Institut für Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. phil. Richard Peter

Die Bedeutung des Übergewichts für die Mortalität in einer Kohorte von über 180.000 Erwachsenen

Ergebnisse und methodische Aspekte der Präventionsdaten des Arbeitskreises für Vorsorge- und Sozialmedizin in Vorarlberg

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Dipl.-Ing. (FH) Jochen Klenk, MPH

aus

Gaildorf

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rainer Muche

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hanno Ulmer

Tag der Promotion: 24. Juli 2009

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Methoden 4

2.1 Studienpopulation & Datenerhebung 4

2.1.1 Vorarlberg und Bevölkerung 4

2.1.2 Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin 5

2.1.3 Gesundenuntersuchung 6

2.2 Expositionsbestimmung 7

2.2.1 Body-Mass Index 7

2.2.2 BMI-Veränderung 8

2.3 Zielgröße Mortalität 12

2.4 Kausalität 12

2.4.1 Directed Acyclic Graphs (DAGs) 15

2.4.2 Pfadanalyse 17

2.5 Modellbildung 20

2.5.1 Covariablen 20

2.5.2 Pfaddiagramm für die Analyse der Einflussfaktoren 23

2.5.3 Pfaddiagramm für die Analyse der BMI-Veränderung 24

2.6 Auswertungsdatensatz 25

2.7 Überlebenszeitanalyse 30

2.7.1 Proportional Hazards Modell 30

2.7.2 Sensitivitätsanalyse zu Vorerkrankungen 33

2.7.3 Modellierung einer Interaktion - Matrizenbildung 33

2.7.4 Standardisierung 34

2.8 Vorgehensweise 36

3 Ergebnisse 37

3.1 Zusammenhänge zwischen BMI und weiteren Risikofaktoren 37

3.1.1 Deskription 37

3.1.2 Pfadanalyse 38

3.2 BMI bei 1. Messung und Mortalität 40
3.2.1 Deskription 40
3.2.2 BMI und Mortalität 43
3.2.3 Sensitifitätsanalyse Vorerkrankungen 44
3.2.4 Stratifizierte Analysen nach Rauchverhalten 48
3.2.5 Todesursachenspezifische Mortalität 49
3.2.6 Stratifizierte Analysen nach Alter 52
3.3 BMI bei 1. Messung und Mortalität bei Personen mit stabilem Gewicht 54
3.3.1 Deskription 54
3.3.2 Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität 55
3.4 BMI-Veränderung und Mortalität 56
3.4.1 Deskription 56
3.4.2 BMI-Veränderung und BMI bei 1. Messung 57
3.4.3 Stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung 58
3.4.4 Stratifiziert nach Lag-Zeit 60
3.4.5 Stratifiziert nach Rauchstatus 61
3.4.6 Todesursachenspezifische Mortalität 64
3.4.7 Stratifizierte Analyse nach Alter 65
3.4.8 Variable aus BMI-Veränderung und dem BMI bei der 1. Messung 68
3.4.9 Assoziation zwischen BMI-Veränderung und BMI bei 1. Messung 69
4 Diskussion 71
4.1 BMI und Risikofaktoren 71
4.2 BMI und Mortalität 72
4.3 BMI und Mortalität bei Nichtrauchern mit stabilem Gewicht 76
4.4 BMI-Veränderung und Mortalität 78
4.5 Stärken und Grenzen 82
4.6 Schlussfolgerungen 85
5 Zusammenfassung 88
6 Literaturverzeichnis 90

Abkürzungsverzeichnis

aks	Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin in Vorarlberg
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMI	Body-Mass-Index [kg/m²]
C	Confounder
CFI	Comparative Fit Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
D	Erkrankung
DAG	Directed Acyclic Graph
E	Einflussfaktor
GU	Gesundenuntersuchung
HR	Hazard Rate Ratio
IARC	International Agency for Research in Cancer
ICD	International Classification of Disease
IGF	Insulin-like growth factor
KI	Konfidenzintervall
NNFI	Nonnormed Fit Index
RMSE	Root Mean Square Error
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
VHM&PP	Vorarlberg Health Monitoring & Prevention Program
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des BMI nach Vorgabe der WHO 8

Tabelle 2: Einteilung der BMI-Veränderung 11

Tabelle 3: Altersstandardisierung 34

Tabelle 4: Beschreibung der Studienkohorte 37

Tabelle 5: Beschreibung der Studienkohorte 40

Tabelle 6: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität 43

Tabelle 7: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität stratifiziert nach Rauchstatus 48

Tabelle 8: Todesursachenspezifische Assoziationen zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für Männer und Frauen. 50

Tabelle 9: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Herzkreislaufmortalität. 51

Tabelle 10: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität stratifiziert nach Alter. 52

Tabelle 11: Beschreibung der Teilstichprobe 54

Tabelle 12: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität für Nichtraucher mit stabilem Gewicht. 55

Tabelle 13: Beschreibung der Teilstichprobe 56

Tabelle 14: Einfluss des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung auf die Gesamtmortalität 58

Tabelle 15: Effekt aus Kombinationen des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung auf die Gesamtmortalität 68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung im Bundesland Vorarlberg im Jahr 2006 5

Abbildung 2: Ausgewählte BMI-Verläufe von Personen der VHM&PP-Kohorte 9

Abbildung 3: Beziehung zwischen zwei Einflussfaktoren und einer Erkrankung 13

Abbildung 4: Directed Acyclic Graph 15

Abbildung 5: Beispiel eines DAG und Einfluss einer Adjustierung für Confounder 16

Abbildung 6: Pfaddiagramm schematisch und mit Pfadkoeffizienten 18

Abbildung 7: Pfaddiagramm für die Einflussfaktoren im Studienkollektiv 23

Abbildung 8: Pfaddiagramm für die Regressionsanalysen 24

Abbildung 9: Erfassungszeiträume der Datensätze 25

Abbildung 10: Anzahl der Untersuchungen im Rahmen der Gesundenuntersuchung pro Jahr 26

Abbildung 11: Jahr der ersten Untersuchung 27

Abbildung 12: Anzahl der Personen mit mindestens x Messungen 27

Abbildung 13: Personen mit einem Abstand von mindestens x Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung 28

Abbildung 14: Durchschnittlicher Abstand zwischen den Messungen einer Person 29

Abbildung 15: Ausschluss der Beobachtungen für die Analyse zum Ausgangs-BMI und zur BMI-Veränderung 33

Abbildung 16: Pfadanalyse für den Zusammenhang der Einflussfaktoren bei Männern 38

Abbildung 17: Pfadanalyse für den Zusammenhang der Einflussfaktoren bei Frauen 39

Abbildung 18: Anteil der Nichtraucher, Raucher und Exraucher in den Altersschichten für Männer und Frauen 41

Abbildung 19: Anteil der Altersgruppen in den BMI-Kategorien 42

Abbildung 20: Anteil der Rauchgruppen in den BMI-Kategorien 42

Abbildung 21: Anzahl der Todesfälle pro Personenjahre nach Alter und Todesursache stratifiziert für Männer 45

Abbildung 22: Anzahl der Todesfälle pro Personenjahre nach Alter und Todesursache stratifiziert für Frauen 45

Abbildung 23: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für unterschiedliche Lag Zeiten bei Männern.. 46

Abbildung 24: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für unterschiedliche Lag Zeiten bei Frauen.. 47

Abbildung 25: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung 59

Abbildung 26: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung. 59

Abbildung 27: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, stratifiziert nach Lag-Zeit 60

Abbildung 28: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, stratifiziert nach Lag-Zeit 61

Abbildung 29: Rauchstatus in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Männern 61

Abbildung 30: Rauchstatus in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung BMI-Veränderung bei Frauen 62

Abbildung 31: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Rauchverhalten. 63

Abbildung 32: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Rauchverhalten. 63

Abbildung 33: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Todesursache 64

Abbildung 34: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Todesursache 65

Abbildung 35: Mittelwert des Alters in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Männern 65

Abbildung 36: Mittelwert des Alters in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Frauen 66

Abbildung 37: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Alter bei der 1. Messung 67

Abbildung 38: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Alter bei der 1. Messung 67

Abbildung 39: Altersadjustierter Anteil für die Kategorien der BMI-Veränderung stratifiziert für den BMI bei der 1. Messung für Männer. 69

Abbildung 40: Altersadjustierter Anteil für die Kategorien der BMI-Veränderung stratifiziert für den BMI bei der 1. Messung für Frauen. 70

1 Einleitung

Während der letzten Jahrzehnte hat die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den meisten Industrieländern stetig zugenommen [49]. In Deutschland blieb der Anteil der Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 25 kg/m² seit 1984 mit 50% bei den Männern und 30% bei den Frauen zwar nahezu konstant, allerdings stieg der Anteil der Menschen mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² auf mehr als 17% an [68]. Auch in Österreich nahm der Anteil Adipöser (BMI ≥ 30,0 kg/m²) zwischen 1991 und 2007 um mehr als 40% zu [30,100]. Die Prävalenz beträgt derzeit für Männer 12,8% und für Frauen 13,4%.

