete Lebensmittel durch den Zusatz verschiedener Zutaten – sogenannte *markers of ultra-processing* (MUP) – wie Aromen, Süßungsmittel, Emulgatoren und Farbstoffe identifizierbar. Hochverarbeitete Lebensmittel können somit anhand der Zutatenliste erkannt werden [24].

Wenn hochverarbeitete Lebensmittel gemäß NOVA-Klassifikation vermieden werden, sind zwei Limitationen zu beachten:

1. Da mehr als 50 verschiedene MUP existieren, ist die Erkennung von hochverarbeiteten Lebensmitteln sowohl für Laien als auch Ernährungsfachkräfte herausfordernd und uneinheitlich [27].
2. Die Lebensmittelauswahl wird deutlich eingeschränkt, da etwa die Hälfte aller Lebensmittel in einem deutschen Supermarkt als hochverarbeitet einzustufen ist (♦ Abbildung 2).

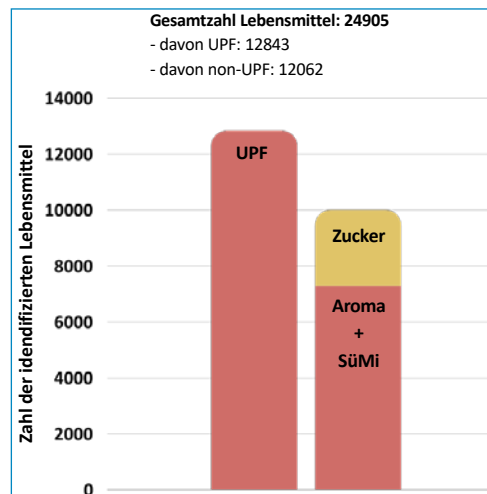


Abb. 2: Repräsentative Lebensmittelmarktanalyse in Deutschland mit insgesamt 24905 Produkten davon 12843 hochverarbeitete Lebensmittel (*ultra-processed food*, UPF); von den UPF sind 10 008 Lebensmittel Neatic-inkompatibel, was 78 % aller UPF entspricht (= 7183 mit Aromen + 107 mit Süßungsmitteln (SüMi) + 2718 mit freiem Zuckern); eigene unveröffentlichte Daten Stand 10/2024 (eigene Darstellung)

Das Ernährungsprogramm Neatic

Neatic (*Natural eating with three ingredients checked*) ist ein 12-wöchiges Ernährungsprogramm, das unabhängig von Alter, Geschlecht und Körpergewicht durchgeführt werden kann (Abbildung 1). Es wurde von einem Team aus Ernährungsmedizinern, Ernährungswissenschaftler*innen und Diätassistent*innen basierend auf deren wissenschaftlicher Forschung [28–32] entwickelt und wird kostenfrei angeboten.

Das Neatic-Programm kann bisher ausschließlich im Selbststudium durchgeführt werden. Die erforderlichen Programmunterlagen stehen in Form eines kostenfreien Arbeitsbuches (www.neatic.de/programm) zum Download bereit. Zusätzlich gibt es eine kostenlose App (www.neatic.de/app), die bei der Programmdurchführung unterstützt, aber nicht zwingend erforderlich ist. Die App ist für iOS und Android verfügbar und erfordert keine Anmeldung. Zudem werden keine persönlichen Daten erhoben.

Im Neatic-Programm werden die oben genannten Limitationen der Vermeidung von hochverarbeiteten Lebensmitteln gemäß der NOVA-Klassifikation aufgegriffen:

1. Anhand drei einfacher Grundsätze sind hochverarbeitete Lebensmittel auch für Laien eindeutig identifizierbar.
2. Einige Lebensmittel werden nicht komplett vermieden, sondern lediglich begrenzt. Zudem liegt der Fokus auf solchen Lebensmitteln, welche sicher adipogene Zutaten enthalten.

Übs. 1: Die drei Grundsätze von Neatic

Grundsatz Nr. 1
Finden sich in der Zutatenliste die Begriffe **Aroma** oder **Aromen**, dann vermeide diese Lebensmittel.

Grundsatz Nr. 2
Findet sich in der Zutatenliste der Begriff **Süßungsmittel**, dann vermeide diese Lebensmittel.

Grundsatz Nr. 3
Begrenze **Zucker** auf 280 g pro Woche. Dies entspricht durchschnittlich 40 g pro Tag. Es werden nur freie Zucker berücksichtigt, die an den **ersten drei Stellen** in der Zutatenliste erscheinen. Die Zucker sind an folgenden **sieben Signalwörtern** in der Zutatenliste zu erkennen: Zucker, Sirup, Saft, Most, Zutaten mit der Endung **-ose**, Dextrin und Honig.

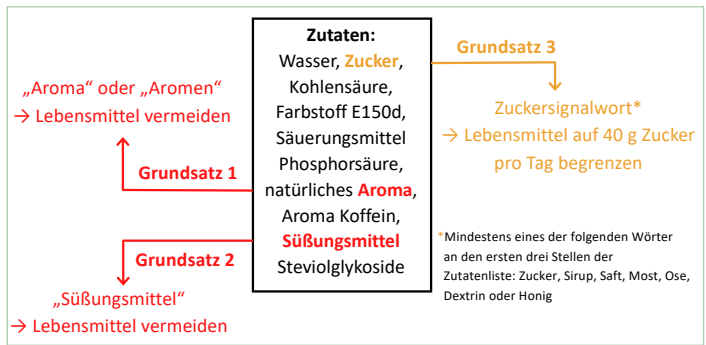


Abb. 3: Anwendung der 3 Neatic-Grundsätze anhand der Zutatenliste eines Softdrinks (eigene Darstellung)

Eine Pilot-Studie zur Verständlichkeit der Programmunterlagen und zur Veränderung der Lebensmittelauswahl durch die Teilnahme am Programm wird derzeit durchgeführt. In einem zweiten Schritt ist eine Evaluation mit externen Partnern geplant, bei der sowohl primäre als auch sekundäre Endpunkte untersucht werden. Primär wird die Verwendung von Neatic als gewichtsneutrales Programm überprüft, wobei als Endpunkte die Lebensqualität [33] sowie das Erlernen des intuitiven Essens [34] evaluiert werden. Sekundär wird der Einfluss des Programms auf den Blutdruck, Parameter des Glucose- und Fettstoffwechsels sowie Entzündungsmarker und Körperzusammensetzung bestimmt. Im Ergebnis dieser Evaluation wird überprüft, in welchem Ausmaß das primär gewichtsneutrale Programm Neatic **präventiv** und **therapeutisch** bei Adipositas und assoziierten Erkrankungen wirksam ist.

Fokus auf drei adipogene Zutaten in Lebensmitteln

Neatic hat drei einfache Grundsätze, welche den Fokus auf Aromen, Süßungsmittel und freie Zucker als sicher adipogene Zutaten legen (♦ Übersicht 1, ♦ Abbildung 3):

Aromen, Süßungsmittel und freie Zucker wirken durch unterschiedliche Mechanismen adipogen (♦ Abbildung 4):

Über die Aktivierung des **hedonischen Essens** fördern sie eine erhöhte Nahrungsaufnahme und damit langfristig die Entstehung von Übergewicht.

Aromen stören zudem das Geschmack-Nährstoff-Lernen [30]. Das Geschmack-Nährstoff-Lernen beschreibt den Prozess der Entwicklung von **Geschmack-Nährstoff-Assoziationen** durch wiederholte Erfahrungen mit den orosensorischen Eigenschaften eines Lebensmittels und den anschließenden physiologischen Auswirkungen. Aufgrund dieser erlernten Assoziationen kann die Nahrungsaufnahme unbewusst den Ernährungsbedürfnissen angepasst werden. Bei Zugabe von Aromen in der Lebensmittelherstellung kommt es zu einer Inkonsistenz zwischen den orosensorischen Eigenschaften und den damit verbundenen Nährstoffen. Die Störung des Geschmack-Nährstoff-Lernens fördert daher eine übermäßige Nahrungsaufnahme und damit langfristig eine Gewichtszunahme [30]. Auch bei **Süßungsmitteln** sind weitere Mechanismen für eine Gewichtszunahme beschrieben. Ein Grund ist die Störung der **Süss-**

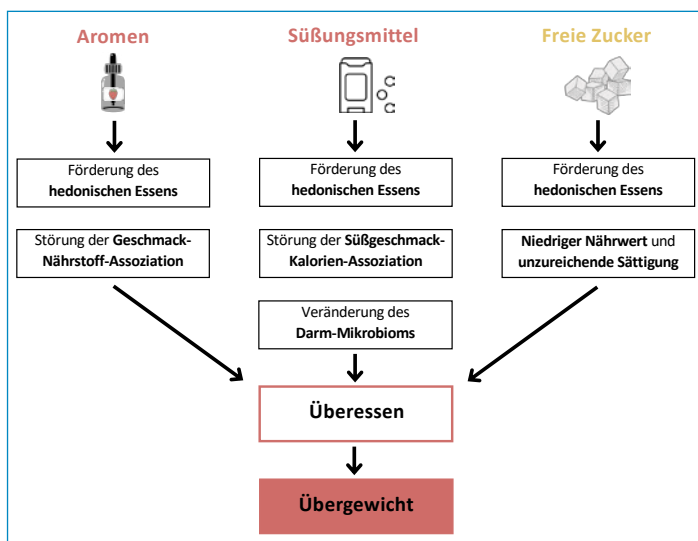


Abb. 4: Mechanismen der adipogenen Wirkung von Aromen, Süßungsmitteln und freien Zuckern (eigene Darstellung)

geschmack-Kalorien-Assoziation. Evolutionär ist der süße Geschmack von Lebensmitteln verbunden mit zuckerhaltiger, energiereicher Nahrung. Durch den Einsatz von Süßungsmitteln in Lebensmitteln verliert der Süßgeschmack seine Vorhersagefunktion für eine nachfolgende Kalorienversorgung. Es wird diskutiert, dass es hierdurch zu einer übermäßigen Nahrungsaufnahme kommt, die zu Übergewicht führen kann [35–37].

Des Weiteren können Süßungsmittel das **Mikrobiom im Darm** negativ beeinflussen, was mit einer Gewichtszunahme sowie Verschlechterung des Glucosestoffwechsels in Verbindung gebracht wird [35–37]. Darauf basierend hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2023 empfohlen, dass Süßungsmittel bspw. in Form von Light- und Zero-Getränken nicht zur Gewichtsabnahme eingesetzt werden sollen [38].

Freie Zucker führen aufgrund ihrer hohen Energiedichte zu einer Gewichtszunahme, wenn sie in größeren Mengen konsumiert werden [39]. Vor allem als Bestandteil von Getränken liefern sie Energie bei **niedrigem Nährwert**. Dies führt zu einer unzureichenden Sättigung, sodass zusätzlich zu der aus dem Zucker aufgenommenen Energie noch weitere Energie konsumiert wird, um das Gefühl von Sättigung zu erreichen [40, 41]. Die WHO empfiehlt daher eine Beschränkung freier Zucker auf maximal 10 % der aufgenommenen Gesamtenergie [42]. Bei einer Energieaufnahme von 2000 kcal pro Tag entspricht dies einer Aufnahme von 50 g freien Zuckern. Diese sind definiert als alle Zucker, die Hersteller oder Verbraucher*innen Lebensmitteln zusetzen, sowie die in Honig, Sirup, Fruchtsaftkonzentraten und Fruchtsäften natürlich vorkommenden Zucker [42]. Typische Zuckergehalte üblicher Lebensmittel sind in ♦ Tabelle 1 dargestellt.

Neatic übernimmt die WHO-Definition der freien Zucker. Allerdings wird die Zuckeraufnahme um 20 % geringer angesetzt (40 g statt 50 g pro Tag), da nur Lebensmittel mit Zuckersignalwörtern an den ersten drei Stellen der Zutatenliste berücksichtigt werden. So werden bspw. Wurstwaren, die Zuckersignalwörter wie Dextrose enthalten, nicht beschränkt, da diese in der Regel nur in geringen Mengen zugesetzt werden und damit hinter der dritten Stelle

Lebensmittel	Zuckergehalt in g
Fruchtaufstrich	50
Fruchtgummi	75
Fruchtsaft	10
Haselnuss-Nougat-Creme	56
Limonade	10
Rührkuchen	20
Schokoladen-Muffins	22
Vollmilchschokolade	52

Tab. 1: Durchschnittliche Zuckergehalte verschiedener Lebensmittel in 100 g oder 100 mL [43]

in der Zutatenliste auftauchen. Lebensmittel mit geringen Mengen von Zucker werden bei Neatic aus Praktikabilitätsgründen nicht begrenzt.

Der Konsum von Obst ist ohne Einschränkung möglich, da es sich bei den enthaltenen Zuckern um intrinsische Zucker handelt. Diese stehen in keinem Zusammenhang mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit [28, 29, 31, 32, 42].

Trotz der Fokussierung auf drei ausgewählte adipogene Zutaten lassen sich mit den Neatic-Grundsätzen hochverarbeitete Lebensmittel auch insgesamt vergleichsweise gut identifizieren. Allein durch Grundsatz Nr. 1 werden 56 % aller hochverarbeiteten Lebensmittel erkannt. Alle drei Neatic-Grundsätze zusammen erhöhen diese Detektionsrate auf 78 % (♦ Abbildung 2).

Umsetzung der Neatic-Grundsätze im Rahmen eines 12-wöchigen Programms

Das Neatic-Programm besteht aus 12 Lektionen, die jeweils einen unterschiedlichen Themenschwerpunkt haben. Bestandteil jeder Lektion ist eine Wochenaufgabe, die verschiedene Arbeitsblätter beinhaltet. Um sicherzustellen, dass die Teilnehmenden sich ausreichend mit den Wochenlektionen und der jeweiligen Wochenaufgabe beschäftigen, wird eine Mindestbearbeitungszeit von einer Woche vorgegeben. Da ein Schwerpunkt des Programms auf Gewohnheitsänderungen abzielt, werden die Teilnehmenden ab Woche 2 dazu angeregt, zu Beginn der jeweiligen Lektion einen Reflexionsbogen auszufüllen. Dieser dient als Rückblick, um die Umsetzung der Aufgabe der vergangenen Woche zu reflektieren.

Inhalte des Neatic-Programms

Wochen 1–3

In den ersten drei Wochen werden Grundlagen vermittelt: Neben Informationen zur Durchführung des Programms wird die Bedeutung von Motivationsquellen und Zielen angesprochen. Der Schwerpunkt liegt auf der Erklärung der Neatic-Grundsätze sowie einer Selbstbeobachtungsphase. In dieser verschaffen sich die Teilnehmenden einen Überblick über ihre momentane Ernährung sowie ihr Wohlbefinden in Bezug auf die eigene Ernährung und ihr Essverhalten.

Wochen 4–6

In den Wochen 4 bis 6 liegt der Schwerpunkt auf der Entstehung und Änderung von Gewohnheiten. Dabei geht es v. a. um Gewohnheiten beim Einkaufen und Kochen, da diese Themen bei einer Ernährungsumstellung unumgänglich sind. Die Teilnehmenden bekommen Tipps, wie sie diese Situationen zeitsparender und mit mehr Motivation angehen können, sodass Essen vom Lieferdienst oder der Konsum von hochverarbeiteten Fertiggerichten entweder vermieden oder begrenzt wird. Ebenso spielt das Thema emotionales Essen eine große Rolle.

Wochen 7–9

Nach der Hälfte des Programms geht es in Woche 7 um die Erkennung von Hunger und Sättigung. In Woche 8 liegt der Fokus auf Ausnahmesituationen. Die Teilnehmenden erarbeiten Strategien, wie sie sich in solchen Situationen dennoch weitestgehend an die Neatic-Grundsätze halten können. Da Bewegung zu einem gesunden Lebensstil dazugehört, beschäftigen sich die Teilnehmenden in Woche 9 mit ihrer Alltagsbewegung und damit, wie sie diese steigern können.

Wochen 10–12

In den letzten drei Wochen des Programms geht es um übergeordnete Themen. Die Teilnehmenden lernen, wie sie ihre Lebensmittelauswahl abwechslungsreicher gestalten können, und sie beschäftigen sich mit den Informationen auf Lebensmittelverpackungen. Zum Abschluss reflektieren sie die vergangenen 12 Wochen und machen sich ihre Veränderung bewusst.

Ausblick

Neatic steht dauerhaft kostenlos als 12-wöchiges Programm im Selbststudium zur Verfügung (www.neatic.de/programm) und die Durchführung wird durch eine App (www.neatic.de/app) erleichtert. Um das Programm neben dem Selbststudium zukünftig auch durch Ernährungsfachkräfte im Rahmen von Ernährungsberatungen anbieten zu können, erfolgt aktuell die Erstellung eines methodisch-didaktischen Leitfadens.

Anna Kaiser, M.Sc.¹

Prof. Dr. med. Mathias Fasshauer²

Justus-Liebig-Universität Giessen
Institut für Ernährungswissenschaft,
Arbeitsgruppe Ernährung des Menschen

Goethestrasse 55, 35390 Giessen

¹ anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

² mathias.fasshauer@uni-giessen.de

Erklärung zum Interessenkonflikt und zur Verwendung von KI

Die Autorin und der Autor erklären, dass sie an der Entwicklung des Programms Neatic beteiligt waren. Für die Erstellung des Manuskripts wurde keine KI eingesetzt.

Zitierweise

Kaiser A, Fasshauer M: Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit drei einfachen Grundsätzen. *Ernährungs Umschau* 2025; 72(1): XX–YY.

Literatur

1. World Health Organization: Obesity and overweight. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (last accessed on 13 June 2024).
2. NCD Risk-Factor Collaboration: Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* 2024; 403(10431): 1027–50.
3. Deutsche Adipositas-Gesellschaft: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. register.awmf.org/assets/guidelines/050-0011_S3_Praevention-Therapie-Adipositas_2024-10.pdf (last accessed on 21 October 2024).
4. Berufsverband Ökotrophologie e.V.: Gewichtsneutrale Ernährungsberatung. www.vdoe.de/gewichtsneutrale-ernaehrungsberatung/ (last accessed on 13 June 2024).
5. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew A-M, Samuels B, Chatman J: Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007; 62(3): 220–33.
6. Müller MJ, Geisler C: Warum ist eine Stabilisierung des Körpergewichts nach Gewichtsreduktion schwierig? *Ernährungs Umschau* 2018; 65(3): 150–5.
7. Fildes A, Charlton J, Rudisill C, Littlejohns P, Prevost AT, Gulliford MC: Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records. *Am J Public Health* 2015; 105(9): e54–9.
8. Fiechl C: Ernährungspsychologie: Emotionen, Achtsamkeit und gewichtsneutrale Gesundheitsförderung. *Ernährungs Umschau* 2023; 70(5): M300–303.

9. The Nutrition Source: Intuitive Eating. nutritionsource.hsph.harvard.edu/intuitive-eating/ (last accessed on 5 August 2024).
10. Resch E, Tribolo E: Intuitiv essen: Schluss mit dem Diätwahn: Genuss ohne schlechtes Gewissen – Überarbeitete Neuauflage. München: Goldmann 2024.
11. Fuentes Artilles R, Staub K, Aldakak L, Eppenberger P, Rühli F, Bender N: Mindful eating and common diet programs lower body weight similarly: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019; 20(11): 1619–27.
12. Lutter M, Nestler EJ: Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 2009; 139(3): 629–32.
13. Yu Y-H, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R: Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. *Obes Rev* 2015; 16(3): 234–47.
14. Drewnowski A: Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 237–53.
15. Gearhardt AN, Schulte EM: Is food addictive? a review of the science. *Annu Rev Nutr* 2021; 41: 387–410.
16. LaFata EM, Allison KC, Audrain-McGovern J, Forman EM: Ultra-processed food addiction: a research update. *Curr Obes Rep* 2024; 13(2): 214–23.
17. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC: The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr* 2018; 21(1): 5–17.
18. Ha O-R, Lim S-L: The role of emotion in eating behavior and decisions. *Front Psychol* 2023; 14: 1265074.
19. Lane MM, Gamage E, Du S, et al.: Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ* 2024; 384: e077310.
20. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al.: Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019; 30(1): 67–77.e3.
21. Ministry of Health of Brazil, Secretariat of Health Care & Primary Health Care Department: Dietary Guidelines for the Brazilian population. bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dietary_guidelines_brazilian_population.pdf (last accessed on 6 August 2024).
22. Health Canada: Canada's Dietary Guidelines for Health Professionals and Policy Makers. food-guide.canada.ca/sites/default/files/artifact-pdf/CDG-EN-2018.pdf (last accessed on 6 August 2024).
23. Santé publique France: Recommendations concerning diet, physical activity and sedentary behaviour for adults. www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes (last accessed on 7 August 2024).
24. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al.: Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* 2019; 22(5): 936–41.
25. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: 15. DGE-Ernährungsbericht: Einordnung von Lebensmitteln nach dem Verarbeitungsgrad und Bewertung gängiger Klassifizierungssysteme in der Ernährungsforschung. Bonn.
26. Bosy-Westphal A, Fedde S, Diekötter T, et al.: Der Zusammenhang zwischen hochverarbeiteten Lebensmitteln und dem Verlust an Diversität im Ernährungssystem. *Ernährungs Umschau* 2023; 70(6): M350–360.
27. Braesco V, Souchon I, Sauviant P, et al.: Ultra-processed foods: how functional is the NOVA system? *Eur J Clin Nutr* 2022; 76(9): 1245–53.
28. Kaiser A, Schaefer SM, Behrendt I, Eichner G, Fasshauer M: Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Br J Nutr* 2023; 130(2): 294–303.
29. Kaiser A, Schaefer SM, Behrendt I, Eichner G, Fasshauer M: Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Eur J Nutr* 2023; 62(2): 727–38.
30. Neumann NJ, Fasshauer M: Added flavors: potential contributors to body weight gain and obesity? *BMC Med* 2022; 20(1): 417.
31. Schaefer SM, Kaiser A, Eichner G, Fasshauer M: Association of sugar intake from different sources with incident dementia in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Nutr J* 2023; 22(1): 42.
32. Schaefer SM, Kaiser A, Eichner G, Fasshauer M: Association of sugar intake from different sources with cardiovascular disease incidence in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Nutr J* 2024; 23(1): 22.
33. World Health Organization: WHOQOL – Measuring Quality of Life. www.who.int/tools/whoqol (last accessed on 11 September 2024).
34. Ruzanska UA, Warschburger P: Psychometric evaluation of the German version of the Intuitive Eating Scale-2 in a community sample. *Appetite* 2017; 117: 126–34.
35. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al.: Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 2022; 185(18): 3307–3328.e19.
36. Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, Soldatou A, Karanasiou S, Karavanaki K: Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients* 2024; 16(18).
37. Christofides EA: POINT: Artificial Sweeteners and Obesity–Not the Solution and Potentially a Problem. *Endocr Pract* 2021; 27(10): 1052–5.
38. World Health Organization: Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. www.who.int/publications/i/item/9789240073616 (last accessed on 10 September 2024).
39. Te Morenga L, Mallard S, Mann J: Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012; 346: e7492.
40. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB: Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(4): 1084–102.
41. Camps G, Mars M, Graaf C de, Smeets P am: Empty calories and phantom fullness: a randomized trial studying the relative effects of energy density and viscosity on gastric emptying determined by MRI and satiety. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(1): 73–80.
42. World Health Organization: Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285537/ (last accessed on 10 September 2024).
43. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: DGExpert – immer aktuell. www.dge.de/ernaehrungsberatung/dg-expert/download/ (last accessed on 18 October 2024).

3. Diskussion

Die drei aufgezeigten Forschungslücken aus Kapitel 1.4 wurden in den in Kapitel 2 zusammengefassten Publikationen aufgegriffen.

3.1 Wesentliche Schlussfolgerungen

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation können die folgenden Schlussfolgerungen aufgezeigt werden:

- (1) Es besteht ein signifikant linearer Zusammenhang zwischen dem Verzehr von FS in Getränken und dem Mortalitäts- sowie Depressionsrisiko (Publikationen 1 und 2).
- (2) Für den Verzehr von FS in festen Lebensmitteln wurde kein signifikanter Zusammenhang mit dem Mortalitäts- und Depressionsrisiko beobachtet (Publikationen 1 und 2).
- (3) Für intrinsische Zucker wurde keine Assoziation mit dem Mortalitäts- und Depressionsrisiko festgestellt (Publikationen 1 und 2).
- (4) Innerhalb der FS-Untergruppen wurde bei Getränken für den Konsum von FS in SSB ein signifikant linearer Zusammenhang sowohl mit dem Mortalitäts- als auch mit dem Depressionsrisiko beschrieben (Publikationen 1 und 2).
- (5) Eine vereinfachte Zuckerreduktionsstrategie basiert auf sieben Zuckersignalwörtern (Publikation 3).
- (6) Eine Zuckerreduktionsstrategie lässt sich innerhalb eines Ernährungsprogramms mit einer Vermeidungsstrategie für weitere adipogene Zutaten kombinieren (Publikation 3).

3.2 Vergleich mit anderen Studien und weiterer Forschungsbedarf

Unter Berücksichtigung der limitierten Studienlage zu FS und intrinsischen Zuckern sowie FS-Haupt- und -Untergruppen lässt sich vor dem Hintergrund der Zuckerreduktionsstrategie der WHO weiterer Forschungsbedarf ableiten, welcher vier Felder umfasst (Abbildung 2).

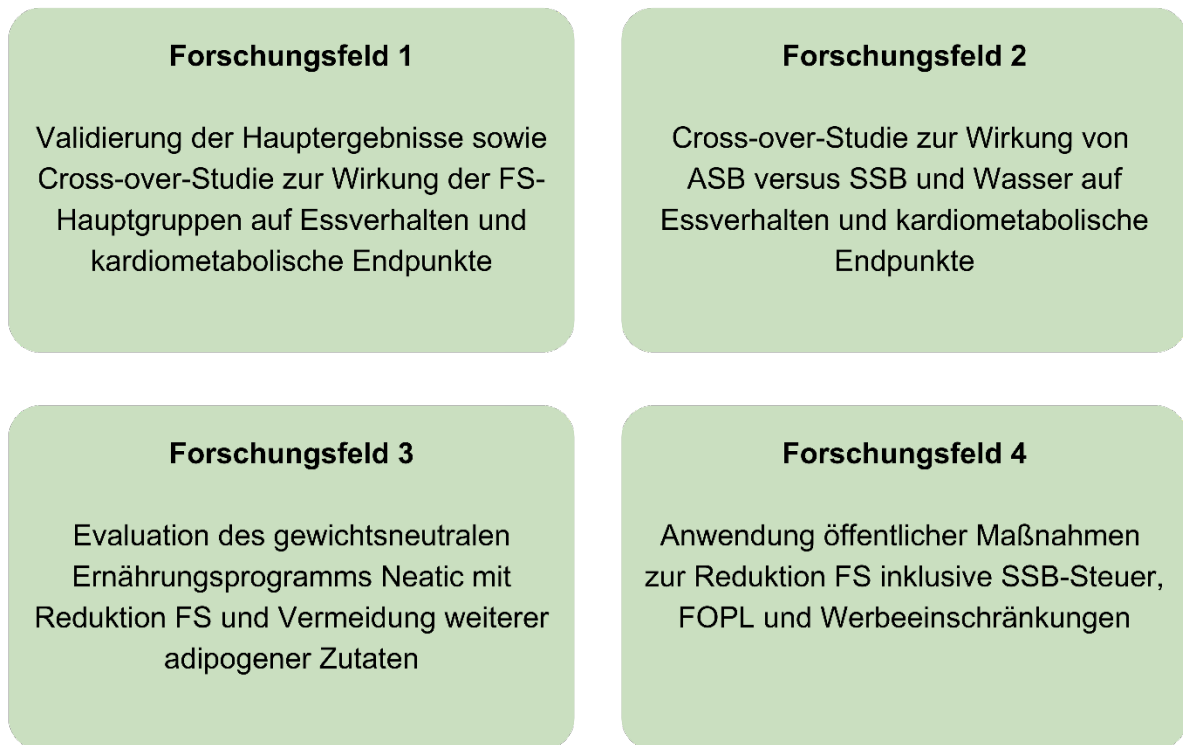


Abbildung 2: Weiterer Forschungsbedarf. ASB, Süßstoff-gesüßte Getränke; FOPL, Lebensmittelkennzeichnung auf der Vorderseite der Verpackung; FS, Freie Zucker; SSB, Zucker-gesüßte Getränke. Eigene Darstellung.

Im **ersten Forschungsfeld** werden die in der Dissertation erhaltenen Befunde **in weiteren Kohorten validiert, präzisiert** und durch **pathophysiologische Untersuchungen ergänzt**. Diese Studien bieten die Möglichkeit, die direkte Wirkung FS und intrinsischer Zucker auf die Gesundheit umfassender zu definieren sowie die Robustheit und Verlässlichkeit der WHO-Empfehlung zu FS⁽⁷⁾ zu erhöhen. So wird der Einfluss der verschiedenen Zucker auf gesundheitliche Endpunkte mit ähnlicher Vorgehensweise wie in der vorliegenden Dissertation in weiteren großen Datensätzen, wie der NHANES- (*National Health and Nutrition Examination Survey*)⁽⁶⁶⁾ und EPIC-Studie (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)⁽⁶⁷⁾ sowie der *Nurses' Health Study*⁽⁶⁸⁾ und der *Health Professionals Follow-up Study*⁽⁶⁹⁾ untersucht. Hierbei findet die im Rahmen der Dissertation genutzte Aufteilung der Zucker Anwendung (Publikationen 1 und 2). Die genannten Datensätze bieten eine große

Probandenanzahl zwischen 50 000 und 500 000 sowie detaillierte Informationen über die Ernährung, die über 24-Stunden-Erinnerungsprotokolle erfasst wurde^(66–69).

Auch wird in diesem Feld untersucht, inwieweit die unterschiedliche Assoziation von FS in Getränken und FS in festen Lebensmitteln mit Mortalität und Depression (Publikationen 1 und 2) gekoppelt ist, mit **unterschiedlichen Wirkungen** dieser **FS-Hauptgruppen auf das Essverhalten** und **kardiometabolische Endpunkte**. In Anlehnung an eine Studie von Hall et al.⁽⁷⁰⁾ bietet sich bei der Beantwortung dieser Frage ein **Cross-over-Design** für eine Interventionsstudie an. Die Probanden werden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 konsumiert FS ausschließlich in flüssiger Form, wie z. B. in SSB und Milchwischgetränken, während Gruppe 2 FS ausschließlich in fester Form verzehrt, wie z. B. als Süßwaren und Frühstückscerealien. Beide Gruppen haben ad libitum-Zugang zu einem Buffet mit identischem Angebot. Über einem Zeitraum von 2 Wochen pro Intervention werden folgende Endpunkte untersucht: Gesamtkalorienaufnahme, Körpergewicht, Körperzusammensetzung, hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), Blutdruck sowie Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels. Nach diesem Zeitraum wechseln die Gruppen in die andere Intervention. Durch ein balanciertes Cross-over-Design werden die Teilnehmenden zufällig einer der zwei möglichen Reihenfolgen zugeordnet, um Reihenfolgeeffekte (*carry-over*-Effekte) zu minimieren. Auf Grundlage der bisherigen Daten ist die Hypothese für diese Versuche, dass Probanden in der flüssigen FS-Phase mehr Kalorien konsumieren verglichen zur festen FS-Phase. Ähnliche Untersuchungen könnten zudem innerhalb der FS in Getränken durchgeführt werden. Hierbei sollte sich insbesondere auf den potenziellen Unterschied zwischen FS in SSB und FS in Saft (Publikationen 1 und 2) fokussiert werden.

Das **zweite Forschungsfeld** untersucht die **Wirkung von Süßstoff-gesüßten Getränken** (*Artificially-Sweetened Beverages*, ASB), welche oft im Austausch für SSB konsumiert werden, um Zucker zu reduzieren. Die Studienlage zeigt jedoch, dass ASB ähnliche negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben wie SSB^(71,72). In einem 2023 veröffentlichten Umbrella-Review von Diaz et al. wurden signifikante Zusammenhänge eines hohen Konsums von ASB mit der Gesamtmortalität (RR; 95 % KI: 1,19; 1,11–1,27), Adipositas (1,55; 1,23–1,96), Diabetes mellitus Typ 2 (1,39; 1,22–1,57), Hypertonie (1,13; 1,10–1,16) und CVD (1,23; 1,14–1,32) beobachtet⁽⁷¹⁾. Li und Mitarbeitende wiesen ähnliche Ergebnisse für die Gesamtmortalität, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie nach⁽⁷²⁾. Zusätzlich beobachteten die Autoren ein um 54 % signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfall⁽⁷²⁾. Basierend auf diesen und weiteren Ergebnissen⁽⁷³⁾ empfiehlt die WHO, dass Süßungsmittel, beispielsweise in Form von Light- und Zero-Getränken, nicht zur Gewichtsabnahme eingesetzt werden sollen⁽⁶²⁾. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Evidenzlage der WHO⁽⁷³⁾ zu stärken und über den epidemiologischen Kontext hinaus zu verifizieren.

In diesem Kontext ist eine **Cross-over-Studie** sinnvoll, in welcher Probanden in drei Gruppen randomisiert aufgeteilt werden: Gruppe 1 konsumiert **ASB**, Gruppe 2 **SSB** und Gruppe 3 nimmt **Wasser** zu sich. Alle Gruppen haben ad libitum-Zugang zu einem Buffet mit identischem Angebot. Über einem Zeitraum von 2 Wochen pro Intervention werden folgende Endpunkte untersucht: **Gesamtkalorienaufnahme, Körpergewicht, Körperzusammensetzung, hsCRP, Blutdruck** sowie **Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels**. Nach diesem Zeitraum wechseln die Gruppen in die nächste Intervention. Durch ein balanciertes Cross-over-Design werden die Teilnehmenden zufällig einer der sechs möglichen Reihenfolgen zugeordnet, um Reihenfolgeeffekte (*carry-over*-Effekte) zu minimieren. Auf Grundlage der bisherigen Daten ist die Hypothese für diese Versuche, dass Probanden in der ASB-Phase ähnlich viele Kalorien konsumieren verglichen zur SSB-Phase und in beiden Phasen deutlich mehr Kalorien aufgenommen werden verglichen zur Wasser-Phase.

Im **dritten Forschungsfeld** erfolgt eine **Evaluation des Ernährungsprogramms Neatic**, das neben einer **Reduktionsstrategie** für **FS** auch eine **Vermeidungsstrategie** für weitere **adipogene Zutaten**, wie Aromen und Süßungsmittel, enthält (Publikation 3). Im Rahmen einer Pilotstudie werden zunächst die Verständlichkeit der Inhalte sowie die Veränderung der Lebensmittelauswahl überprüft. Weiterhin liegt der Fokus auf der praktischen Umsetzbarkeit. Diese Ergebnisse geben einen ersten Aufschluss darüber, ob die Anwendung von sieben Zuckersignalwörtern ausreicht, um FS sicher zu erkennen, und ob es Teilnehmenden dadurch leichter fällt, eine Verhaltensänderung durchzuführen. Im nächsten Schritt erfolgt die Evaluation mit externen Partnern, bei der sowohl primäre als auch sekundäre Endpunkte überprüft werden. Primär wird die Verwendung von Neatic als gewichtsneutrales Programm überprüft, wobei als Endpunkte die Lebensqualität⁽⁷⁴⁾ sowie das Erlernen des intuitiven Essens⁽⁷⁵⁾ evaluiert werden. Sekundär wird der Einfluss des Programms auf folgende kardiometabolische Endpunkte untersucht: Gesamtkalorienaufnahme, Körpergewicht, Körperzusammensetzung, hsCRP, Blutdruck sowie Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels. Die Ergebnisse der Evaluation geben Aufschluss darüber, in welchem Ausmaß das gewichtsneutrale Ernährungsprogramm Neatic präventiv und therapeutisch bei Adipositas und assoziierten Erkrankungen wirksam ist.

Im **vierten Forschungsfeld** werden aus den Ergebnissen **Maßnahmen für die öffentliche Gesundheit** abgeleitet und umgesetzt. In Deutschland zeigt der Zwischenbericht der nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fett und Salz in Fertigprodukten bisher nur geringe Erfolge bei freiwilligen Maßnahmen zur Zuckerreduktion⁽⁷⁶⁾. Teil dieser Strategie ist beispielsweise das Ziel, den durchschnittlichen Zuckergehalt von SSB zwischen 2015 und 2025 um 15 % zu senken⁽⁷⁶⁾. In einer Studie zur Veränderung des Zuckergehalts in SSB in Deutschland wurde jedoch festgestellt, dass der durchschnittliche Zuckergehalt

zwischen 2015 und 2021 nur um 2 % gesunken war⁽⁷⁷⁾. Auf Verbraucherebene kann die Erkennung von FS anhand der sieben Zuckersignalwörter aus dem gewichtsneutralen Ernährungsprogramm Neatic erfolgen. Jedoch müssen Verbraucher für eine Reduktion FS immer noch Zutatenlisten und Nährwerttabellen lesen und für unverpackte Lebensmittel sind diese Angaben nicht direkt ersichtlich. Öffentliche Maßnahmen sollten daher auf Strategien abzielen, die keine Zutatenliste und Nährwerttabelle benötigen. Eine langfristig nachhaltig wirksame Verhaltensprävention kann nur funktionieren, wenn diese mit einer Verhältnisprävention verknüpft wird.

Eine sinnvolle politische Maßnahme ist die **Überarbeitung der Lebensmittelbesteuerung** mit einer Steuerbefreiung auf gesunde Lebensmittel, wie z. B. Obst, und einer höheren Besteuerung zuckerreicher Lebensmittel⁽⁷⁸⁾. FS in Getränken, insbesondere in SSB, stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Depression, während dieser Zusammenhang bei FS in festen Lebensmitteln nicht beobachtet wurde (Publikationen 1 und 2). Dies stärkt die Empfehlung, dass keine allgemeine Zuckersteuer, sondern eine **spezifische SSB-Steuer** eingeführt werden sollte⁽⁷⁹⁾. Die WHO empfiehlt ebenfalls die Einführung einer SSB-Steuer als Teil der Verhältnisprävention, um den SSB-Konsum zu reduzieren⁽⁸⁰⁾. Bis heute wurden in 117 Ländern und Gebieten weltweit Steuern auf SSB eingeführt⁽⁸¹⁾. Im Jahr 2014 trat die erste SSB-Steuer in Mexiko in Kraft, einem der größten Märkte für SSB weltweit⁽⁸²⁾. Die Besteuerung führte zu einer Preiserhöhung um 11 %⁽⁸²⁾. Dies wiederum führte dazu, dass sich das Kaufvolumen von SSB im ersten Jahr nach der Steuereinführung um 19 % und im zweiten Jahr um weitere 14 % reduzierte⁽⁸³⁾. Diese Veränderung führte zu der Prognose, dass die SSB-Steuer in einem Zeitraum von 10 Jahren 239900 Adipositasfälle verhindern wird, wovon 39 % bei Kindern auftreten würden⁽⁸⁴⁾. In UK folgte die Einführung einer SSB-Steuer, die sogenannte *Soft Drinks Industry Levy*, im Jahr 2018⁽⁸⁵⁾. Ein Jahr nach Inkrafttreten der Steuer wurde bereits eine Reduktion des Verzehrs FS in SSB bei Kindern und Erwachsenen um 3 g pro Tag bzw. 5 g pro Tag beobachtet⁽⁸⁶⁾. Weiterhin wurde eine Reduzierung des durchschnittlichen Zuckergehaltes bei der Herstellung dieser Getränke um 29 % bis zum Jahr 2021 beobachtet⁽⁷⁷⁾. Damit ist die Besteuerung von SSB eine effektive Strategie zur Reduzierung des Konsums FS auf Bevölkerungsebene. Als zentrales Anliegen bleibt jedoch die Frage, ob Verbraucher SSB durch ASB ersetzen, die oft von solchen Steuern ausgenommen sind, da sie keine Zucker enthalten. Eine Analyse des globalen Trends, Süßstoffe anstelle von FS zur Aufrechterhaltung der Süße von Produkten zu verwenden, kommt zu dem Schluss, dass das globale Pro-Kopf-Volumen von Süßstoffen in Getränken zwischen 2007 und 2019 um 36 % gestiegen ist⁽⁸⁷⁾. Basierend auf bereits veröffentlichter Forschung zu ASB⁽⁷¹⁾ und den Ergebnissen aus Forschungsfeld 2 sollte auch eine Steuer auf ASB diskutiert werden, im Sinne einer **allgemeinen Softdrink-Steuer**, d. h. SSB und ASB kombiniert, um die öffentliche Gesundheit wirksamer zu fördern.

Lebensmittelkennzeichnung auf der Vorderseite der Verpackung, auch *Front-of-Package Labeling* (FOPL) genannt, bietet für Verbraucher die Möglichkeit, Lebensmittel nach ihrer Gesundheitseignung einzuschätzen^(88,89). In den USA enthalten FOPL mittlerweile die Angabe von FS in g pro Portion⁽⁹⁰⁾. Abhängig von den Ergebnissen der Evaluation in Forschungsfeld 3, können FOPL in Deutschland zukünftig anhand der Reduktionsstrategie FS des Ernährungsprogrammes Neatic überarbeitet werden.

Weiterhin sollte die **an Kinder gerichtete Werbung von zuckerreichen Lebensmitteln gesetzlich eingeschränkt** werden. Diesbezüglich hat das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft Anfang 2023 einen Gesetzesentwurf für die Regulierung von Werbung an Kinder für ernährungsphysiologisch unausgewogene Lebensmittel verfasst⁽⁷⁸⁾. Dieser umfasst die wichtigsten Werbepattformen, die Art des Kontextes der Werbung, eine Uhrzeitenregelung zur Ausstrahlung der Werbung sowie eine Abstandsregelung für Außenwerbung in der Nähe von Kindertageseinrichtungen und Schulen⁽⁷⁸⁾. Allerdings ist eine Umsetzung des Gesetzentwurfes gemäß Medienberichten aktuell unwahrscheinlich⁽⁹¹⁾.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation liefern, ergänzt durch die oben genannten vier Forschungsfelder, ein besseres Verständnis für die Notwendigkeit und eine gezieltere Anwendung von Maßnahmen zur Zuckerreduktion als Teil der Verhaltens- sowie Verhältnisprävention.

4. Zusammenfassung

Ein hoher Zuckerkonsum wird mit einer Vielzahl negativer gesundheitlicher Folgen in Verbindung gebracht. Jedoch fokussiert sich die Mehrheit der Studien auf die gesundheitliche Wirkung von Zucker-gesüßten Getränken (*Sugar-Sweetened Beverages*, SSB). Für andere Zucker insbesondere freie Zucker (*Free Sugars*, FS), intrinsische Zucker, FS in Getränken, FS in festen Lebensmitteln sowie FS in Saft, Milchmischgetränken, Tee/Kaffee, Süßwaren, Frühstückscerealien, Aufstrichen und Saucen gibt es dagegen keine systematische Evidenz.

Unter Berücksichtigung der Studienlage wurden in der vorliegenden Dissertation **drei wesentliche Forschungslücken** analysiert: (1) Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert?; (2) Wie sind die verschiedenen Zucker mit dem Depressionsrisiko assoziiert?; (3) Wie kann eine Reduktion von FS im Rahmen eines gewichtsneutralen Ernährungsprogrammes zur Reduzierung adipogener Zutaten laienverständlich umgesetzt werden? Diese Forschungslücken wurden in drei Publikationen aufgegriffen.

In der **ersten Publikation** wurde gezeigt, dass FS in Getränken und hier vor allem FS in SSB und FS in Milchmischgetränken mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Dagegen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang für intrinsische Zucker und FS in festen Lebensmitteln. In der **zweiten Publikation** zeigte sich, dass FS in Getränken und hier insbesondere FS in SSB, FS in Milchmischgetränken und FS in Tee/Kaffee signifikant mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert sind. Für FS in festen Lebensmitteln und intrinsische Zucker wurde hingegen kein signifikanter Zusammenhang beobachtet. In der **dritten Publikation** wurde eine Reduktionsstrategie für FS entwickelt, die auf sieben Zuckersignalwörtern beruht. Aus Praktikabilitätsgründen werden nur FS berücksichtigt, die an den ersten drei Stellen in der Zutatenliste erscheinen. Zudem wird die Begrenzung von FS mit einer Vermeidungsstrategie für weitere adipogenen Zutaten, d. h. Aromen und Süßungsmittel, verknüpft.

Weitere Forschungen sollten sich auf die folgenden **vier Forschungsfelder** konzentrieren: (1) Validierung der Hauptergebnisse sowie Cross-over-Studie zur Wirkung der FS-Hauptgruppen auf Essverhalten und kardiometabolische Endpunkte; (2) Cross-over-Studie zur Wirkung von Süßstoff-gesüßten Getränken versus SSB und Wasser auf Essverhalten und kardiometabolische Endpunkte; (3) Evaluation des gewichtsneutralen Ernährungsprogramms Neatic mit Reduktion FS und Vermeidung weiterer adipogener Zutaten; (4) Anwendung öffentlicher Maßnahmen zur Reduktion FS inklusive SSB-Steuer, Lebensmittelkennzeichnung auf der Vorderseite der Verpackung und Werbeeinschränkungen.

5. Literaturverzeichnis

1. Malik VS & Hu FB (2022) The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* **18**, 4:205–218. 10.1038/s41574-021-00627-6.
2. World Health Organization (2024) Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed November 2024).
3. Huang Y, Chen Z, Chen B, Li J, Yuan X, Li J, Wang W, Dai T, Chen H, Wang Y, Wang R, Wang P, Guo J, Dong Q, Liu C, Wei Q, Cao D, Liu L (2023) Dietary sugar consumption and health: umbrella review. *BMJ* **381**:e071609. 10.1136/bmj-2022-071609.
4. Statista (2024) Zuckerkonsum weltweit bis 2023/2024. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/454321/umfrage/konsum-von-zucker-weltweit/> (accessed November 2024).
5. Statista Pro-Kopf-Konsum von Zucker in Ländern weltweit bis 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/454010/umfrage/pro-kopf-konsum-von-zucker-in-ausgewaehlten-laendern-und-regionen-weltweit/> (accessed November 2024).
6. Andreyeva T (2021) Large State Variation in Sugar-Sweetened Beverage Purchases: What We Learn from the Beverage Industry Data. *Curr Dev Nutr* **5**, 12:nzab128. 10.1093/cdn/nzab128.
7. World Health Organization (2015) Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (accessed November 2024).
8. National Health Service (2023) Sugar: the facts. <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/food-types/how-does-sugar-in-our-diet-affect-our-health/> (accessed November 2024).
9. Yan RR, Chan CB, Louie JCY (2022) Current WHO recommendation to reduce free sugar intake from all sources to below 10% of daily energy intake for supporting overall health is not well supported by available evidence. *Am J Clin Nutr* **116**, 1:15–39. 10.1093/ajcn/nqac084.
10. Gonzalez JT (2024) Are all sugars equal? Role of the food source in physiological responses to sugars with an emphasis on fruit and fruit juice. *Eur J Nutr* **63**, 5:1435–1451. 10.1007/s00394-024-03365-3.
11. Hess J, Latulippe ME, Ayoob K, Slavin J (2012) The confusing world of dietary sugars: definitions, intakes, food sources and international dietary recommendations. *Food Funct* **3**, 5:477–486. 10.1039/C2FO10250A.
12. European Food Safety Authority (2010) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* **8**, 3. 10.2903/j.efsa.2010.1462.

13. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2024) *Leitsätze für Erfrischungsgetränke: Neufassung vom 10. April 2024 (BAnz AT 16.05.2024 B3, GMBI 20/2024 S. 400-403)*.
https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/_Ernaehrung/Lebensmittel-Kennzeichnung/LeitsaetzeErfrischungsgetraenke.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (accessed November 2024).
14. Chen L (2013) Beverages and Health. In *Encyclopedia of human nutrition*. 3rd ed., pp. 142–148, [B Caballero, editor]. Amsterdam: Elsevier.
15. Lara-Castor L, Micha R, Cudhea F, Miller V, Shi P, Zhang J, Sharib JR, Erndt-Marino J, Cash SB, Barquera S, Mozaffarian D (2024) Intake of sugar sweetened beverages among children and adolescents in 185 countries between 1990 and 2018: population based study. *BMJ* **386**:e079234. 10.1136/bmj-2024-079234.
16. Milchindustrie-Verband (2024) Milchmischgetränke.
<https://milchindustrie.de/milkipedia/milchmischgetraenke/> (accessed November 2024).
17. Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, Agaësse C, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M (2020) Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* **112**, 5:1267–1279. 10.1093/ajcn/nqaa246.
18. McCain HR, Kaliappan S, Drake MA (2018) Invited review: Sugar reduction in dairy products. *JDS* **101**, 10:8619–8640. 10.3168/jds.2017-14347.
19. Yi M, Wu X, Zhuang W, Xia L, Chen Y, Zhao R, Wan Q, Du L, Zhou Y (2019) Tea Consumption and Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies in Humans. *Mol Nutr Food Res* **63**, 16:e1900389. 10.1002/mnfr.201900389.
20. Ungvari Z & Kunutsor SK (2024) Coffee consumption and cardiometabolic health: a comprehensive review of the evidence. *GeroScience* **46**, 6:6473–6510. 10.1007/s11357-024-01262-5.
21. Ramne S, Alves Dias J, González-Padilla E, Olsson K, Lindahl B, Engström G, Ericson U, Johansson I, Sonestedt E (2019) Association between added sugar intake and mortality is nonlinear and dependent on sugar source in 2 Swedish population-based prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* **109**, 2:411–423. 10.1093/ajcn/nqy268.
22. Prada M, Saraiva M, Viegas C, Cavalheiro BP, Garrido MV (2021) Examining the Relationship between Sugar Content, Packaging Features, and Food Claims of Breakfast Cereals. *Nutrients* **13**, 6:1841. 10.3390/nu13061841.
23. Whatnall M, Clarke ED, Schumacher T, Rollo ME, Bucher T, Ashton LM, Burrows T, Collins CE (2023) Do sauces, condiments and seasonings contribute important amounts

- of nutrients to Australian dietary intakes? *J Acad Nutr Diet* **36**, 3:1101–1110. 10.1111/jhn.13096.
24. Gillespie KM, Kempes E, White MJ, Bartlett SE (2023) The Impact of Free Sugar on Human Health-A Narrative Review. *Nutrients* **15**, 4:889. 10.3390/nu15040889.
 25. Huang C, Liang Z, Ma J, Hu D, Yao F, Qin P (2023) Total sugar, added sugar, fructose, and sucrose intake and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition* **111**:112032. 10.1016/j.nut.2023.112032.
 26. Wang Y, Zhao R, Wang B, Zhao C, Zhu B, Tian X (2022) The Dose-Response Associations of Sugar-Sweetened Beverage Intake with the Risk of Stroke, Depression, Cancer, and Cause-Specific Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* **14**, 4:777. 10.3390/nu14040777.
 27. Zhao Y, Feng Y, Zeng Y, Di W, Luo X, Wu X, Guan R, Xu L, Yang X, Li Y, Wu Y, Wu X, Zhang Y, Li X, Qin P, Hu F, Hu D, Li H, Zhang M (2024) Sugar intake and risk of hypertension: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort and cross-sectional studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **64**, 26:9483–9494. 10.1080/10408398.2023.2213330.
 28. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S (2017) Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* **46**, 3:1029–1056. 10.1093/ije/dyw319.
 29. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS (2017) Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology* **32**, 4:269–287. 10.1007/s10654-017-0243-1.
 30. Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C, Hoffmann G, Bechthold A, Boeing H, Schwingshackl L (2019) Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* **10**, 2:205–218. 10.1093/advances/nmy092.
 31. Saghafian F, Malmir H, Saneei P, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A (2018) Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr* **119**, 10:1087–1101. 10.1017/S0007114518000697.
 32. Te Morenga L, Mallard S, Mann J (2012) Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* **346**:e7492. 10.1136/bmj.e7492.

33. Dasgupta K, Mussa J, Brazeau A-S, Dahhou M, Sanmartin C, Ross NA, Rahme E (2023) Associations of free sugars from solid and liquid sources with cardiovascular disease: a retrospective cohort analysis. *BMC Public Health* **23**, 1:756. 10.1186/s12889-023-15600-3.
34. Sundborn G, Thornley S, Merriman TR, Lang B, King C, Lanaspá MA, Johnson RJ (2019) Are Liquid Sugars Different from Solid Sugar in Their Ability to Cause Metabolic Syndrome? *Obesity (Silver Spring, Md.)* **27**, 6:879–887. 10.1002/oby.22472.
35. Achour L, Méance S, Briend A (2001) Comparison of gastric emptying of a solid and a liquid nutritional rehabilitation food. *Eur J Clin Nutr* **55**, 9:769–772. 10.1038/sj.ejcn.1601221.
36. Ranawana V & Henry CJK (2011) Liquid and solid carbohydrate foods: comparative effects on glycemic and insulin responses, and satiety. *Int J Food Sci Nutr* **62**, 1:71–81. 10.3109/09637486.2010.520011.
37. Camps G, Mars M, Graaf C de, Smeets P am (2016) Empty calories and phantom fullness: a randomized trial studying the relative effects of energy density and viscosity on gastric emptying determined by MRI and satiety. *Am J Clin Nutr* **104**, 1:73–80. 10.3945/ajcn.115.129064.
38. Stribiřcaia E, Evans CEL, Gibbons C, Blundell J, Sarkar A (2020) Food texture influences on satiety: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **10**, 1:12929. 10.1038/s41598-020-69504-y.
39. Krisam M, Philipsborn P von, Meder B (2017) Nudging in der Primärprävention: Eine Übersicht und Perspektiven für Deutschland. *Gesundheitswesen* **79**, 2:117–123. 10.1055/s-0042-121598.
40. Tierney M, Gallagher AM, Giotis ES, Pentieva K (2017) An Online Survey on Consumer Knowledge and Understanding of Added Sugars. *Nutrients* **9**, 1:37. 10.3390/nu9010037.
41. National Cancer Institute Definition of all-cause mortality. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/all-cause-mortality> (accessed November 2024).
42. World Health Organization (2022) Mental disorders. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed November 2024).
43. World Health Organization (2023) Depressive disorder (depression). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed November 2024).
44. Lang A, Hamann J, Brieger P (2018) Psychosoziale und berufliche Folgen der Depression. *Nervenheilkunde* **37**, 09:575–581. 10.1055/s-0038-1670566.
45. Neumann NJ & Fasshauer M (2022) Added flavors: potential contributors to body weight gain and obesity? *BMC Med* **20**, 1:417. 10.1186/s12916-022-02619-3.

46. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, Zmora N, Leshem A, Heinemann M, Linevsky R, Zur M, Ben-Zeev Brik R, Bukimer A, Eliyahu-Miller S, Metz A, Fischbein R, Sharov O, Malitsky S, Itkin M, Stettner N, Harmelin A, Shapiro H, Stein-Thoeringer CK, Segal E, Elinav E (2022) Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* **185**, 18:3307-3328.e19. 10.1016/j.cell.2022.07.016.
47. Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, Soldatou A, Karanasios S, Karavanaki K (2024) Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients* **16**, 18. 10.3390/nu16183162.
48. Christofides EA (2021) POINT: Artificial Sweeteners and Obesity-Not the Solution and Potentially a Problem. *Endocr Pract* **27**, 10:1052–1055. 10.1016/j.eprac.2021.08.001.
49. Swithers SE (2015) Not so Sweet Revenge: Unanticipated Consequences of High-Intensity Sweeteners. *Behav Anal* **38**, 1:1–17. 10.1007/s40614-015-0028-3.
50. Kaiser A, Schaefer SM, Behrendt I, Eichner G, Fasshauer M (2023) Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Br J Nutr* **130**, 2:294–303. 10.1017/S0007114522003233.
51. Liu B, Young H, Crowe FL, Benson VS, Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, Beral V (2011) Development and evaluation of the Oxford WebQ, a low-cost, web-based method for assessment of previous 24 h dietary intakes in large-scale prospective studies. *Public Health Nutr* **14**, 11:1998–2005. 10.1017/S1368980011000942.
52. Perez-Cornago A, Pollard Z, Young H, van Uden M, Andrews C, Piernas C, Key TJ, Mulligan A, Lentjes M (2021) Description of the updated nutrition calculation of the Oxford WebQ questionnaire and comparison with the previous version among 207,144 participants in UK Biobank. *Eur J Nutr* **60**, 7:4019–4030. 10.1007/s00394-021-02558-4.
53. Therneau TM & Grambsch PM (2000) The Cox Model. In *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. 1st ed. *Statistics for Biology and Health*, pp. 39–77, [TM Therneau and PM Grambsch, editors]. New York, NY: Springer New York; Imprint: Springer.
54. Therneau TM (2024) *Spline Terms in a Cox Model*. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/splines.pdf> (accessed November 2024).
55. Kaiser A, Schaefer SM, Behrendt I, Eichner G, Fasshauer M (2023) Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Eur J Nutr* **62**, 2:727–738. 10.1007/s00394-022-03022-7.
56. Kaiser A & Fasshauer M (2025) Neatic: Ein gewichtsneutrales Programm mit frei einfachen Grundsätzen. *Ernährungs Umschau* **72**, 1 (im Druck).

57. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Bildung auf dem Gebiet der Ernährung (IZuBE) e.V. (2024) Das Neatic-Programm. <https://www.neatic.de/programm/> (accessed November 2024).
58. Lutter M & Nestler EJ (2009) Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* **139**, 3:629–632. 10.3945/jn.108.097618.
59. Yu Y-H, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R (2015) Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. *Obes Rev* **16**, 3:234–247. 10.1111/obr.12246.
60. Malik VS, an Pan, Willett WC, Hu FB (2013) Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **98**, 4:1084–1102. 10.3945/ajcn.113.058362.
61. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Bildung auf dem Gebiet der Ernährung (IZuBE) e.V. Neatic-App. <https://www.neatic.de/app/> (accessed November 2024).
62. World Health Organization (2023) Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616> (accessed November 2024).
63. Berufsverband Ökotrophologie e.V. (2023) Gewichtsneutrale Ernährungsberatung. www.vdoe.de/gewichtsneutrale-ernaehrungsberatung/ (accessed November 2024).
64. The Nutrition Source (2023) Intuitive Eating. nutritionsource.hsph.harvard.edu/intuitive-eating/ (accessed November 2024).
65. Resch E & Tribole E (2024) *Intuitiv essen: Schluss mit dem Diätwahn: Genuss ohne schlechtes Gewissen*. München: Goldmann.
66. National Center for Health Statistics NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> (accessed November 2024).
67. International Agency for Research on Cancer EPIC-Europe study. <https://epic.iarc.fr/> (accessed November 2024).
68. Nurses' Health Study (2024) About NHS. <https://nurseshealthstudy.org/about-nhs> (accessed November 2024).
69. Harvard T.H. Chan School of Public Health (2024) Health Professionals Follow-Up Study. <https://www.hsph.harvard.edu/hpfs/about-the-study/> (accessed November 2024).
70. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, Chung ST, Costa E, Courville A, Darcey V, Fletcher LA, Forde CG, Gharib AM, Guo J, Howard R, Joseph PV, McGehee S, Ouwerkerk R, Raisingier K, Rozga I, Stagliano M, Walter M, Walter PJ, Yang S, Zhou M (2019) Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab* **30**, 1:67-77.e3. 10.1016/j.cmet.2019.05.008.

71. Diaz C, Rezende LFM, Sabag A, Lee DH, Ferrari G, Giovannucci EL, Rey-Lopez JP (2023) Artificially Sweetened Beverages and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Adv Nutr* **14**, 4:710–717. 10.1016/j.advnut.2023.05.010.
72. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L, Mi B, Li Z, Shi J, Fan Y, Azalati MM, Li C, Chen F, Ma M, Wang D, Le Ma (2023) Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: A meta-analysis. *Front Nutr* **10**:1019534. 10.3389/fnut.2023.1019534.
73. World Health Organization, Rios-Leyvraz M, Montez J (2022) *Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis*. <https://iris.who.int/handle/10665/353064> (accessed November 2024).
74. World Health Organization (2012) WHOQOL - Measuring Quality of Life. www.who.int/tools/whoqol (accessed November 2024).
75. Ruzanska UA & Warschburger P (2017) Psychometric evaluation of the German version of the Intuitive Eating Scale-2 in a community sample. *Appetite* **117**:126–134. 10.1016/j.appet.2017.06.018.
76. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2024) *Nationale Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz in Fertigprodukten – Zweiter Zwischenbericht*. https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/nri-zwischenbericht-2.pdf?__blob=publicationFile&v=7 (accessed November 2024).
77. Philipsborn P von, Huizinga O, Leibinger A, Rubin D, Burns J, Emmert-Fees K, Pedron S, Laxy M, Rehfuess E (2023) Interim Evaluation of Germany's Sugar Reduction Strategy for Soft Drinks: Commitments versus Actual Trends in Sugar Content and Sugar Sales from Soft Drinks. *Ann Nutr Metab* **79**, 3:282–290. 10.1159/000529592.
78. Philipsborn P von (2024) Aktuelles aus der Ernährungspolitik in Deutschland. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie* **18**, 03:117–122. 10.1055/a-2343-5864.
79. Deutsche Allianz Nichtübertragbare Krankheiten (2024) Zuckersteuer: Wegdiskutieren und verstecken gilt jetzt nicht mehr! <https://www.dank-allianz.de/pressemeldung/zuckersteuer-wegdiskutieren-und-verstecken-gilt-jetzt-nicht-mehr.html> (accessed November 2024).
80. World Health Organization (2022) WHO Manual on Sugar-Sweetened Beverage Taxation Policies to Promote Healthy Diets. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056299> (accessed November 2024).
81. World Bank Group (2023) Global SSB Tax Database. <https://ssbtax.worldbank.org/> (accessed November 2024).
82. Colchero MA, Salgado JC, Unar-Munguía M, Molina M, Ng S, Rivera-Dommarco JA (2015) Changes in Prices After an Excise Tax to Sweetened Sugar Beverages Was

- Implemented in Mexico: Evidence from Urban Areas. *PLOS ONE* **10**, 12:e0144408. 10.1371/journal.pone.0144408.
83. Pedraza LS, Popkin BM, Batis C, Adair L, Robinson WR, Guilkey DK, Taillie LS (2019) The caloric and sugar content of beverages purchased at different store-types changed after the sugary drinks taxation in Mexico. *Int J Behav Nutr Phys* **16**, 1:103. 10.1186/s12966-019-0872-8.
 84. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Vidaña-Pérez D, Colchero MA, Hernández-F M, Hernández-Ávila M, Ward ZJ, Long MW, Gortmaker SL (2019) Cost-Effectiveness Of The Sugar-Sweetened Beverage Excise Tax In Mexico. *Health Affairs* **38**, 11:1824–1831. 10.1377/hlthaff.2018.05469.
 85. Smith E, Scarborough P, Rayner M, Briggs ADM (2018) Should we tax unhealthy food and drink? *Proc Nutr Soc* **77**, 3:314–320. 10.1017/S0029665117004165.
 86. Rogers NT, Cummins S, Jones CP, Mytton O, Rayner M, Rutter H, White M, Adams J (2024) Estimated changes in free sugar consumption one year after the UK soft drinks industry levy came into force: controlled interrupted time series analysis of the National Diet and Nutrition Survey (2011-2019). *J Epidemiol Community Health* **78**, 9:578–584. 10.1136/jech-2023-221051.
 87. Russell C, Baker P, Grimes C, Lindberg R, Lawrence MA (2023) Global trends in added sugars and non-nutritive sweetener use in the packaged food supply: drivers and implications for public health. *Public Health Nutr* **26**, 5:952–964. 10.1017/S1368980022001598.
 88. Packer J, Russell SJ, Ridout D, Hope S, Conolly A, Jessop C, Robinson OJ, Stoffel ST, Viner RM, Croker H (2021) Assessing the Effectiveness of Front of Pack Labels: Findings from an Online Randomised-Controlled Experiment in a Representative British Sample. *Nutrients* **13**, 3. 10.3390/nu13030900.
 89. Temmerman J de, Heeremans E, Slabbinck H, Vermeir I (2021) The impact of the Nutri-Score nutrition label on perceived healthiness and purchase intentions. *Appetite* **157**:104995. 10.1016/j.appet.2020.104995.
 90. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (2024) Changes to the Nutrition Facts Label. <https://www.fda.gov/food/nutrition-food-labeling-and-critical-foods/changes-nutrition-facts-label> (accessed November 2024).
 91. Deutsche Allianz Nichtübertragbare Krankheiten (2024) DANK zum Ende der Ampelkoalition: Verpasste Chance für mehr Prävention in Deutschland. <https://www.dank-allianz.de/pressemeldung/dank-zum-ende-der-ampelkoalition-verpasste-chance-fuer-mehr-praevention-in-deutschland.html> (accessed November 2024).

6. Weitere Publikationen

Schaefer, Sylva Mareike; **Kaiser, Anna**; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2022) Association of Alcohol Types, Coffee, and Tea Intake with Risk of Dementia: Prospective Cohort Study of UK Biobank Participants. *Brain Sciences* 12(3):360.
DOI: 10.3390/brainsci12030360.

Schaefer, Sylva Mareike; **Kaiser, Anna**; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of alcohol types, coffee and tea intake with mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants. *British Journal of Nutrition* 129(1):115-125.
DOI: 10.1017/S000711452200040X.

Schaefer, Sylva Mareike; **Kaiser, Anna**; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of sugar intake from different sources with incident dementia in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Nutrition Journal* 22(1):42.
DOI: 10.1186/s12937-023-00871-8.

Schaefer, Sylva Mareike; **Kaiser, Anna**; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2024) Association of sugar intake from different sources with cardiovascular disease incidence in the prospective cohort of UK Biobank participants. *Nutrition Journal* 23(1):22.
DOI: 10.1186/s12937-024-00926-4.

7. Erklärung

Erklärung gemäß der Promotionsordnung des Fachbereichs 09 vom 29. Mai 2019

§ 17 (2)

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Gießen, 27.11.2024

Anna Kaiser

8. Danksagung

In erster Linie geht mein Dank an dich, Mathias. Danke für die Möglichkeit, in deiner Arbeitsgruppe promovieren zu können, für deine Unterstützung, die motivierenden Worte und die vielen Gespräche und Diskussionen, nicht nur zum Thema Zucker.

Mein Dank gilt zudem Prof. Dr. Gudrun Keding für die Übernahme des Zweitgutachtens meiner Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht natürlich auch an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe. Danke für die letzten Jahre, die ohne euch nicht so schön gewesen wären. Danke, Bianca, für deinen Zuspruch und dein Verständnis, wenn es mal nicht so gut lief, für deinen Humor und die tolle Organisation der Lehre. Danke, Birgit, für deine Hilfe bei allen organisatorischen Fragen, die Aufrechterhaltung des Süßigkeitsvorrats und die vielen tollen Gespräche. Danke, Ute, für deine offene Art und dass du meine Liebe für Katzen teilst. Ich bewundere deine Strick- und Häkelkünste! Danke, Delia, für die vielen tiefgehenden Gespräche, die wir geführt haben, für deine lustigen Mails und Mittagspausen, deine genialen Photoshop-Skills und dass du immer als Erste über deine eigenen lustigen Geschichten lachst. Danke, Nathalie, für die tolle Zusammenarbeit, deine Käsekuchen-Backkünste und die Versorgung mit wunderbaren Schaf- und Ziegenbildern. Danke, Sabine, für deine fröhliche und positive Art und dass du dich an dem einen Grillabend mit deinem Grill durch den Stau gekämpft hast.

Mein größter Dank gilt dir, liebe Sylva. Danke für die Rap-Sessions beim Zahlenabgleich von langen Tabellen, die Luftballonspiele für kurze Pausen und die vielen tollen Gespräche bei einer Tasse Kaffee. Danke, dass ich immer auf deine Unterstützung zählen konnte und dass du mir immer geholfen hast, meine Motivation wiederzufinden. Und natürlich ein großes Dankeschön dafür, dass du mir gezeigt hast, wie schön die Berge sein können!

Danke, Gregor, dass du unsere Blumen am Leben gehalten hast und für den Austausch über die Berge.

Danke, Gerrit, für die Möglichkeit, an deinen R-Kursen teilnehmen zu können, für die Unterstützung bei allen Fragen rund um Statistik und dein Interesse an meinen Katzen.

Mein Dank geht auch an dich, Annika, für deine Freundschaft, dafür, dass du immer ein offenes Ohr für mich hattest und dass du O'Reilly in mein Leben gebracht hast. Ich freue mich auf viele weitere Katzengeburtstage, die wir in der Zukunft feiern.

Danke an Winston, Louis, Levin, Taavi und O'Reilly für die wunderbaren Ablenkungen und die frühen Weckrufe, durch die ich mit euch viele Sonnenaufgänge bestaunen konnte.

Natürlich gilt mein Dank auch meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und ohne die ich nicht an dem Punkt wäre, an dem ich heute stehe.

Und zum Schluss gilt mein Dank natürlich dir, Thomas. Danke für deine Unterstützung, deine Bereitschaft, dir alles durchzulesen, für deine aufbauenden Worte in stressigen Phasen und einfach dafür, dass du immer an mich geglaubt hast.

Anhang

Anhang A Supplementary Material

Kaiser, Anna; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants. *British Journal of Nutrition* 130(2):294–303. DOI: 10.1017/S0007114522003233

Anhang B Supplementary Material

Kaiser, Anna; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants. *European Journal of Nutrition* 62(2):727–738. DOI: 10.1007/s00394-022-03022-7

Anhang A

Supplementary Material

Kaiser, Anna; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants. *British Journal of Nutrition* 130(2):294–303.
DOI: 10.1017/S0007114522003233

Supplementary Material

Association of all-cause mortality with sugar intake from different sources in the prospective cohort of UK Biobank participants

Anna Kaiser^{1#}; Sylva M Schaefer^{1#}; Inken Behrendt¹; Gerrit Eichner^{2§}; Mathias Fasshauer^{1,3§}

1. Institute of Nutritional Science, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany.
2. Mathematical Institute, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany.
3. Department of Internal Medicine (Endocrinology, Nephrology, and Rheumatology), University of Leipzig, Leipzig, Germany.

#AK and SMS contributed equally to this work and are joint first authors.

§GE and MF contributed equally to this work and are joint senior authors.

*Corresponding author. Mailing address: Goethestr. 55, 35390 Giessen, Germany. Phone: +49 641 9939067. E-mail: anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

Supplementary Table 1

Six-step procedure to estimate FS content

Supplementary Figure 1

Sugar sources relevant to the present study

Free sugars (FS) are all monosaccharides and disaccharides added to foods by the manufacturer, cook, or consumer, plus sugars naturally present in honey, syrups, and fruit juices.

FS were divided into FS in beverages and FS in solids. The following sugar-containing beverage subtypes were defined: soda/fruit drinks (i.e., carbonated drinks, fruit drinks, J₂O, squash, cordial, excluding low calorie or diet drinks), pure juice (i.e., fruit and vegetable; indicated as “juice” throughout the manuscript), milk-based drinks (i.e., dairy/yogurt-based smoothies, yogurt drinks, flavoured milk or milkshakes, hot chocolate or other milk-based drinks, excluding plain milk), and sugar added to tea/coffee. For tea/coffee, participants could choose the amount of added sugar per drink as half, one, two, or three teaspoon(s), as well as “varied”. This number of teaspoons was multiplied by the total number of cups of tea and coffee consumed, respectively. Since one teaspoon was the most commonly chosen portion size for added sugar in tea/coffee, this amount was set if participants indicated “varied”. The following sugar-containing solids subtypes were defined: treats (i.e., pastries, candies, chocolate, ice cream, sweetened yoghurt), breakfast cereals (i.e., all food items labelled as “cereal(s)”, porridge, muesli, shreddies; indicated as “cereals” throughout the manuscript), toppings (i.e., table sugar, jam, honey, syrup, peanut butter, chocolate/nut spread, stewed/cooked fruit), and sauces (i.e., all food items labelled as “sauce(s)”, “salad cream”, mayonnaise, ketchup, chutney, salad dressing, pesto, gravy).

Supplementary Figure 2

Flowchart of participant selection

Supplementary Figure 3

Venn diagram depicting number of participants excluded by six exclusion criteria

Supplementary Figure 4

Landmark analysis

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (landmark analysis; n=186,529; number of deaths=8337). Models are adjusted for energy intake, age, sex, ethnic background, BMI, SBP, Townsend deprivation index, general health status, total household income, highest qualification, smoking status, alcohol intake, physical activity, and history of psychiatric disease. Covariates not fulfilling the proportional hazard assumption are stratified. The nadir is indicated in blue. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 5

Unintentional weight loss removed

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (unintentional weight loss removed; n=157,213; number of deaths=7073). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 6

Participants with history of cardiovascular disease and cancer removed

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (Participants with history of cardiovascular disease and cancer removed; n=165,003; number of deaths=6325). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 7

Non-typical diet removed

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (non-typical diet

removed; n=125,435; number of deaths=6246). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 8

Participants with at least one Oxford WebQ completed for a weekend day removed
Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (Participants with at least one Oxford WebQ completed for a weekend day removed; n=95652; number of deaths=4684). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 9

Participants with one completed Oxford WebQ removed
Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (Participants with one completed Oxford WebQ removed; n=115,595; number of deaths=4867). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 10

Participants with up to two completed Oxford WebQ removed
Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality (Participants with up to two completed Oxford WebQ removed; n=72337; number of deaths=2961). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 11

First Oxford WebQ only

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j)

cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality. Only the first Oxford WebQ was used for intake estimation (n=186,811; number of deaths=8576). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 12

Adjustment for WHR and height instead of BMI

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality. Models were adjusted for WHR and height instead of BMI (n=186,769; number of deaths=8569). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 13

Adjustment for diet quality score

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality. Models were further adjusted for diet quality score (n=184,455; number of deaths=8424). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Figure 14

Not adjusted for psychiatric disease

Association of (a) FS, (b) intrinsic sugars, as well as FS in (c) beverages, (d) solids, (e) soda/fruit drinks, (f) juice, (g) milk-based drinks, (h) tea/coffee, (i) treats, (j) cereals, (k) toppings, and (l) sauces (all g/d) with all-cause mortality. Models were not adjusted for psychiatric disease (n=186,811; number of deaths=8576). Models are adjusted and presented as indicated in Supplementary Fig. 4. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio.

Supplementary Table 1 Six-step procedure to estimate Free sugars (FS) content.¹

Step 1	Food items containing 0 g of total sugars are assigned 0 g of FS.
---------------	---

Step 2	Food items in the food groups stated below are unprocessed or minimally processed with no FS and are assigned 0 g of FS:
---------------	--

- (a) spices and herbs
- (b) fats and oils
- (c) plain cereal grains, pseudocereals (e.g., buckwheat, quinoa, amaranth), flour, pasta, rice, plain cereal products, unsweetened potato chips
- (d) plain breads with minimal amounts of FS only used for activation of yeast in fermentation (<9 g/>1000 g pre-baking weight)
- (e) eggs and egg products (excluding egg-based desserts)
- (f) fresh, frozen, or cooked fruits, berries, vegetables (including salads without dressing and root vegetables), unsweetened dried fruits
- (g) fruit and vegetables canned in 100% vegetable juice or in artificially sweetened liquid
- (h) unsweetened nuts, seeds, coconut, coconut products
- (i) fresh meat, fresh fish, fresh seafood, tofu, unsweetened legumes, mushrooms, mixed meat dishes without FS
- (j) coffee, tea, alcoholic beverages unsweetened or artificially sweetened
- (k) unsweetened milk, unsweetened dairy products, non-dairy milk substitutes (e.g., oat and soy drinks and yoghurt)
- (l) 100% vegetable juices; vegetable drinks sweetened with artificial sweeteners only
- (m) jams, beverage bases, fruit curds or sauces that are unsweetened or artificially sweetened

Step 3

Food items in the food groups stated below are considered having minimal amounts of intrinsic sugars and are assigned 100% of total sugars as FS (total sugar values were estimated based on McCance and Widdowson's The Composition of Foods ⁽¹⁾ and its supplements ⁽²⁻¹⁰⁾):

- (a) confectionary except confectionary with dairy (e.g., chocolate, fudge)
 - (b) flavoured potato chips and other salty snacks
 - (c) breakfast cereals and bars (e.g., muesli bars) without fruits, chocolate, or dairy
 - (d) sugar-sweetened coffee and tea, beverage and soup bases with FS and without dairy (e.g., cordial)
 - (e) processed meats, fish, shellfish, blood products, and vegetarian dishes including pies, filled pastries, and breaded meats
 - (f) sugar-sweetened soda, sports drinks, flavoured water, and energy drinks without fruits
 - (g) baked food items such as cookies, buns, donuts, sponge cake, and other batter-based products without fruits, chocolate, or dairy
 - (h) plain pastries without fillings, fruits, dairy, nuts, or chocolate
 - (i) sugar-sweetened breads without fruits or dairy
 - (j) sugar-sweetened non-dairy milk substitutes (e.g., oat and soy drinks and yoghurt) without fruits
 - (k) table sugar, honey, and syrups
 - (l) sugar-sweetened non-dairy alcoholic beverages (e.g., punch)
 - (m) food items with FS that are pickled, cured, or marinated (e.g., pickled vegetables)
 - (n) sauces, dressings, and mayonnaise that contain FS
 - (o) fruit juice, fruit juice concentrate
-

Step 4

For food items not covered by steps 1 to 3, with analytical information on lactose available from ⁽¹⁻¹⁰⁾, and not containing any fruits or vegetables, FS are calculated as sum of total sugars minus lactose.

Step 5 For composite food items not already covered by steps 1 to 4 and with total sugars content available from ⁽¹⁻¹⁰⁾, FS content is calculated as follows:

- [1] Recipes are taken from the UKDA recipe database ⁽¹¹⁾ or from McCance and Widdowson ⁽¹⁻¹⁰⁾
 - [2] FS and total sugars for individual recipe items are defined by steps 1 to 4
 - [3] The amount of FS and total sugars of each individual recipe item is multiplied with the percentage of this item within the recipe to calculate its content in 100 g recipe
 - [4] The individual recipe items are summed up to calculate FS and total sugar content in the composite food item
 - [5] The proportion of FS to total sugars is determined
 - [6] This proportion is multiplied with total sugars content from ⁽¹⁻¹⁰⁾
-

Step 6 For composite food items not already covered by steps 1 to 5 and with total sugars content **not** available from ⁽¹⁻¹⁰⁾, FS content is calculated as follows:

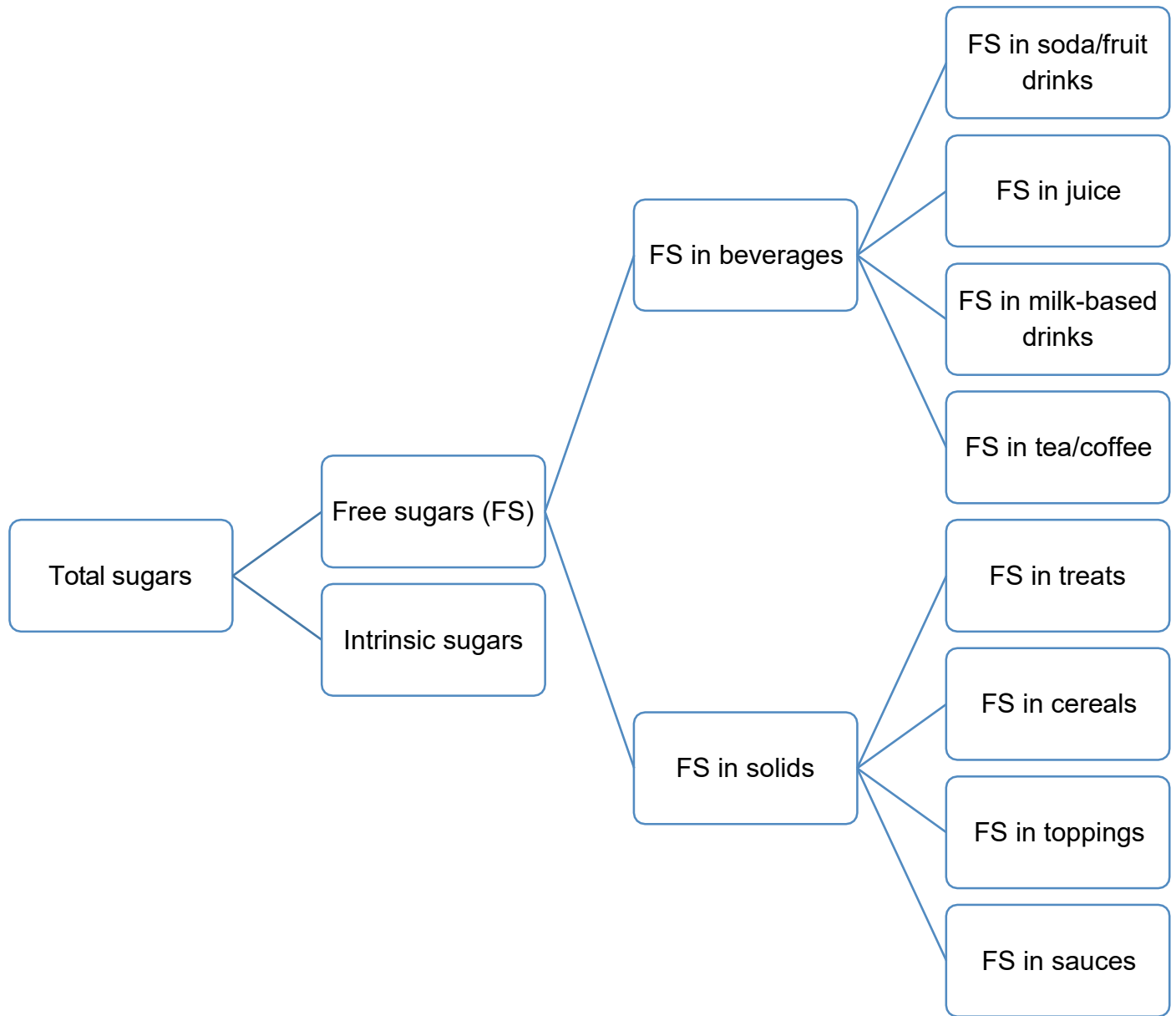
- [1] Recipes are taken from the UKDA recipe database ⁽¹¹⁾ or from McCance and Widdowson ⁽¹⁻¹⁰⁾
 - [2] FS for individual recipe items are defined by steps 1 to 4
 - [3] The amount of FS of each individual recipe item is multiplied with the percentage of this item within the recipe to calculate its content in 100 g recipe
 - [4] The individual recipe items are summed up to calculate FS content in the composite food item
-

¹FS are all monosaccharides and disaccharides added to foods by the manufacturer, cook, or consumer, plus sugars naturally present in honey, syrups, and fruit juices.

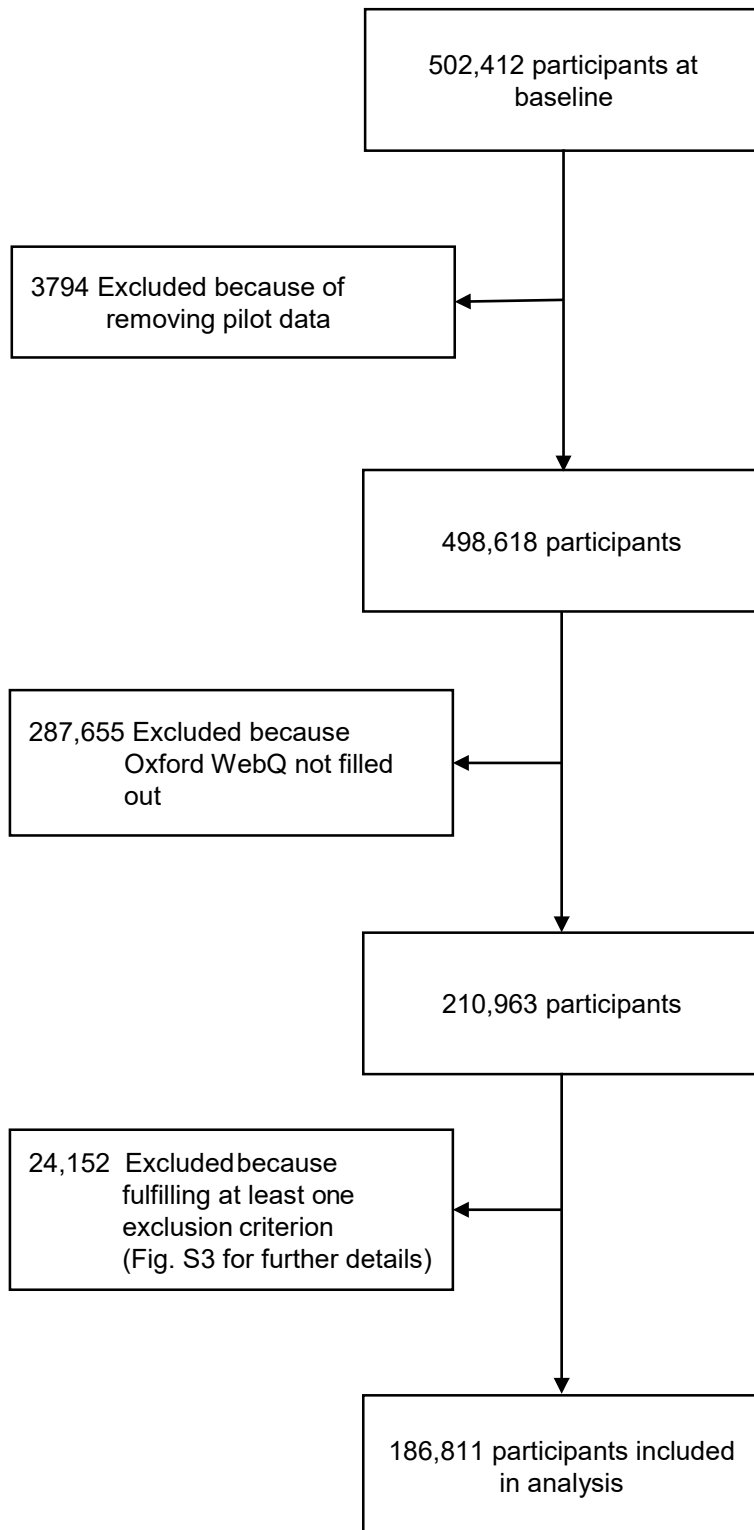
References

1. McCance RA & Widdowson EM (2002) *McCance and Widdowson's: The Composition of Foods: sixth summary edition*, 06th edn. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
2. Holland B, Welch A, Buss D (1992, repr. 1996) *Vegetable dishes: Second Supplement to McCance and Widdowson's the composition of Foods, 5th ed.* Cambridge: Royal Society of Chemistry.
3. Holland B, Unwin I, Buss D (1992) *Fruit and Nuts: First Supplement to the Fifth Edition of McCance and Widdowson's The Composition of Foods, 5th ed.* Cambridge: RSC Publishing.
4. Holland B, Unwin I d., Buss DH *et al.* (1989) *Milk Products and Eggs: Fourth Supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Foods, 4th ed.*, 4th edn. Supplement / Robert Alexander MacCance; Elsie M. Widdowson Hrsg. The Royal

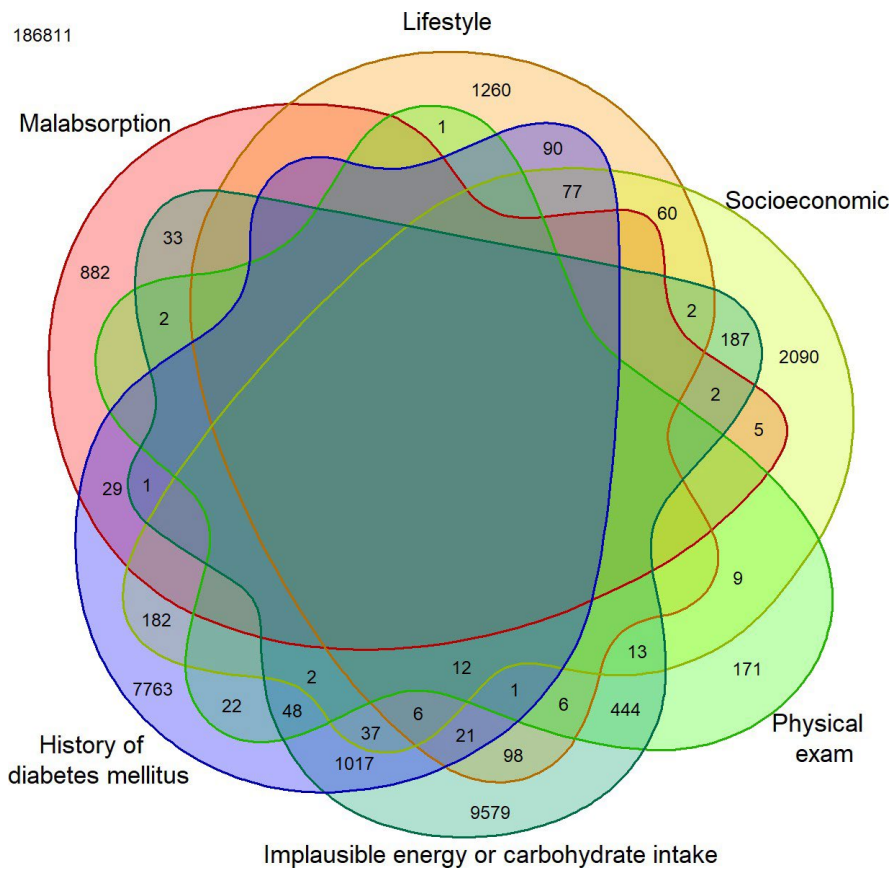
- Society of Chemistry; 4: *The composition of foods*. Cambridge, UK, London: Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food.
5. Holland B, Unwin I, Buss D (editors) (1991) *Vegetable, Herbs and Spices: Fifth Supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Foods, 5th ed.* Cambridge, UK, London: Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food.
 6. Holland B, Brown J, Buss DH *et al.* (editors) (1993) *Fish and Fish products: Third supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Food, 5th ed.* Cambridge, UK, London: Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food.
 7. Chan W, Bron J, Church S *et al.* (1996) *Meat products and Dishes: Sixth Supplement to McCance and Widdowson's The composition of Foods, 5th ed.* Cambridge: Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture Fisheries and Food.
 8. Chan W, Brown J, Lee S *et al.* (1995) *Meat poultry and Game: Fifth supplement to McCance and Widdowson's The composition of Foods, 5th ed.* Cambridge, London: Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food.
 9. Chan W, Buss DH, Brown J (1994) *Miscellaneous Foods: Fourth supplement to McCance and Widdowson's the composition of Foods, 5th ed.* Cambridge: Royal Society of Chemistry.
 10. McCance RA & Widdowson EM (2014) *McCance and Widdowson's: The Composition of Foods: seventh summary edition*. Royal Society of Chemistry.
 11. MRC Human Nutrition Research (2017) Food Standards Agency Standard Recipes Database, 1992-2012. [data collection]. *UK Data Service. SN: 8159.*



Supplementary Fig. 1

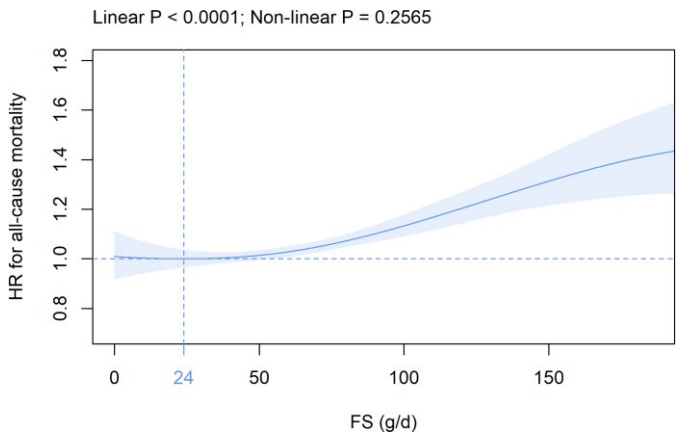


Supplementary Fig. 2

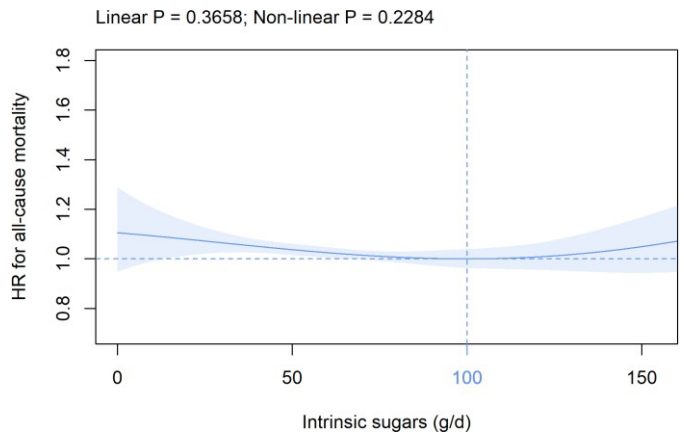


Supplementary Fig. 3

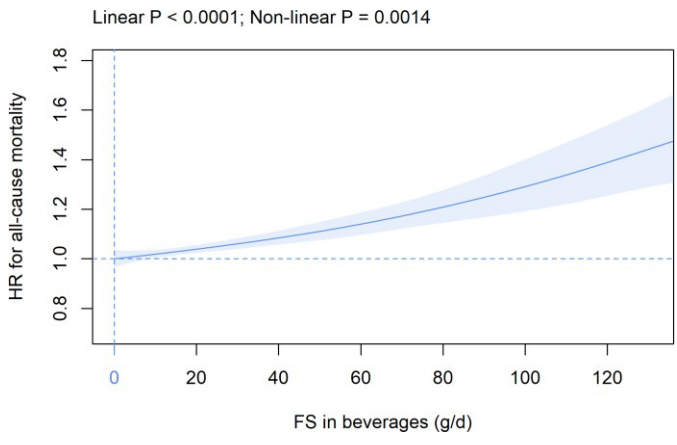
(a)