In vielen epidemiologischen Studien ist der BMI mit der Gesamtmortalität assoziiert [4,19,54,62]. Das niedrigste Mortalitätsrisiko wird dabei häufig im Bereich von 18,5 bis 25,0 kg/m² beobachtet [4,19,54]. Allerdings sind die Ergebnisse nicht einheitlich und der genaue Bereich für ein optimales Gewicht ist umstritten [120]. Die *World Health Organisation* (WHO) legte 1998 einen BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² als Normalgewicht fest, als Gewichtsbereich mit dem niedrigsten Gesundheitsrisiko [124].

Viele Krankheiten, wie zum Beispiel koronare Herzerkrankungen, Diabetes Typ II, Hypertonie und einige bösartigen Neubildungen, sind mit einem erhöhten Körpergewicht assoziiert [3,14,69,77]. Ein Zusammenhang zwischen BMI und verschiedenen bekannten Risikofaktoren wie Blutdruck, Cholesterin und Diabetes wird in der Literatur beschrieben [54,87]. Auch auf psychologische, soziale und ökonomische Faktoren kann ein negativer Einfluss des Körpergewichts beobachtet werden [39]. Seit 1985 betrachtet die WHO die Adipositas selbst als eine Erkrankung [2].

Nicht nur aus gesundheitlichen Gründen versuchen daher viele Menschen ihr Gewicht zu reduzieren [89]. Auch soziale Faktoren und Vorbilder aus der Werbung sind Motivation für Diätversuche. Langfristige Erfolge sind dabei allerdings relativ selten [22,26]. Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion führt allerdings im allgemeinen auch zu einer Verringerung der Werte für die oben genannten Risikofaktoren [10,28,74,105,114]. Dennoch zeigen die meisten Beobachtungsstudien eine positive Assoziation zwischen Gewichtsabnahme und Gesamtmortalität [8,13,21,27,35,58,70,72,81,93,126]. Kontrovers wird diskutiert, ob dieser Zusam-

menhang auf Grund einer kausalen Beziehung oder wegen methodischer Probleme gefunden wird.

Nur wenige Studien unterscheiden zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Gewichtsabnahme [96]. Zudem könnte die Adjustierung für das Rauchverhalten unzureichend sein. Rauchen kann zu einer Gewichtsreduktion führen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Auch bestehende, subklinische Erkrankungen, die sowohl mit einer Reduktion des Körpergewichts als auch mit einer Zunahme der Sterblichkeit einhergehen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen), können einen Einfluss auf die Mortalität haben.

Die Studienergebnisse zur Gewichtszunahme und Gesamtmortalität sind inkonsistent. Einige Autoren berichten von positiven Zusammenhängen [13,29,35,48,58,63,81,93,106,115,127], während andere keine Assoziationen finden [21,27,51,70,72,122,123,126]. Allerdings variieren in diesen Untersuchungen auch die Methoden zur Erfassung der Gewichtsveränderung. Das Gewicht wurde entweder gemessen, berichtet oder erinnert. Die Anzahl der Beobachtungen zur Bestimmung der Gewichtsveränderung variierte ebenso wie der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Messung sowie die Länge des Follow-up.

Auch der Umgang mit möglichen Intermediärfaktoren im kausalen Pfad zwischen Gewicht und Mortalität, d.h. Variablen, die vom Gewicht kausal beeinflusst werden und selbst mit der Mortalität assoziiert sind, ist nicht einheitlich. Ein Teil der Studien adjustiert für diese Faktoren [13,27,81,115], während ein anderer Teil die Variablen explizit nicht im Modell berücksichtigt [29,58,70].

Die bisherigen Untersuchungen wurden zum großen Teil in relativ kleinen Kohorten mit weniger als 10.000 Personen durchgeführt [29,58,63,70,72,81,93,115,116,117,127], zwei Studien hatten eine Fallzahl von etwas über 10.000 Teilnehmern [13,21]. Eine Analyse mit Daten der Nurses Health Study analysierte 116.564 Personen, allerdings mit Selbstangaben zum Gewicht, lediglich eine skandinavische Analyse konnte auf gemessene Daten von über 40.000 Männern und Frauen zurückgreifen [48].

Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Übergewicht auf die Mortalität bei Erwachsenen. Dabei sollten sowohl der Einfluss des BMI bei der

1. Messung, als auch die anschließende Gewichtsveränderung analysiert werden. Hierzu wurden Daten des Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program (VHM&PP) mit über 180.000 Teilnehmer untersucht, die bis zu 22 Jahre zwischen 1985 und 2006 beobachtet und während dieses Zeitraumes bis zu 21 mal untersucht wurden. Von allen Untersuchungen lagen gemessene Werte für Körperhöhe und Gewicht vor.

Zudem wurden die Assoziationen zwischen dem BMI und den ebenfalls gemessenen kardiovaskulären Risikofaktoren Blutdruck, Glucose, Cholesterin und Triglyceride untersucht, um entscheiden zu können, ob für ein adäquates statistisches Modell eine Adjustierung vorgenommen werden muss.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Welche Risikofaktoren für Herzkreislaufmortalität sind mit dem BMI assoziiert und wie stark sind diese Zusammenhänge?
- Welche Variablen eignen sich zur Adjustierung bei einer Analyse der Assoziation von BMI und Gesamtmortalität?
- Wie ist der BMI bei der 1. Messung mit der Mortalität assoziiert?
- Wie ist eine Gewichtsveränderung mit der Mortalität assoziiert und welchen Einfluss hat dabei der BMI bei der 1. Messung?

2 Methoden

Die Analysen der formulierten Fragestellungen erfolgten unter Verwendung der in diesem Kapitel beschriebenen Daten und Methoden. Je nach Fragestellung kamen dabei unterschiedliche Subpopulationen, Expositionsvariablen und statistische Methoden zum Einsatz. Das analytische Vorgehen wird am Ende dieses Kapitels beschrieben.

2.1 Studienpopulation & Datenerhebung

Die für diese Untersuchung verwendeten Daten wurden im österreichischen Bundesland Vorarlberg vom Verein „Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin“ (aks) im Rahmen eines freiwilligen Vorsorgeprogramms erhoben. Im Folgenden werden die Grundgesamtheit in Vorarlberg, der aks, sowie der Ablauf, der Inhalt und die Erhebungsinstrumente des Vorsorgeprogramms dargestellt.

2.1.1 Vorarlberg und Bevölkerung

Vorarlberg ist das westlichste Bundesland Österreichs und liegt direkt am Bodensee mit Grenzen zur Schweiz, zu Lichtenstein und zu Deutschland. Die Landeshauptstadt ist Bregenz. Dort befindet sich auch die Zentrale des aks.

Laut Bevölkerungsstatistik der Statistik Austria lebten im Jahr 2006 durchschnittlich 364.154 Menschen davon 184.378 Frauen (50,6%) und 179.776 Männer (49,4%) in Vorarlberg. In der für die Gesundenuntersuchung relevanten Altersgruppe ab dem vollendeten 19. Lebensjahr befanden sich 142.970 (51,2%) Frauen und 136.008 (48,8%) Männer. Zusammen sind dies 278.978 Personen [99].