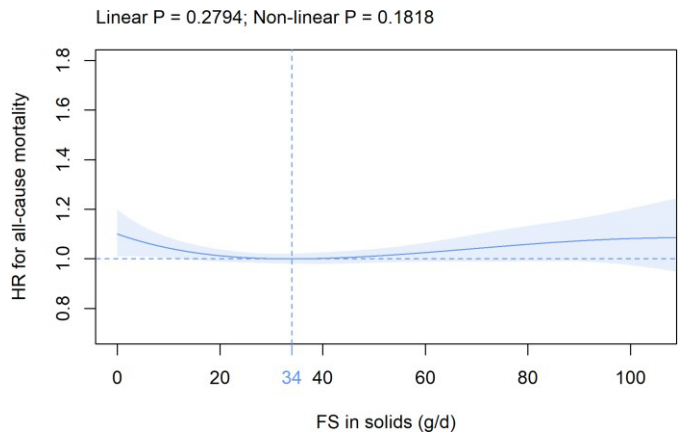
(b)

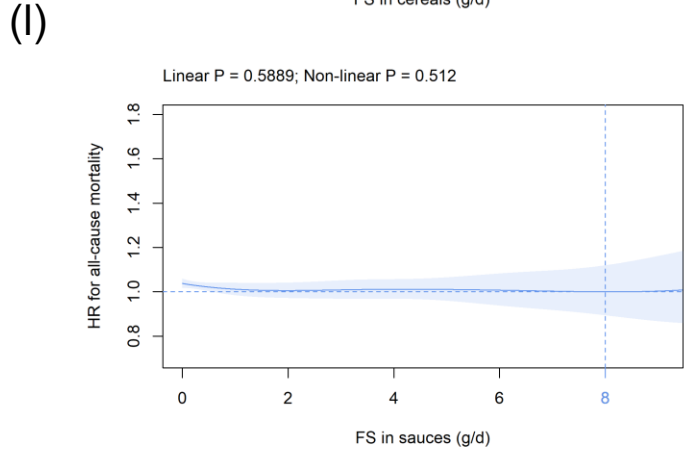
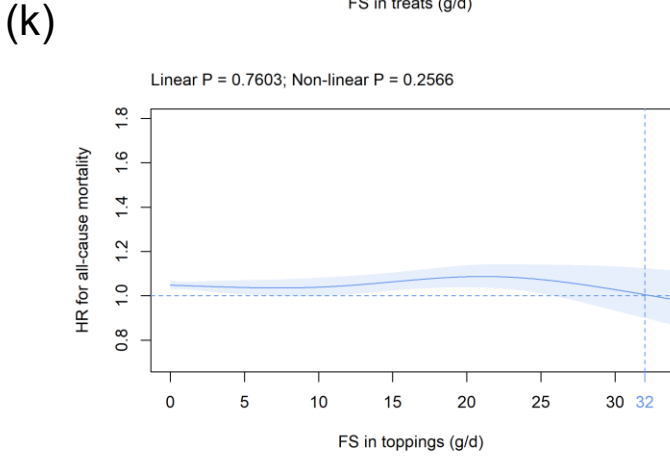
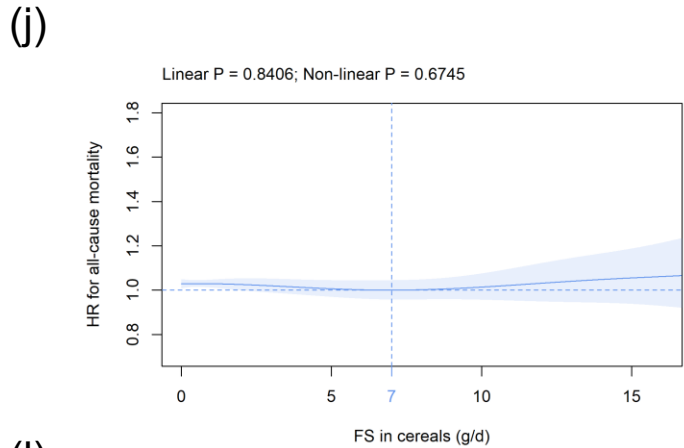
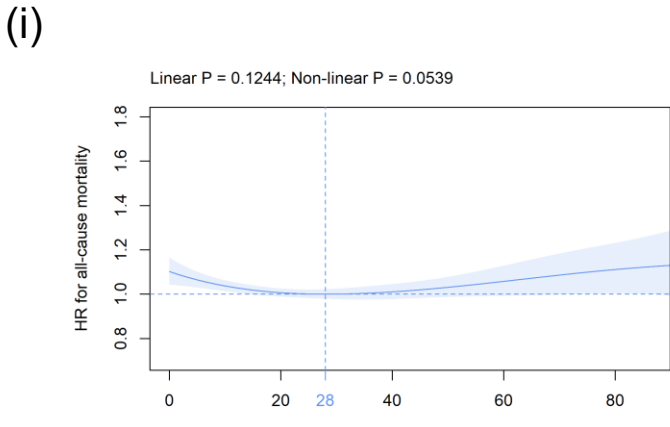
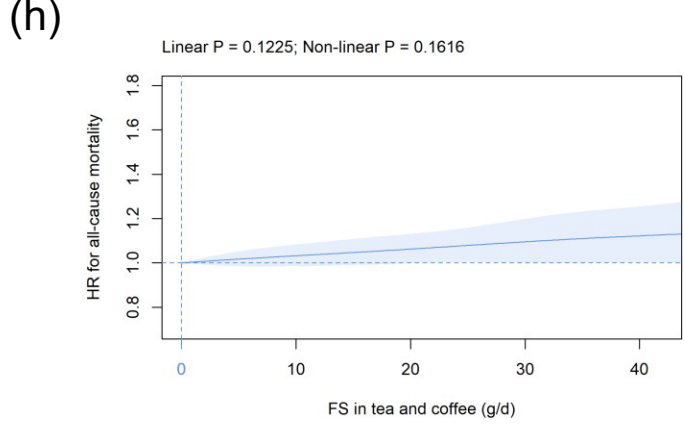
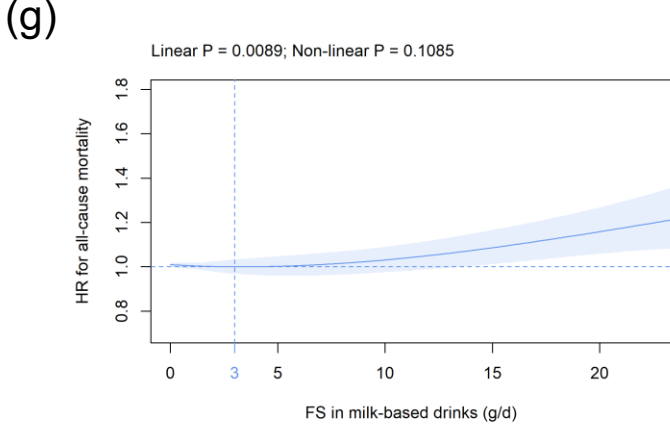
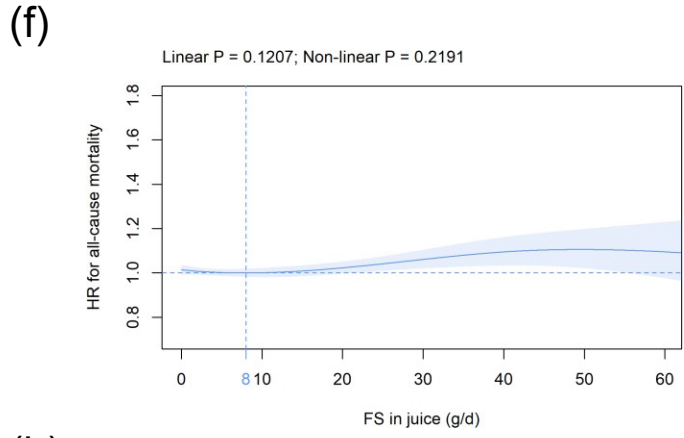
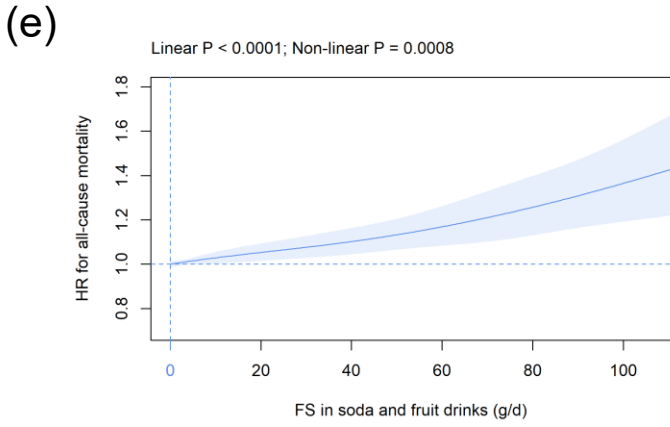


(c)

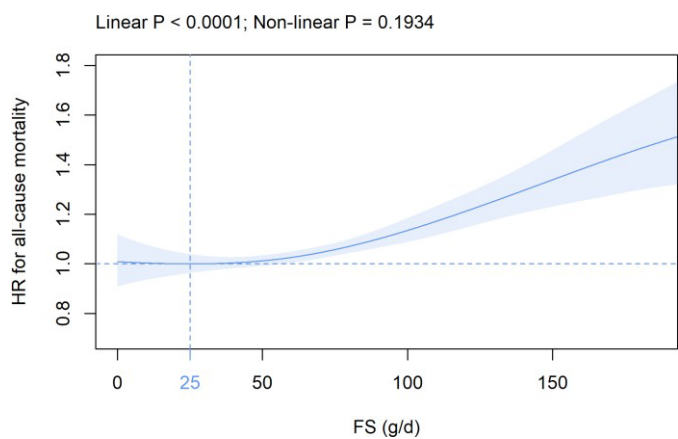


(d)

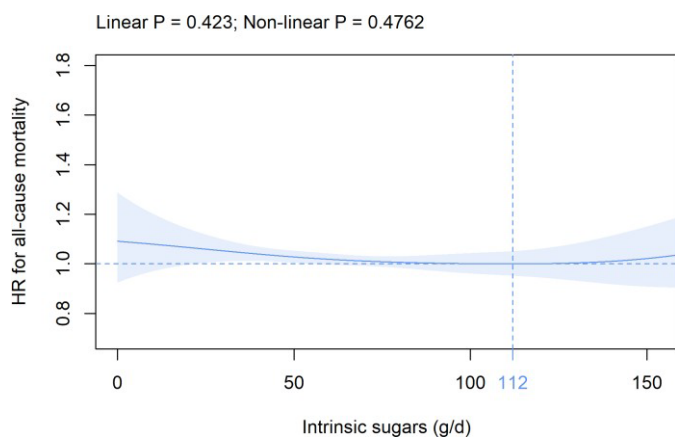




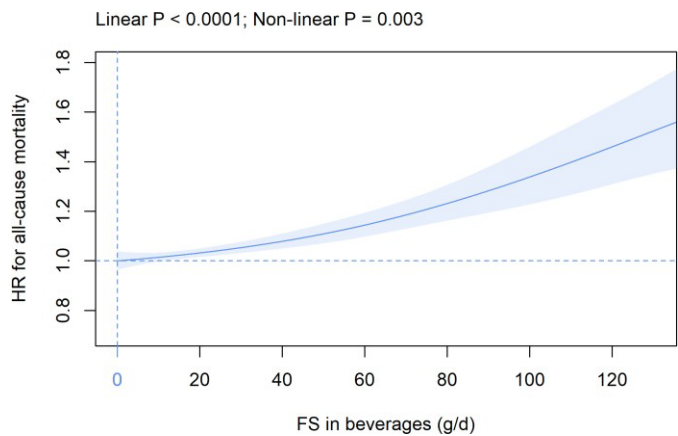
(a)



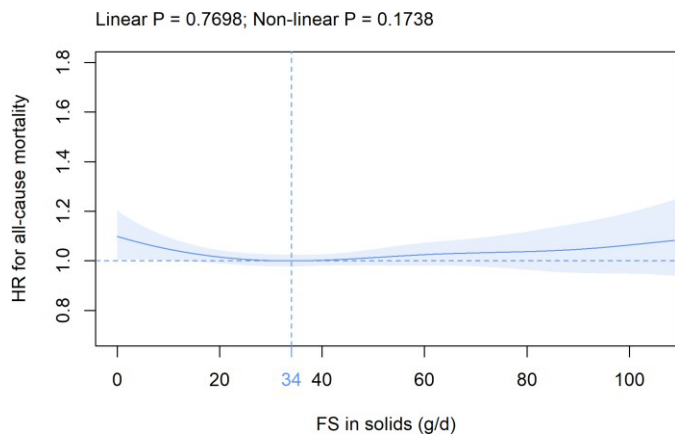
(b)

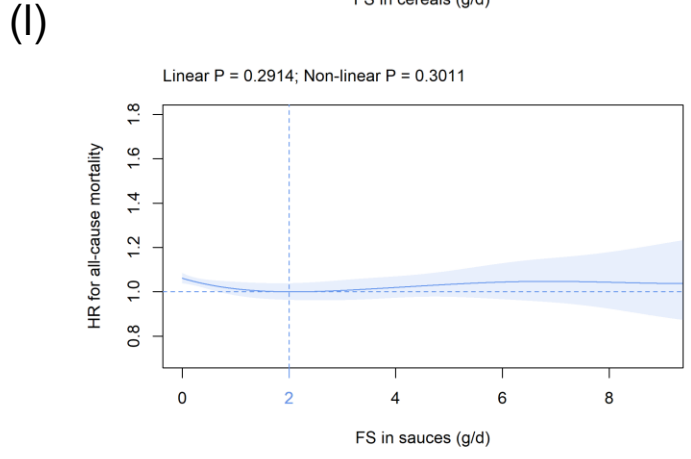
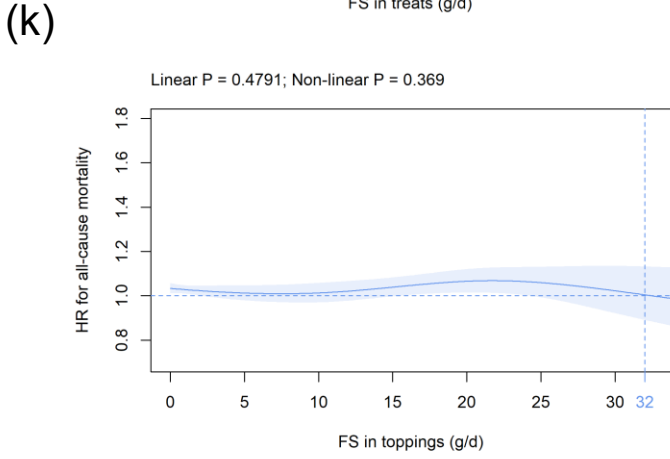
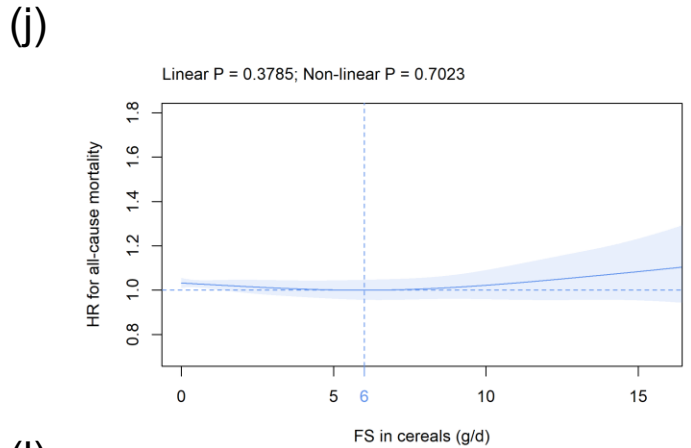
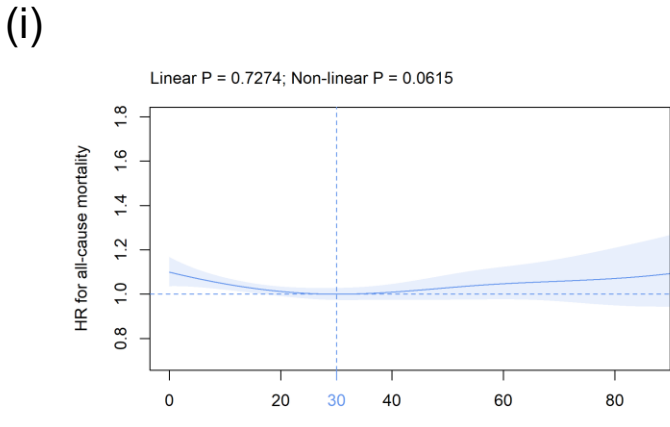
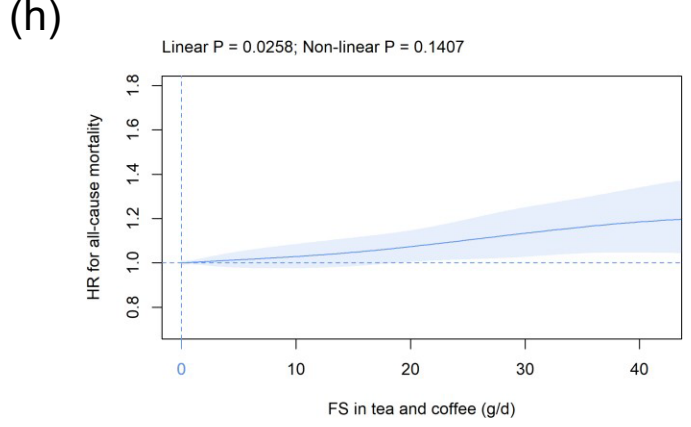
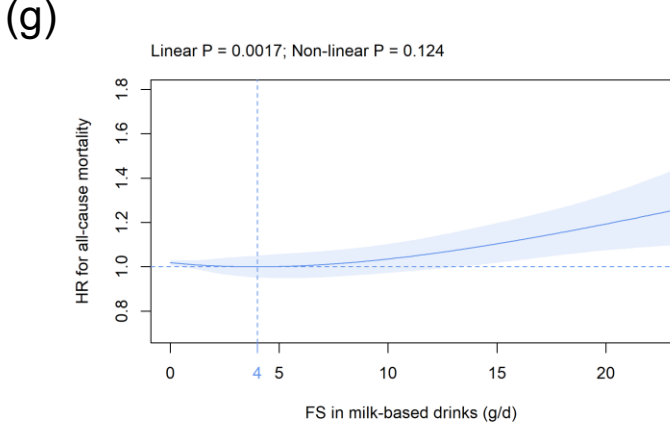
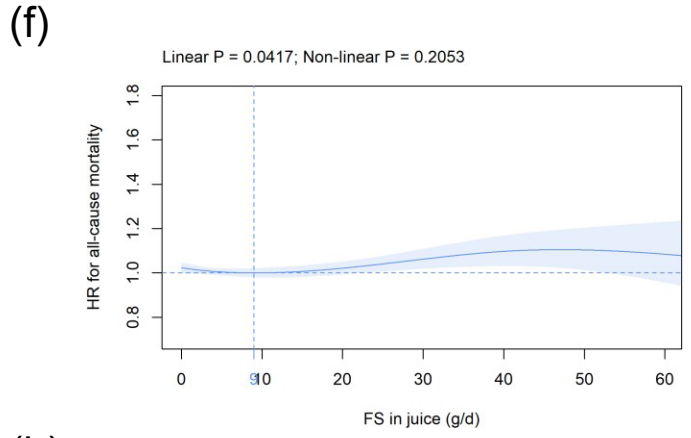
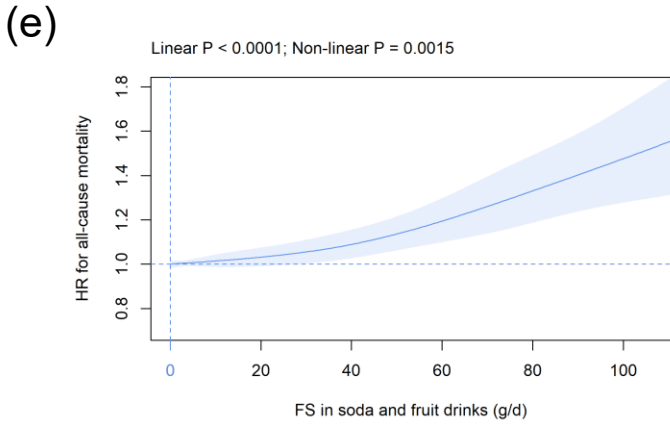


(c)

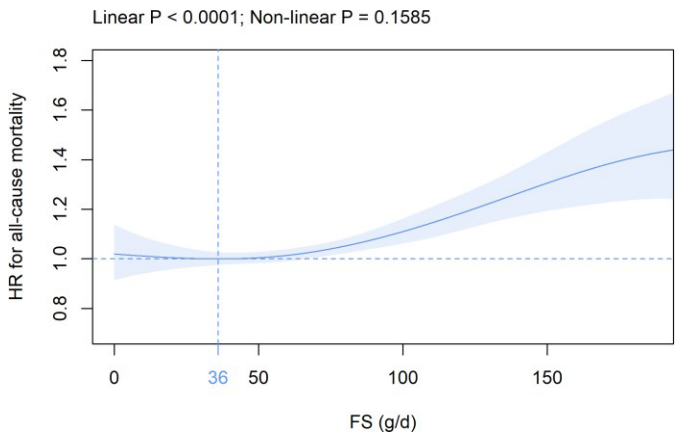


(d)

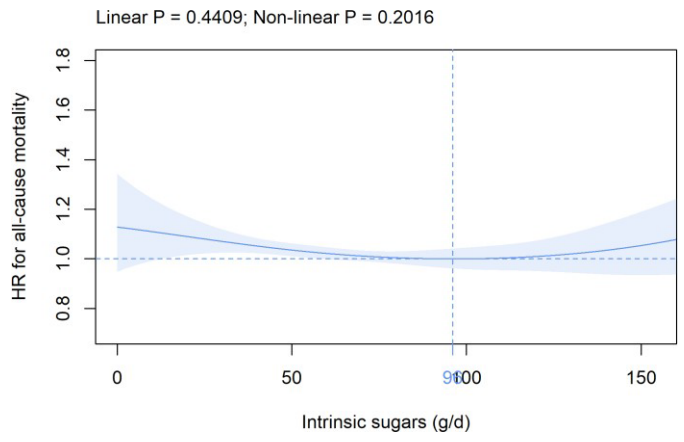




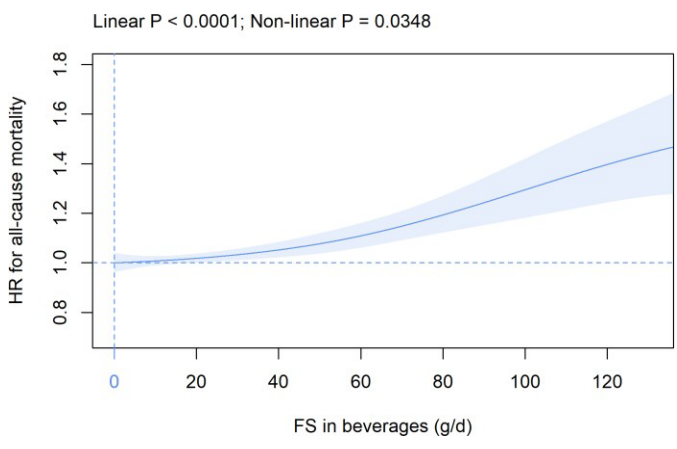
(a)



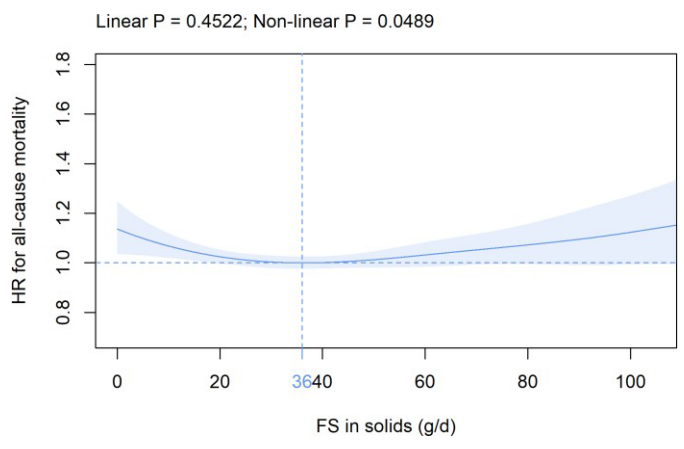
(b)

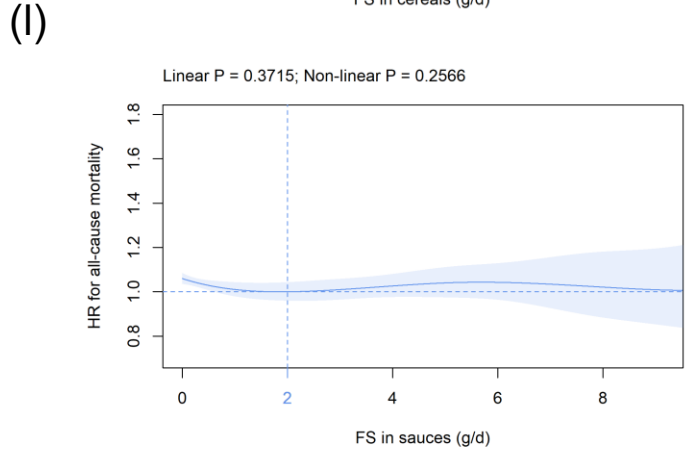
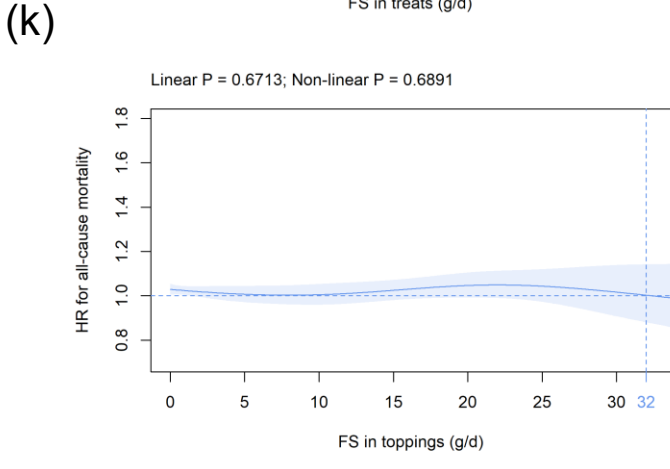
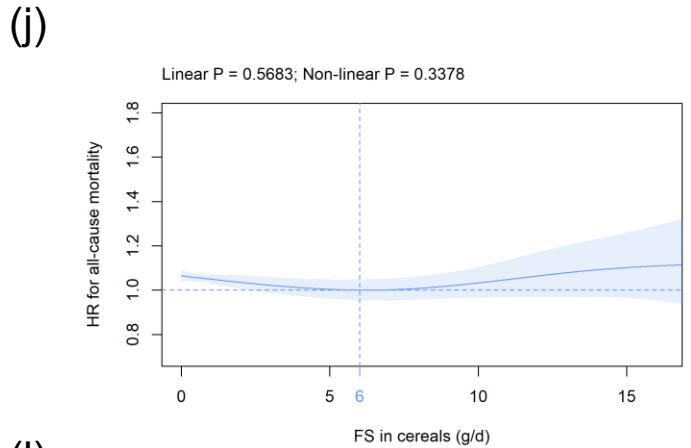
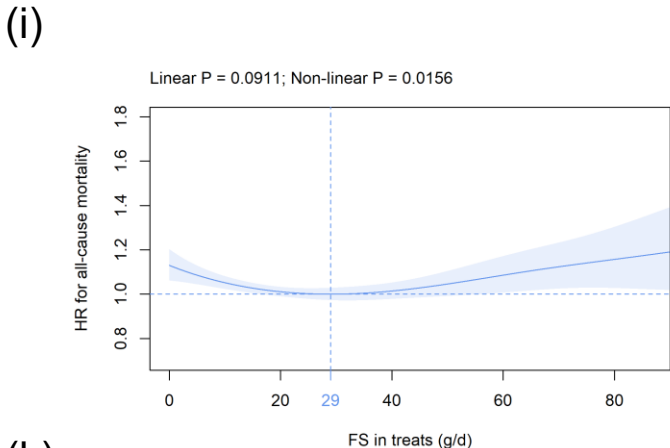
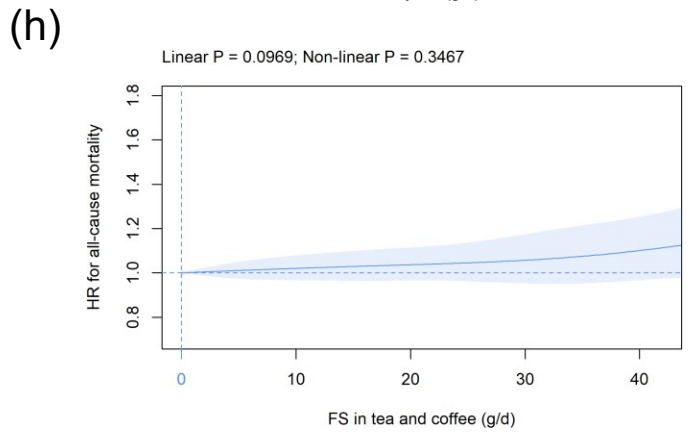
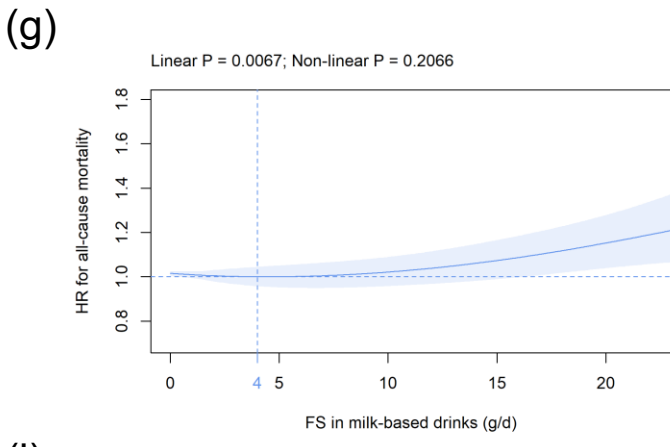
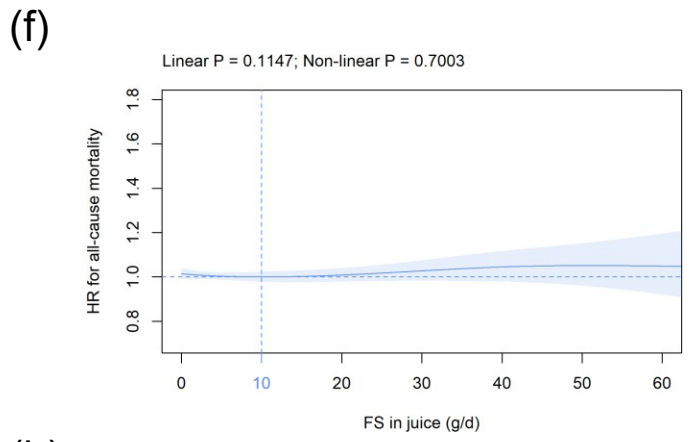
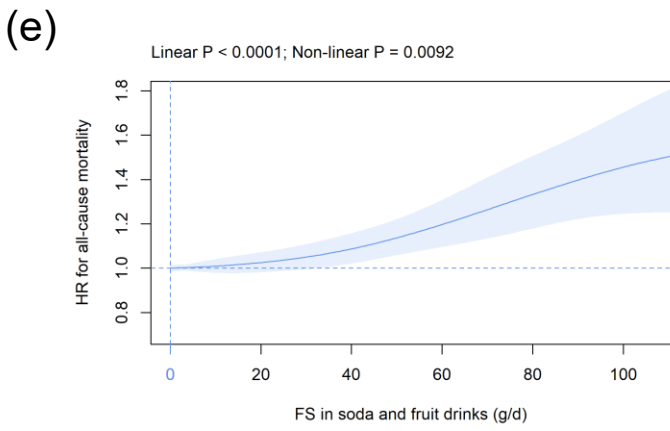


(c)

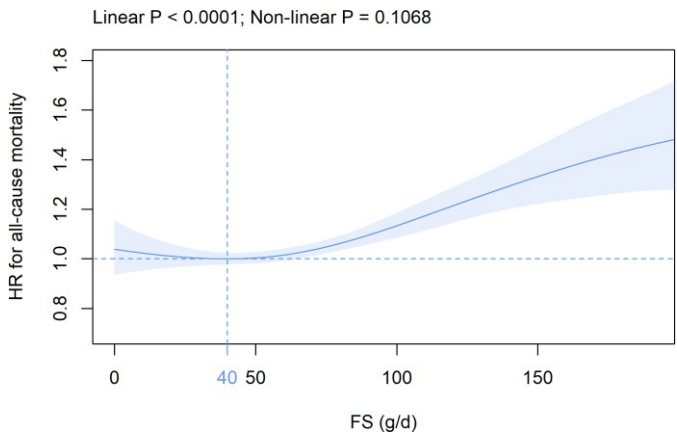


(d)

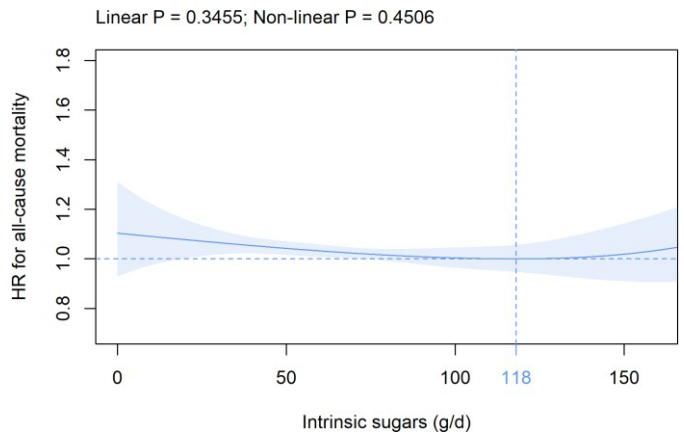




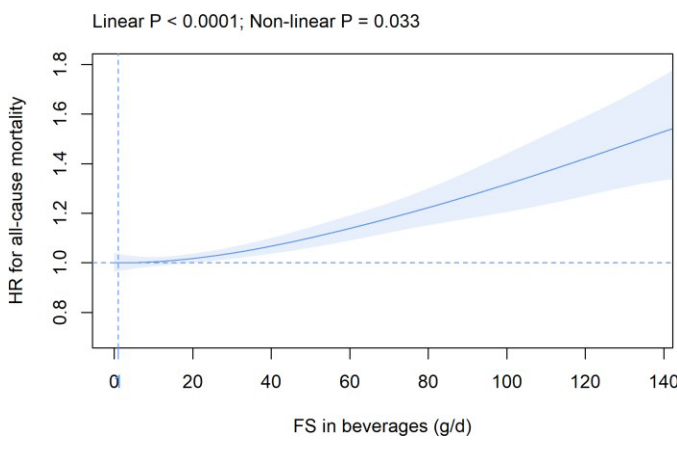
(a)



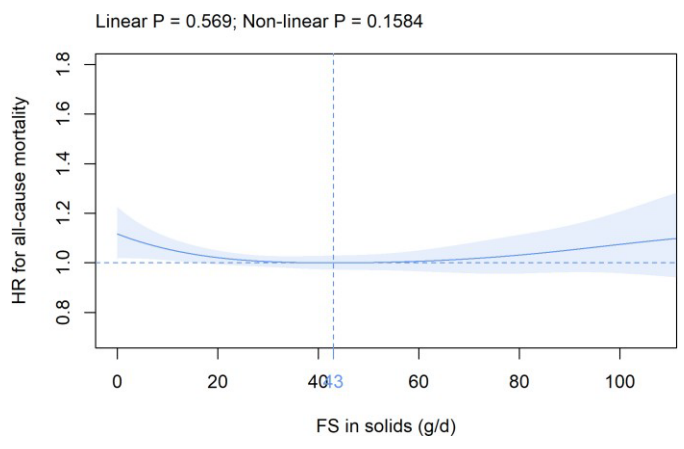
(b)

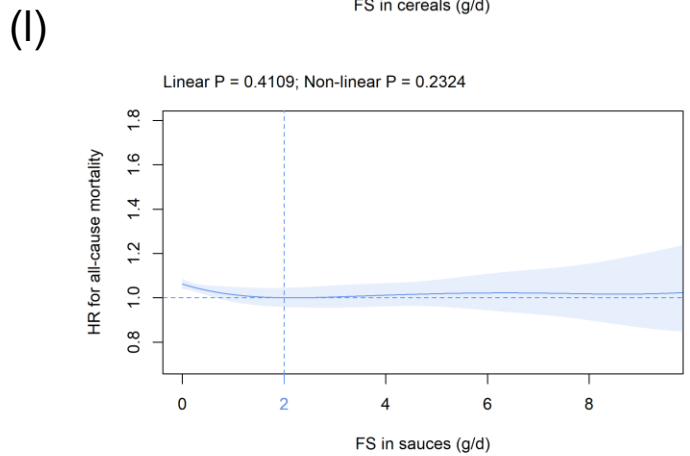
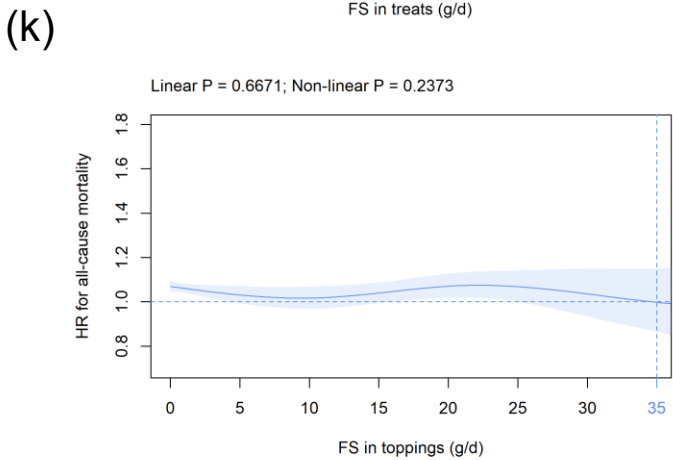
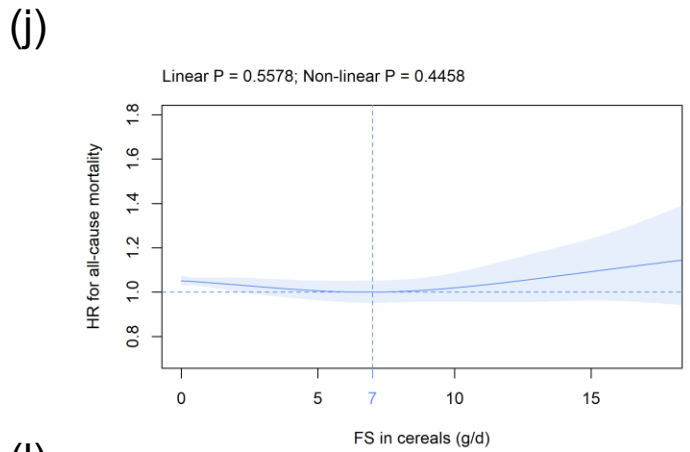
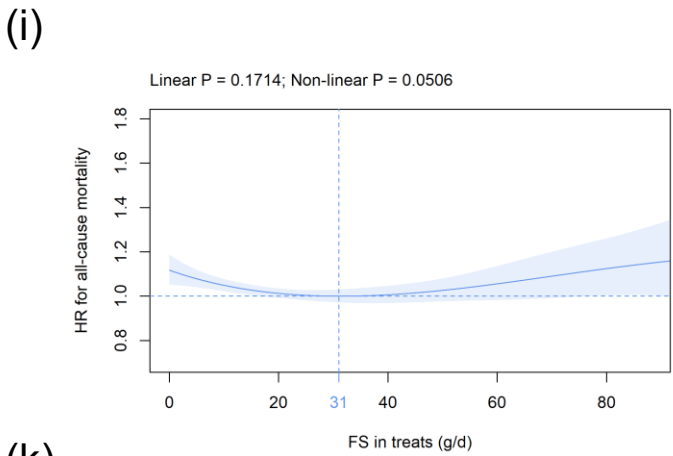
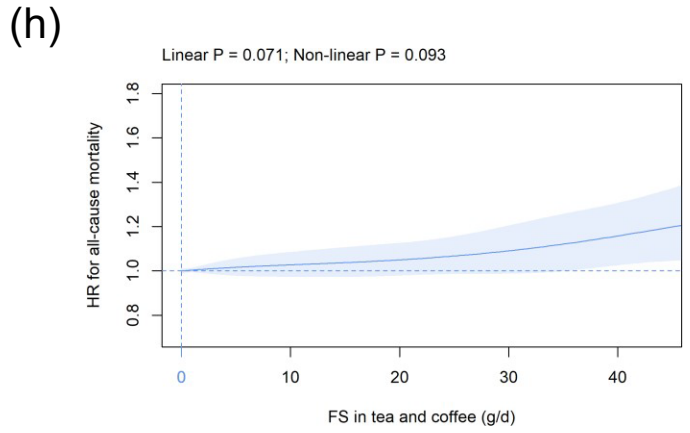
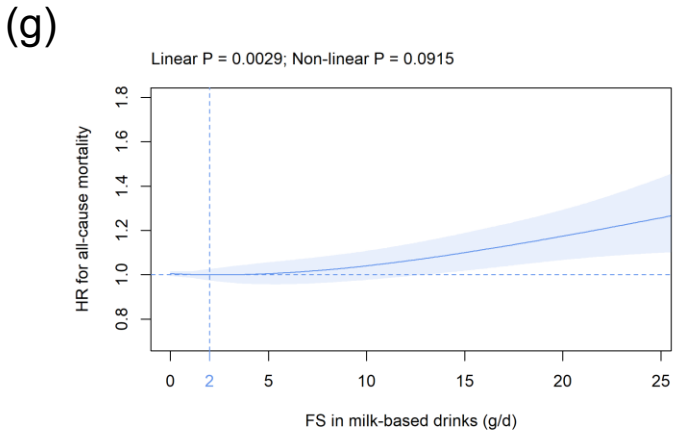
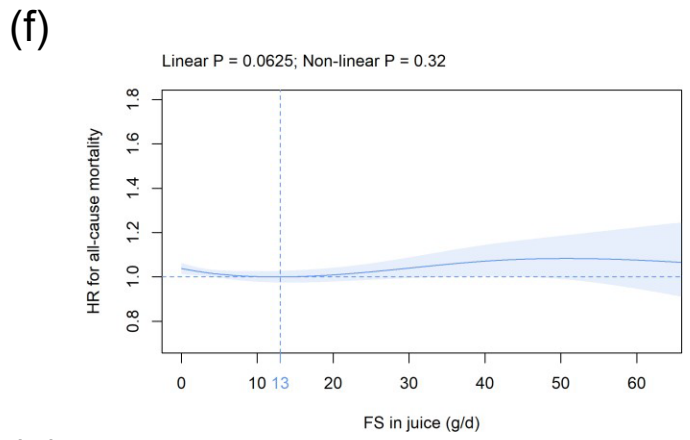
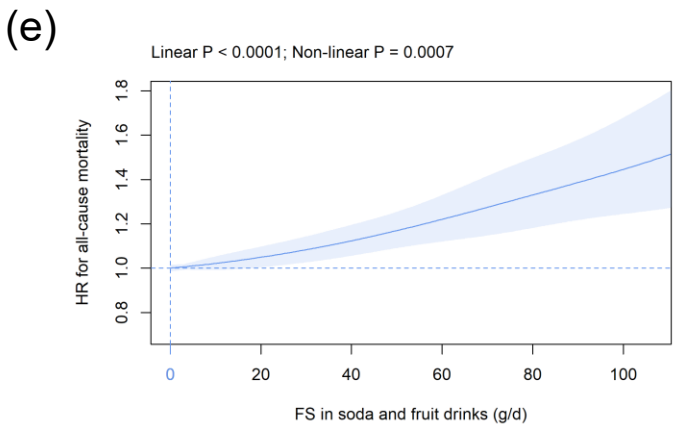


(c)

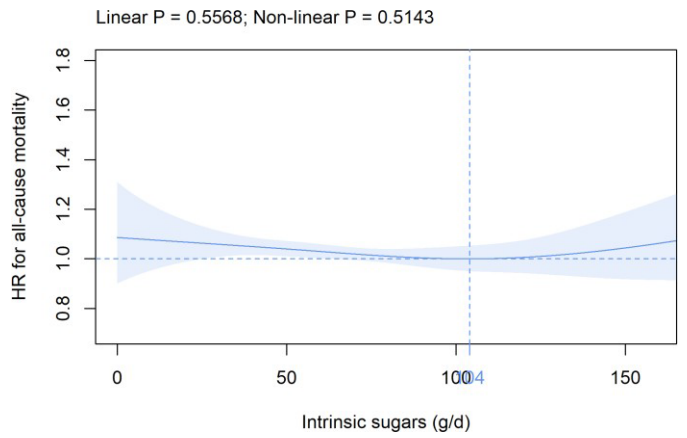
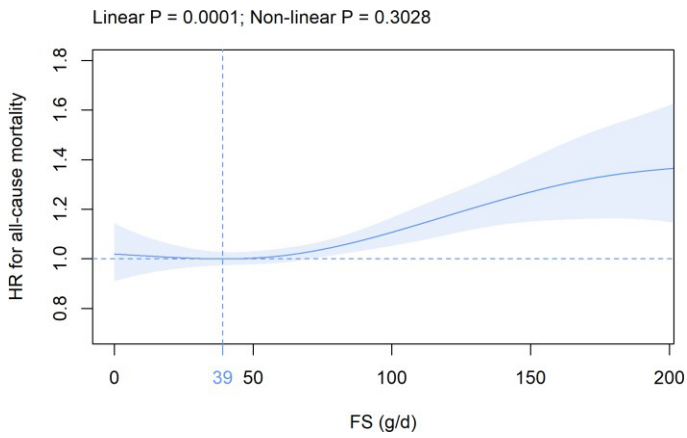


(d)