Die Bevölkerung wächst jedes Jahr leicht um etwa 1%, ungefähr zu gleichen Teilen durch einen Geburtenüberschuss und durch Zuwanderung. Der Ausländeranteil betrug 2006 12,6%. Die größten Volksgruppen sind Türken (ca. 15.000) und Angehörige von Nachfolgestaaten des ehemaligen Jugoslawien (ca. 12.500).

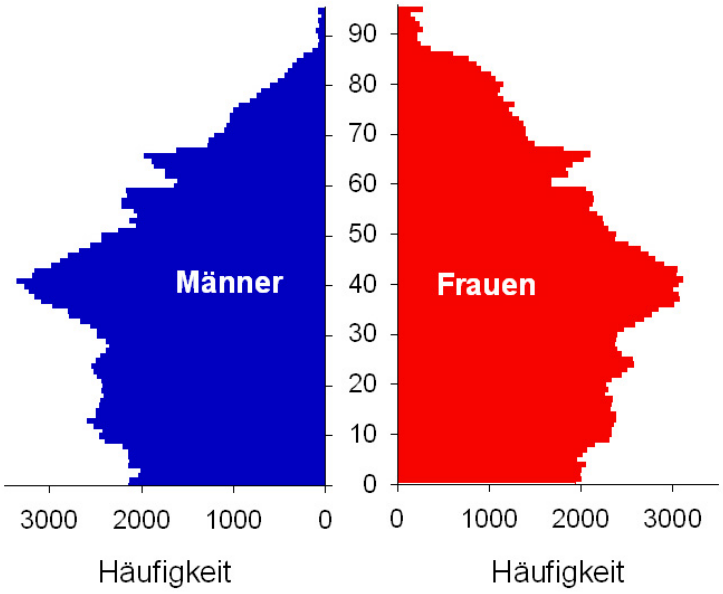


Abbildung 1: Altersverteilung im Bundesland Vorarlberg im Jahr 2006 [99]

Wirtschaftlich gesehen ist Vorarlberg eine gut entwickelte Region mit einem Wirtschaftswachstum von 3,5% im Jahr 2006 und mit einer Arbeitslosenquote von 6,2% im Jahresdurchschnitt. Das Bruttoinlandsprodukt (BIP) betrug 2003 pro Kopf in Vorarlberg 28.700 € und in Österreich insgesamt 27.900 € [101]. Im Vergleich dazu lag das BIP pro Kopf in Baden-Württemberg bei 29.400 € [102].

2.1.2 Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin

Der aks wurde im Jahr 1964 als gemeinnütziger Verein von praktizierenden Ärzten in Vorarlberg mit Unterstützung der Landesregierung gegründet. Ziel der Mediziner war die Schaffung einer Organisation, mit der sie wichtige Vorsorgemaßnahmen vorantreiben und gesundheitspolitischen Einfluss nehmen können.

Der aks hat sich folgendes Leitbild gegeben: *„Wir unterstützen die Bevölkerung Vorarlbergs bei der Erhaltung der Gesundheit und Förderung des körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens.“* Dies umfasst die Bereiche Gesundheitsförderung, Prävention und Rehabilitation.

Eine Haupttätigkeit sind dabei thematische Vorsorgeprogramme, wie zum Beispiel die landesweite schulärztliche Untersuchung, die bereits im Gründungsjahr eingeführt wurde. Über die Jahre kamen viele weitere Programme hinzu: ein Impfsystem, die Schwangeren- und Säuglings-Kleinkinder-Vorsorgeuntersuchung, die

gynäkologische Vorsorgeuntersuchung und die Gesundenuntersuchung. Darüber hinaus führt der aks im Auftrag des Landes das Vorarlberger Tumorregister.

Um die Arbeit auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen und auch entsprechend zu validieren, werden in den einzelnen Programmen umfangreiche Daten gesammelt und elektronisch archiviert. Im Rahmen einer Masterarbeit wurden diese Daten systematisch analysiert und dokumentiert, um sie anschließend für wissenschaftliche Untersuchungen zugänglich zu machen [56,77,78,83,111,112]. Über eine aks-interne Identifikationsnummer können die Informationen einer bestimmten Person aus verschiedenen Programmen einander zugeordnet werden. Darüber hinaus ist es möglich, die Daten mit dem Todesursachenregister und dem Krebsregister des Landes Vorarlberg zu verknüpfen.

2.1.3 Gesundenuntersuchung

Eine der wichtigsten Säulen der Vorsorgemedizin des aks ist das Krebs-Stoffwechsel-Kreislauf-Vorsorgeuntersuchungsprogramm, meist nur kurz Gesundenuntersuchung genannt. Das Ziel dieses Angebotes ist die ärztliche Beratung der Teilnehmer für einen gesunden Lebensstil, das Erfassen von Risikofaktoren sowie das Erkennen von frühen Krankheitsstadien. Das Programm wurde im Jahr 1972 eingeführt und kann von allen Frauen und Männern in Vorarlberg ab dem 19. Lebensjahr einmal im Jahr kostenlos in Anspruch genommen werden. Die Kosten tragen die Sozialversicherungsträger (Krankenkassen) und das Land Vorarlberg. Die Durchführung liegt in den Händen der Allgemeinmediziner und der Fachärzte für innere Medizin. Die erste Untersuchung erfolgt auf Eigeninitiative der Teilnehmer bzw. auf Empfehlung des Hausarztes. Danach werden die Personen automatisch in regelmäßigen Abständen vom aks angeschrieben und zum nächsten Besuch eingeladen.

Die Gesundenuntersuchung ist eines der größten Vorsorgeprogramme des aks mit über 700.000 Untersuchungen bis Juni 2006. Damit betrug die Teilnahmerate in der Gesamtbevölkerung in diesem Zeitraum etwa 55% bezogen auf die eingeschlossenen Altersgruppen (Alter > 19 Jahre) (eigene Berechungen).

Untersucht werden unter anderem Herz, Lunge, Bauchorgane, Wirbelsäule und Gelenke. Des Weiteren nimmt der Arzt eine nüchterne Blutuntersuchung vor, bei der Glucose, Gesamtcholesterin, Harnsäure, Gamma-GT und Triglyceride

bestimmt werden. Die Teilnehmer erhalten zusätzlich einen Fragebogen, der verschiedene Lebensstilfaktoren erfasst. Anhand des Fragebogens und der Untersuchungsergebnisse erfolgt nach etwa ein bis zwei Wochen bei einem zweiten Termin eine entsprechende gesundheitliche Beratung durch den Arzt. Ein Teil der gewonnenen Informationen wird auf Untersuchungskarten dokumentiert (siehe Anhang A1), die anschließend beim aks manuell von entsprechend geschulten Sachbearbeiterinnen erfasst werden.

Jede durchgeführte Gesundenuntersuchung ist einzeln dokumentiert. Damit existiert für die meisten Personen mehr als eine Beobachtung im Datensatz und die Einflussvariablen können im zeitlichen Verlauf untersucht werden.

2.2 Expositionsbestimmung

Die Haupteinflussgrößen in dieser Untersuchung sind die Körpermasse, ausgedrückt als Body-Mass-Index, bei der 1. Messung und deren Veränderung über die Zeit. Darüber hinaus werden weitere Covariablen, die mit der Zielgröße assoziiert sind, bei den Analysen berücksichtigt.

2.2.1 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index ist das Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße (Formel 1). Dieses anthropometrische Maß wurde vom belgischen Statistiker Adolphe Quetelet bereits im 19. Jahrhundert entwickelt.

$$BMI = \frac{Körpergwicht}{Körpergröße^2} = \left[\frac{kg}{m^2}\right] \tag{1}$$

US-amerikanische Lebensversicherungen setzten den BMI zur einfachen Abschätzung des Gesundheitsrisikos der Kunden und zur Festlegung ihrer Prämien ein. Wie bereits in der Einleitung erwähnt legen viele Studien einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einer erhöhten Mortalität nahe. 1998 definierte die WHO anhand von solchen Studienergebnissen BMI-Klassen für Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas (Tabelle 1) [124]. Teilweise wurden in dieser Untersuchung, je nach Fragestellung, Klassen zusammengefasst oder noch weiter differenziert.

Tabelle 1: Einteilung des BMI nach Vorgabe der WHO [124]

Klinische Einteilung	Body-Mass-Index [kg/m²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas Klasse I	30,0 – 34,9
Adipositas Klasse II	35,0 – 39,9
Adipositas Klasse III	≥ 40,0

Der BMI zur Beurteilung des Ernährungs- und Gesundheitszustandes ist in der Medizin und den Ernährungswissenschaften weit verbreitet, da sich Körpergewicht und Körpergröße einfach und genau messen lassen und der BMI somit leicht zu bestimmen ist.

2.2.2 BMI-Veränderung

Um den Einfluss einer BMI-Veränderung auf die Mortalität analysieren und darstellen zu können, muss der BMI-Verlauf mit einem geeigneten Maß quantifiziert werden. Abbildung 2 zeigt eine Auswahl typischer BMI-Verläufe von Personen der VHM&PP-Kohorte. Charakteristisch sind die unterschiedliche Anzahl an Messungen und der ungleiche Abstand zwischen den einzelnen Messungen einer Person.

Vor allem die unterschiedlichen Messzeitpunkte der einzelnen Teilnehmer sind problematisch. So kann die in der Literatur am häufigsten eingesetzte Methode zur Veränderungsbestimmung, die Differenz zwischen der ersten und der letzten Messung, nicht angewendet werden, da der Erfassungszeitraum der Gewichtsveränderung nicht derselbe ist. Das Zeitintervall zwischen der ersten und der letzen Messung wird nicht berücksichtigt und erschwert die Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen.

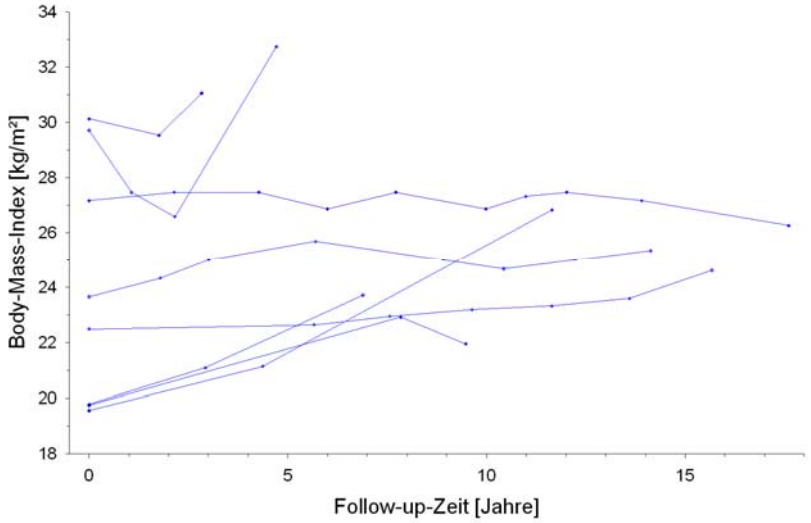


Abbildung 2: Ausgewählte BMI-Verläufe von Personen der VHM&PP-Kohorte

Um möglichst alle zur Verfügung stehenden Informationen bei der Bestimmung der Gewichtsveränderung zu verwenden, wurde in dieser Arbeit eine lineare Regression gewählt. Dabei wird für jede Person eine Geradengleichung aus allen ihren BMI-Messungen und deren Messzeitpunkten berechnet. Die jeweils geschätzte Steigung bildet das Maß für die Gewichtsveränderung gemessen als BMI-Veränderung pro Jahr. Das verwendete Regressionsverfahren wird im Folgenden näher erläutert.

Diese Methode misst vor allem den zugrunde liegenden langfristigen Trend der Veränderung. Einzelne extreme Werte werden tendenziell abgeschwächt. Der Ansatz legt die Hypothese zugrunde, dass die BMI-Veränderung und deren Wirkung auf die Zielgrößen eher langfristiger Natur sind und der Trend weitgehend monoton verläuft. Die zufällig aus der untersuchten Kohorte ausgewählten Kurvenverläufe in Abbildung 2 zeigen eine adäquate Schätzung des BMI-Trends durch eine einfache linearer Regression.

Lineare Regression

Dieses Regressionsverfahren geht von einem linearen Zusammenhang zwischen dem Wertepaar x_i und y_i aus. Die Formel der Geradengleichung lautet:

$$y = b_0 + b_1 \cdot x + \varepsilon \qquad (2)$$

Der Faktor b_0 ist der y-Achsenabschnitt, b_1 ist die Steigung der Geraden. Die Messungen in der Realität folgen nicht einem exakten mathematischen Zusammenhang, sondern sind mit einem zufälligen Fehler ε behaftet. Um die Faktoren b_0 und b_1 zu schätzen, wird die Summe der Quadrate der Fehler ε minimiert. Die Lösung der Gleichung lautet:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=i}^{n}(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2} \tag{3}$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \cdot \bar{x} \tag{4}$$

Da jede Regressionsgerade durch den Schwerpunkt der Punktewolke ($\bar{x}, \bar{y}$) verläuft, lässt sich b_0 durch Formel 4 bestimmen.

Die Güte der Anpassung der Daten an die geschätzte lineare Regressionsgleichung lässt sich durch verschiedene Maße beschreiben. Sie beschreiben die Abweichungen (Residuen) der Messwerte von der geschätzten Geradengleichung. Häufig wird das r^2 angegeben. Es kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei Regressionsgeraden mit einem r^2 von 1 die gesamte Varianz der Messwerte erklären. Ist $r^2=1$, so liegen alle Messpunkte auf einer Geraden.

Mindestanzahl der Messungen

Die Anzahl der Messungen, auf der die Schätzungen der Regressionskoeffizienten beruhen, ist ein wichtiger Aspekt in Bezug auf die Qualität der Veränderungsbestimmung. Um eine Gerade berechnen zu können, sind nur zwei Messwerte nötig. Es ist trivial, dass in diesem Fall das Gütemaß r^2 nicht aussagekräftig ist, da es immer 1 beträgt. Messfehler oder zufällige Schwankungen können bei nur zwei Messungen die Regressionskoeffizienten erheblich beeinflussen. Indem mehr Messungen für die Veränderungsbestimmung verwendet werden, lässt sich die Präzision erhöhen. Dies geht allerdings zu Lasten der Fallzahl und erhöht das Risiko eines Selektionsfehlers. Als Kompromiss wurden für die Untersuchung der BMI-Veränderung nur Personen berücksichtigt, die mindestens 3 Beobachtungen hatten.

Mindestlänge für Veränderungszeitraum

Auch der Abstand zwischen der ersten und der letzten im Regressionsmodell berücksichtigten Messung beeinflusst die Schätzung der BMI-Veränderung. Wurden beispielsweise drei BMI-Werte innerhalb von nur drei Jahren gemessen, wirken sich zufällige Schwankungen sehr stark auf die Veränderungsbestimmung aus. Bei weiter auseinander liegenden Messungen werden Ausreißer eher abgeschwächt.

Daher wurden nur Personen in die Auswertungen aufgenommen, die mindestens drei Messungen hatten und bei denen zwischen der ersten und der letzen Messung ein Mindestabstand von 5 Jahren bestand.

Einteilung in verschiedene Klassen

Die Kategorisierung der BMI-Veränderung erfolgte in Anlehnung an die Literatur [27]. Es wurden 5 Kategorien gebildet, um auch das Muster der Assoziation zwischen der BMI-Veränderung und der Mortalität untersuchen zu können.

Tabelle 2: Einteilung der BMI-Veränderung

Einteilung	**BMI-Veränderung [kg/m²/Jahr]**
Starke BMI-Veränderung	< -0,30
Moderate BMI-Veränderung	-0,30 - -0,11
Stabiler BMI	-0,10 - 0,09
Moderate BMI-Veränderung	0,10 - 0,29
Starke BMI-Veränderung	≥ 0,30

Eine Steigung von 0,1 kg/m²/Jahr entspricht dabei einer Gewichtsveränderung von 3,24 kg innerhalb von 10 Jahren bei einer Person mit einer Körperhöhe von 1,80 m oder einer Gewichtsveränderung von 2,56 kg bei einer Person mit einer Körperhöhe von 1,60 m im selben Zeitraum.