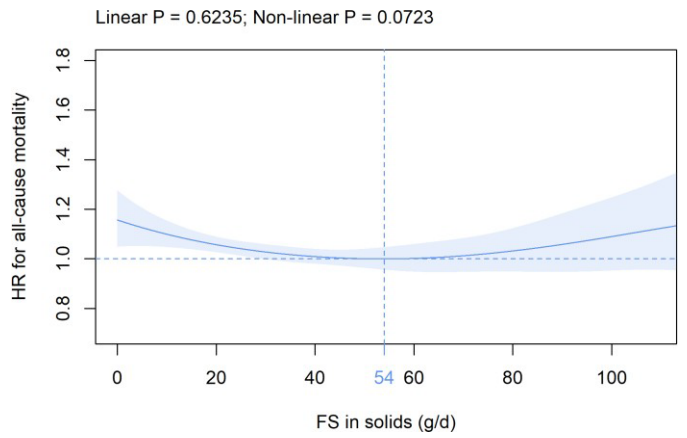
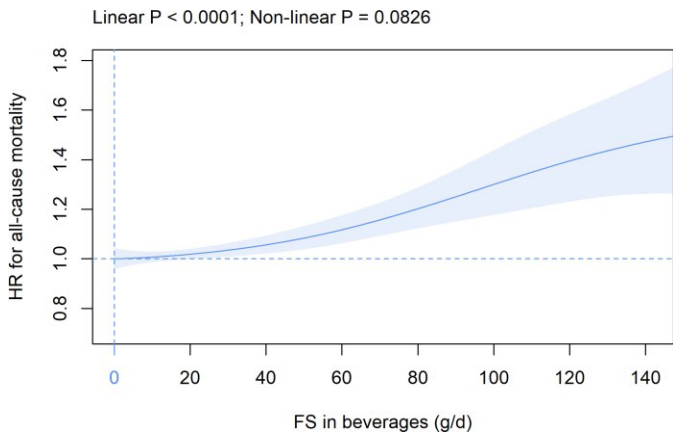


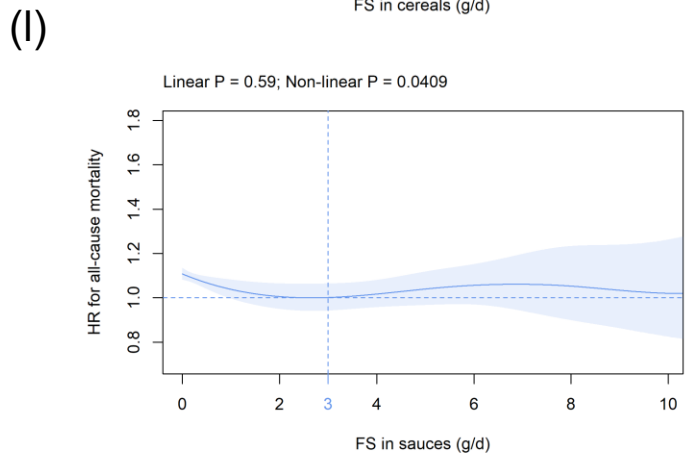
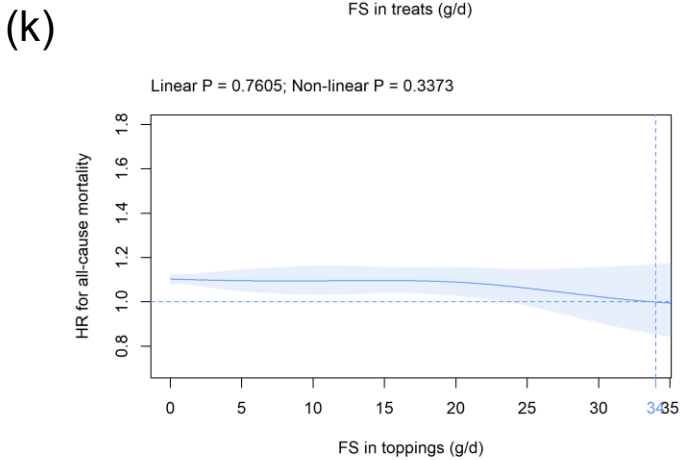
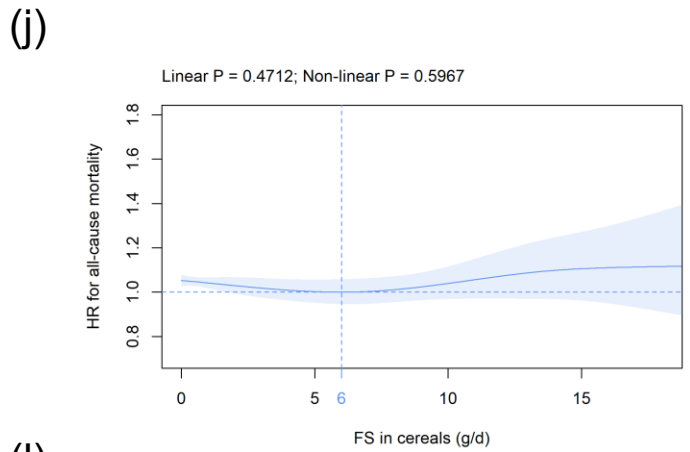
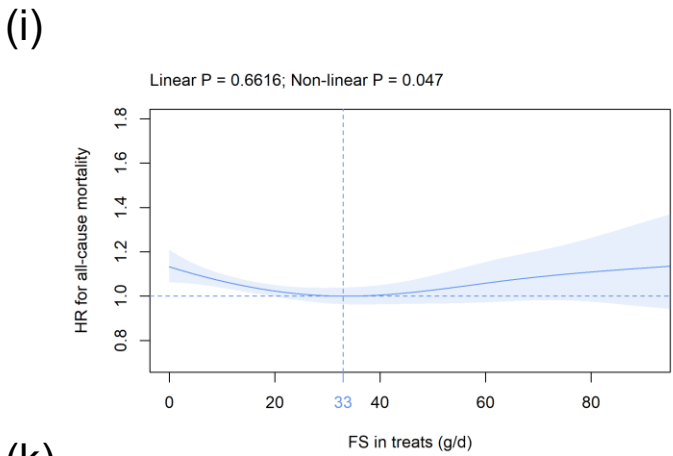
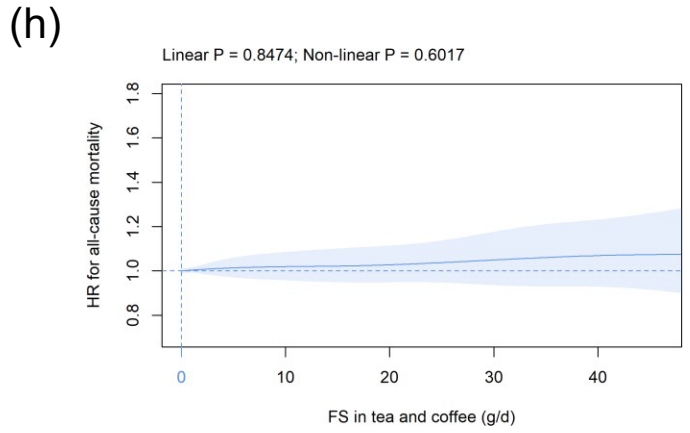
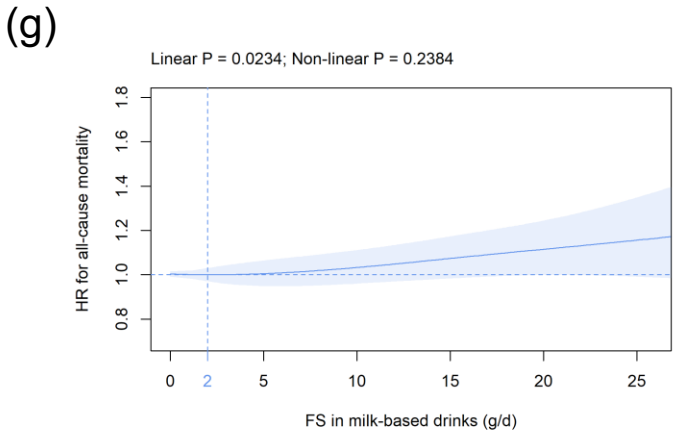
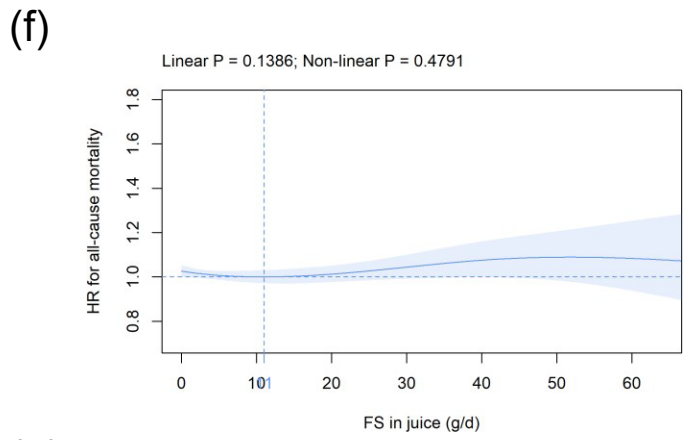
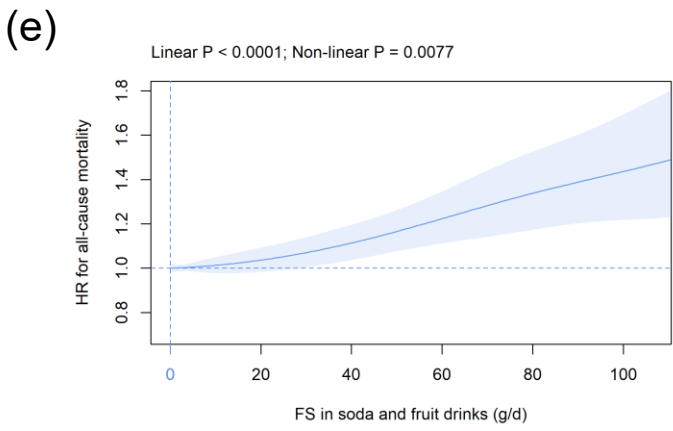


(a) (b)

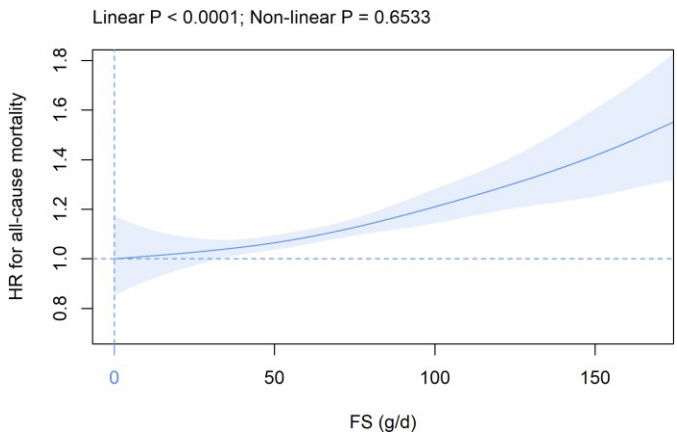


(c) (d)

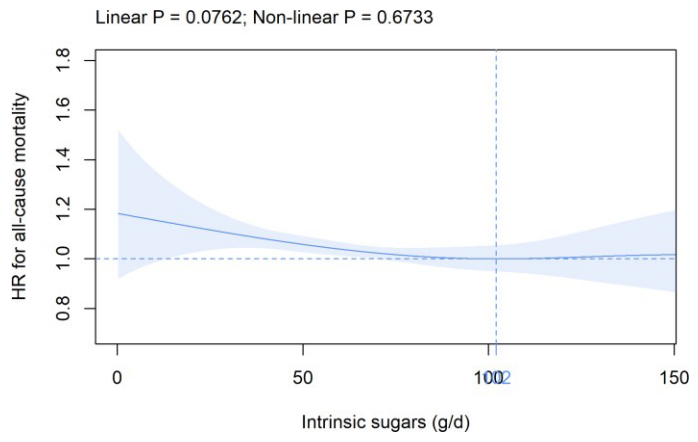




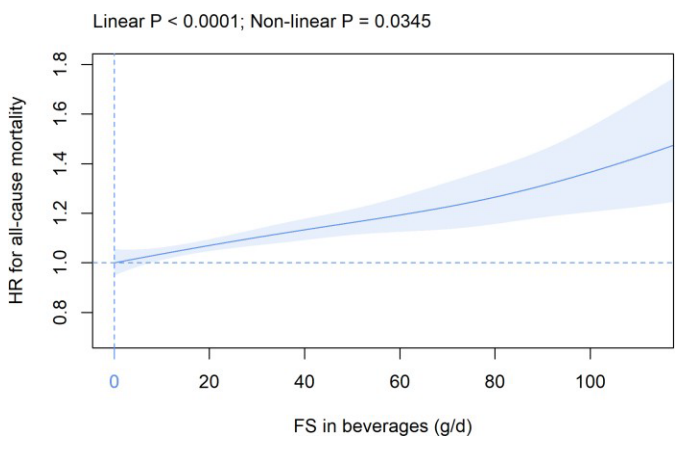
(a)



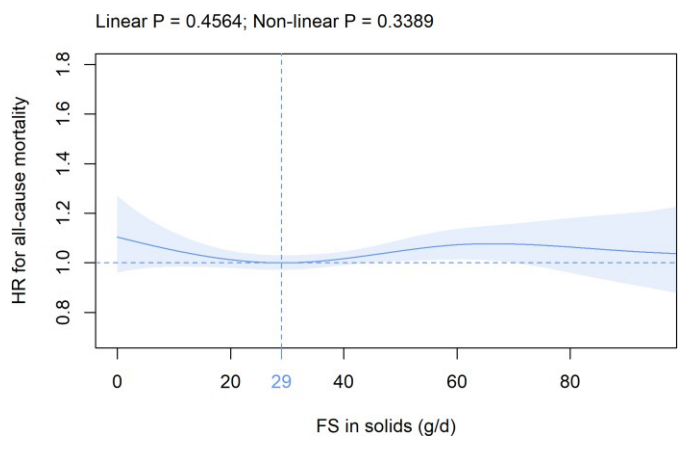
(b)

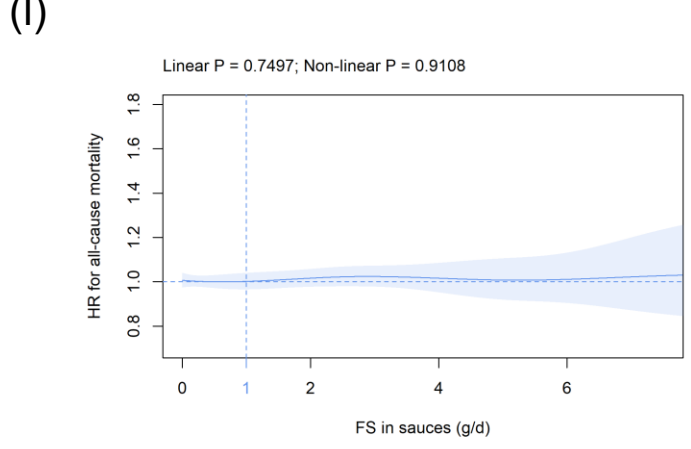
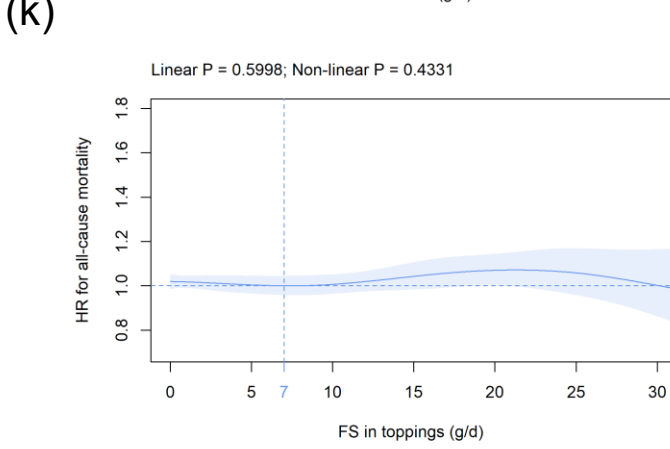
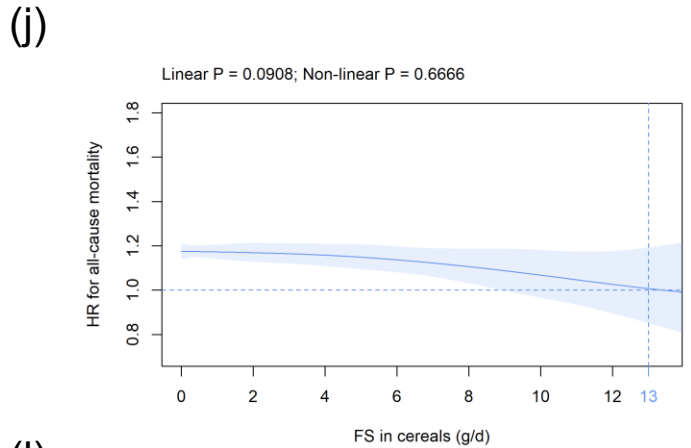
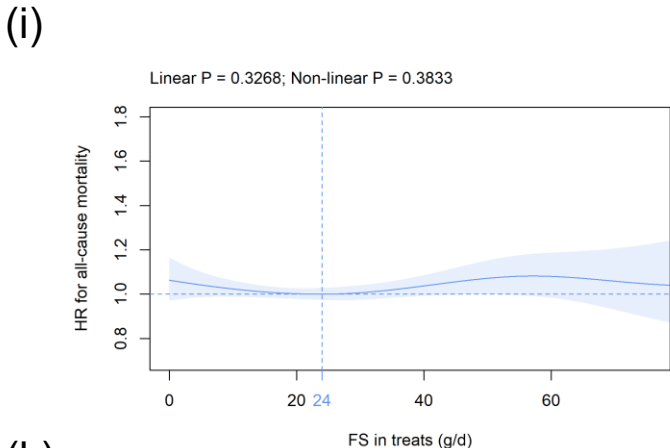
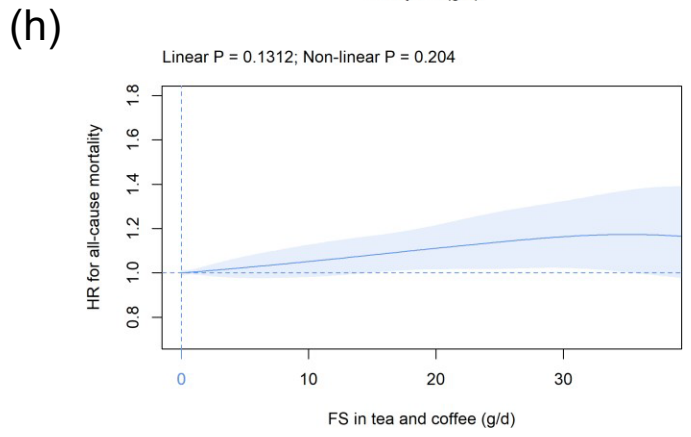
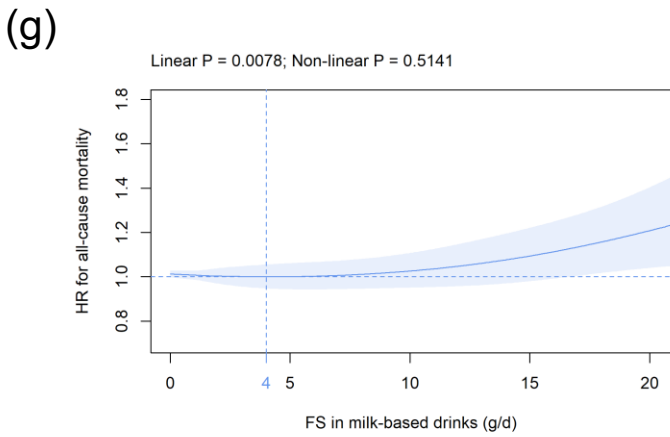
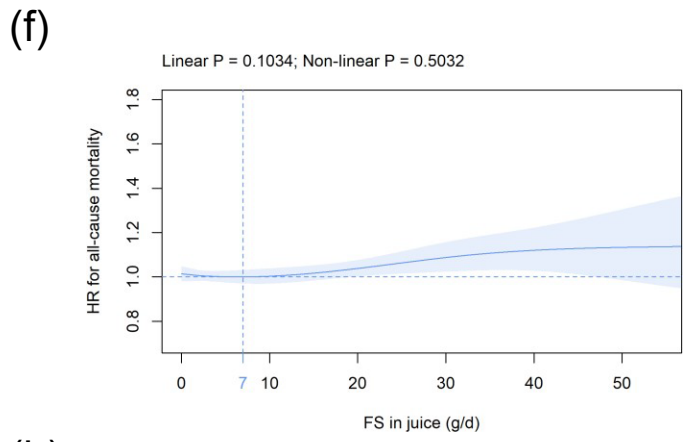
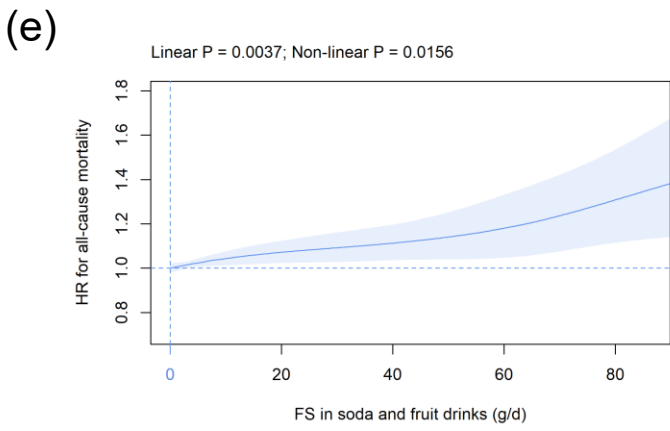


(c)

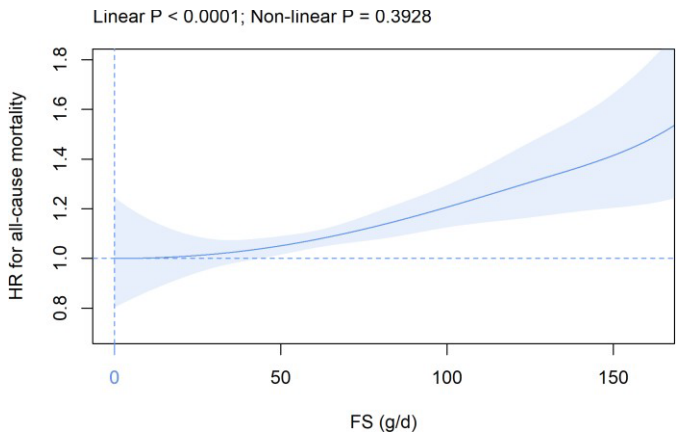


(d)

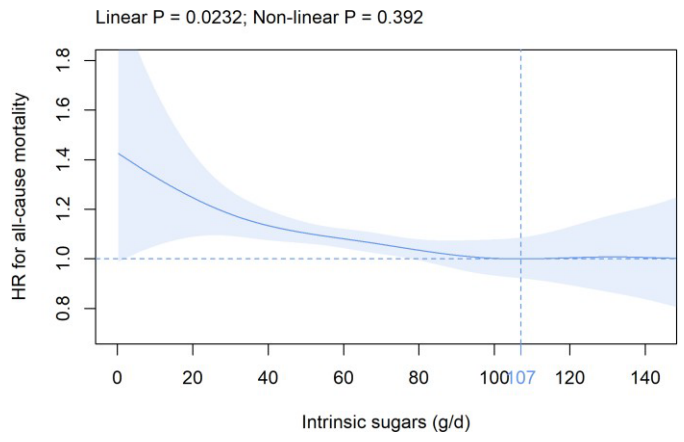




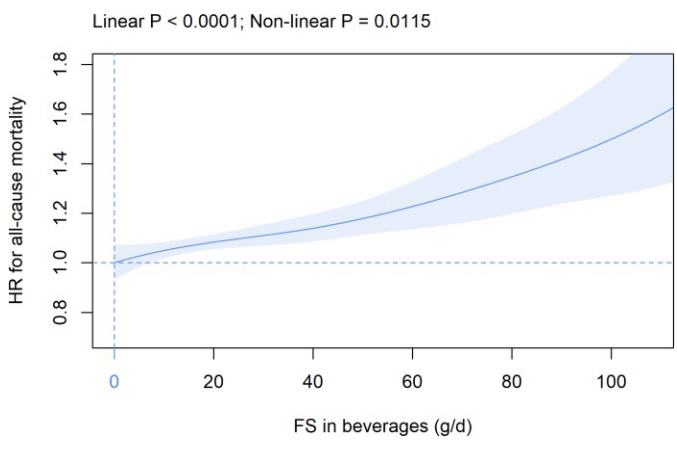
(a)



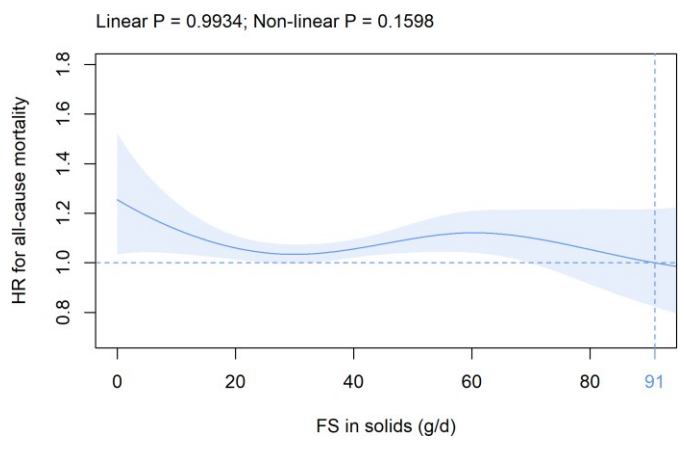
(b)

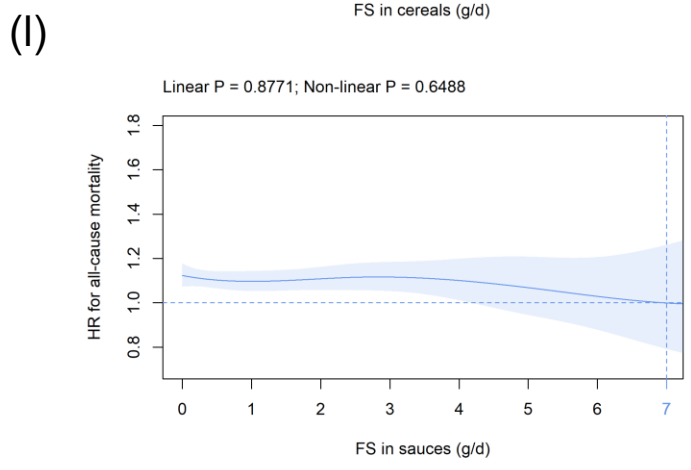
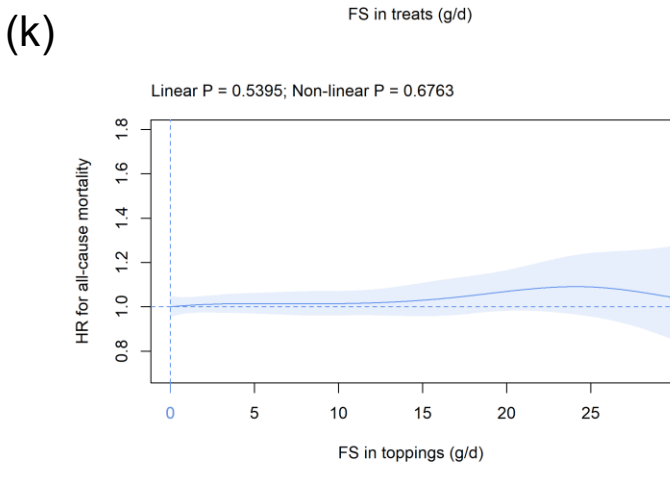
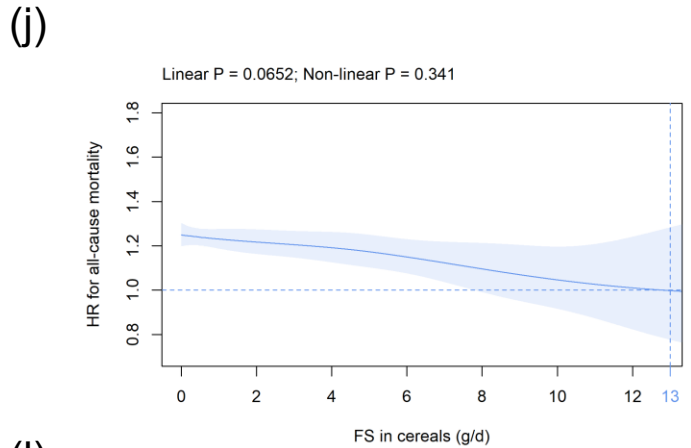
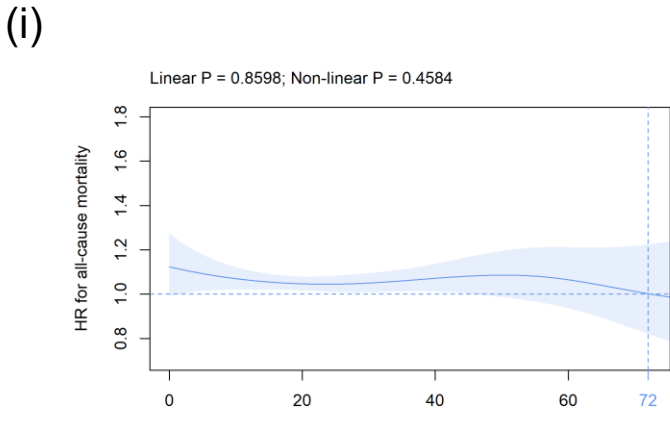
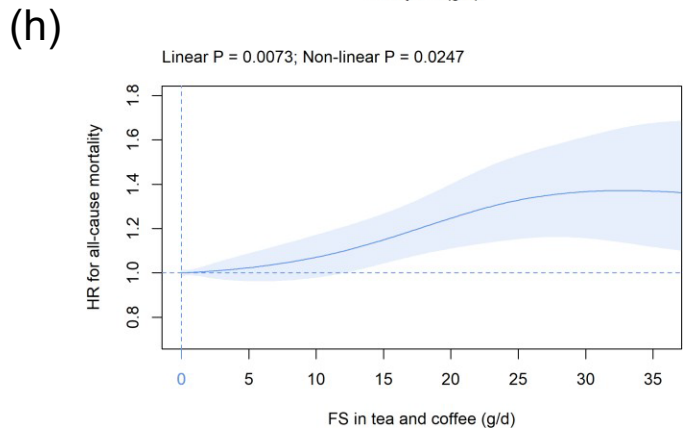
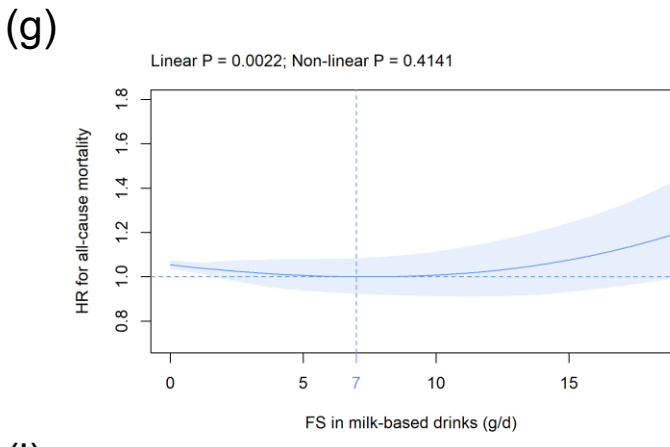
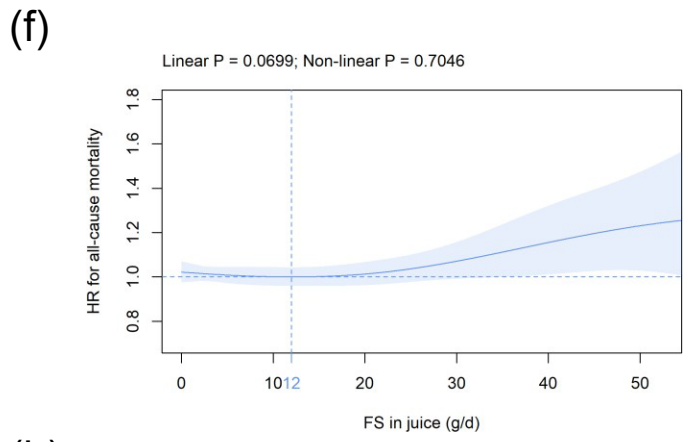
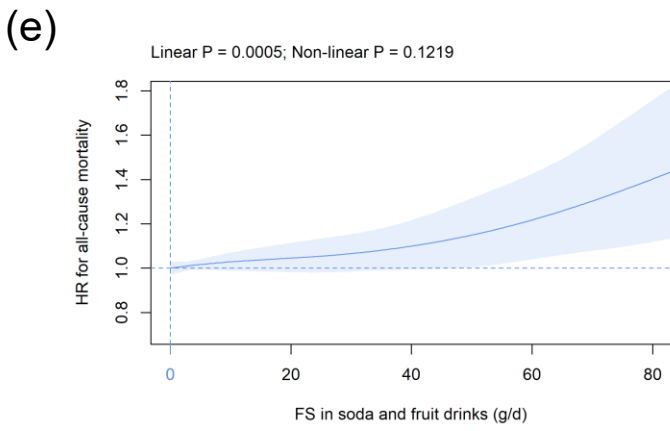


(c)

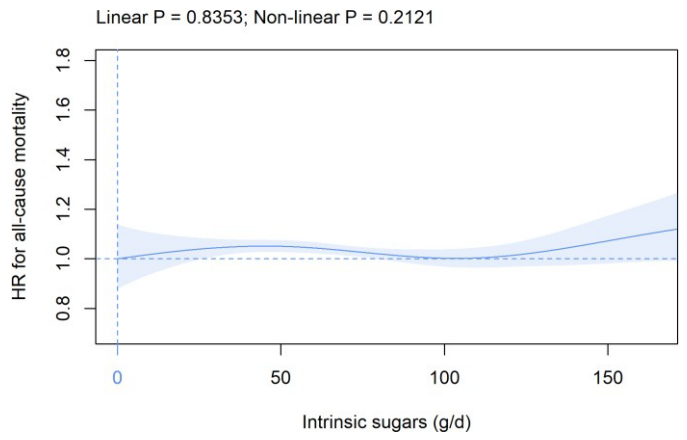
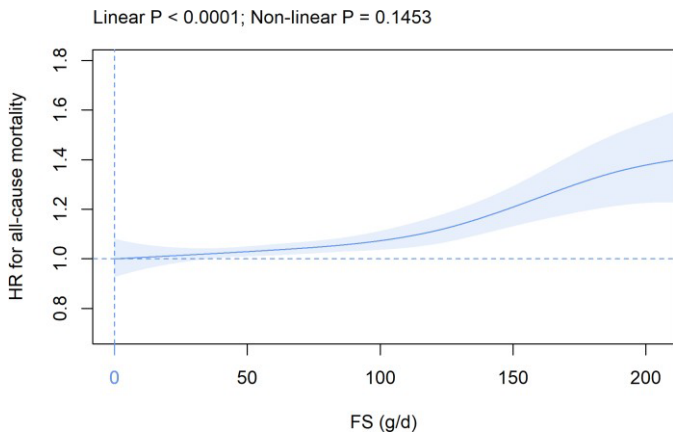


(d)

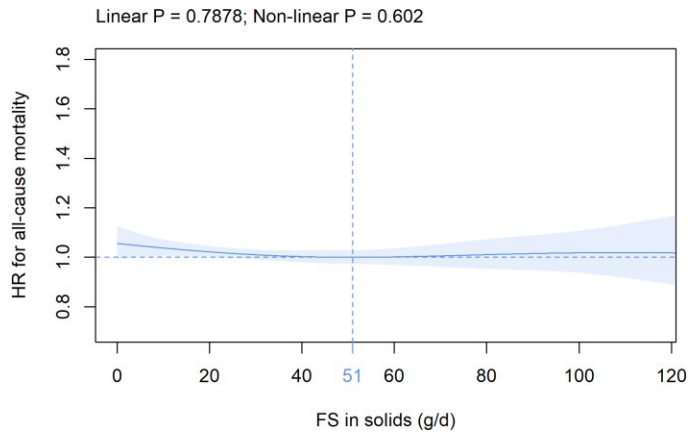
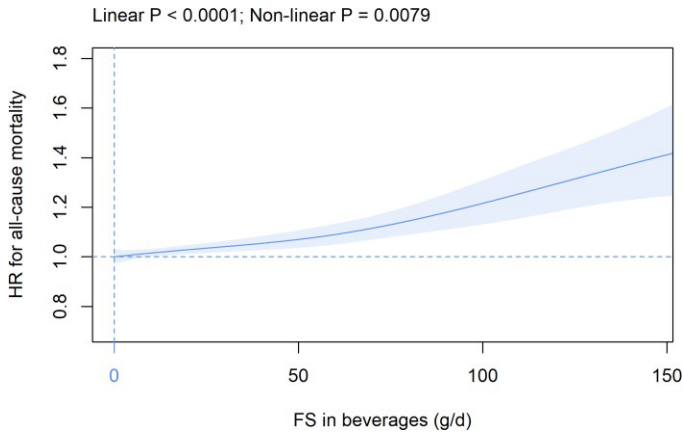


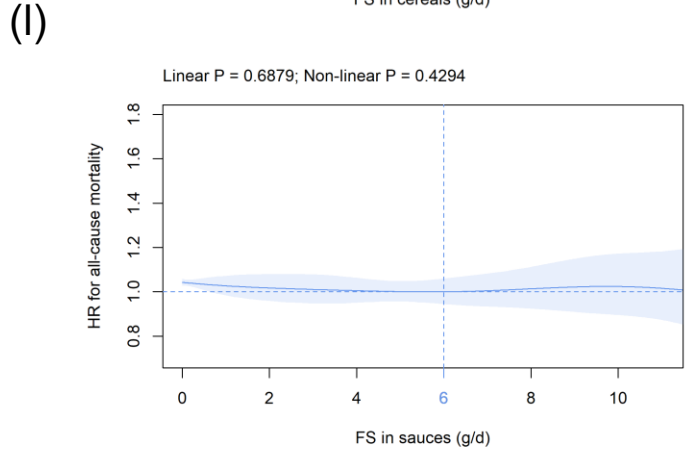
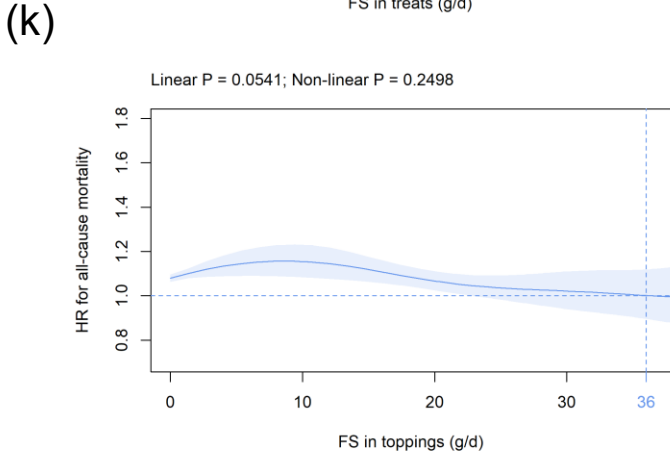
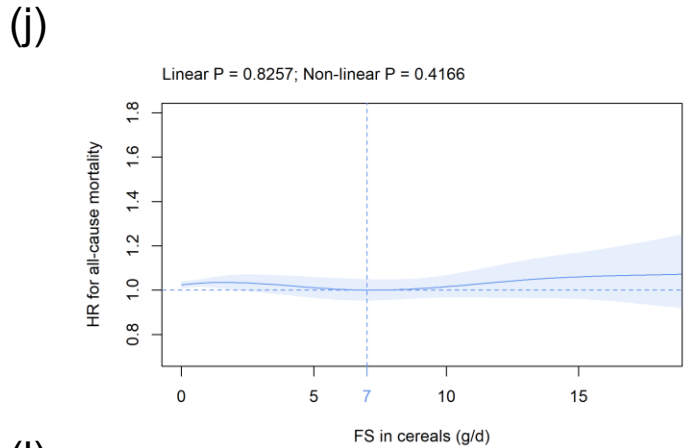
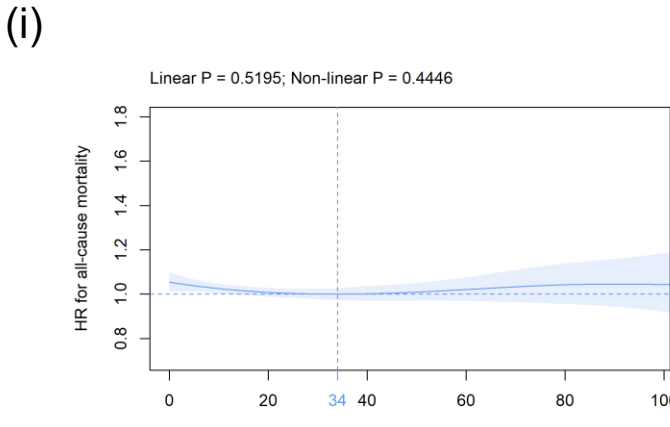
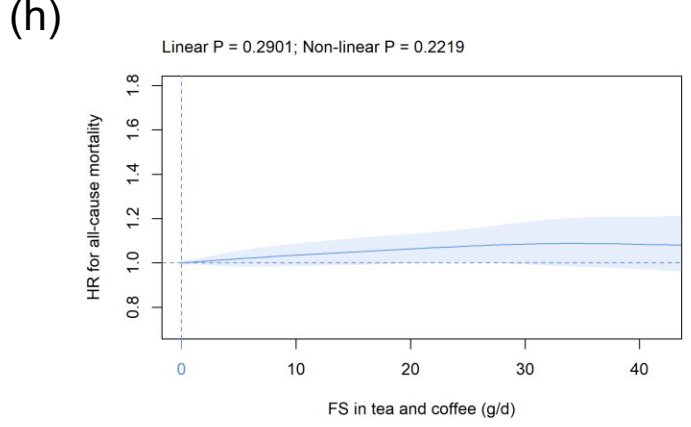
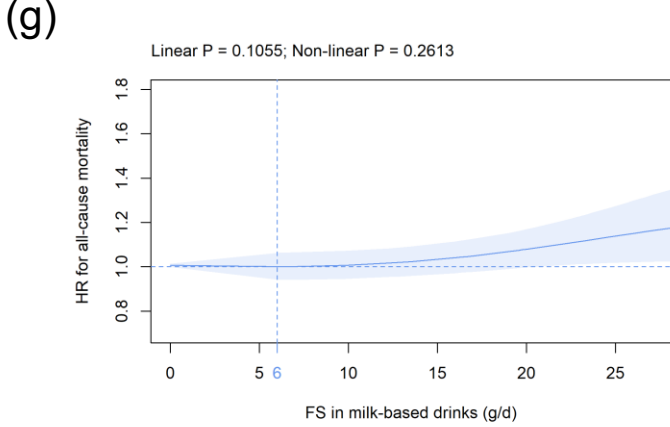
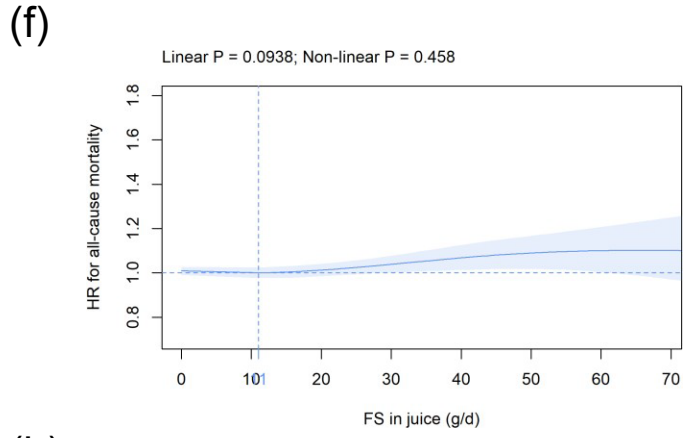
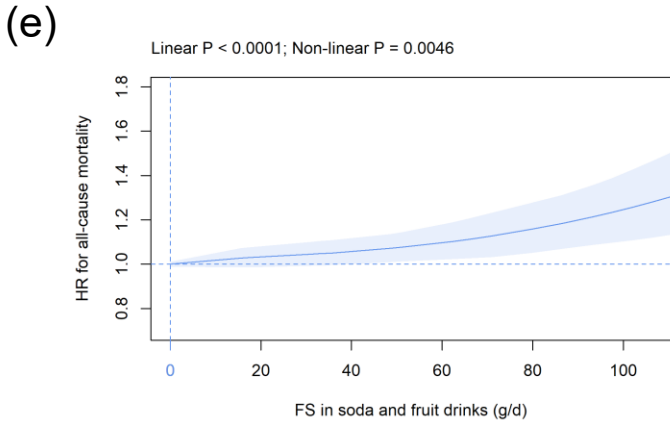


(a) (b)

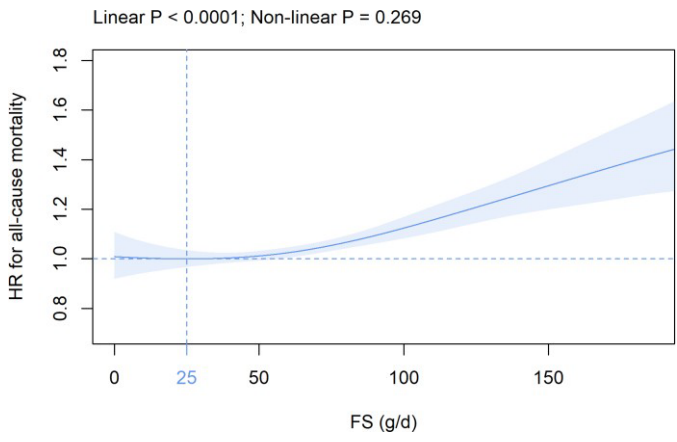


(c) (d)