2.3 Zielgröße Mortalität

Die Erfassung der Todesfälle ist in Österreich, wie in Deutschland, gesetzlich vorgeschrieben und damit eine Vollerhebung [97]. Sie erfolgt über ein Formblatt, das von amtlich bestellten und speziell ausgebildeten Totenbeschauärzten, Pathologen oder Gerichtsmedizinern ausgefüllt werden muss. Die Todesbescheinigungen werden von den Standesämtern erfasst und an die Bundesanstalt „Statistik Österreich“ gemeldet. Nicht dokumentiert werden die Sterbefälle von in Vorarlberg gemeldeten Personen, die im Ausland versterben.

Österreich führt eine unikausale Todesursachenstatistik bei der das Grundleiden nach dem internationalen Regelwerk der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Todesursache ausgewählt und nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) kodiert wird.

Für die Analysen wurden das Todesdatum und die Todesursache nach ICD-10 verwendet. Alle ICD Codes früherer Versionen wurden in die ICD-10 überführt. Hauptzielgröße dieser Untersuchung war die Gesamtmortalität. Daneben wurden separat die Todesursachen „Krankheiten des Kreislaufsystems“ (ICD10: I00-I99), „bösartige Neubildungen“ (ICD10: C00-C99) und „Krankheiten des Atmungssystems“ (J00-J99) analysiert.

2.4 Kausalität

Ein Ziel der Epidemiologie ist die Abschätzung des wahren Effekts einer Exposition auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses, z.B. einer Erkrankung. Im Gegensatz zu experimentellen Studien kann bei Beobachtungsstudien den Teilnehmern der Expositionsstatus nicht randomisiert zugeteilt werden. So können zusätzliche Risikofaktoren (Covariablen) für die untersuchte Zielgröße in den Expositionsgruppen ungleich verteilt sein, das Ergebnis verzerren und somit zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Um solche Variablen bei der Datenauswertung zu berücksichtigen, wird, neben dem Stratifizieren und dem Matchen, die Adjustierung mit einer multivariaten Analyse eingesetzt. Entscheidend für die Modellbildung ist dabei die Identifikation einer geeigneten Auswahl an Variablen, um den besten, möglichst unverzerrten

Schätzer des wahren Effektes zu bekommen. Oft wird der Ansatz verfolgt für möglichst viele, in einer Studie erhobene Variable zu adjustieren.

Dies kann ohne weitere Überlegungen problematisch sein. Zum einen ist es möglicherweise ineffizient, da mit steigender Variablenzahl in einem Modell auch die Standardfehler größer werden. Dies verringert die Präzision. Zum anderen kann es durch die Adjustierung mit einer ungeeigneten Variablen zu einer zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse kommen [41].

Auch die Auswahl von Covariablen anhand von statistischen Kriterien, wie der Änderung des Haupteffektes um mehr als 10% durch die zusätzliche Einflussgröße, kann misslingen, wenn nicht zuerst die inhaltlichen Zusammenhänge zwischen den Einflussfaktoren untereinander und mit der Zielgröße analysiert und eine geeignete Auswahl von Variablen für die Adjustierung gefunden werden [44].

Intermediärfaktoren

In diesem Zusammenhang ist auch die Identifikation von so genannten Intermediärfaktoren wichtig. Die häufigsten Verfahren in der Epidemiologie zur Analyse von Beobachtungsstudien sind die multiple logistische Regression und das Proportional Hazards Modell nach Cox. Gewöhnlich wird in diesen Modellen bei der Untersuchung von Einflussfaktoren (E_1 und E_2) und Erkrankung (D) ein paralleler kausaler Einfluss angenommen (Abbildung 3-a).

Mit den oben genannten Regressionsverfahren lässt sich auch eine Interaktion zwischen den Einflussgrößen beschreiben (Abbildung 3-b), indem einem Modell ein multiplikativer Term hinzugefügt wird.

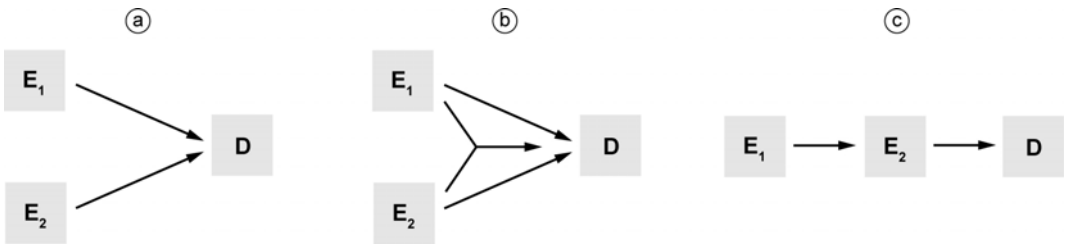


Abbildung 3: Beziehung zwischen Einflussfaktoren (E_1 und E_2) und Erkrankung (D). Paralleles Modell der Kausalität ohne (a) und mit Interaktion (b) sowie sequentielles Modell der Kausalität (c)

Die Ergebnisse dieser Modelle sind allerdings nur unter der Annahme korrekt, dass die Einflussvariablen im kausalen Pfad auch tatsächlich auf derselben Einflussebene liegen. Sind die Einflussvariablen dagegen sequentiell in einer Kausalkette (Abbildung 3-c) angeordnet, führt die Annahme des parallelen Modells zu einer falschen Schätzung der Effektgrößen. In Abbildung 3-c ist E_1 eine distale und E_2 eine proximale Ursache in Bezug zur Zielgröße E. Eine Analyse von beiden Einflussgrößen mit einem parallelen Regressionsmodell unterschätzt immer den Einfluss der distalen Variablen. Dies kann unter Umständen sogar dazu führen, dass ein Effekt komplett übersehen wird [119]. Eine proximale Variable wird als Intermediärfaktor bezeichnet.

Soll der Effekt von E_1 geschätzt werden und liegt eine sequentielle kausale Beziehung über E_2 vor, so sollte E_2 aus dem Modell entfernt werden [55,82].

In der Praxis tritt auch der Fall auf, dass E_2 zwar ein Intermediärfaktor für E_1 ist, aber nicht völlig durch E_1 erklärt wird. Dann ist E_2 sowohl ein Intermediärfaktor als auch ein Confounder oder ein unabhängiger Einflussfaktor. In diesem Fall gibt es derzeit keine völlig zufrieden stellende Lösung. Hier muss abgewogen werden, welcher analytische Ansatz den besten Effektschätzer mit der geringsten Verzerrung ergibt.

Analyseschritte

Aus den oben genannten Gründen muss daher im Vorfeld einer Analyse zuerst untersucht werden, wie die Risikofaktoren kausal zusammenhängen und wie sie sich gegenseitig beeinflussen, um dann eine geeignete Auswahl von Adjustierungsvariablen bestimmen zu können.

Die gängigen Regressionsverfahren in der Epidemiologie, wie beispielsweise das Proportional Hazards Modell, bilden nur Assoziationen und keine kausalen Zusammenhänge ab. Daher werden derzeit in der Literatur verschiedene Ansätze diskutiert, um komplexe Wirkungsnetzwerke bei epidemiologischen Fragestellungen kausal analysieren, verstehen und modellieren zu können [40,60].

Daraus ergibt sich ein zweigeteiltes Vorgehen:

1. Auswahl der geeigneten Variablen zur Adjustierung durch eine Analyse der Kausalbeziehungen.

2. Bestimmung der Effektschätzer der Fragestellung durch ein Standardregressionsverfahren.

Im Folgenden werden zwei Methoden zur Analyse und Auswahl geeigneter Variablen für die Adjustierung vorgestellt: Directed Acyclic Graphs und die Pfadanalyse.

2.4.1 Directed Acyclic Graphs

Directed Acyclic Graphs (DAGs) sind eine grafische Methode zur Visualisierung und Analyse von kausalen Zusammenhängen zwischen Variablen [41,71]. Mit ihrer Hilfe lassen sich für eine Fragestellung die Einflussfaktoren identifizieren, für die bei einer Analyse adjustiert werden muss und für welche Covariablen nicht adjustiert werden darf.

Dazu werden die zugrunde liegenden biologischen Assoziationen und Mechanismen einer Fragestellung als Pfaddiagramm dargestellt. Dies setzt Vorwissen beziehungsweise eine Hypothese über die biologischen Zusammenhänge zwischen den Variablen voraus.