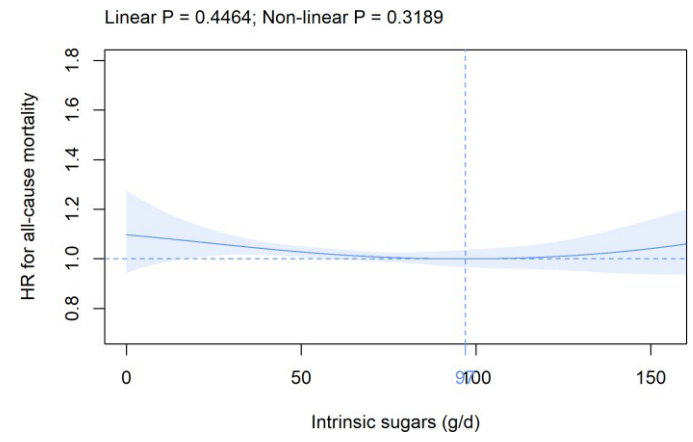




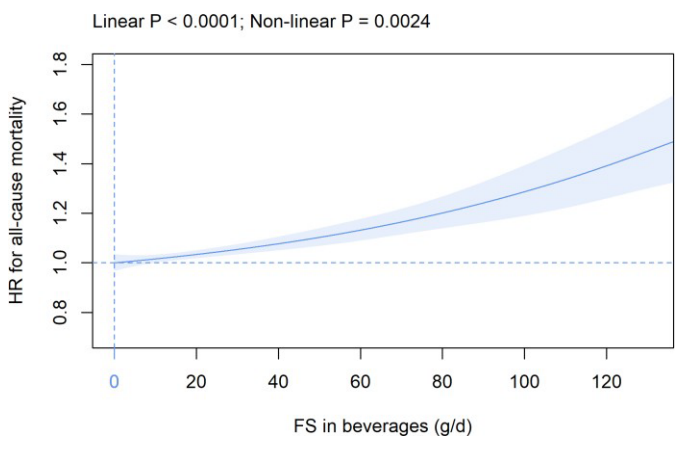
(a)



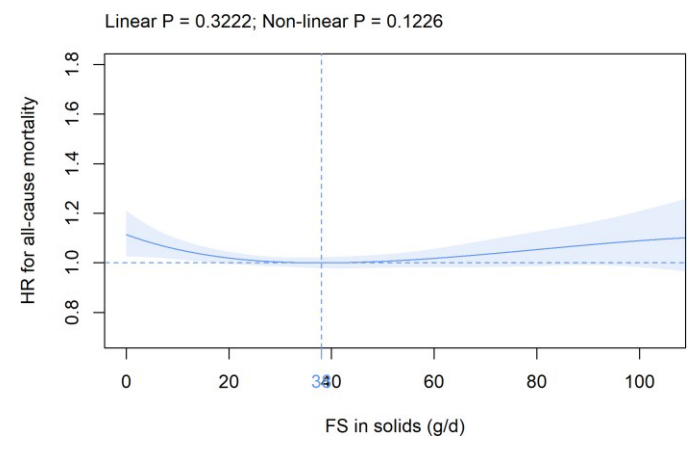
(b)

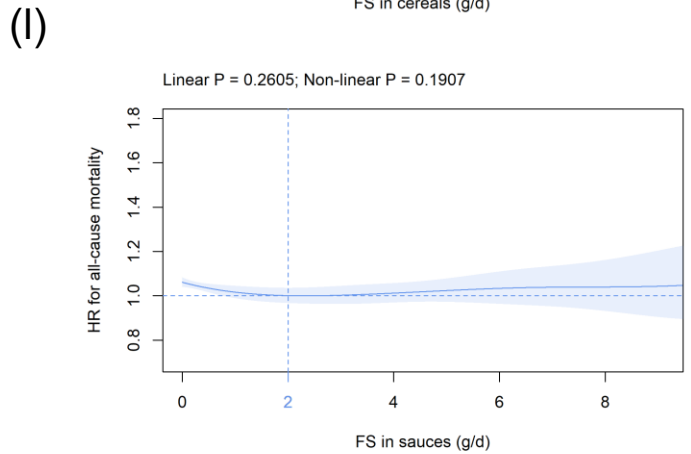
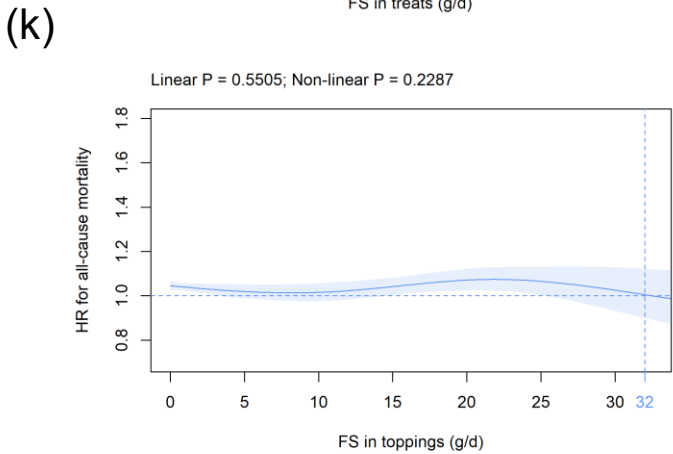
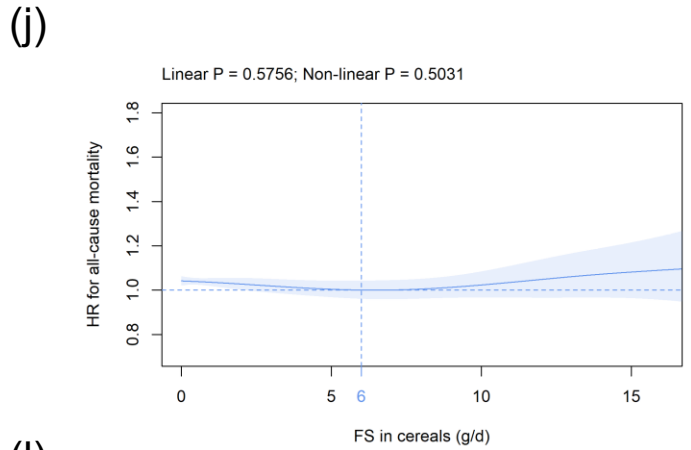
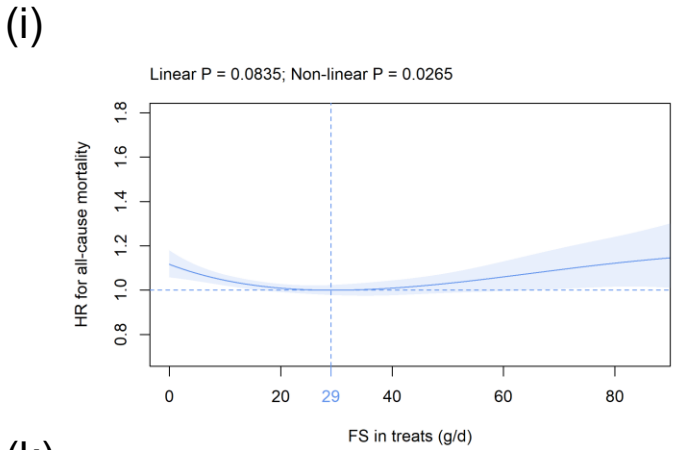
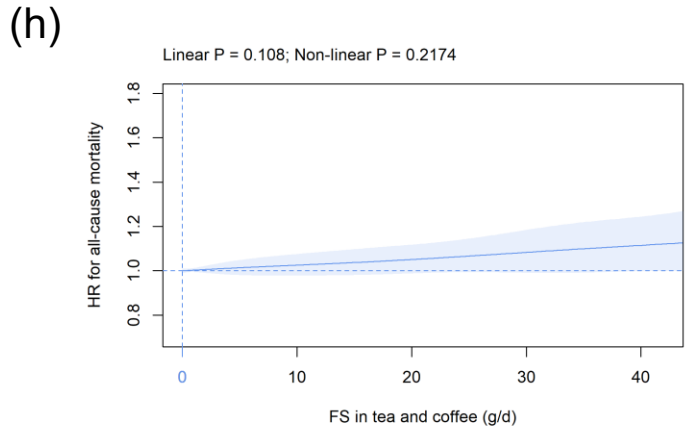
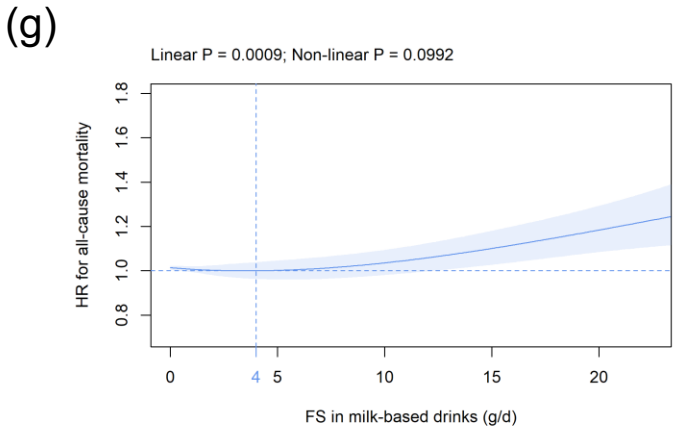
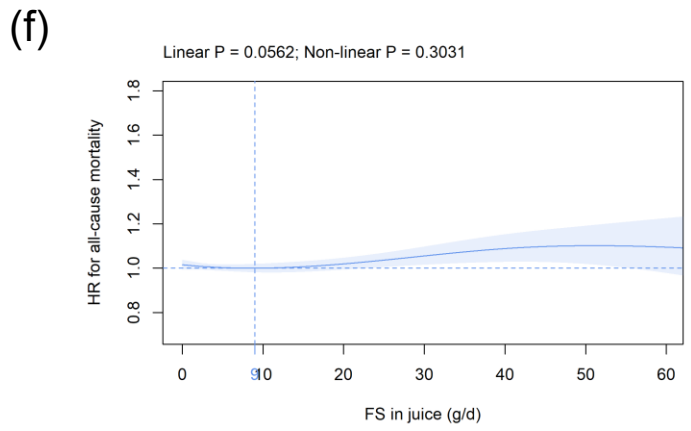
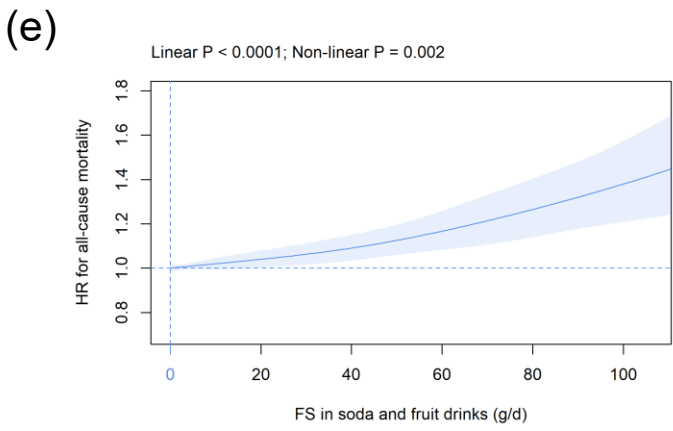


(c)

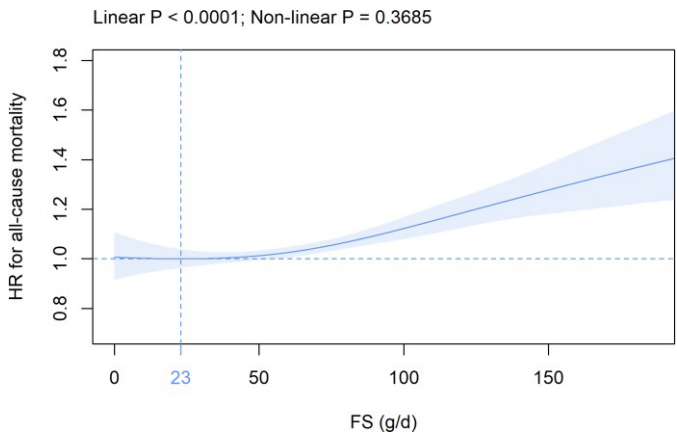


(d)

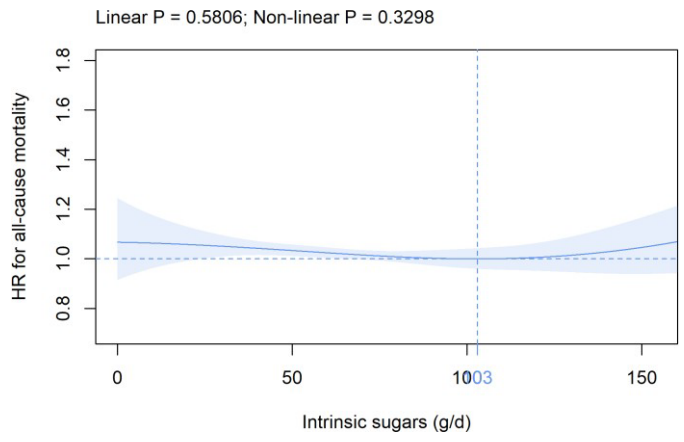




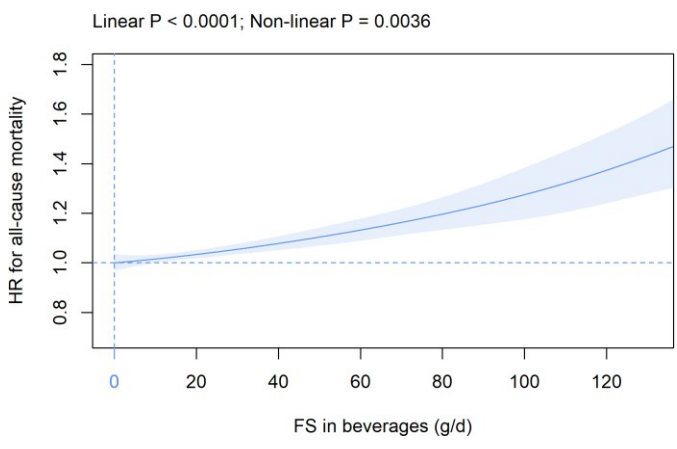
(a)



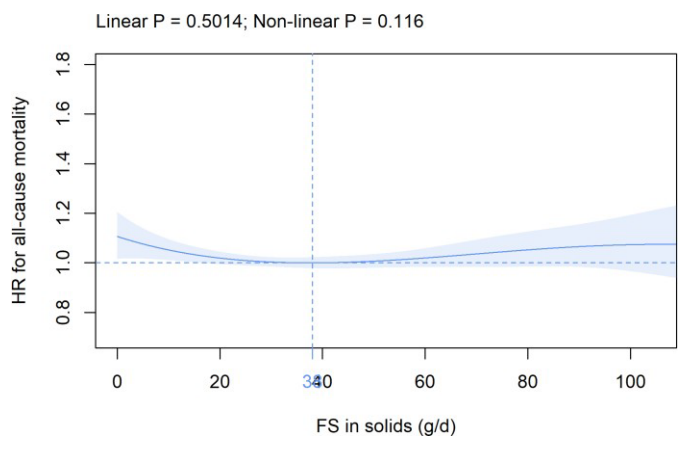
(b)

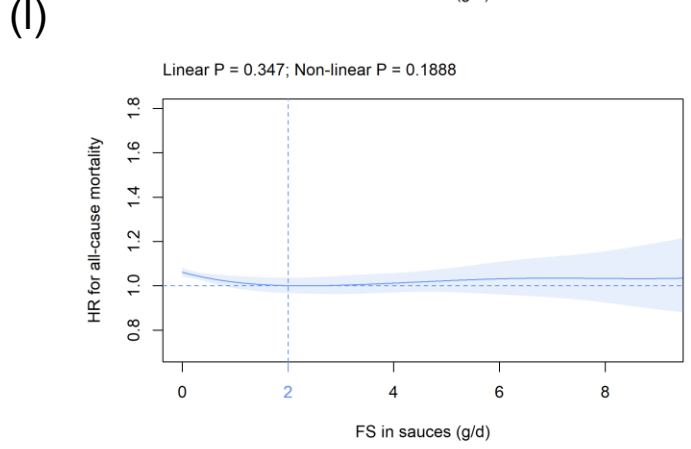
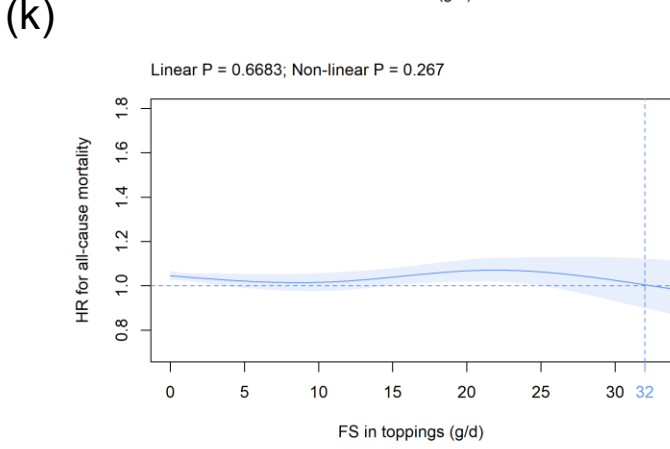
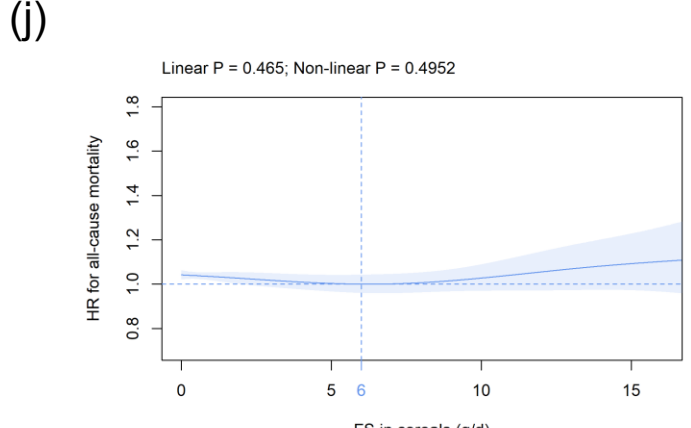
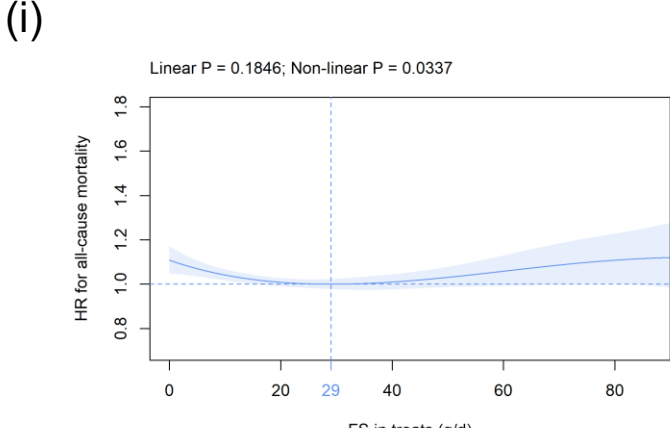
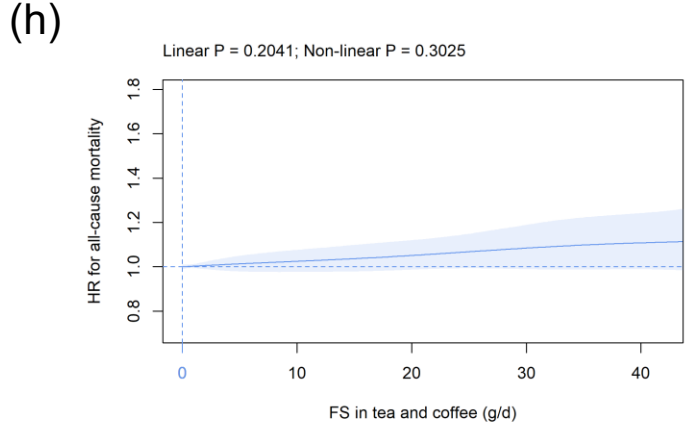
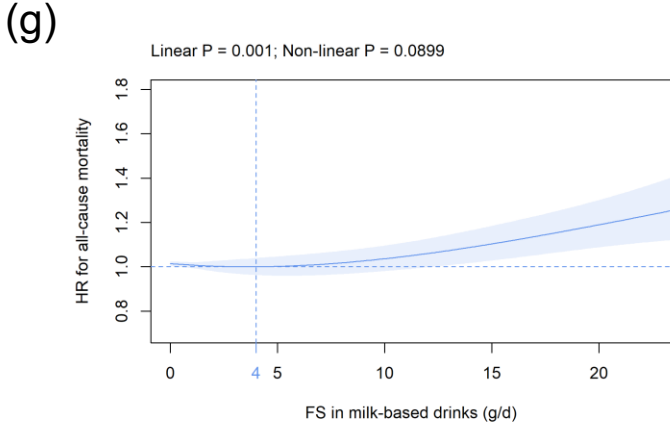
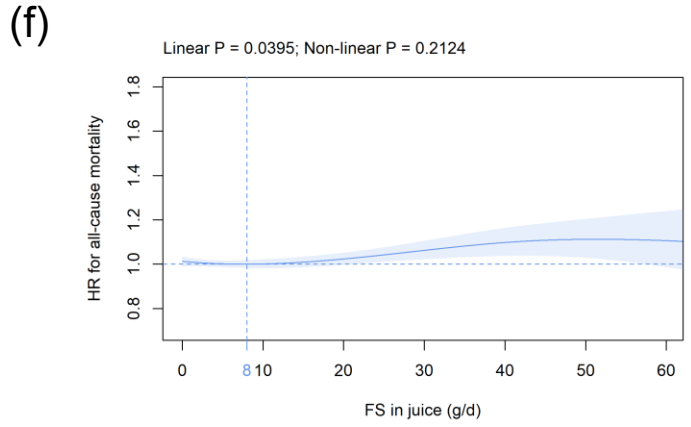
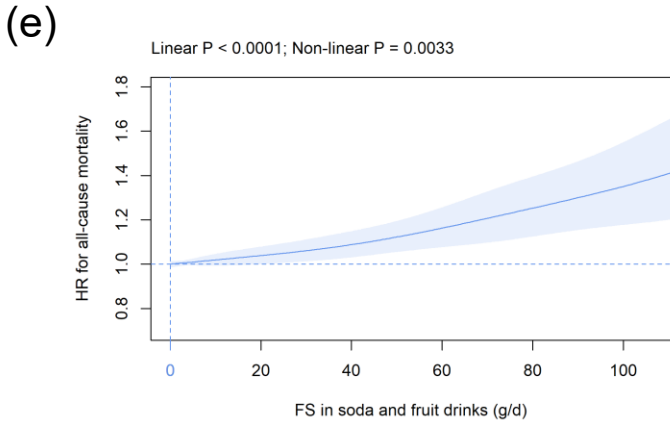


(c)

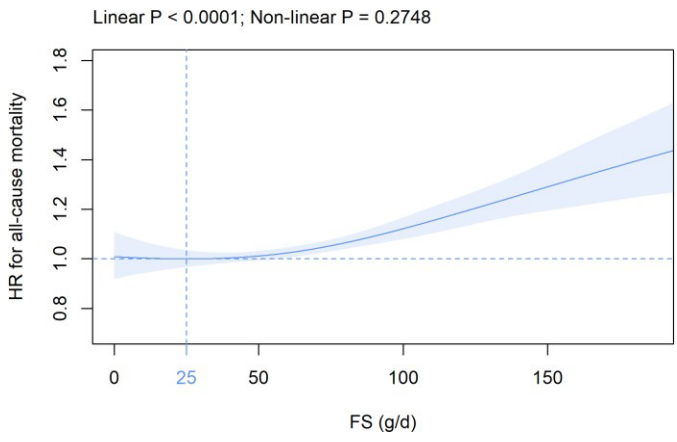


(d)

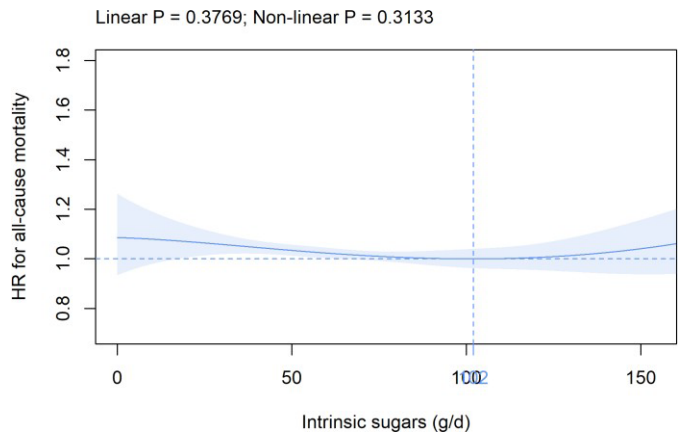




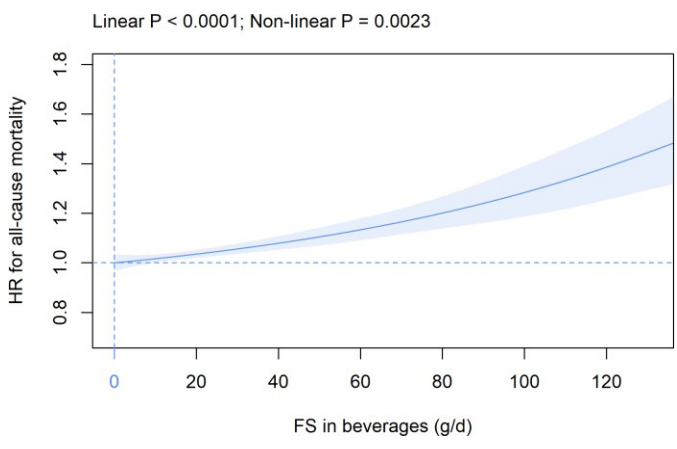
(a)



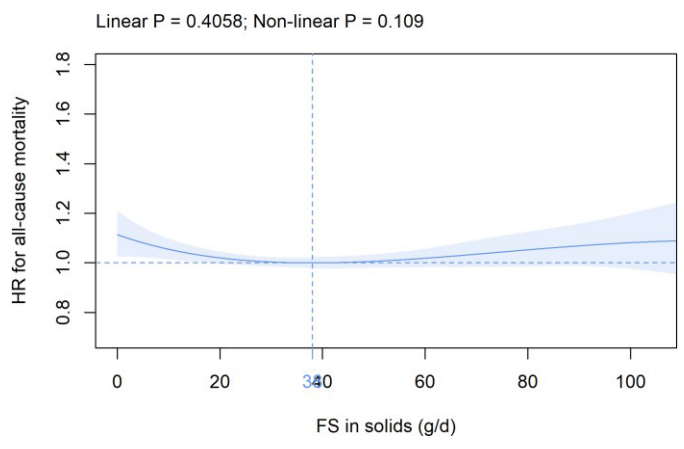
(b)

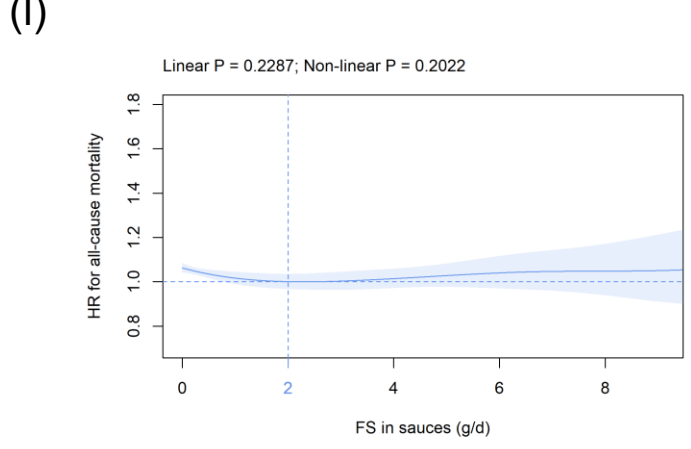
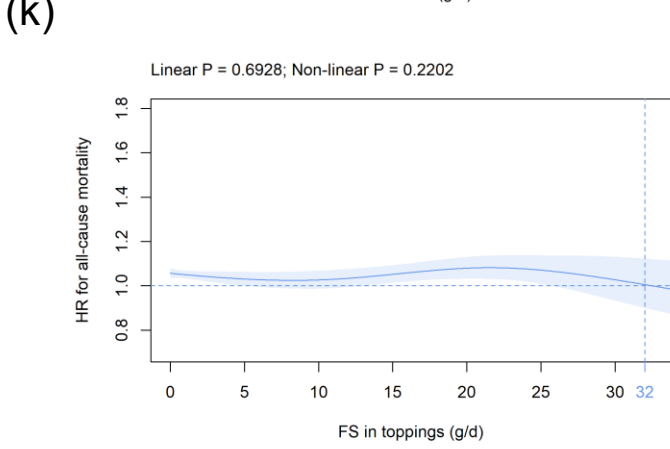
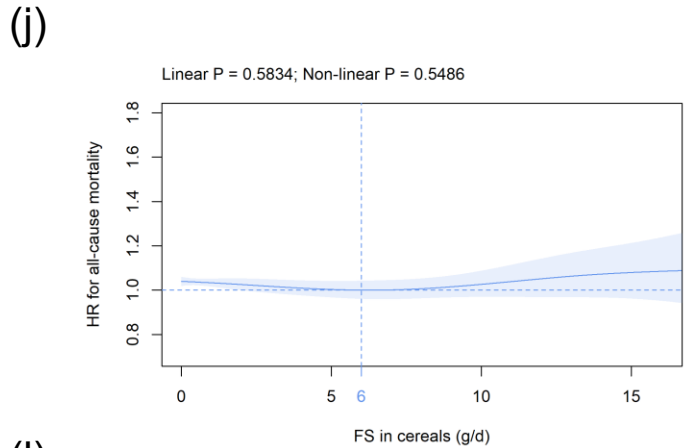
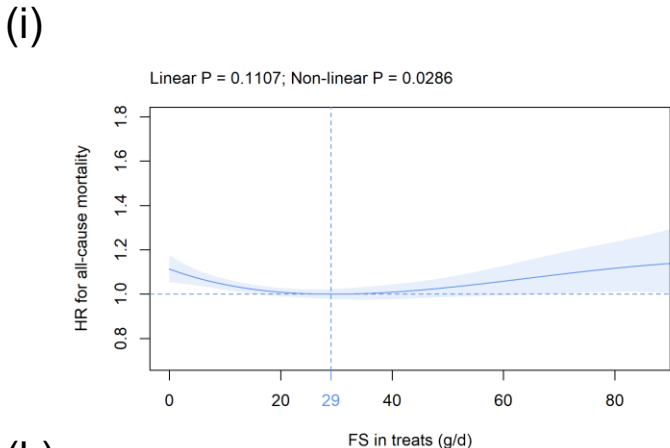
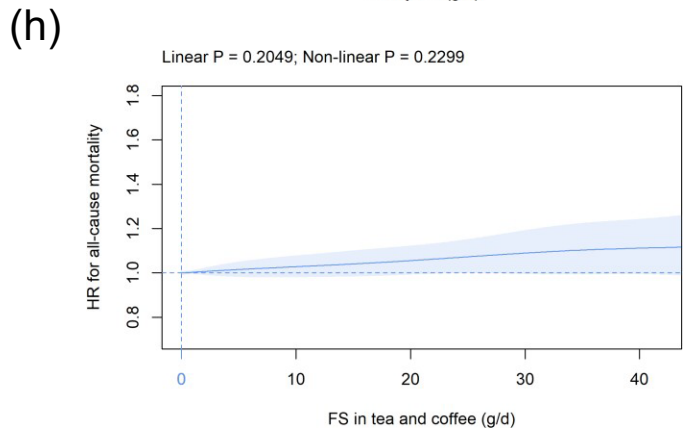
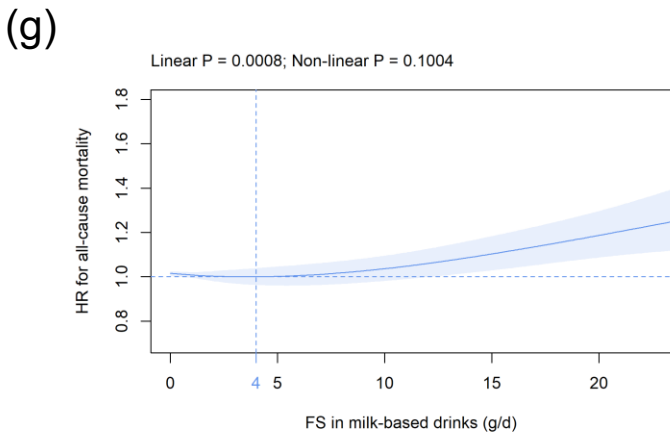
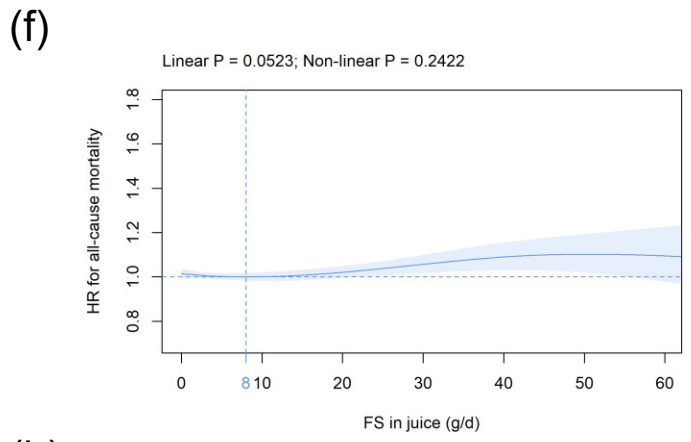
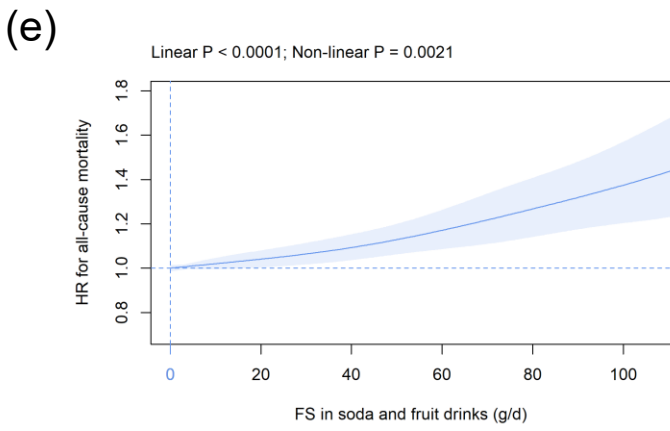


(c)



(d)





Anhang B

Supplementary Material

Kaiser, Anna; Schaefer, Sylva Mareike; Behrendt, Inken; Eichner, Gerrit; Fasshauer, Mathias (2023) Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants. *European Journal of Nutrition* 62(2):727–738. DOI: 10.1007/s00394-022-03022-7

Supplementary Material

European Journal of Nutrition

Association of sugar intake from different sources with incident depression in the prospective cohort of UK Biobank participants

Anna Kaiser^{1#}; Sylva M Schaefer^{1#}; Inken Behrendt¹; Gerrit Eichner^{2§}; Mathias Fasshauer^{1,3§}

1. Institute of Nutritional Science, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany.
2. Mathematical Institute, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany.
3. Department of Internal Medicine (Endocrinology, Nephrology, and Rheumatology), University of Leipzig, Leipzig, Germany.

#AK and SMS contributed equally to this work and are joint first authors.

§GE and MF contributed equally to this work and are joint senior authors.

*Corresponding author. Mailing address: Goethestr. 55, 35390 Giessen, Germany. Phone: +49 641 9939067. E-mail: anna.kaiser@ernaehrung.uni-giessen.de

Index

Online Resource 1

Sugar sources relevant to the present study

Online Resource 2

Flowchart of participant selection

Online Resource 3

Venn diagram depicting number of participants excluded by six exclusion criteria: 1) diagnosis of depression before completion of last Oxford WebQ, 2) missing socioeconomic factors (Townsend deprivation index, total household income, ethnic background, highest qualification, or overall health rating), 3) missing data of the physical exam (BMI or SBP), 4) being in the upper 0.1 % of total energy and/or carbohydrate intake or total energy intake of 0 kJ/d, 5) malabsorption, and 6) missing lifestyle risk factors (physical activity or smoking status) resulting in a study population of 188,426 participants.

Online Resource 4

Six-step procedure to estimate FS content

Online Resource 5

Landmark analysis

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk (landmark analysis; n=187,943; number of cases=5,215). Models are adjusted for energy intake, age, alcohol intake, BMI, ethnic background, general health status, history of mental illnesses, physical activity, SBP, sex, smoking status, total household income, and Townsend deprivation index as summarized in the Methods section. Covariates not fulfilling the proportional hazard assumption are stratified. The nadir is indicated in green. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 6

Unintentional weight loss removed

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk (unintentional weight loss removed; n=157,633; number of cases=4,274). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 7

Implausible energy intake removed

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk (implausible energy intake removed; n=179,122; number of cases=5,022). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 8

Non-typical diet removed

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk (non-typical diet removed; n=127,894; number of cases=3,763). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 9

“Varied” sugar added to tea/coffee removed

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk (“Varied” sugar added to tea/coffee removed; n=187,422; number of cases=5,376). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 10

First Oxford WebQ only

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk. Only the first Oxford WebQ was used for intake estimation (n=188,426; number of cases=5,410). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 11

Adjustment for WHR and height instead of BMI

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk. Models were adjusted for WHR and height instead of BMI (n=188,382; number of cases=5,407). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 12

Adjustment for diet quality score

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk. Models were further adjusted for diet quality score (n=185,851; number of cases=5,280). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 13

Minimum intake values

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk in female participants only (n=188,426; number of cases=5,410). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 14

Maximum intake values

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk in male participants only (n= 188,426; number of cases= 5,410). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

Online Resource 15

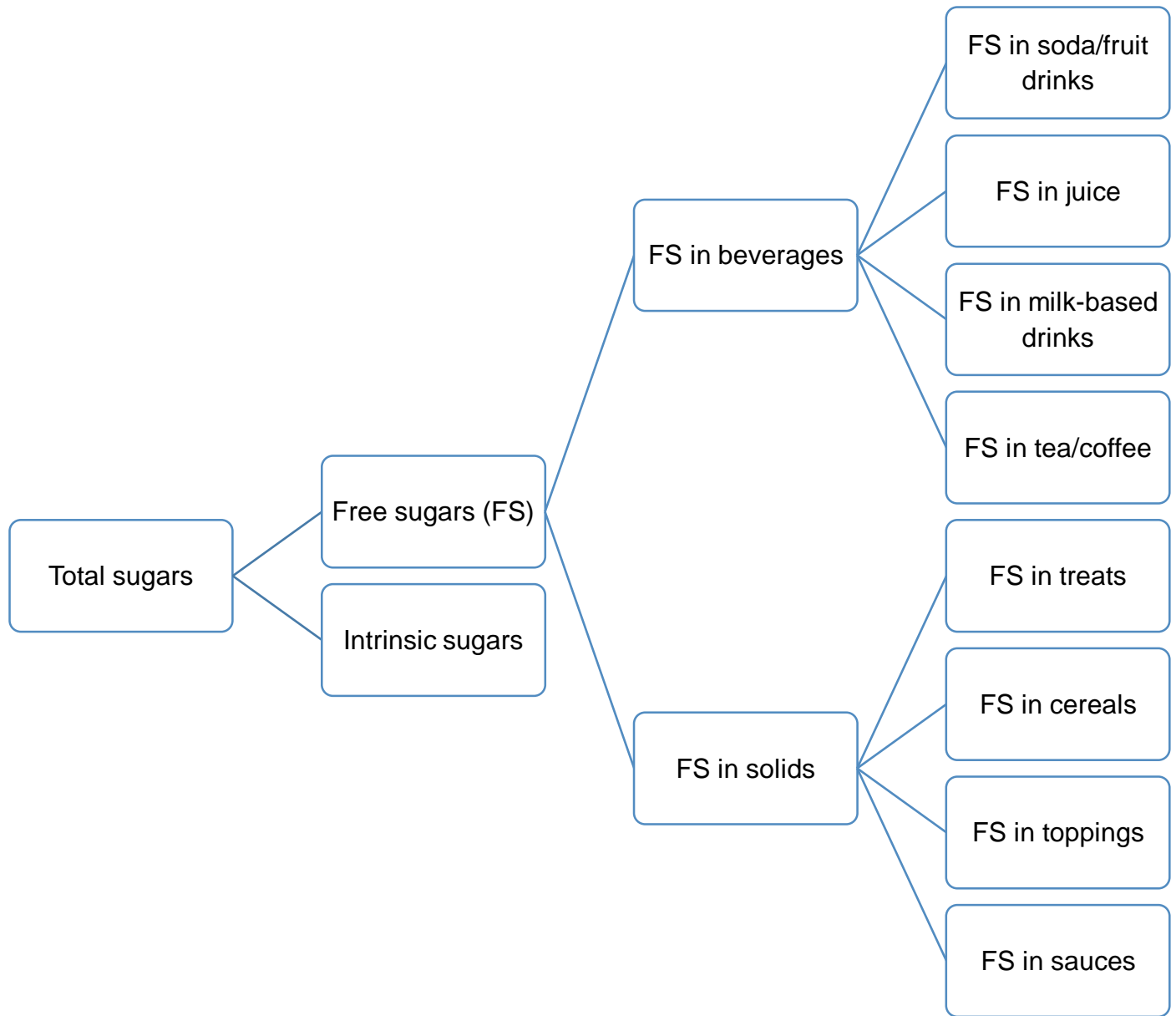
Female participants only

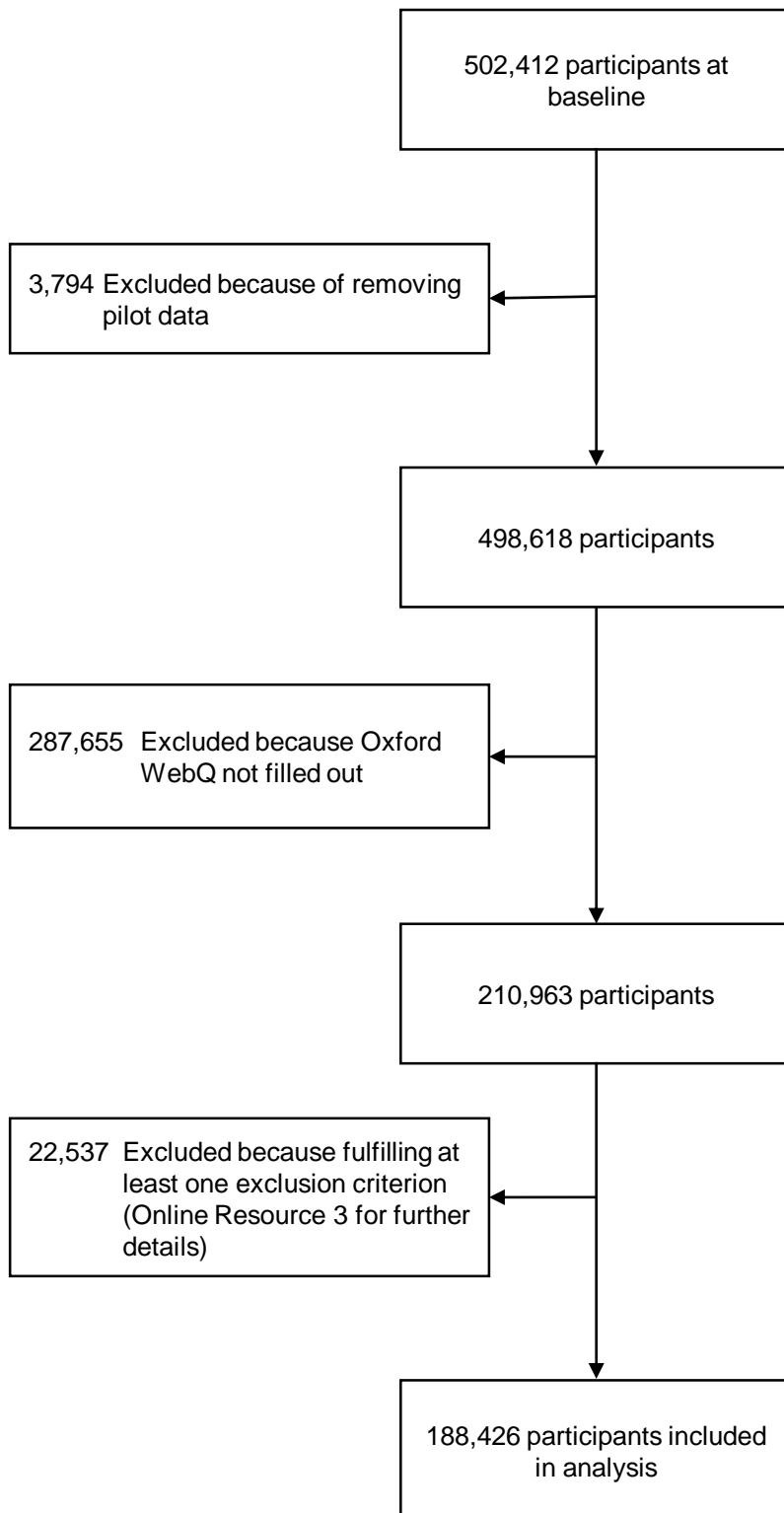
Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk in female participants only (n= 102,575; number of cases= 3,447). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5 except for sex. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio

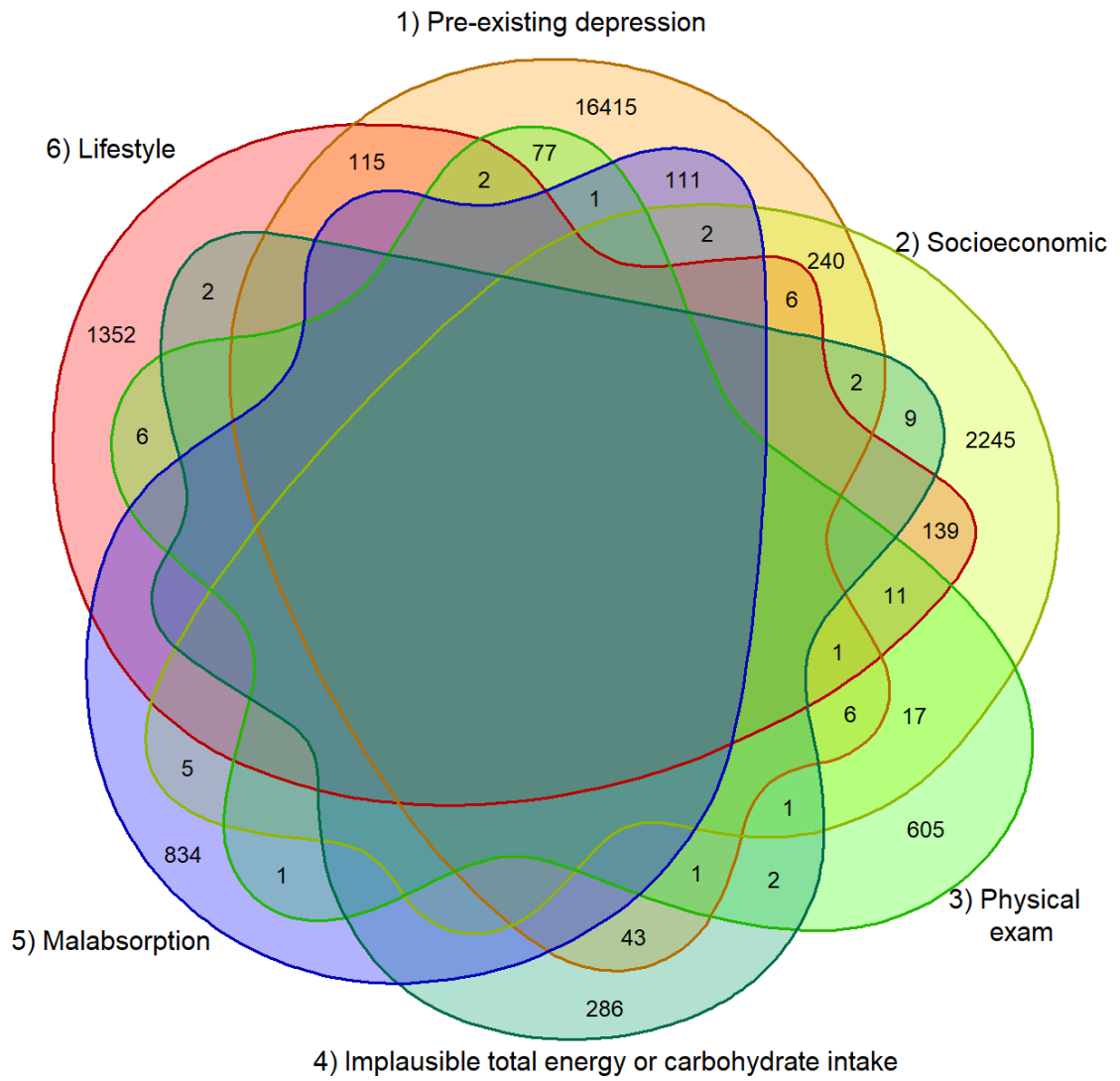
Online Resource 16

Male participants only

Association of **a** FS, **b** intrinsic sugars, as well as FS in **c** beverages, **d** solids, **e** soda/fruit drinks, **f** juice, **g** milk-based drinks, **h** tea/coffee, **i** treats, **j** cereals, **k** toppings, and **l** sauces (all %E) with depression risk in male participants only (n= 85,851; number of cases= 1,963). Models are adjusted and presented as indicated in supplementary Online Resource 5 except for sex. FS, Free sugars; HR, Hazard ratio







Online Resource 4 Six-step procedure to estimate free sugar (FS) content.¹

Step 1	Food items containing 0 g of total sugars are assigned 0 g of FS.
---------------	---

Step 2	Food items in the food groups stated below are unprocessed or minimally processed with no FS and are assigned 0 g of FS:
---------------	--

- (a) spices and herbs
- (b) fats and oils
- (c) plain cereal grains, pseudocereals (e.g., buckwheat, quinoa, amaranth), flour, pasta, rice, plain cereal products, unsweetened potato chips
- (d) plain breads with minimal amounts of FS only used for activation of yeast in fermentation (<9 g/>1000 g pre-baking weight)
- (e) eggs and egg products (excluding egg-based desserts)
- (f) fresh, frozen, or cooked fruits, berries, vegetables (including salads without dressing and root vegetables), unsweetened dried fruits
- (g) fruit and vegetables canned in 100% vegetable juice or in artificially sweetened liquid
- (h) unsweetened nuts, seeds, coconut, coconut products
- (i) fresh meat, fresh fish, fresh seafood, tofu, unsweetened legumes, mushrooms, mixed meat dishes without FS
- (j) coffee, tea, alcoholic beverages unsweetened or artificially sweetened
- (k) unsweetened milk, unsweetened dairy products, non-dairy milk substitutes (e.g., oat and soy drinks and yoghurt)
- (l) 100% vegetable juices; vegetable drinks sweetened with artificial sweeteners only
- (m) jams, beverage bases, fruit curds or sauces that are unsweetened or artificially sweetened

Step 3

Food items in the food groups stated below are considered having minimal amounts of intrinsic sugars and are assigned 100% of total sugars as FS (total sugar values were estimated based on McCance and Widdowson's The Composition of Foods [1] and its supplements [2–10]):

- (a) confectionary except confectionary with dairy (e.g., chocolate, fudge)
 - (b) flavoured potato chips and other salty snacks
 - (c) breakfast cereals and bars (e.g., muesli bars) without fruits, chocolate, or dairy
 - (d) sugar-sweetened coffee and tea, beverage and soup bases with FS and without dairy (e.g., cordial)
 - (e) processed meats, fish, shellfish, blood products, and vegetarian dishes including pies, filled pastries, and breaded meats
 - (f) sugar-sweetened soda, sports drinks, flavoured water, and energy drinks without fruits
 - (g) baked food items such as cookies, buns, donuts, sponge cake, and other batter-based products without fruits, chocolate, or dairy
 - (h) plain pastries without fillings, fruits, dairy, nuts, or chocolate
 - (i) sugar-sweetened breads without fruits or dairy
 - (j) sugar-sweetened non-dairy milk substitutes (e.g., oat and soy drinks and yoghurt) without fruits
 - (k) table sugar, honey, and syrups
 - (l) sugar-sweetened non-dairy alcoholic beverages (e.g., punch)
 - (m) food items with FS that are pickled, cured, or marinated (e.g., pickled vegetables)
 - (n) sauces, dressings, and mayonnaise that contain FS
 - (o) fruit juice, fruit juice concentrate
-

Step 4

For food items not covered by steps 1 to 3, with analytical information on lactose available from [1–10], and not containing any fruits or vegetables, FS are calculated as sum of total sugars minus lactose.

Step 5

For composite food items not already covered by steps 1 to 4 and with total sugars content available from [1–10], FS content is calculated as follows:

- [1] Recipes are taken from the UKDA recipe database [11] or from McCance and Widdowson [1–10]
 - [2] FS and total sugars for individual recipe items are defined by steps 1 to 4
 - [3] The amount of FS and total sugars of each individual recipe item is multiplied with the percentage of this item within the recipe to calculate its content in 100 g recipe
 - [4] The individual recipe items are summed up to calculate FS and total sugar content in the composite food item
 - [5] The proportion of FS to total sugars is determined
 - [6] This proportion is multiplied with total sugars content from [1–10]
-

Step 6

For composite food items not already covered by steps 1 to 5 and with total sugars content **not** available from [1–10], FS content is calculated as follows:

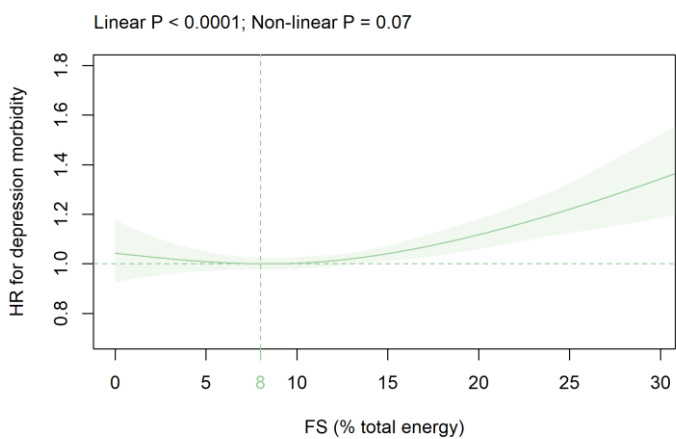
- [1] Recipes are taken from the UKDA recipe database [11] or from McCance and Widdowson [1–10]
 - [2] FS for individual recipe items are defined by steps 1 to 4
 - [3] The amount of FS of each individual recipe item is multiplied with the percentage of this item within the recipe to calculate its content in 100 g recipe
 - [4] The individual recipe items are summed up to calculate FS content in the composite food item
-

¹FS are all monosaccharides and disaccharides added to foods by the manufacturer, cook, or consumer, plus sugars naturally present in honey, syrups, and fruit juices.

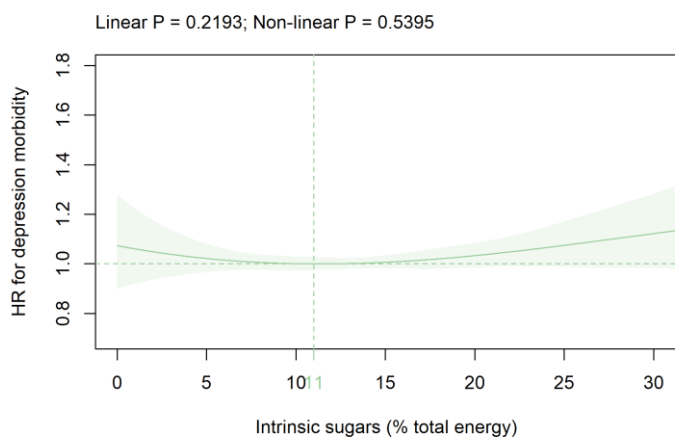
References

1. McCance RA, Widdowson EM (2002) *McCance and Widdowson's: The Composition of Foods: sixth summary edition, 06, 6th Summary edition*. Royal Society of Chemistry, Cambridge
2. Holland B, Welch A, Buss D (1992, repr. 1996) *Vegetable dishes: Second Supplement to McCance and Widdowson's the composition of Foods, 5th ed*. Royal Society of Chemistry, Cambridge
3. Holland B, Unwin I, Buss D (1992) *Fruit and Nuts: First Supplement to the Fifth Edition of McCance and Widdowson's The Composition of Foods, 5th ed*. RSC Publishing, Cambridge
4. Holland B, Unwin I d., Buss DH et al. (1989) *Milk Products and Eggs: Fourth Supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Foods, 4th ed., 4. ed. The composition of foods, Supplement / Robert Alexander MacCance; Elsie M. Widdowson Hrsg. The Royal Society of Chemistry ; 4. Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food, Cambridge, UK, London*
5. Holland B, Unwin I, Buss D (eds) (1991) *Vegetable, Herbs and Spices: Fifth Supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Foods, 5th ed*. Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food, Cambridge, UK, London
6. Holland B, Brown J, Buss DH et al. (eds) (1993) *Fish and Fish products.: Third supplement to McCance and Widdowson's the Composition of Food, 5th ed*. Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food, Cambridge, UK, London
7. Chan W, Bron J, Church S et al. (1996) *Meat products and Dishes: Sixth Supplement to McCance and Widdowson's The composition of Foods, 5th ed*. Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture Fisheries and Food, Cambridge
8. Chan W, Brown J, Lee S et al. (1995) *Meat poultry and Game: Fifth supplement to McCance and Widdowson's The composition of Foods, 5th ed*. Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture Fisheries and Food, Cambridge, London
9. Chan W, Buss DH, Brown J (1994) *Miscellaneous Foods: Fourth supplement to McCance and Widdowson's the composition of Foods, 5th ed*. Royal Society of Chemistry, Cambridge
10. McCance RA, Widdowson EM (2014) *McCance and Widdowson's: The Composition of Foods: seventh summary edition*. Royal Society of Chemistry
11. MRC Human Nutrition Research (2017) *Food Standards Agency Standard Recipes Database, 1992-2012*. [data collection]. UK Data Service. SN: 8159. <https://doi.org/10.5255/UKDA-SN-8159-1>

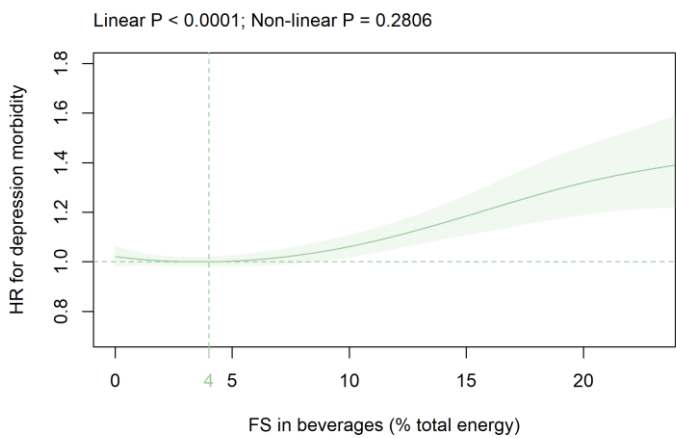
(a)



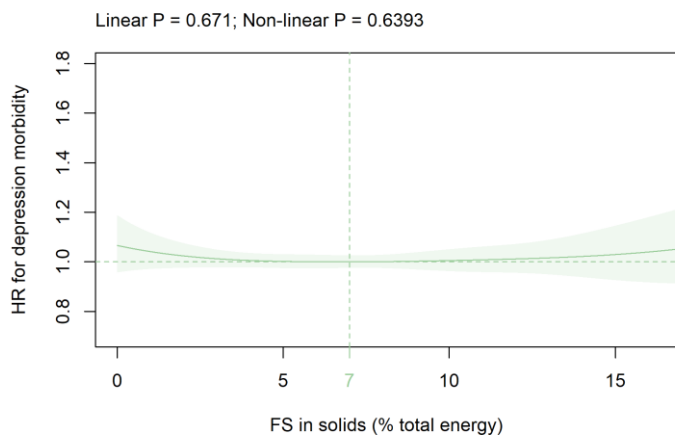
(b)

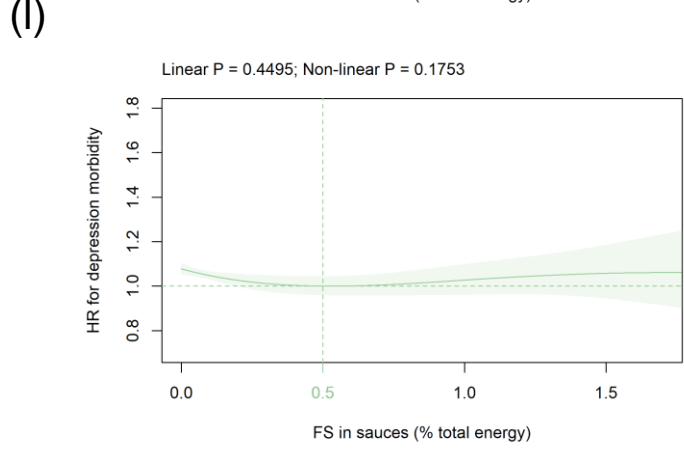
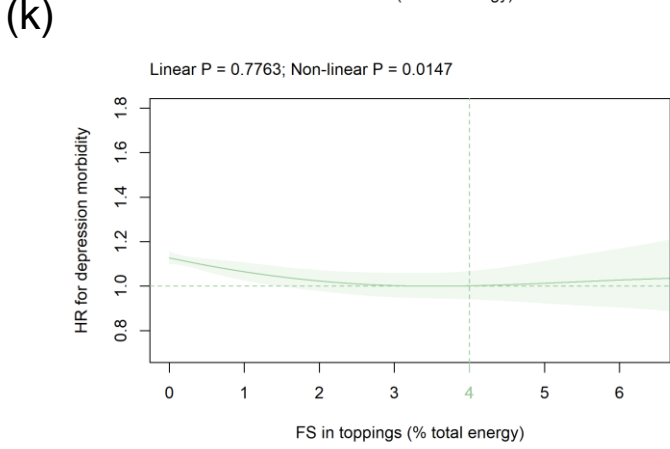
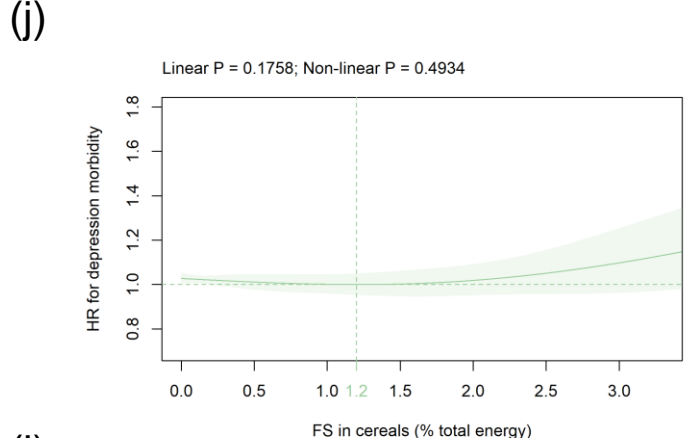
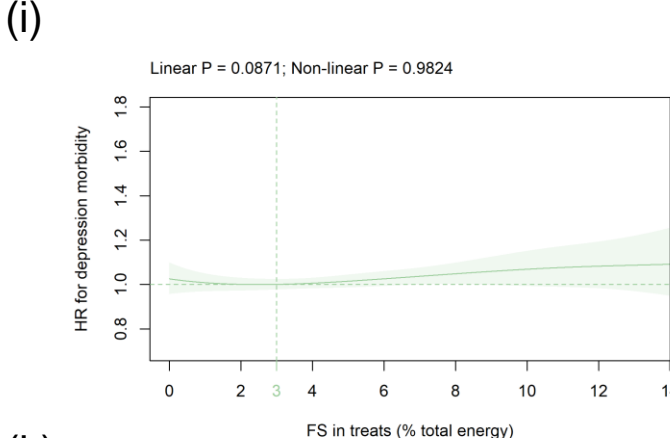
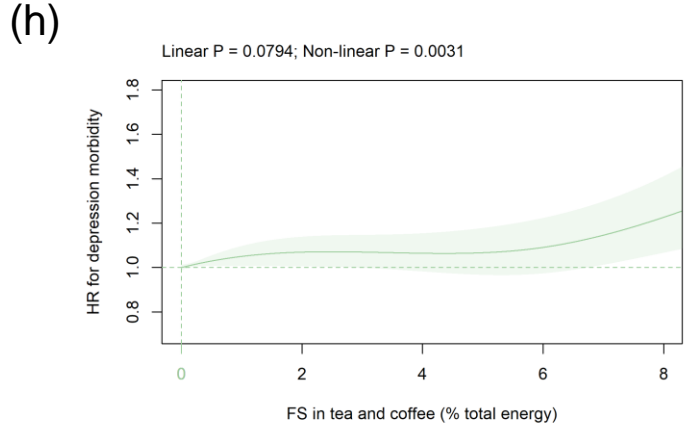
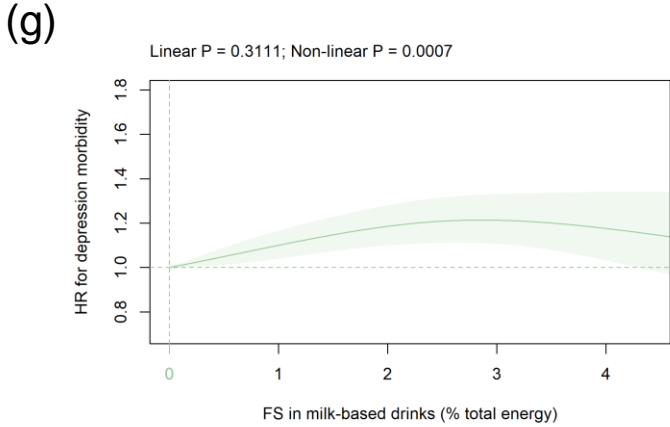
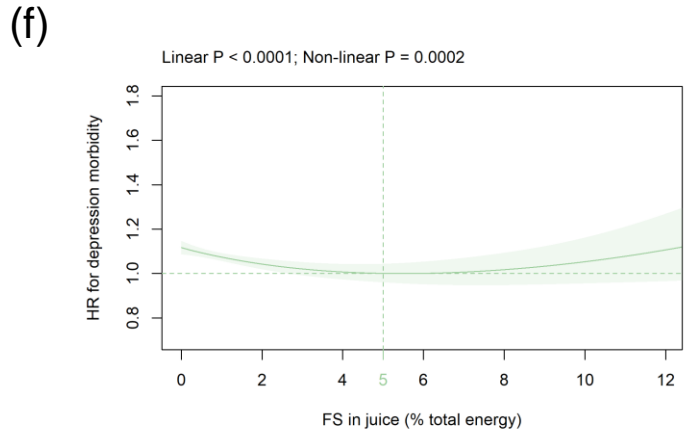
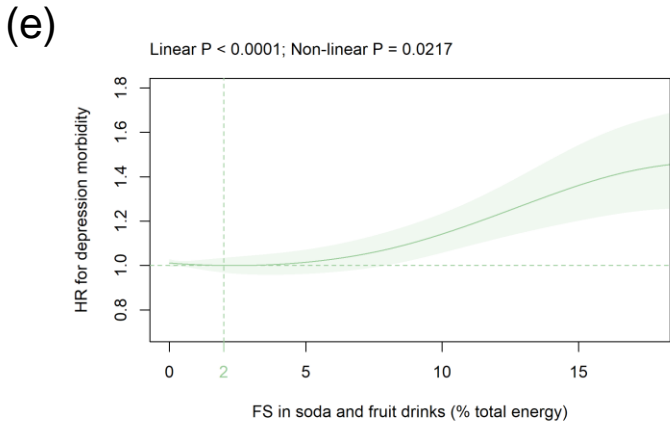


(c)

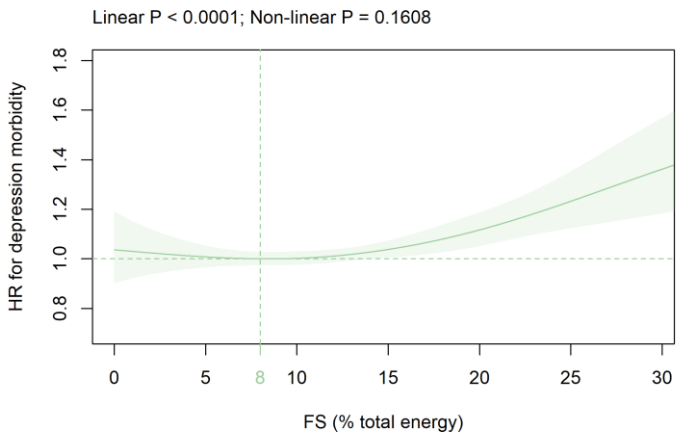


(d)

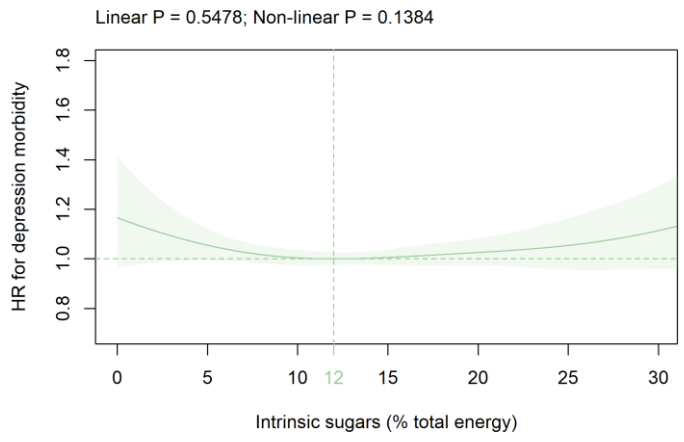




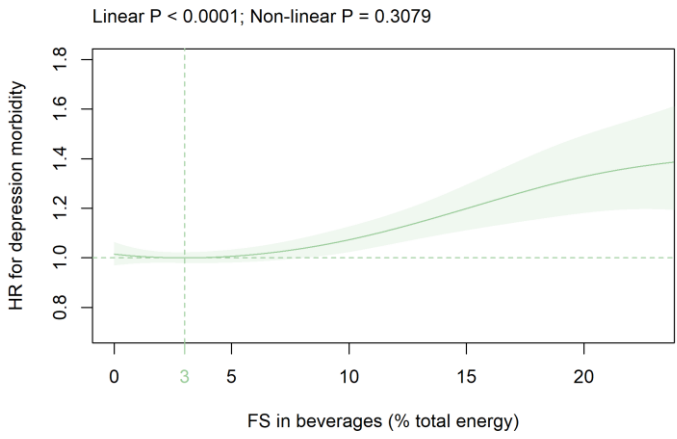
(a)



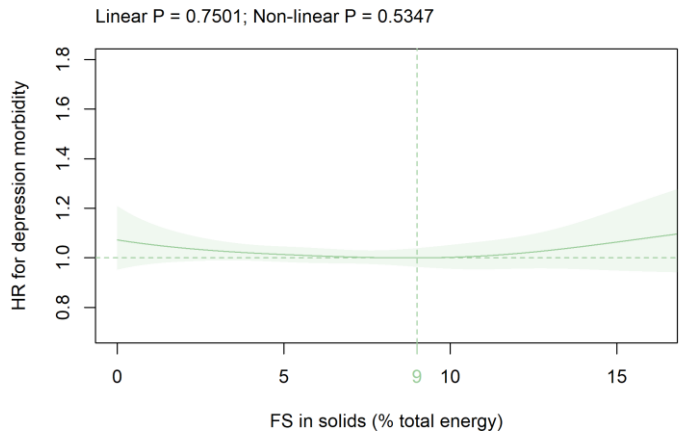
(b)

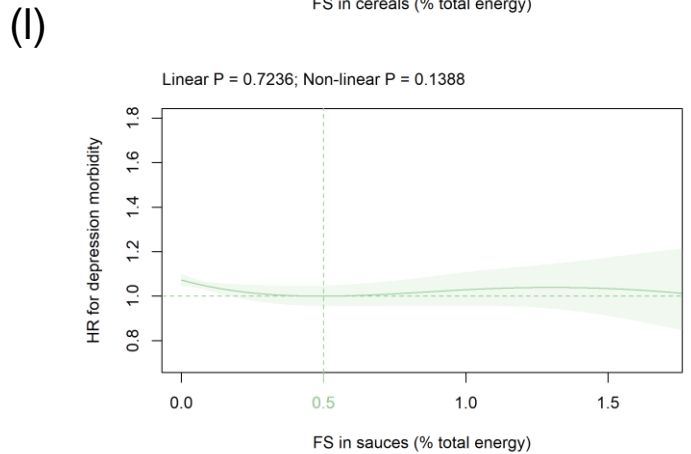
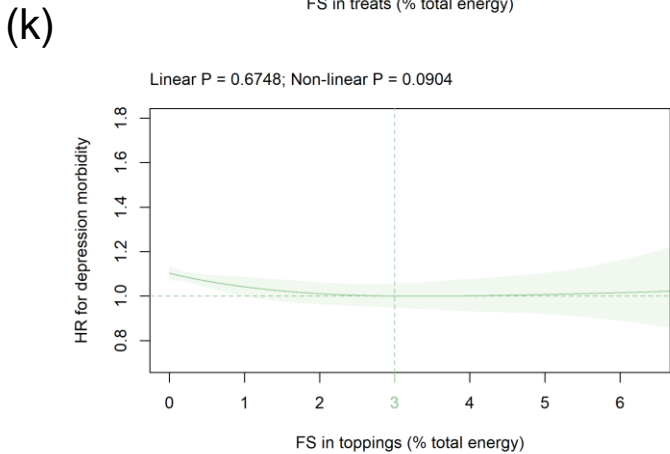
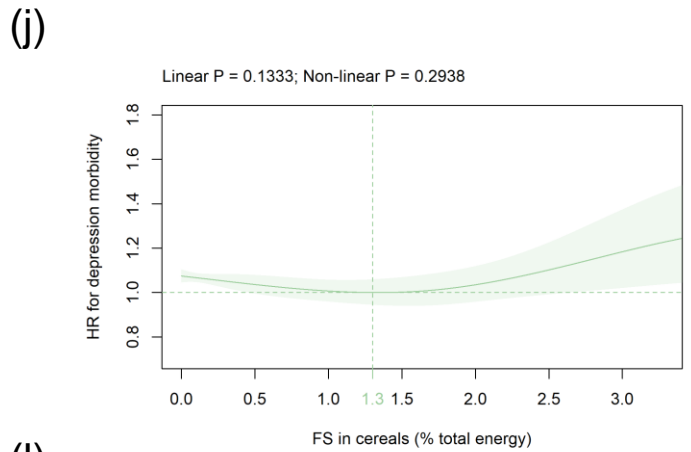
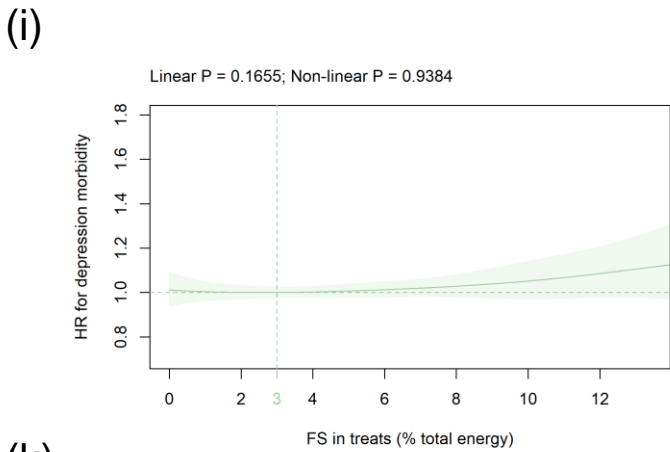
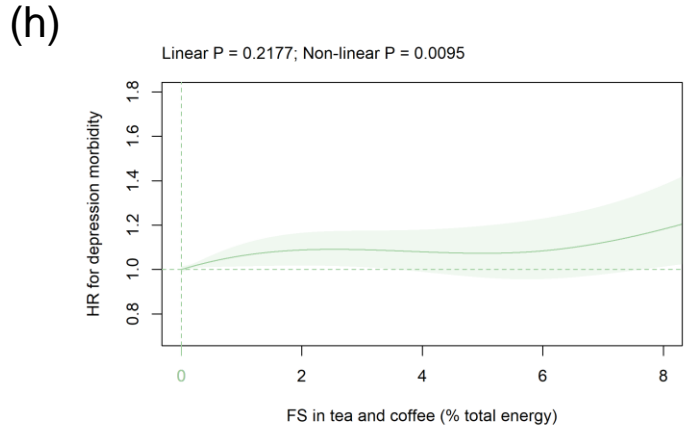
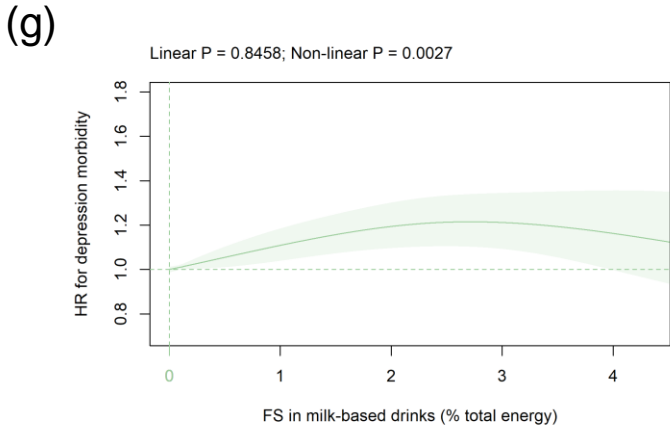
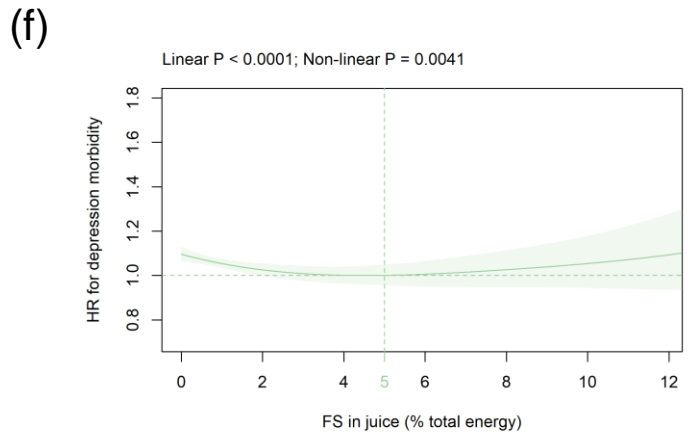
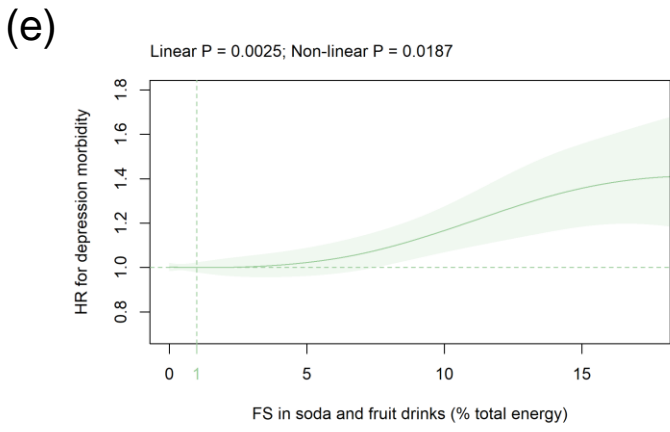


(c)

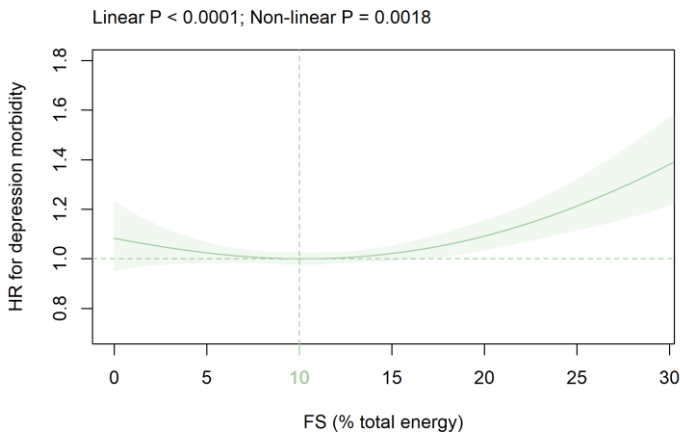


(d)

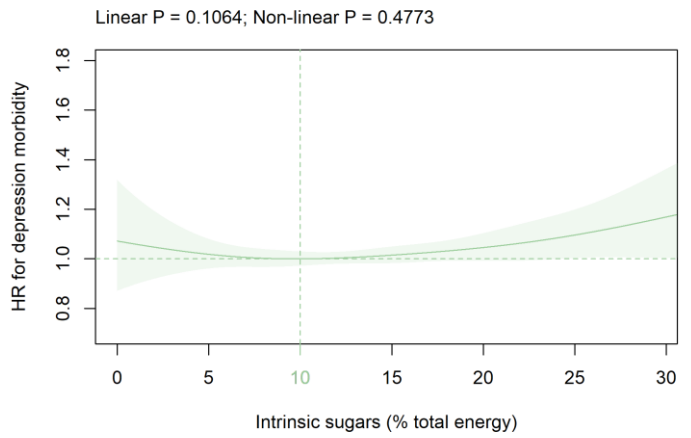




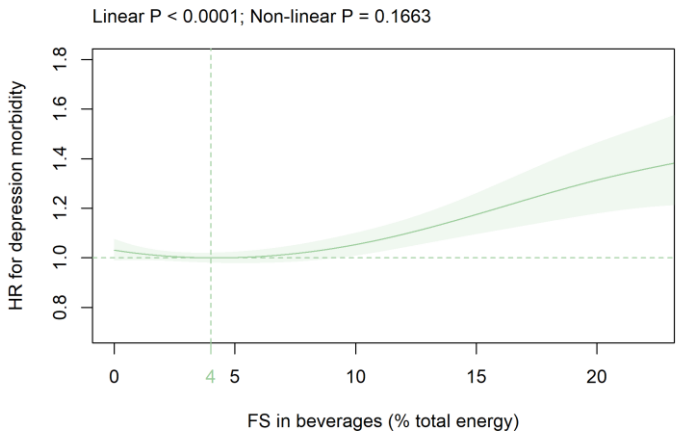
(a)



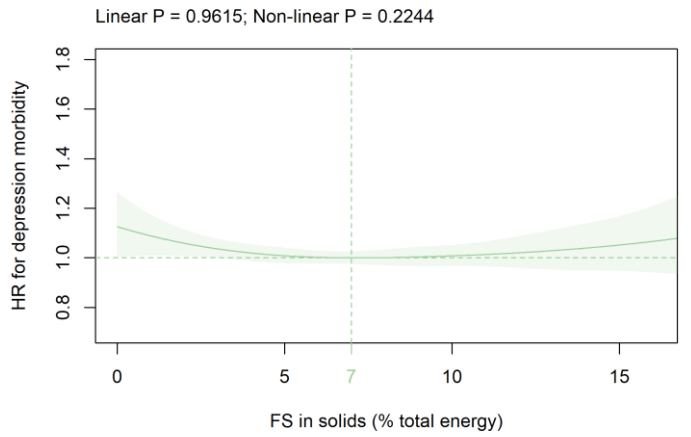
(b)

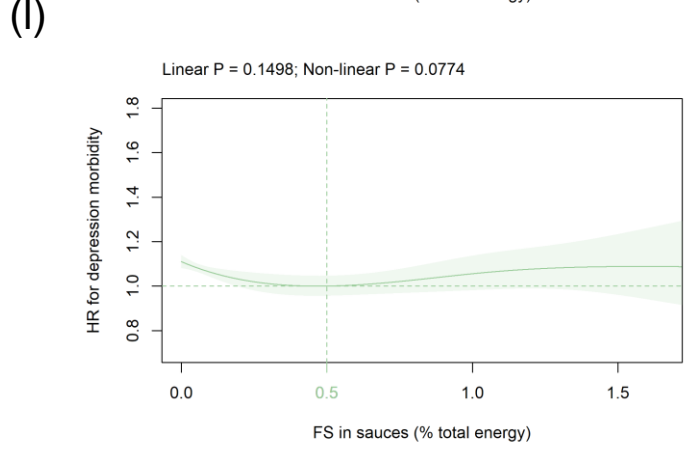
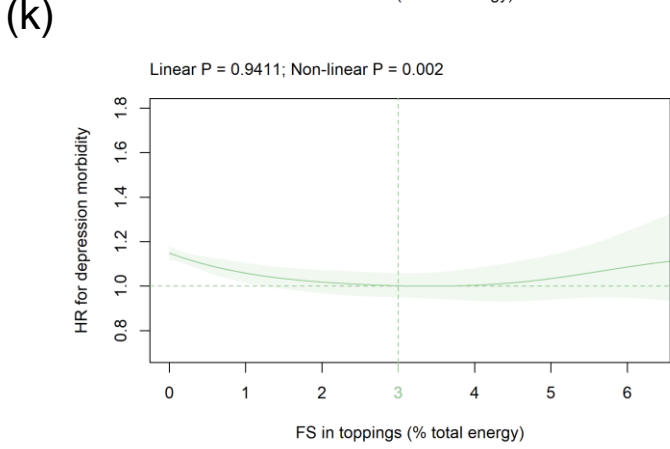
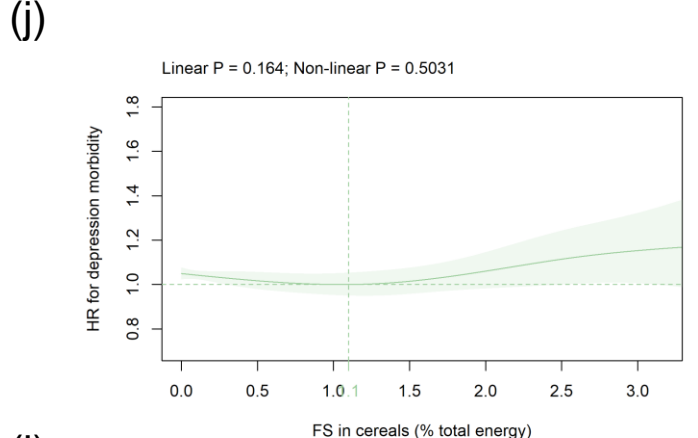
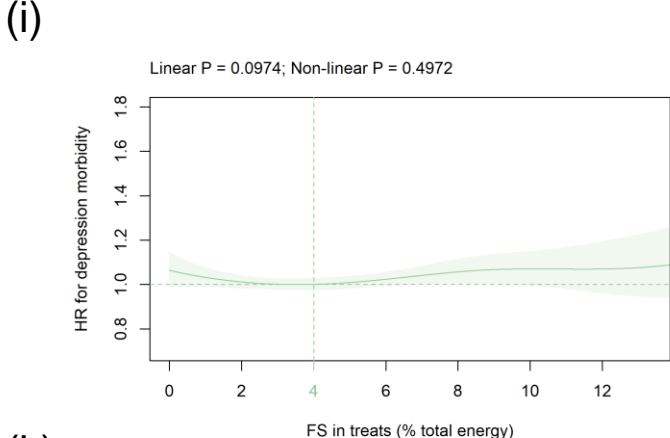
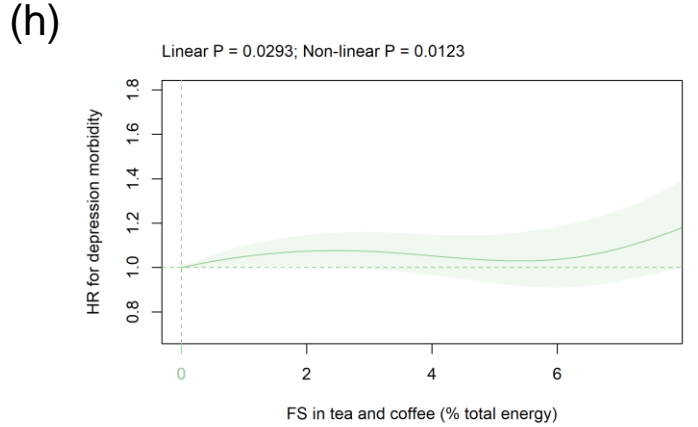
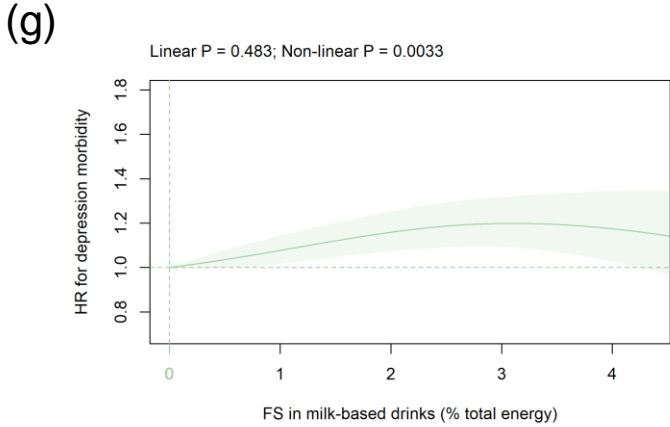
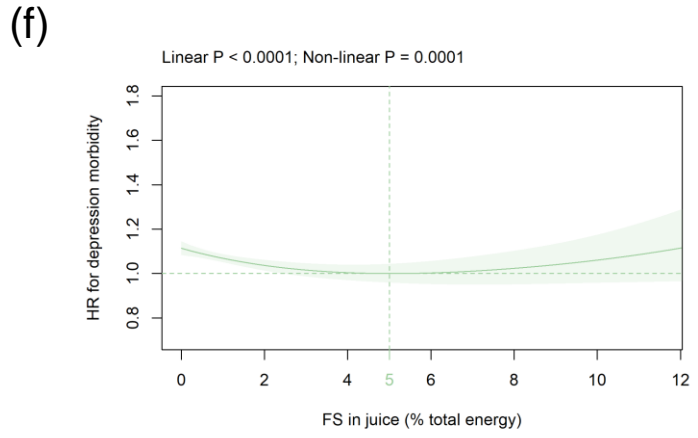
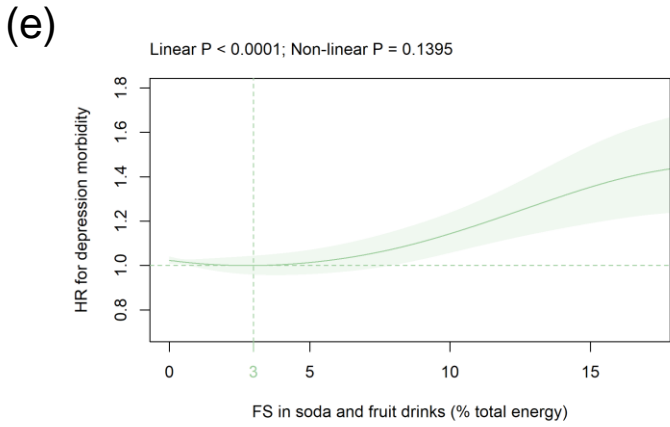


(c)

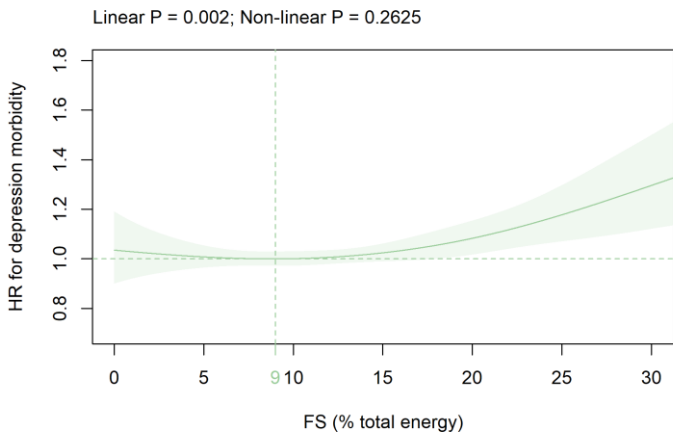


(d)

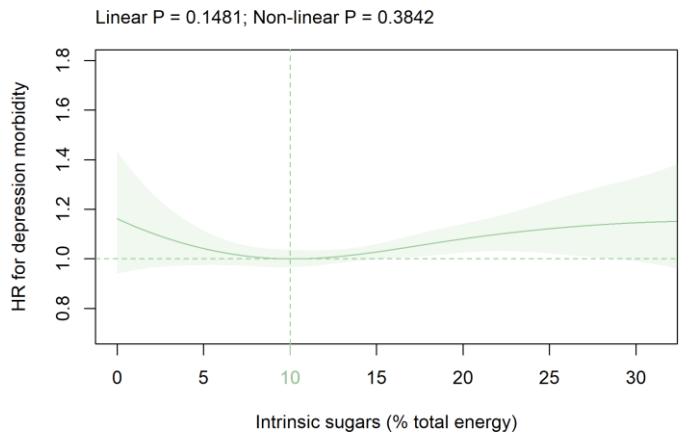




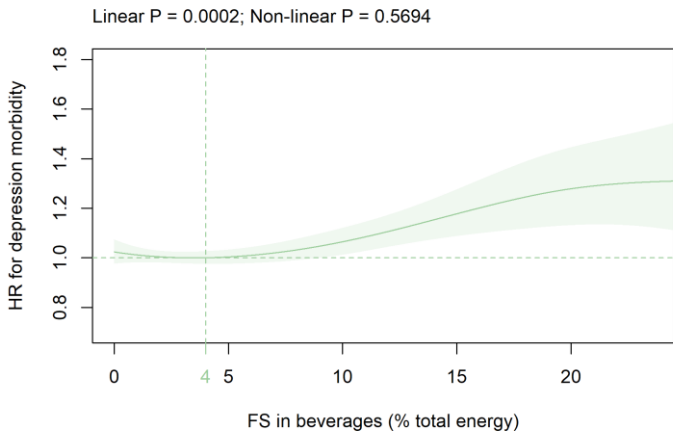
(a)