DAGs bestehen aus Knoten und Pfeilen. Die Knoten stellen einzelne Variablen dar, die Pfeile zeigen kausale Verbindungen. Besteht kein Pfeil zwischen zwei Variablen, so wird davon ausgegangen, dass es keinen direkten Effekt zwischen den Variablen gibt. Abbildung 4-a zeigt den einfachsten DAG mit einer Exposition E und einer Erkrankung D. Daneben (Abbildung 4-b) ist zusätzlich ein Confounder C eingezeichnet, der sowohl auf die Erkrankung als auch auf die Exposition einen Einfluss hat. Es können beliebig viele Variablen und Assoziationen ergänzt werden.

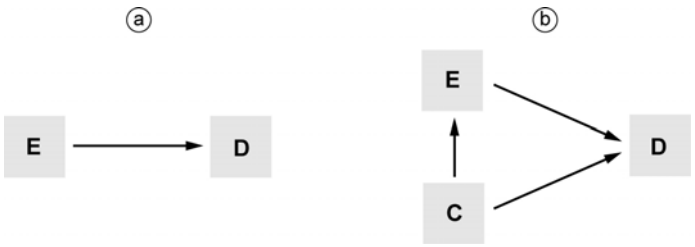


Abbildung 4: Directed Acyclic Graph (a) mit Exposition (E) und Erkrankung (D) sowie (b) mit Exposition, Confounder (C) und Erkrankung

DAGs haben den Vorteil, dass sie Zusammenhänge übersichtlich darstellen, ohne eine bestimmte Annahme zur Verteilung der Variablen und zur Funktion, mit der die Variablen untereinander verknüpft sind, zu machen.

Variablen für die Adjustierung identifizieren

Mit wenigen Regeln lässt sich eine geeignete Auswahl von Variablen zur Adjustierung identifizieren. Hierfür werden vorab einige Begriffe definiert. Die Herleitung der Regeln wird ausführlich von Greenland et al. beschrieben [41].

Ein **Backdoor-Pfad** (backdoor=Hintertüre) ist ein Pfad zwischen der Exposition und der Erkrankung mit einem Pfeil in Richtung der Exposition. In Abbildung 5-a gibt es die Backdoor-Pfade E-C-D, E-C-B-D, E-A-C-D, E-A-C-B-D. Nur der direkte Pfad E-D ist kein Backdoor-Pfad.

Ein **Collider** ist eine Variable in einem Pfad zwischen Exposition und Erkrankungen, wenn der Pfad sowohl beim Eintritt, als auch beim Austritt in die Variable einen Pfeil hat.

Ein **blockierter (blocked) Pfad** ist ein Pfad mit einem Collider. Ein **nicht blockierter (unblocked) Pfad** ist ein Pfad ohne Collider. Die Variable C ist ein Collider für den Pfad E-A-C-B-D. Der Pfad ist daher ein blockierter Pfad. Die anderen Backdoor-Pfade sind nicht blockiert. Nicht blockierte Backdoor-Pfade repräsentieren Confounding. Variablen, die nicht blockierte Backdoor-Pfade unterbrechen und keine Collider sind, ermöglichen durch Adjustierung eine analytische Kontrolle für Confounding.

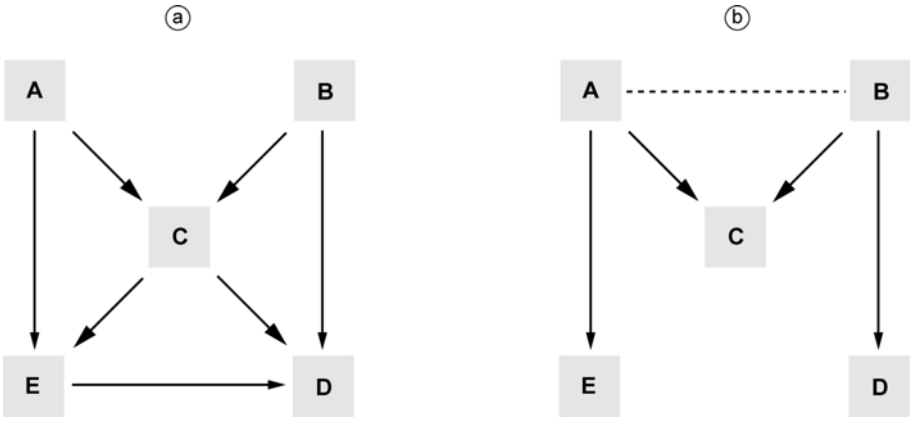


Abbildung 5: Beispiel eines DAG (a) und Einfluss einer Adjustierung für Confounder C (b)

Der Collider C in Abbildung 5-a könnte zwar nach dem DAG eine geeignete Kontrollvariable für eine Adjustierung sein, da er alle eingezeichneten Backdoor-Pfade zwischen E und D unterbricht. Durch eine Adjustierung wird aber die Variable C mathematisch auf eine Merkmalsausprägung fixiert. Es entsteht so eine Assoziation zwischen den Variablen A und B (Abbildung 5-b, gestrichelte Linie). Damit ist die Variablenauswahl S={C} für die Adjustierung ungenügend. Eine geeignete Auswahl wären S={A, C} und S={B, C}. Auch eine Adjustierung für die Auswahl S={A, B, C} würde zu einem nicht mit einem Bias versehenen Schätzer führen, allerdings wäre das Set ineffizient (geringere statistische Power), da eine überflüssige Variable (A oder B) enthalten ist.

Zusammenfassend lassen sich folgende Regeln für die Identifikation einer geeigneten und effizienten Auswahl von Variablen für die Adjustierung formulieren:

1. Alle Pfeile, die ihren Ursprung in der Exposition haben, werden entfernt.
2. Zwei Knoten, die einen Pfeil auf dieselbe Variable C haben, werden verbunden, wenn C selber oder ein Nachkomme in der Auswahl S enthalten ist.
3. Die Auswahl S muss die Variablen enthalten, die alle nicht blockierten Backdoor-Pfade mit der geringsten Anzahl an Variablen unterbrechen.

2.4.2 Pfadanalyse

Die Pfadanalyse ist ein statistisches Verfahren zur Erforschung komplexer Zusammenhänge [125]. Es lassen sich a-priori formulierte lineare Kausalmodelle anhand von Kovarianzen zwischen den Variablen überprüfen. Die Modelle werden in einem Pfaddiagramm dargestellt, das prinzipiell einem DAG entspricht. Im Gegensatz zu den DAGs wird die Stärke der Zusammenhänge quantifiziert, allerdings sind die Modellannahmen restriktiver.

Es werden exogene Variablen, die keine weitere Ursache haben, von endogenen Variablen, auf die mindestens ein Pfeil zeigt, unterschieden. In Abbildung 6 stellen A und B exogene und C, D, E endogene Variablen dar.

Die Pfadanalyse ist eine Erweiterung der linearen Regressionsanalyse. Für jede Variable, die eine oder mehrere Variablen als Ursache haben, wird eine Regression durchgeführt.

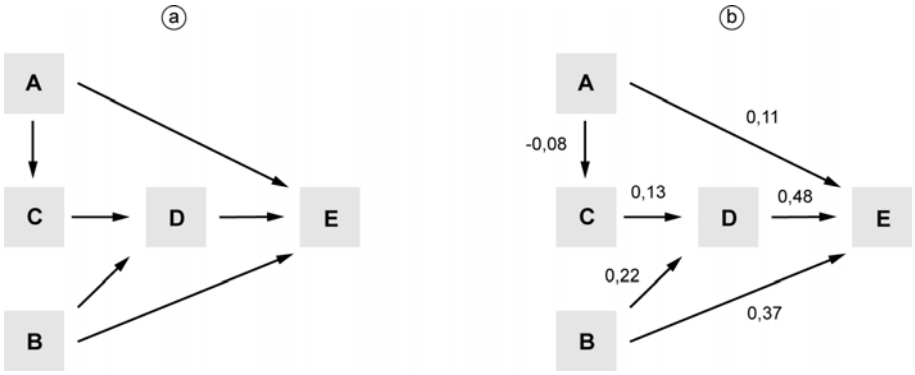


Abbildung 6: Pfaddiagramm (a) schematisch und (b) mit Pfadkoeffizienten

Das Modell in Abbildung 6 lässt sich durch die folgenden Gleichungen beschreiben:

$$C = \beta_{AC} \cdot A + e_1 \tag{5}$$

$$D = \beta_{BD} \cdot B + \beta_{CD} \cdot C + e_2 \tag{6}$$

$$E = \beta_{AE} \cdot A + \beta_{BE} \cdot B + \beta_{DE} \cdot D + e_3 \tag{7}$$

Die Regressionskoeffizienten β_{XY} geben die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Variablen X und Y an unter Berücksichtigung des Einflusses aller übrigen Variablen. Der β-Wert oder Pfadkoeffizient wird als standardisierter partieller Regressionskoeffizient berechnet. So sind die Pfadkoeffizienten direkt miteinander vergleichbar (Abbildung 6-b).