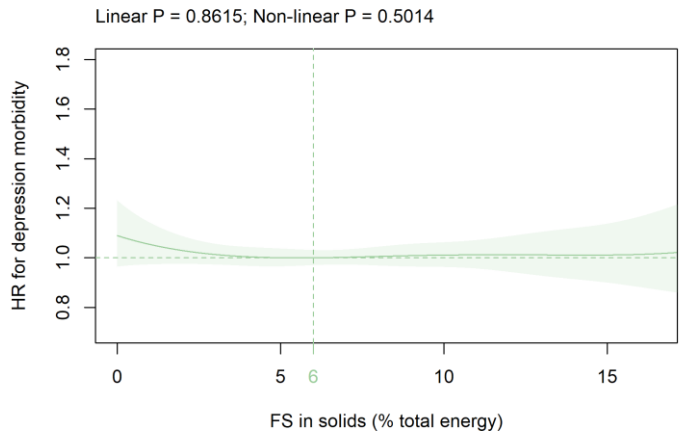
(b)

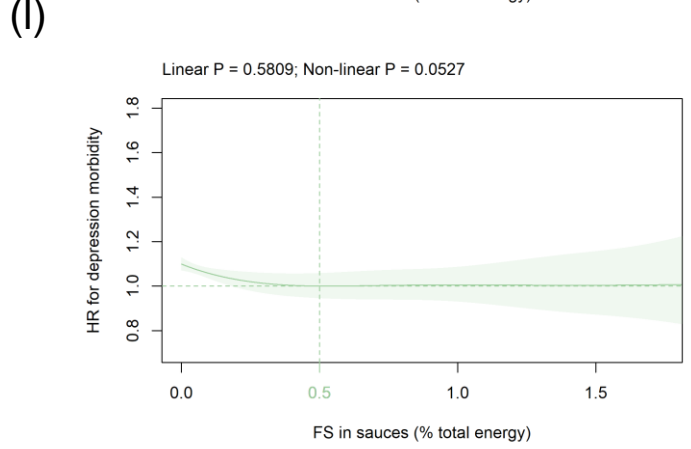
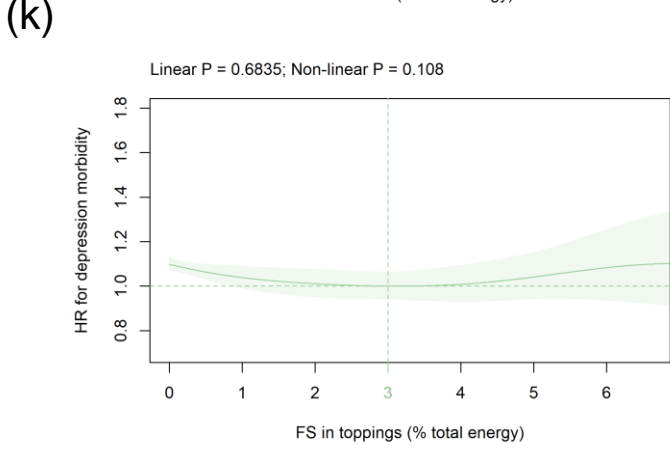
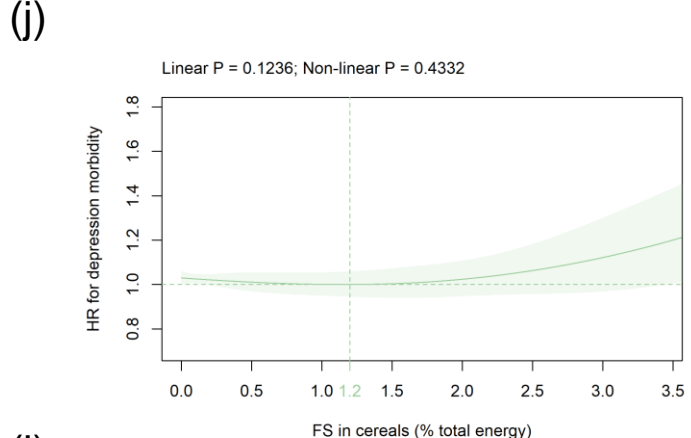
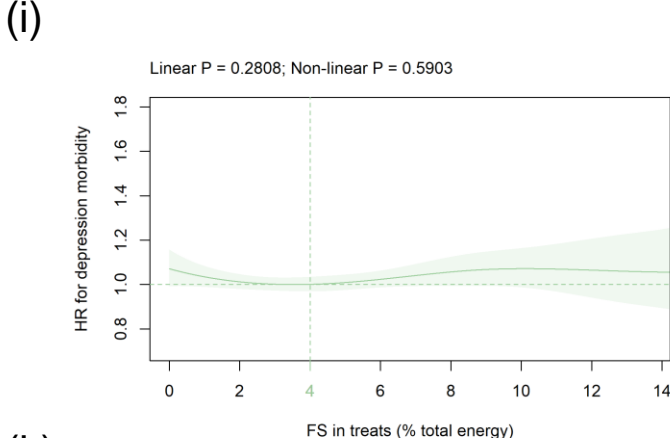
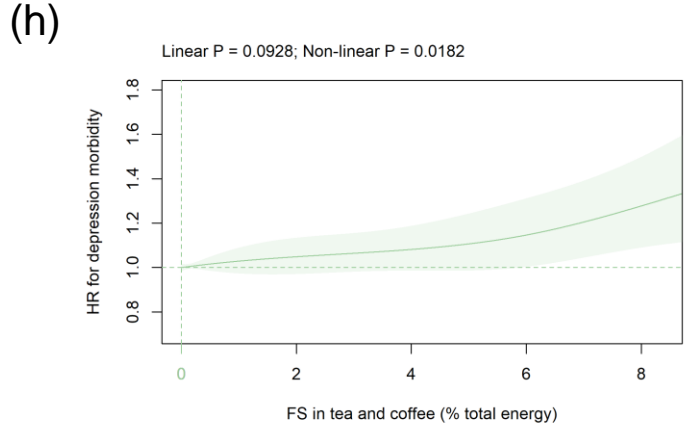
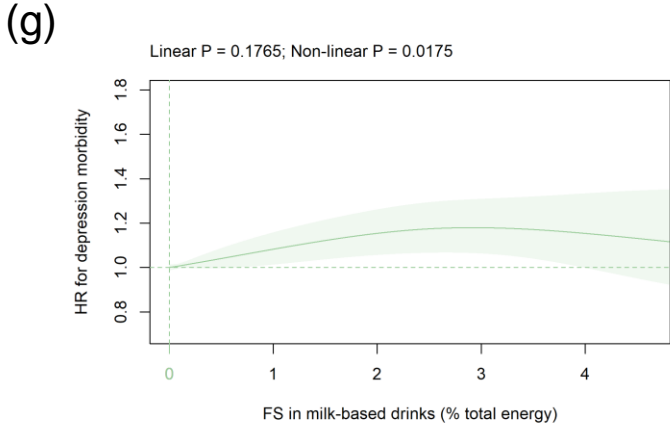
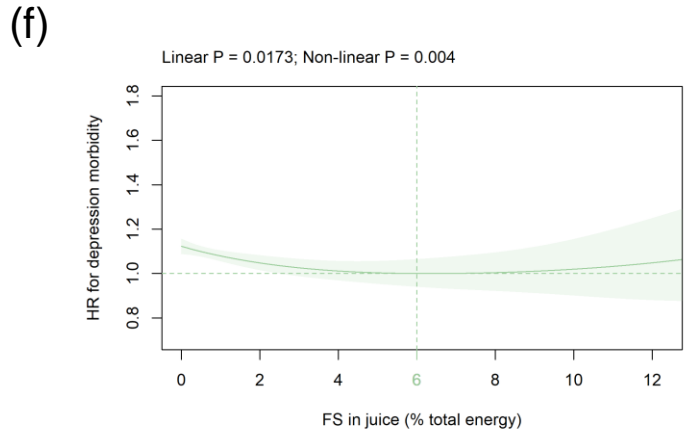
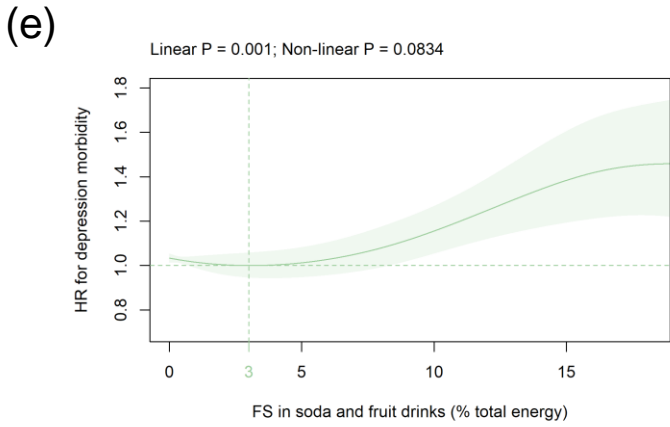


(c)

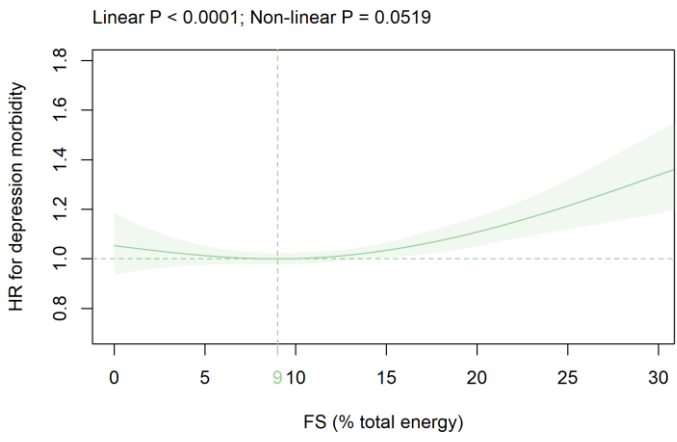


(d)

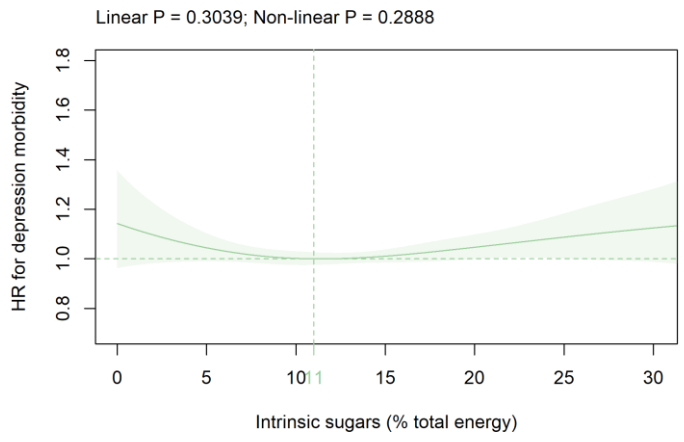




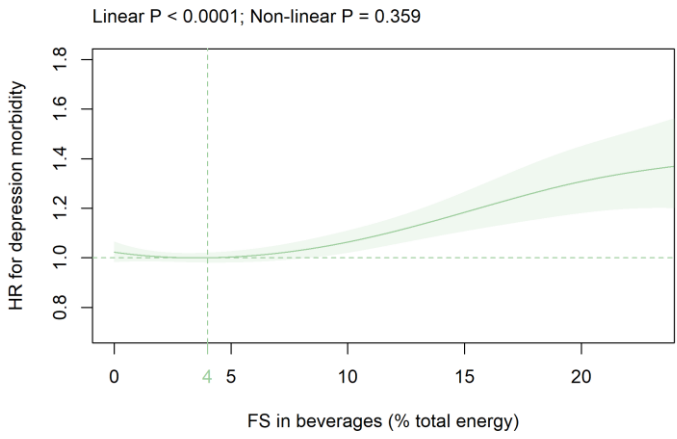
(a)



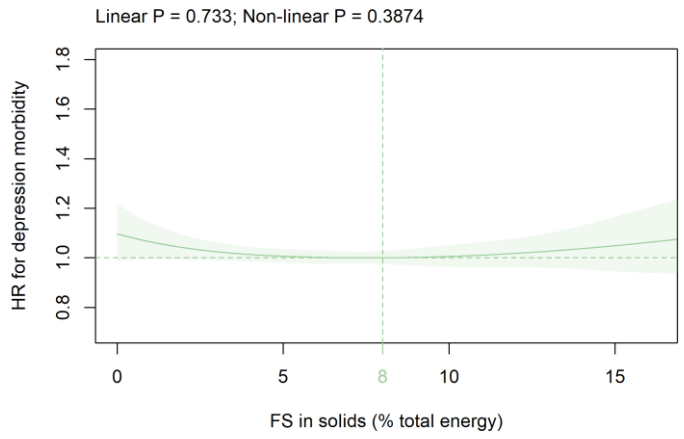
(b)

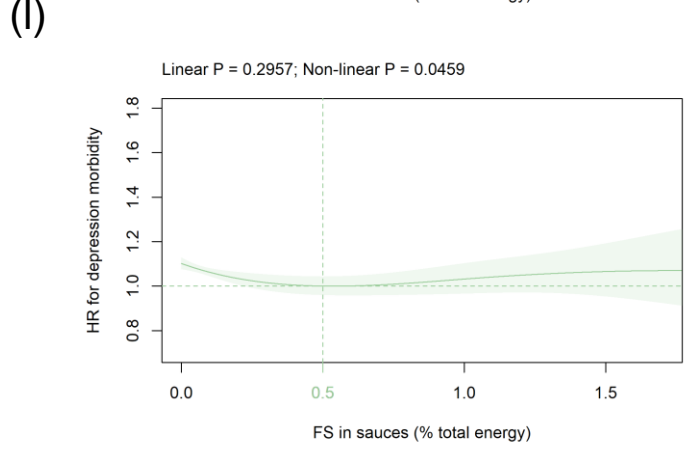
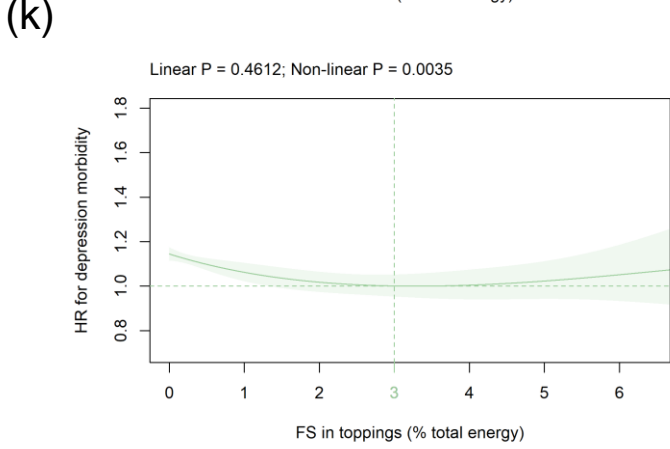
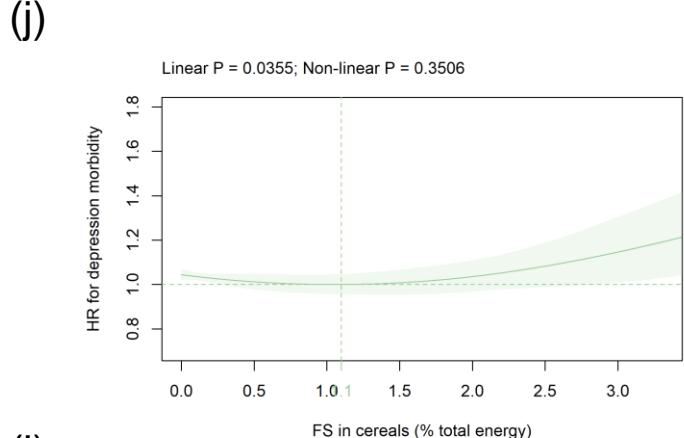
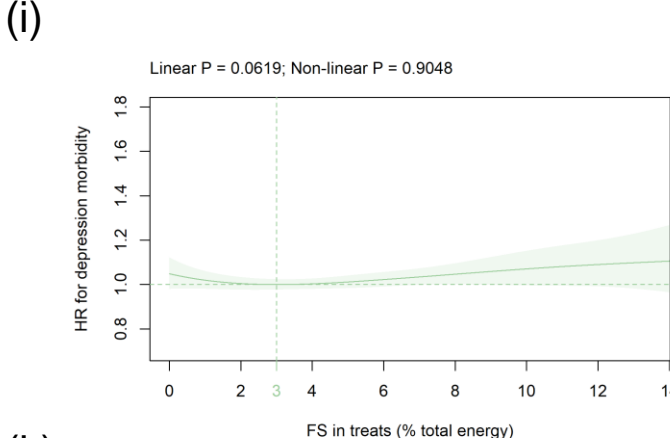
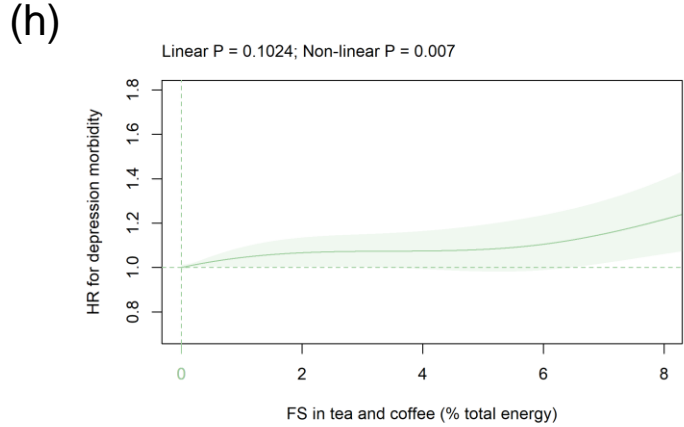
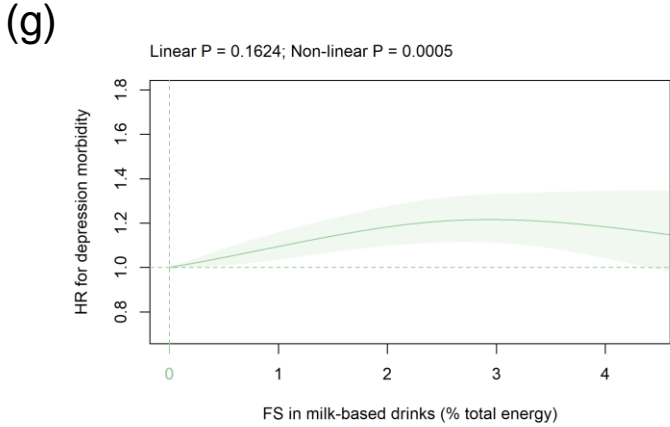
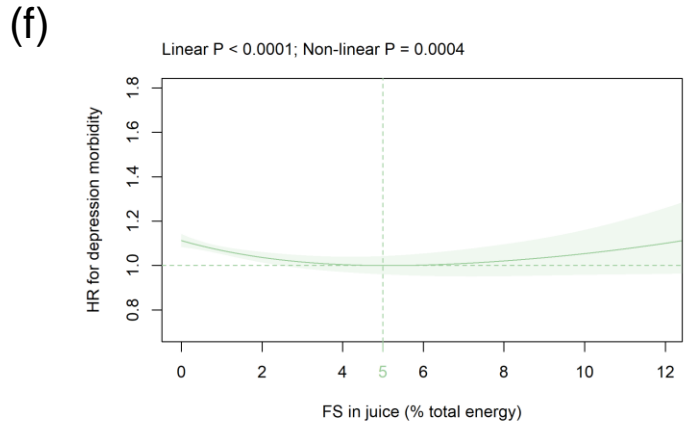
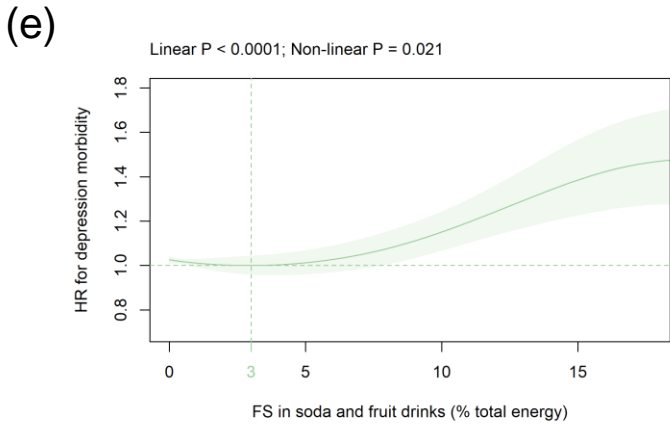


(c)

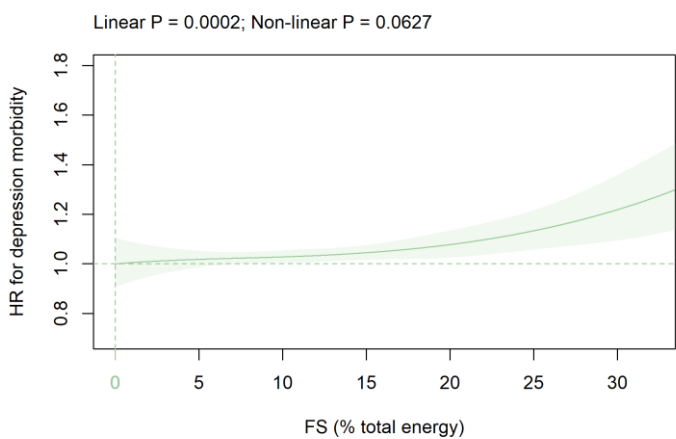


(d)

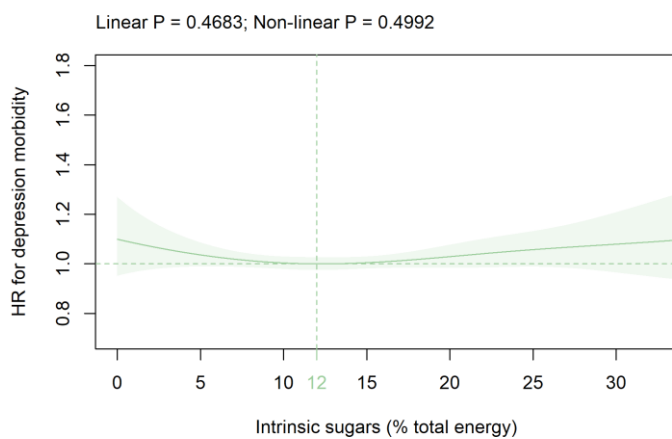




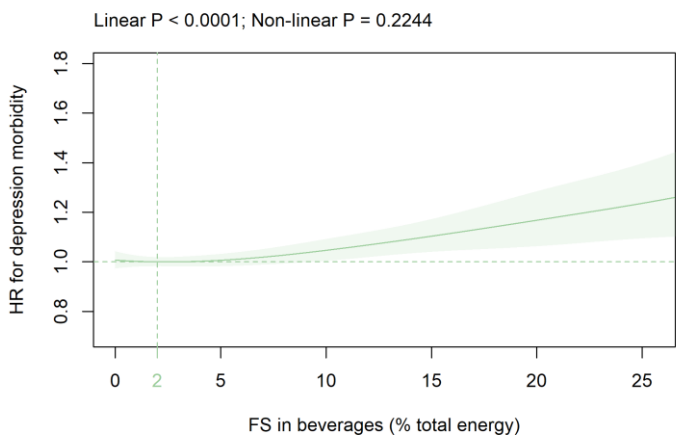
(a)



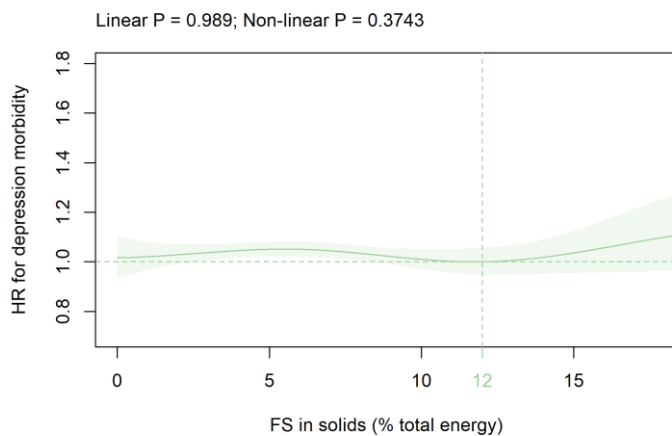
(b)

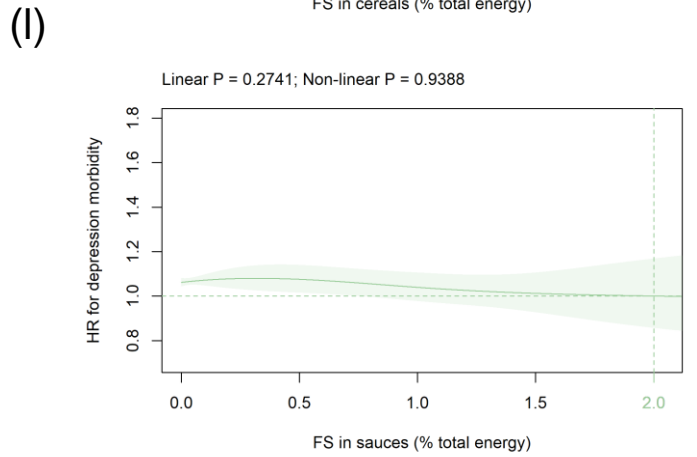
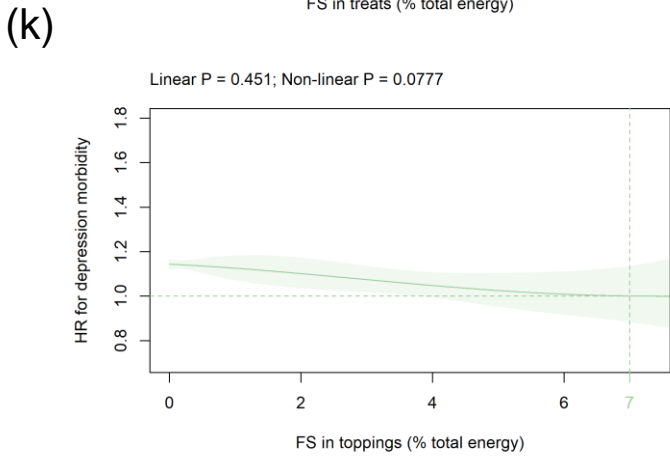
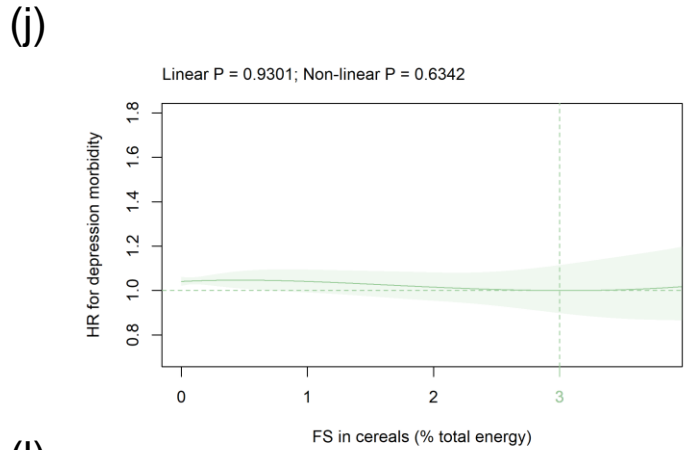
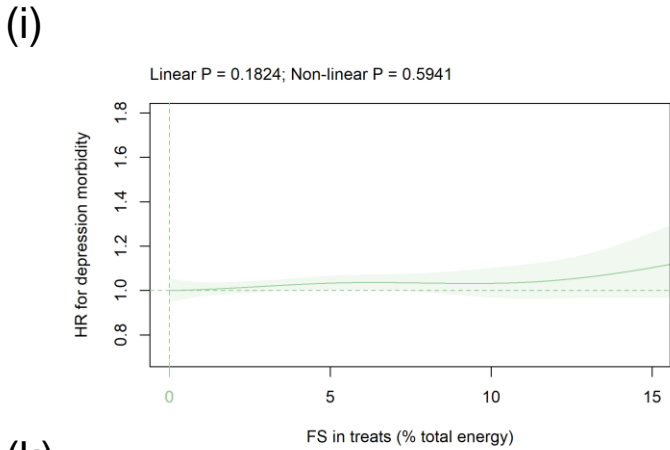
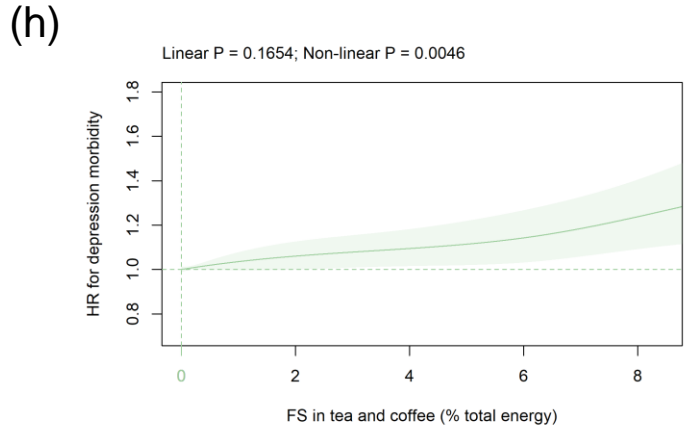
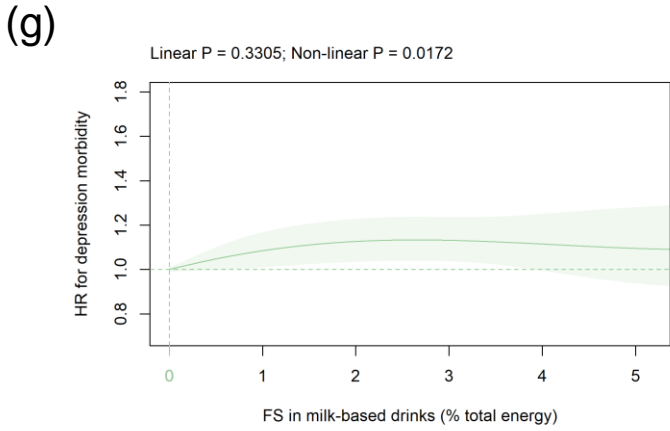
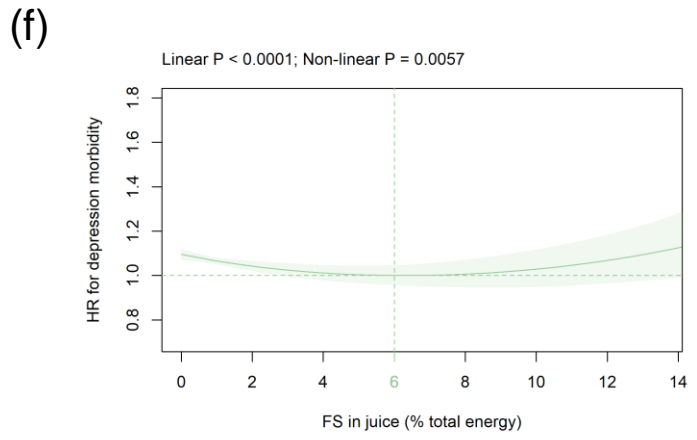
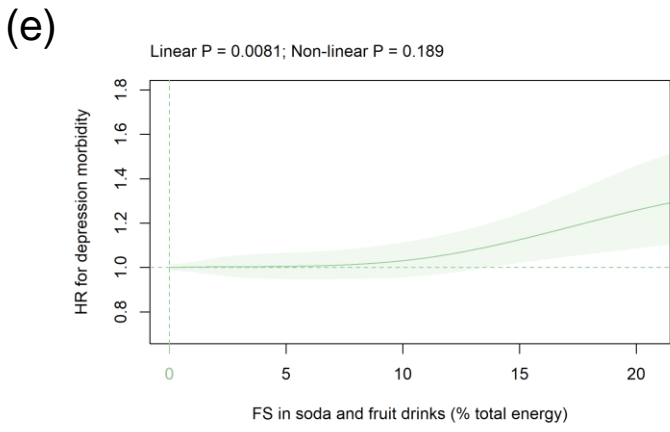


(c)

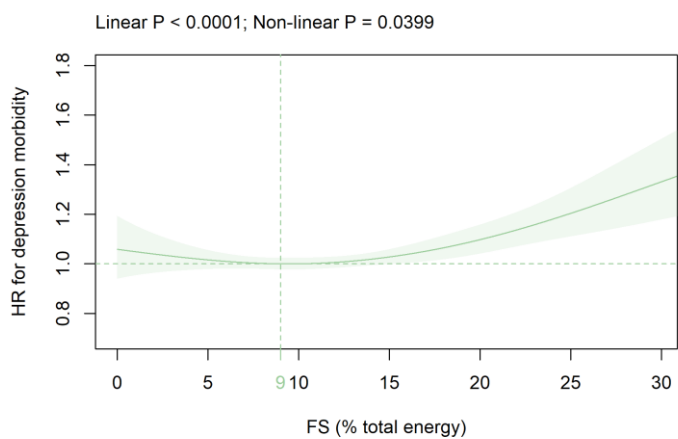


(d)

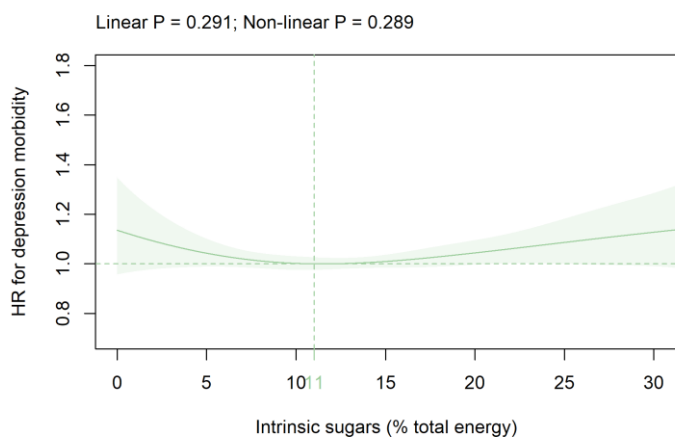




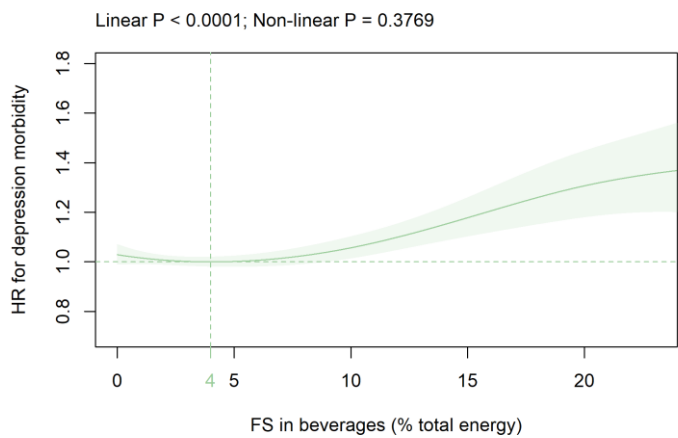
(a)



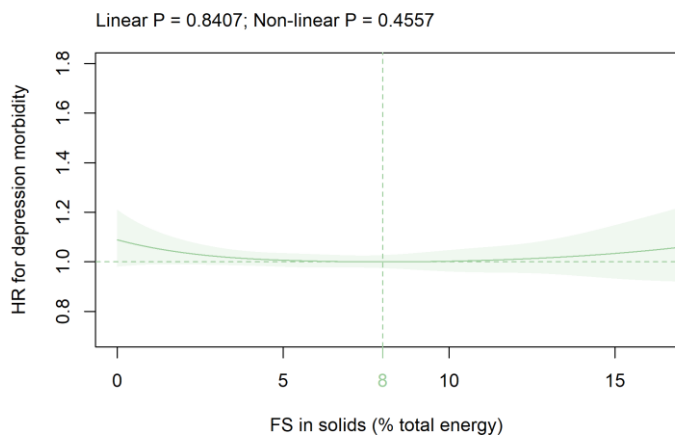
(b)

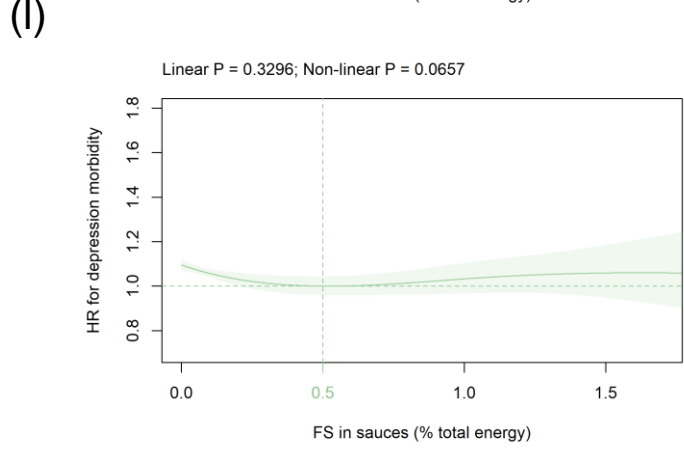
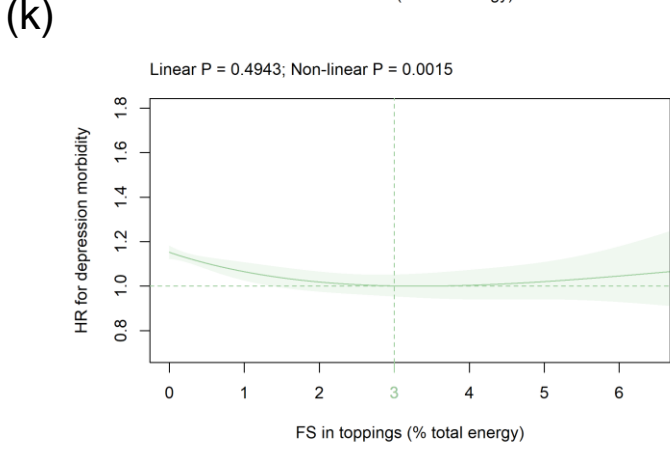
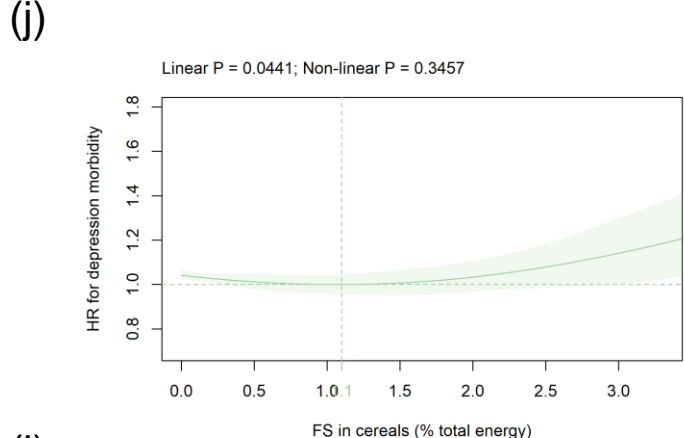
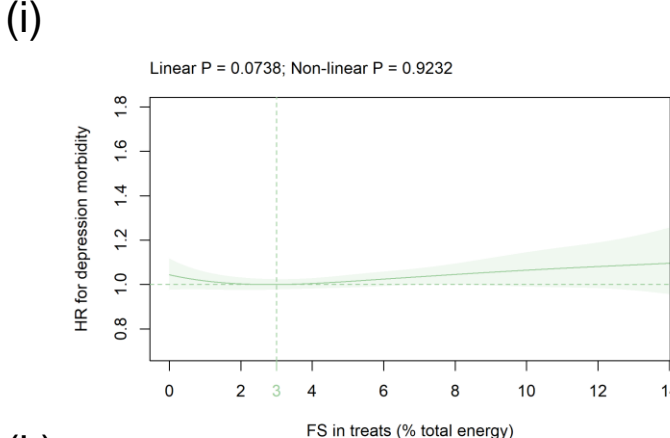
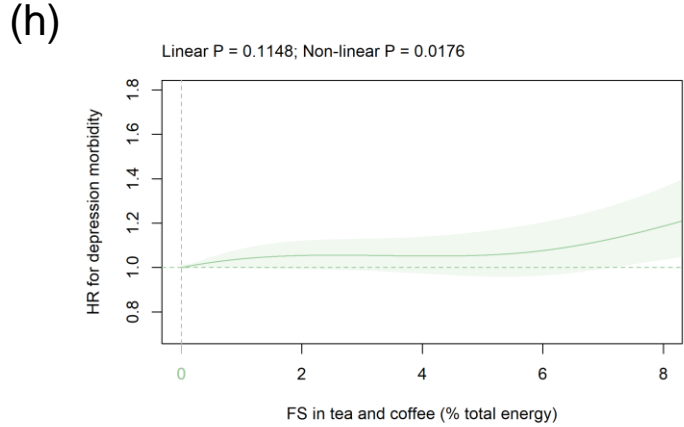
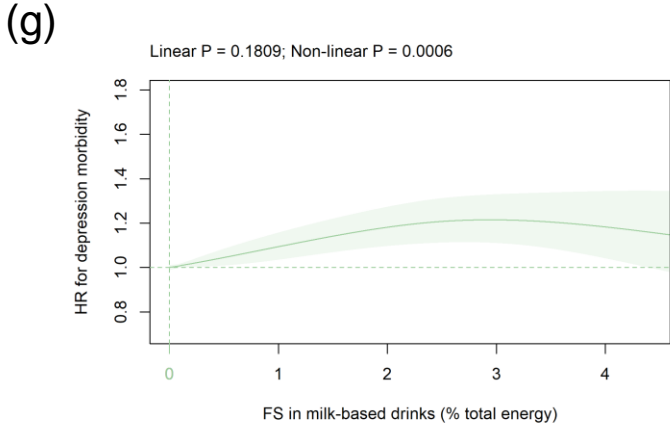
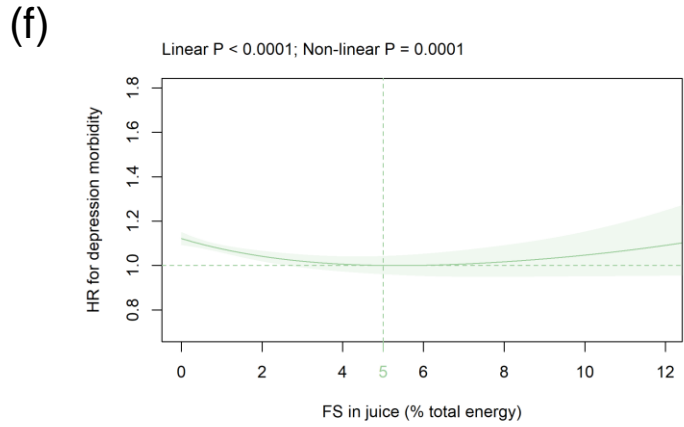
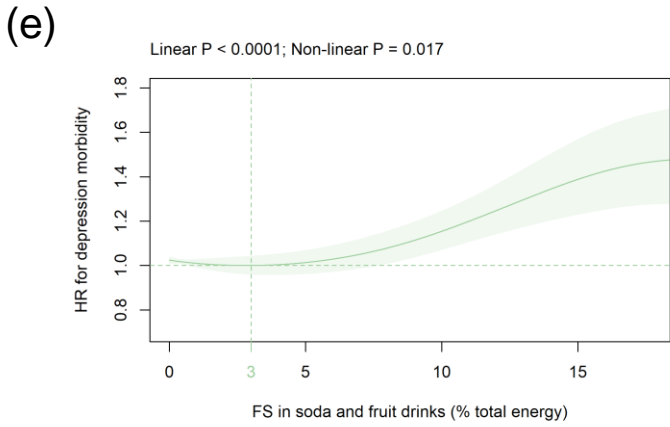


(c)

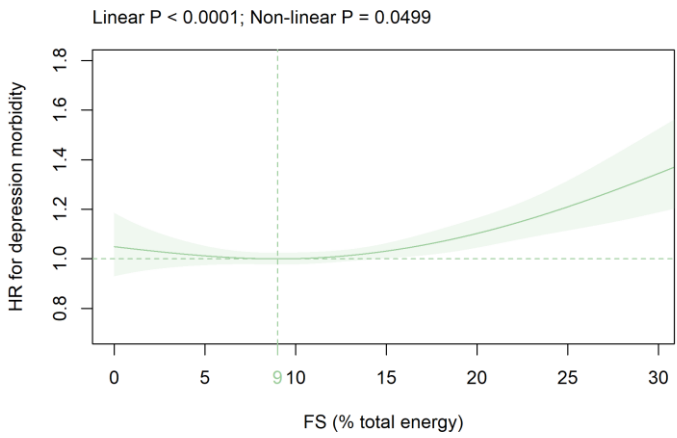


(d)

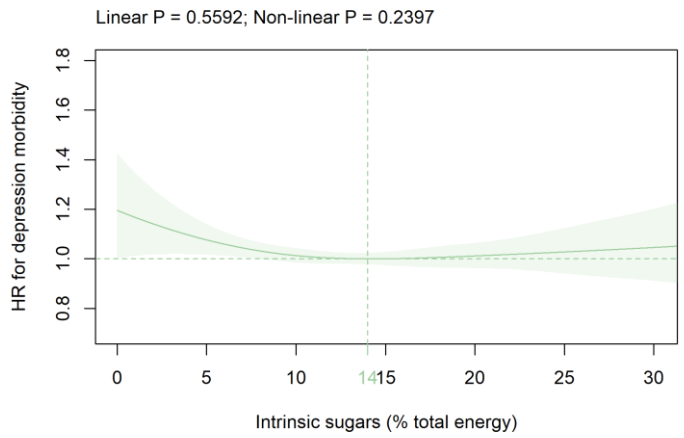




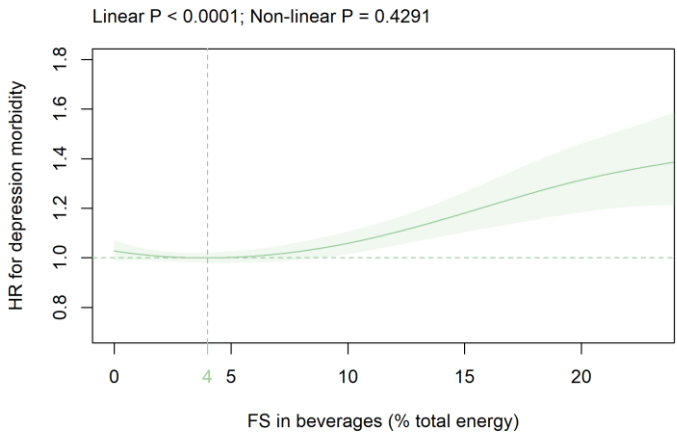
(a)