Eine Pfadanalyse hat dieselben Annahmen und Randbedingungen wie eine lineare Regression, unter anderem Linearität, Additivität, metrische Skalierung oder dichotome Variablen, Normalverteilung und Varianzhomogenität.

Bei Pfadmodellen kann es Probleme mit der Eindeutigkeit geben. Es lassen sich in der Regel mehrere kausale Modelle finden, die mit einer gegebenen Kovarianzstruktur kompatibel sind. Daher ist es wichtig, ein Modell a-priori zu formulieren und es mit der Pfadanalyse zu verifizieren. Wenn ein Pfaddiagramm modifiziert wird, muss dies inhaltlich begründet sein und darf nicht ergebnisorientiert erfolgen.

Die Pfadanalyse lässt sich durch die Verwendung von Softwarepaketen für Strukturgleichungsmodelle durchführen. In dieser Arbeit wurden alle Pfadanalysen mit

AMOS 7.0 berechnet [9]. Das Programm liefert zudem verschiedene Maßzahlen zur Beurteilung der Modellgüte. Nicht alle Maßzahlen sind für den hier verwendeten Datensatz sinnvoll zu interpretieren. Die Wahl der geeigneten Kenngrößen hängt von der Variablenstruktur, der Anzahl der Variablen und der Anzahl der Beobachtungen ab. Für die Beurteilung der Fragestellung in dieser Arbeit wurden der NNFI (nonnormed fit index), CFI (comperative fit index) und RMSEA (root mean square error of approximation) herangezogen. Eine gute Modellanpassung wird erreicht, wenn NNFI > 0,97, CFI > 0,97 und RMSEA < 0,05 sind [86].

Zur Interpretation der standardisierten Regressionskoeffizienten schlug Cohen vor bei 0,10 von einem kleinen Effekt, bei 0,30 von einem mittleren Effekt und bei 0,50 von einem starken Effekt zu sprechen [20].

2.5 Modellbildung

Anhand der vorhergehenden Überlegungen werden im Folgenden die Modelle für die Analysen in Form von DAGs formuliert.

2.5.1 Covariablen

Neben den Haupteinflussgrößen BMI und BMI-Veränderung sind folgende zusätzliche Parameter in der Studie erfasst und dokumentiert worden:

- Geschlecht
- Alter
- Rauchstatus (Nichtraucher, Raucher, Exraucher)
- Berufsstatus (Arbeiter/Angestellte/sonstige)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg
- Glucose in mg/dl (nüchtern gemessen)
- Gesamtcholesterin in mg/dl
- Triglyceride in mg/dl (nüchtern gemessen)

Geschlecht

Die genetische Disposition und das Verhalten bei Frauen und Männern sind unterschiedlich. Die Wahrnehmung von Gesundheit, die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen, die Prävalenz von Erkrankungen und Symptomen sowie die Mortalität variieren zwischen den Geschlechtern.

Bleibt dies unberücksichtigt, kann das die Ergebnisse verzerren (Gender-Bias). Da die Fallzahl ausreichend ist werden die Analysen nicht für das Geschlecht adjustiert, sondern für Männer und Frauen stratifiziert durchgeführt. So lassen sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede besser analysieren und kommunizieren.

Alter

Eine große Bedeutung bei der Analyse der Mortalität, insbesondere bei einer Kohorte mit sehr inhomogener Altersstruktur, kommt dem Alter zum Zeitpunkt der Expositionsbestimmung zu. Da Alter per se ein Risikofaktor für Mortalität ist, muss dieser Einfluss bei allen Berechnungen berücksichtigt werden. Ob eine Adjustie-

rung den Einfluss des Alters korrekt bewertet, wird zusätzlich mit einer stratifizierten Analyse überprüft.

Rauchverhalten

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Mortalität ist das Rauchverhalten. Das beobachtete Erkrankungsrisiko ist für Tumorerkrankungen wie beispielsweise für das Lungenkarzinom teilweise sehr hoch. Auch andere Erkrankungen (z.B. Herzkreislauferkrankungen) zeigen einen deutlichen Zusammenhang in Bezug zur Mortalität [24].

Der Rauchstatus wurde mit Hilfe der Angaben zur Rauchdosis und Rauchdauer bestimmt. Allerdings wurde bei der Erfassung des Rauchverhaltens in den Erhebungskarten nicht zwischen „keine Angabe“ und „Nichtraucher“ unterschieden. Da aber bei den meisten Personen mehrere Messungen vorlagen, konnten die meisten Angaben verifiziert werden. Die Personen wurden anhand dieser Informationen eingeteilt in:

- Nie-Raucher = bei jeder Messung keine Angabe im Rauchstatus
- Raucher = bei mindestens einer Messung eine Angabe „Raucher“
- Exraucher = bei mindestens einer Messung eine Angabe „Exraucher“, aber bei keiner Messung eine Angabe „Raucher“

Dieser Ansatz führt dazu, dass möglicherweise Personen, die bereits einmal geraucht haben, aber derzeit nicht mehr rauchen, in die Gruppe der Nichtraucher fallen. Somit würde der Effekt des Rauchens eher unterschätzt.

Zur Validierung der Vorgehensweise wurde die Prävalenz der Raucher und Exraucher mit der einer repräsentativen Stichprobe der Vorarlberger Bevölkerung aus dem Jahr 1998 verglichen (Männer 33.8%, Frauen 24.2%) [110]. Die Häufigkeiten waren ähnlich (Männer 29,5%, Frauen 21,2%). Auch bei den meisten bekannten Assoziationen von Rauchverhalten und Morbidität bzw. Mortalität zeigten sich erwartete Effektstärken. Allerdings waren bei einer Analyse der Lungekrebsinzidenz (ICD10: C34) in der VHM&PP-Kohorte 34% Nichtraucher [78]. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) beziffert den attributablen Anteil von Zigarettenkonsum in Populationen mit einer hohen und lang anhaltenden Rauchprävalenz geschlechts- und altersgruppenabhängig auf bis zu 90% [50]. Dies deutet auf eine Missklassifikation oder eine Selektion in der

VHM&PP-Kohorte hin. Daher wurden im Folgenden alle Fragestellungen jeweils auch stratifiziert nach Rauchstatus untersucht.

Sozialstatus

In der Literatur werden Assoziationen zwischen dem Sozialstatus einer Person und der Morbidität bzw. Mortalität beschrieben [31]. Zudem zeigen Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen BMI und Sozialstatus [66]. Bereits durchgeführte Analysen der Berufsklasse, als Indikator für den Sozialstatus, zeigten allerdings in dieser Kohorte keine signifikant unterschiedlichen Risiken [56]. Daher wurde auf eine Adjustierung verzichtet.

Intermediärfaktoren

Der gesundheitsschädliche Einfluss eines erhöhten Body-Mass-Index wird vermutlich zumindest zu einem Teil über die einhergehende negative Veränderung von klassischen Risikofaktoren wie Blutdruck vermittelt. Sie stellen dann Intermediärfaktoren im kausalen Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität dar. Daher schlagen unter anderem Allison et al. vor, bei der Analyse auf eine Adjustierung für Blutdruck, Glucose und Cholesterin zu verzichten [40,61].

Ebenso ist anzunehmen, dass Triglyceride hochgradig mit einem erhöhten BMI assoziiert sind und daher möglicherweise ebenfalls in die Analyse nicht einbezogen werden sollten.