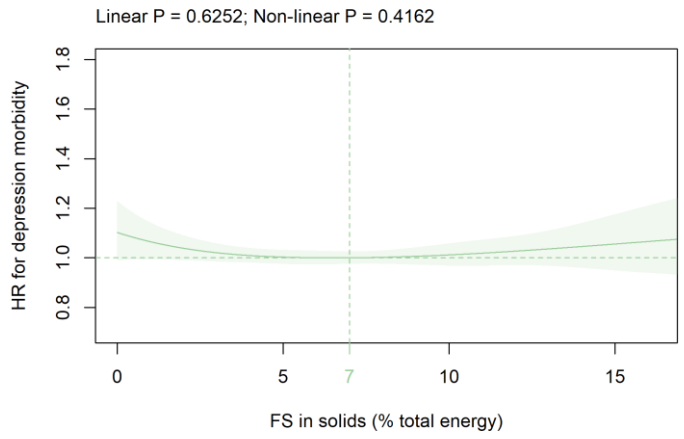
(b)

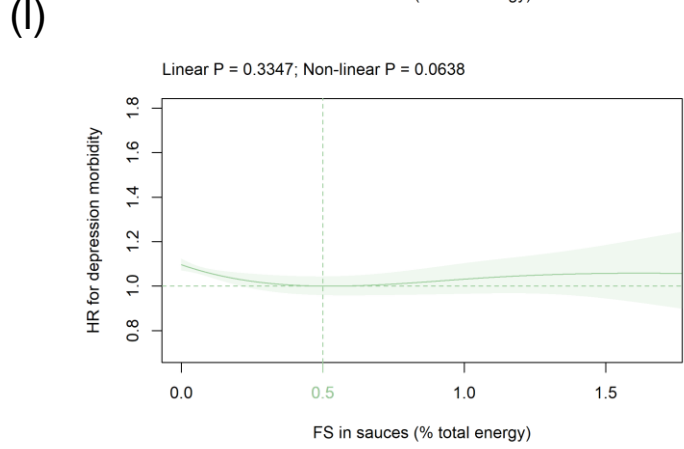
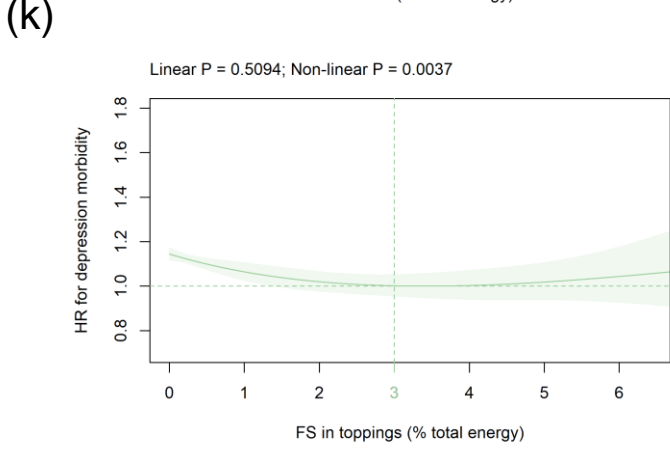
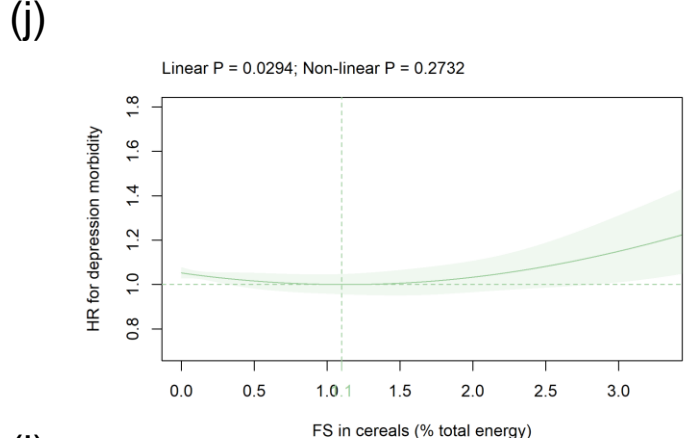
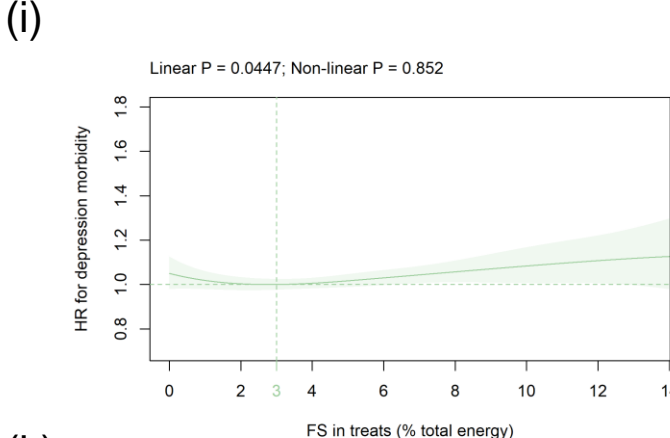
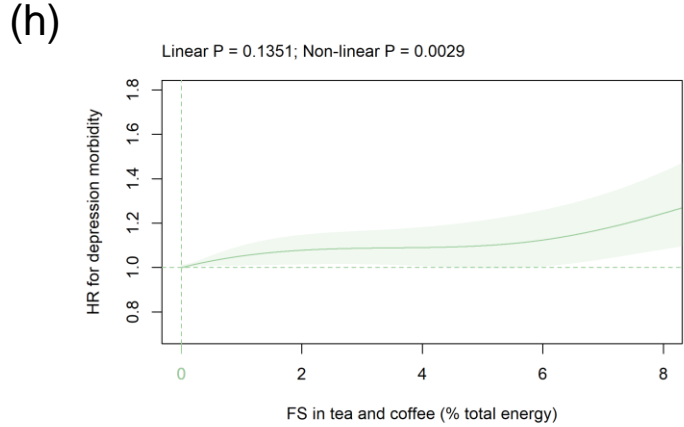
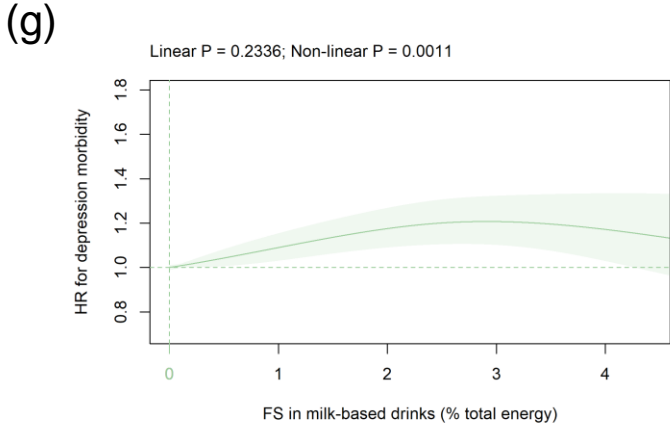
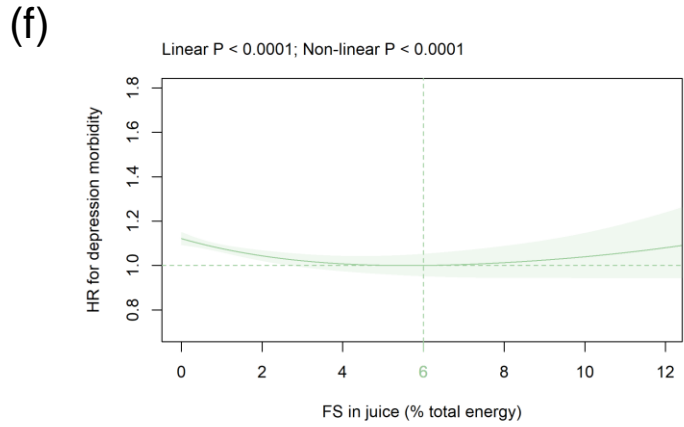
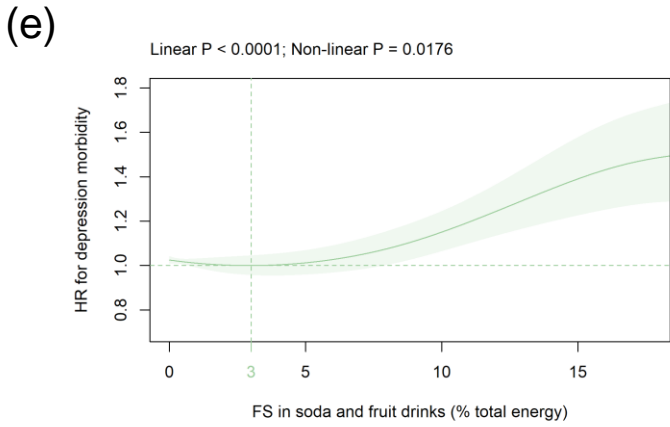


(c)

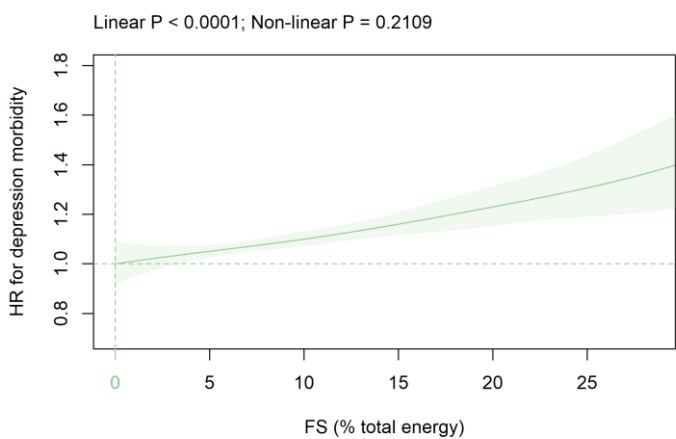


(d)

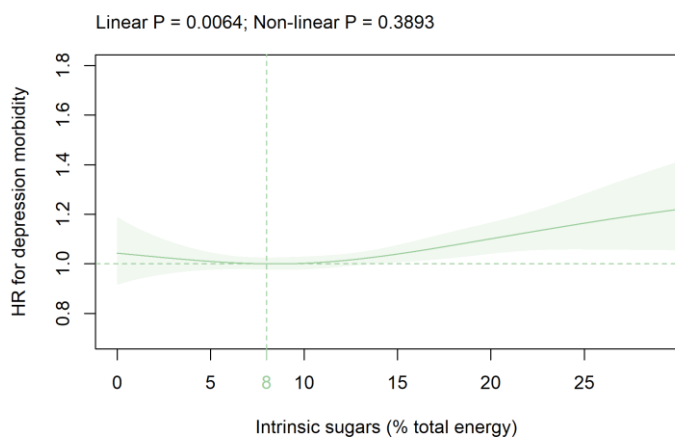




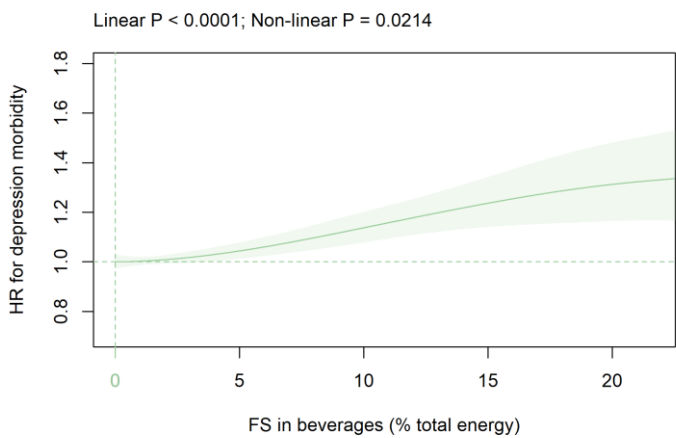
(a)



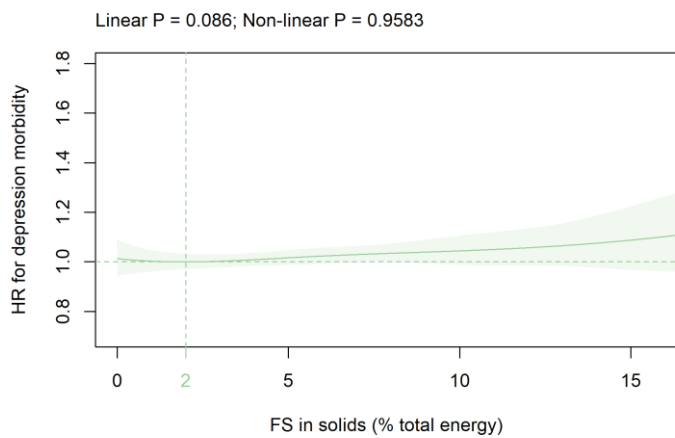
(b)

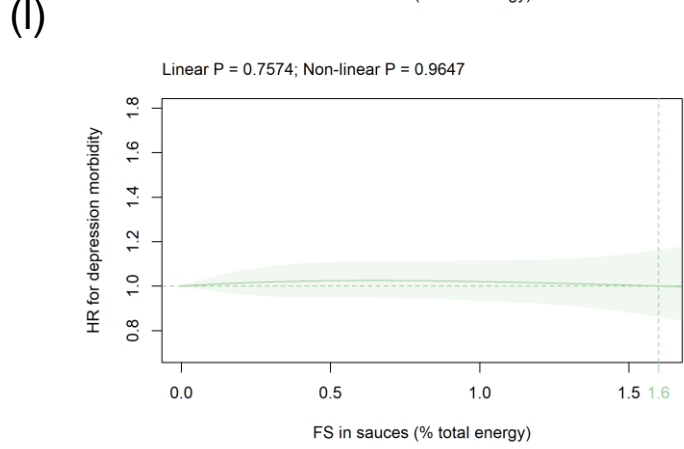
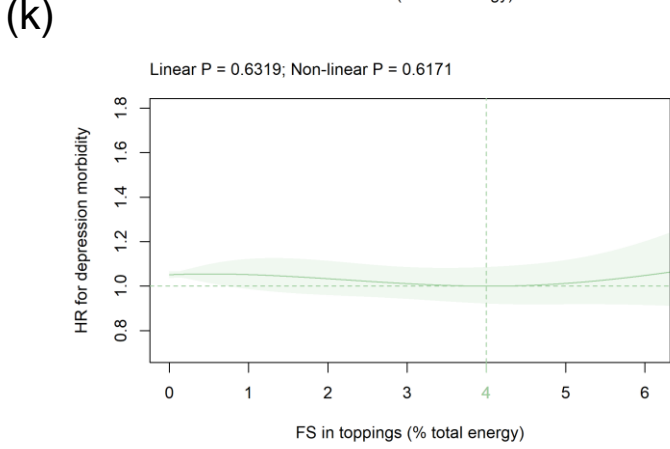
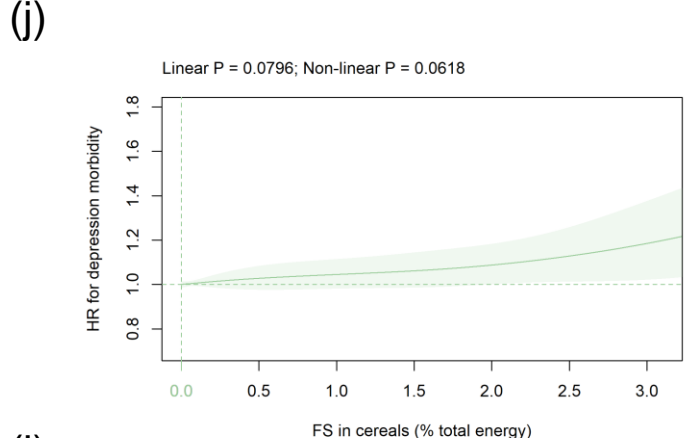
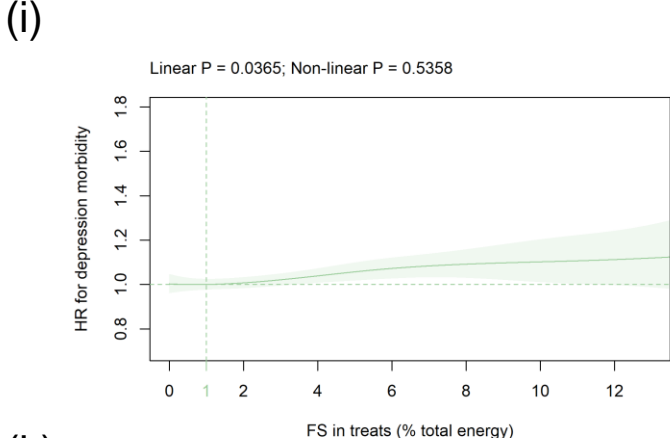
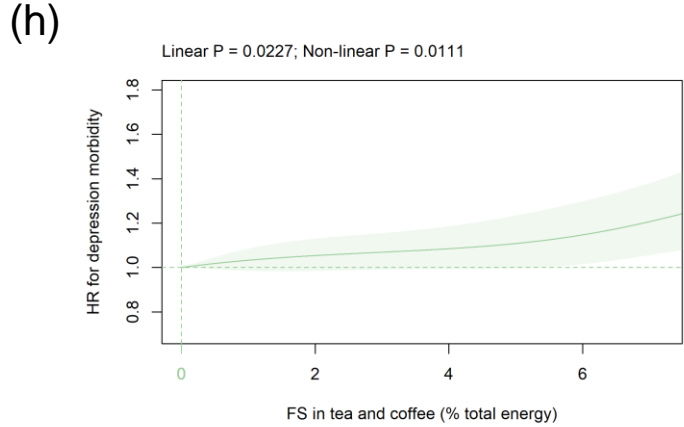
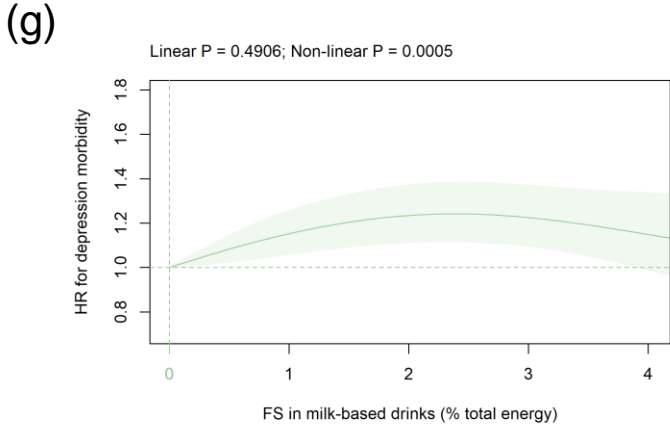
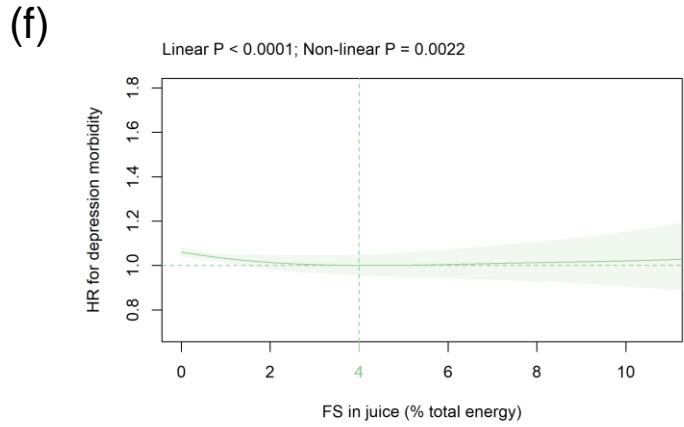
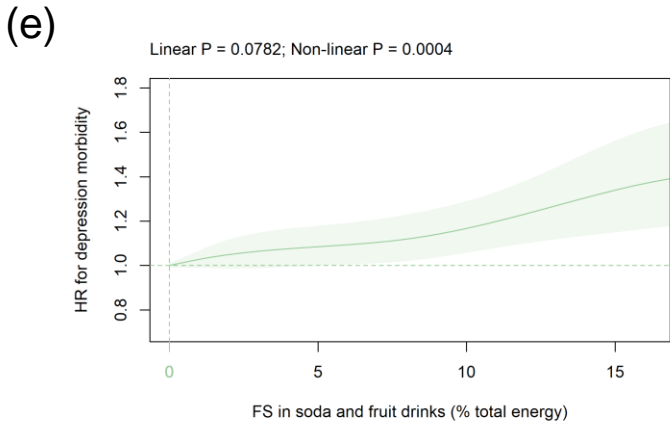


(c)

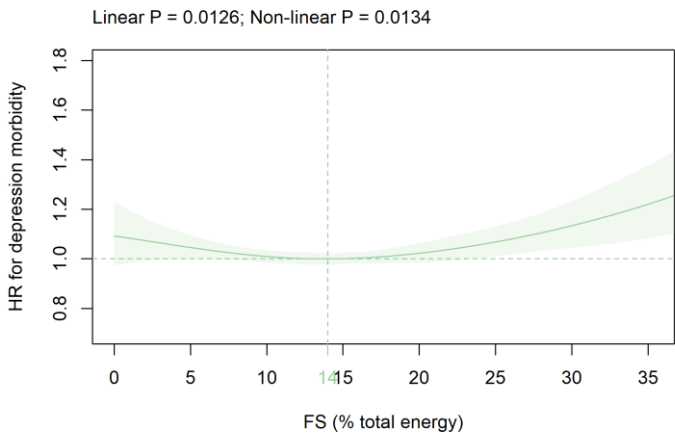


(d)

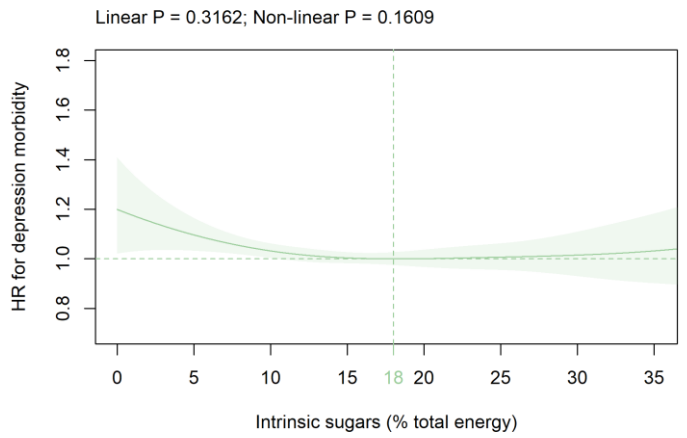




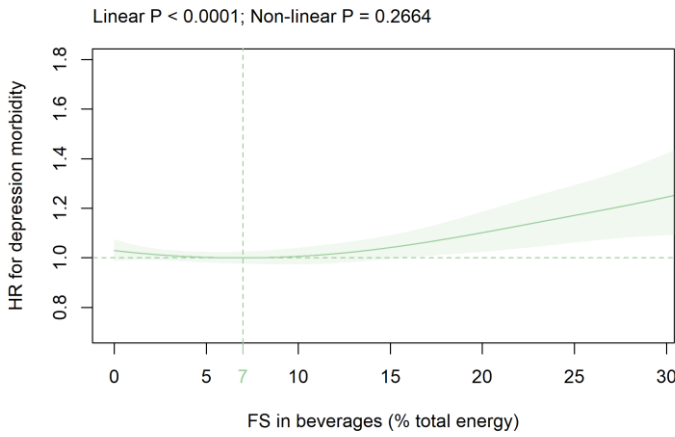
(a)



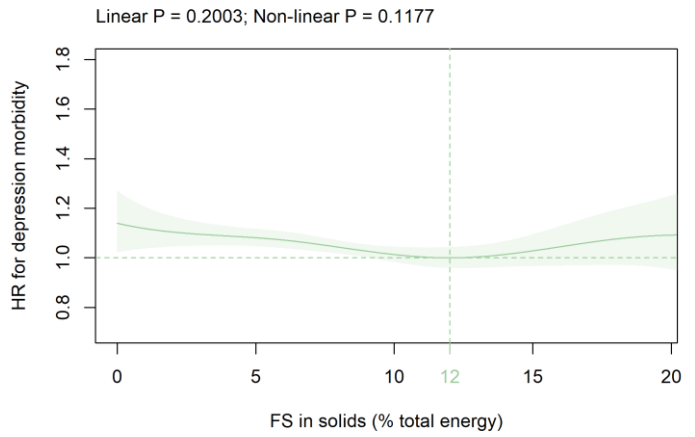
(b)

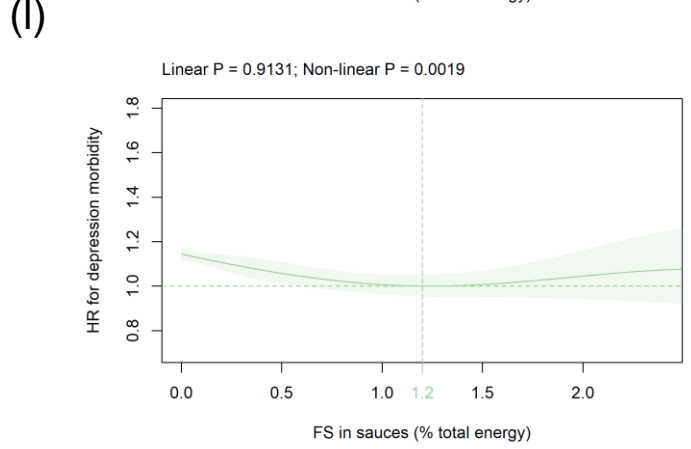
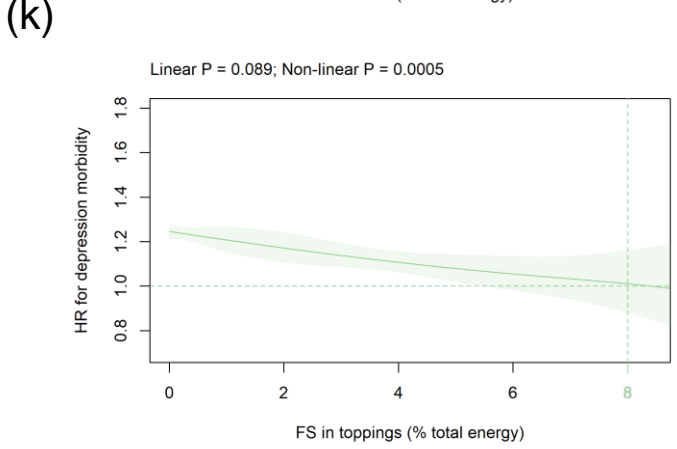
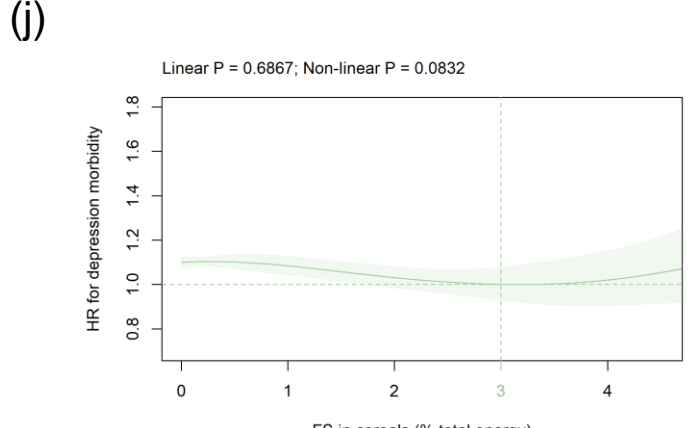
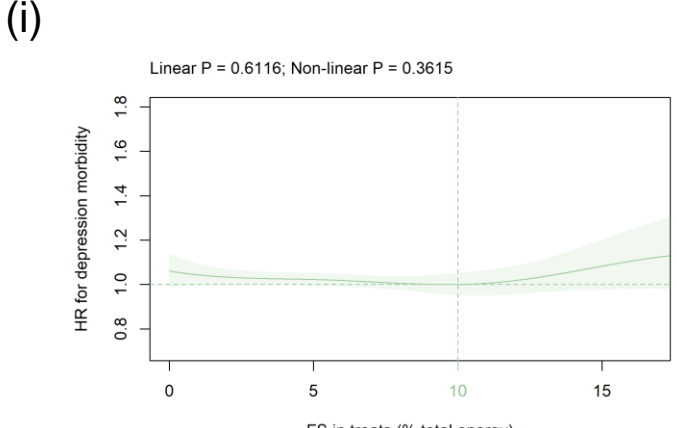
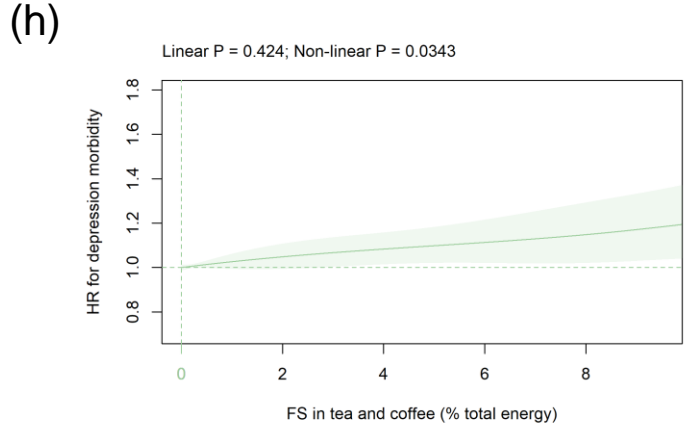
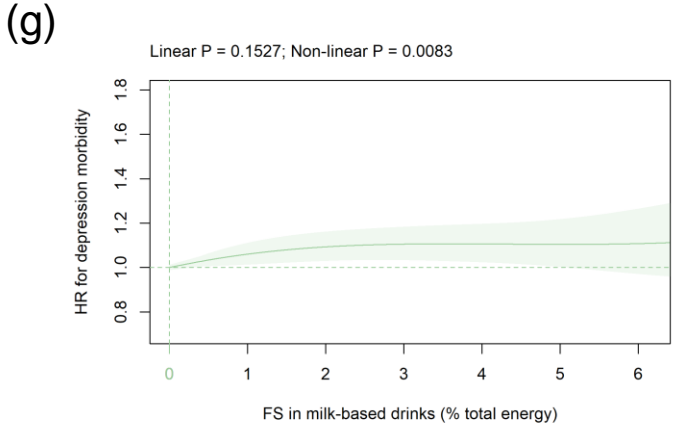
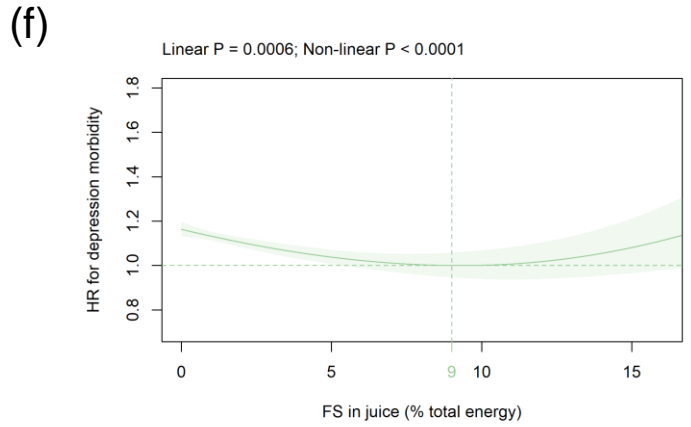
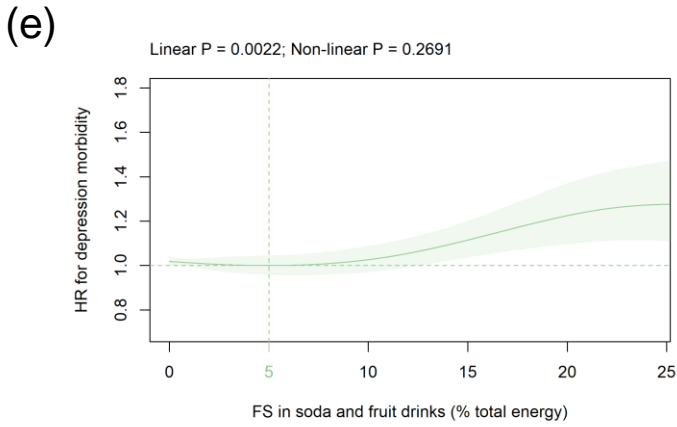


(c)

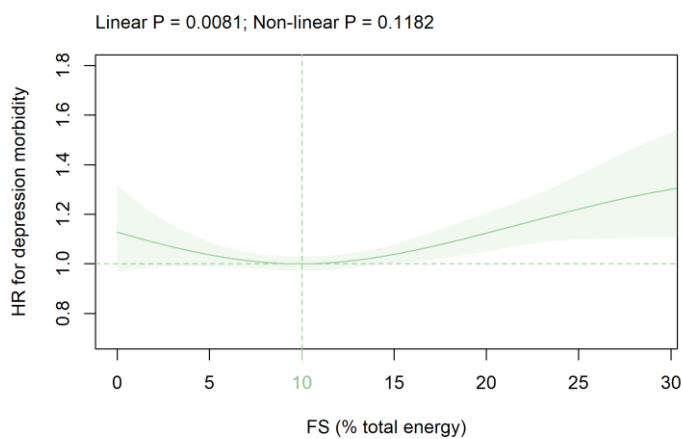


(d)

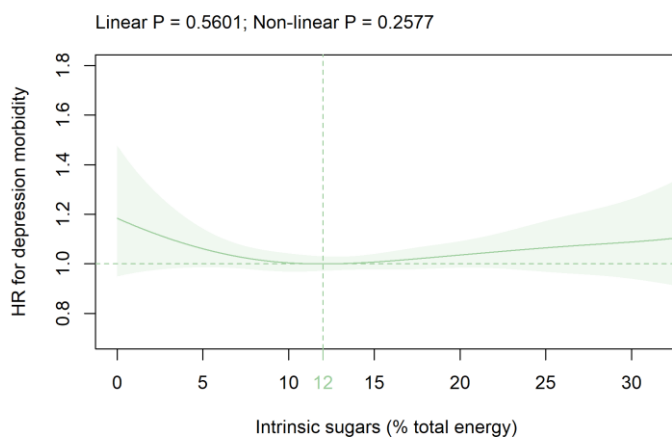




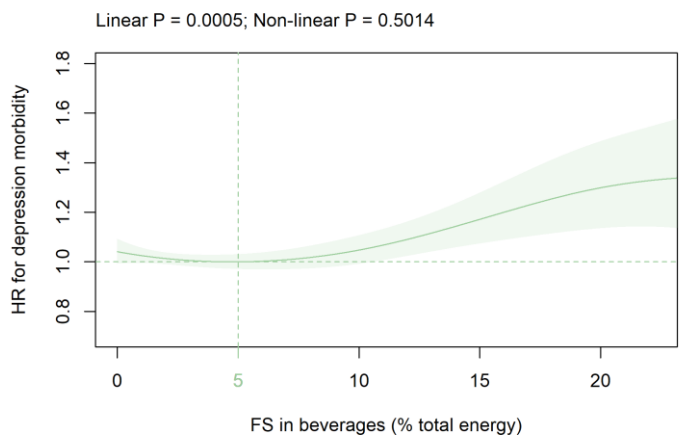
(a)



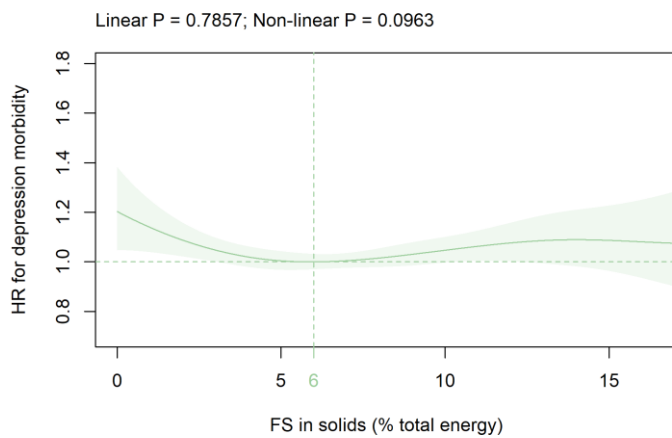
(b)

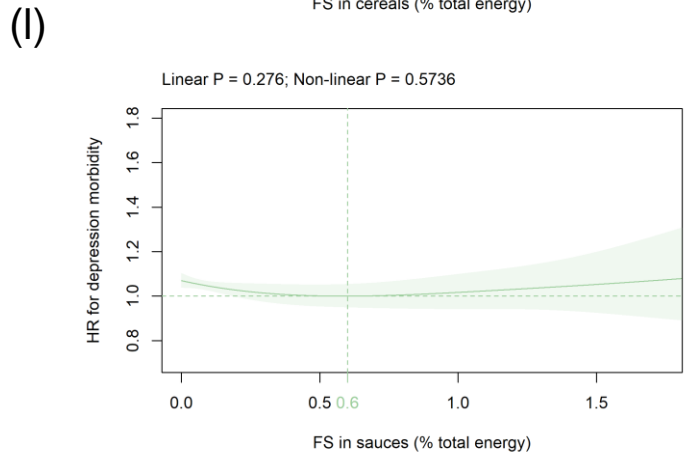
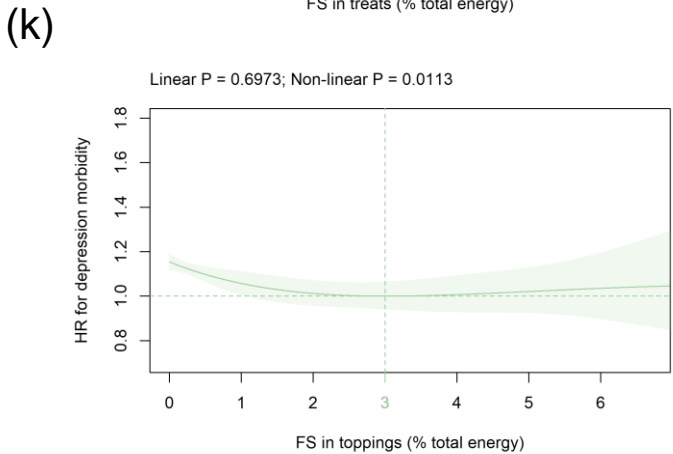
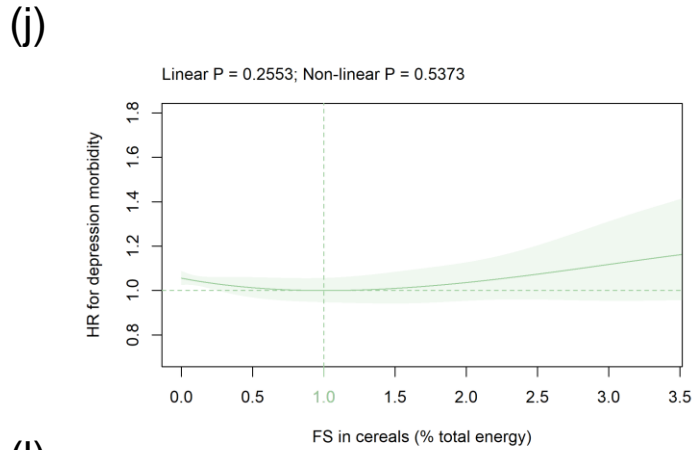
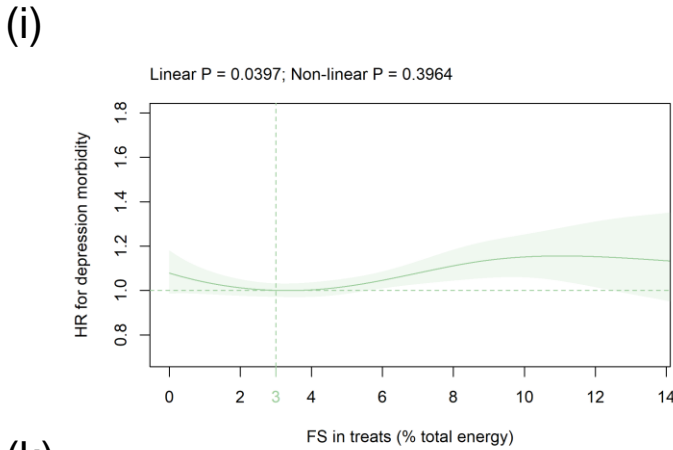
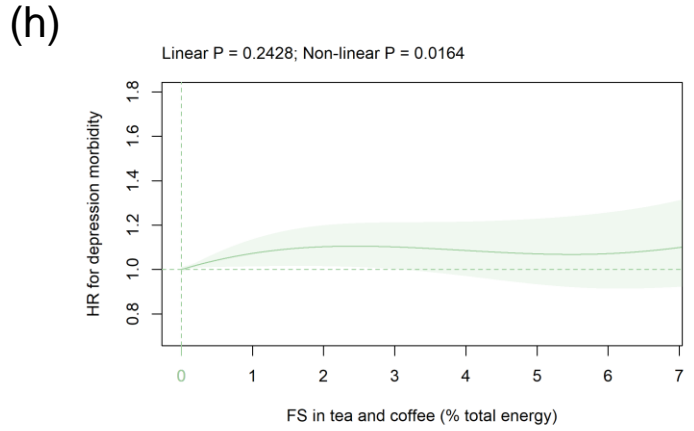
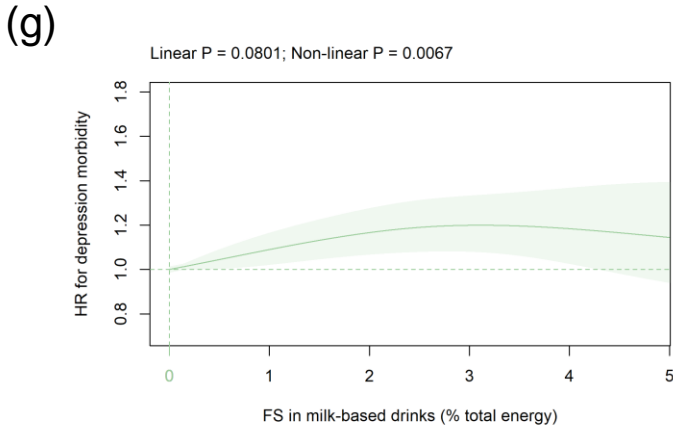
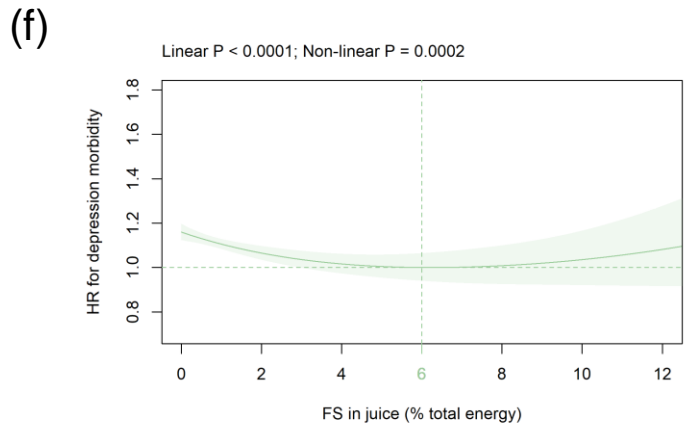
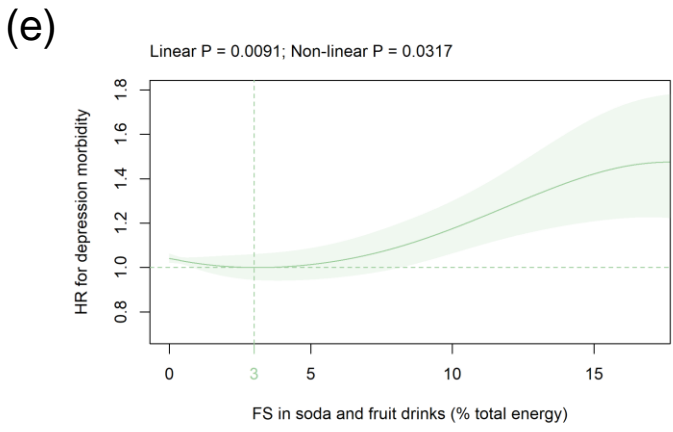


(c)

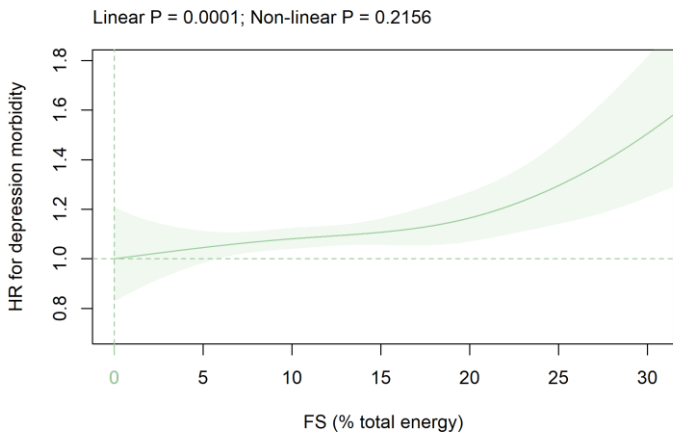


(d)

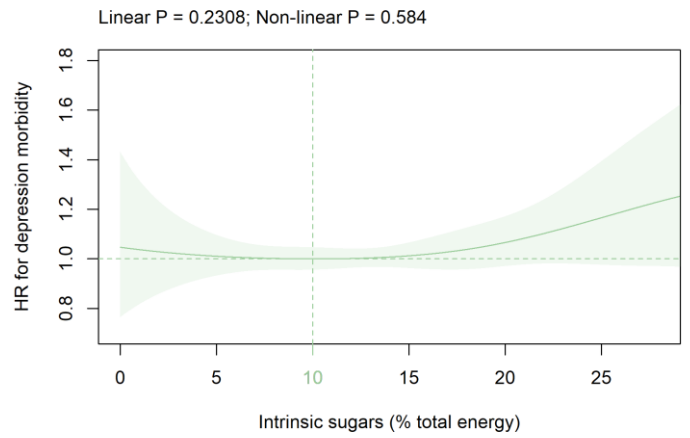




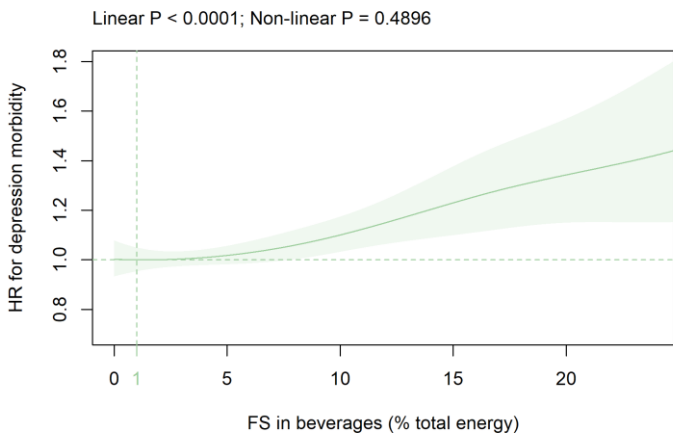
(a)



(b)



(c)



(d)