Um diese Hypothesen zu prüfen wurde im Folgenden ein Pfaddiagramm aufgestellt, das anschließend mit einer Pfadanalyse zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen den Variablen untersucht wurde. Eingeschlossen wurden die erhobenen Variablen Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Cholesterin, Glucose, Triglyceride und BMI.

2.5.2 Pfaddiagramm für die Analyse der Einflussfaktoren

Abbildung 7 zeigt das Pfaddiagramm für die in der Untersuchung betrachteten Einflussfaktoren und deren angenommenen Pfade.

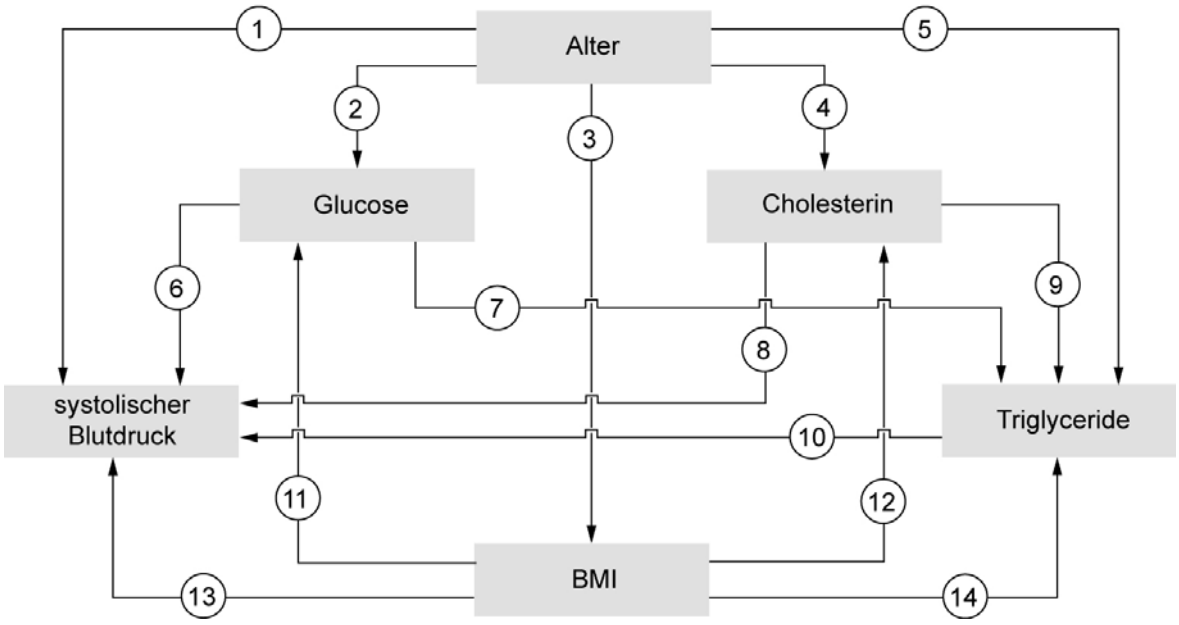


Abbildung 7: Pfaddiagramm für die Einflussfaktoren im Studienkollektiv

Das Alter hat Einfluss auf den systolischen Blutdruck, die Glucose, den BMI, den Cholesterin und die Triglyceride (Pfad 1, 2, 3, 4, 5). Ein erhöhter BMI führt zu einer Erhöhung von Triglyceriden (Pfad 14). Ein durch eingelagertes Fett erhöhter BMI hat eine Desensibilisierung der Glucoserezeptoren zur Folge. Das wiederum führt zu einer erhöhten Glucosekonzentration im Blut bis hin zur Insulinresistenz (Pfad 11). Ein erhöhter BMI geht mit einem erhöhten Blutdruck einher, da mit einer erhöhten Fettmasse auch die Muskelmasse steigt, die wiederum durchblutet werden muss (Pfad 13). Fettreiche Nahrung erhöht den BMI und hat einen höheren Anteil an Cholesterin (Pfad 12). Erhöhte Triglyceride im Blut führen zu einer vermehrten Ablagerung in den Gefäßen (Arteriosklerose) und erhöhen so den systolischen Blutdruckes (Pfad 10). Ebenso kann sich ein erhöhter Cholesterinspiegel auswirken (Pfad 8). Cholesterin wird zur Synthese von Gallensäure benötigt, die wiederum für die Resorption von Triglyceride benötigt wird (Pfad 9). Neben dem direkten Effekt des BMI kann auch die Insulinresistenz zu einem erhöhten systolischen Blutdruck führen (Pfad 6). Ein Teil der Triglyceride wird in der Leber synthe-

tisiert und dafür wird Glucose benötigt (Pfad 7). Der Einfluss des Geschlechts wird durch eine Stratifizierung der Analysen berücksichtigt.

2.5.3 Pfaddiagramm für die Analyse der BMI-Veränderung

Ausgehend von der Annahme, dass die Einflussgrößen Blutdruck, Glucose, Triglyceride und Cholesterin bei einer Analyse von BMI und BMI-Veränderung nicht in ein statistisches Regressionsmodell aufgenommen werden sollten, wurde ein Pfaddiagramm für die im Folgenden verwendeten Proportional Hazard Modelle erstellt (Abbildung 8).

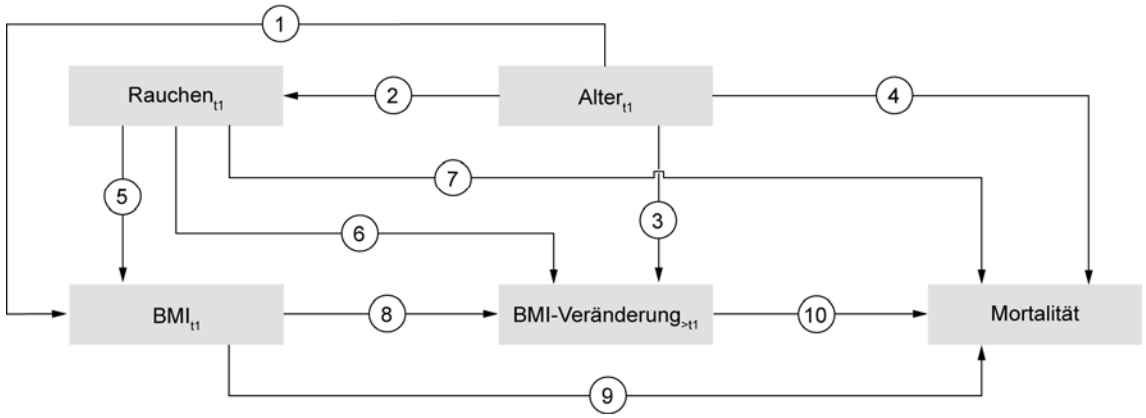


Abbildung 8: Pfaddiagramm für die Regressionsanalysen

Alter hat einen Einfluss auf das Rauchverhalten (Pfad 2). Zudem beeinflusst das Alter den BMI und die BMI-Veränderung (Pfad 1, 3). Es ist auch stark mit der Mortalität assoziiert (Pfad 4). Das Rauchverhalten hat einen Einfluss auf den BMI und die BMI-Veränderung (Pfad 5, 6). Zudem ist das Rauchen ein Risikofaktor für die Mortalität (Pfad 7). Der BMI zum Zeitpunkt t_1 beeinflusst die BMI-Veränderung im Folgenden (Pfad 8). Zudem wird davon ausgegangen, dass der BMI selbst mit der Mortalität assoziiert ist (Pfad 9). Der Einfluss der BMI-Veränderung auf die Mortalität wird durch Pfad 10 angezeigt. Das effizienteste Set an Covariablen enthält nach diesem DAG alle gezeigten Einflussgrößen. Zudem werden die Analysen stratifiziert nach Geschlecht durchgeführt.

2.6 Auswertungsdatensatz

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der Gesundenuntersuchung und des Todesursachenregisters der Teilnehmer zu einem Datensatz kombiniert.

Alle Messungen vor dem 19. Geburtstag wurden gelöscht, da das Programm erst ab diesem Alter zugänglich ist (N=75). Anschließend sind bei jeder Person die Angaben zu Größe und Gewicht auf ihre Plausibilität hin überprüft worden. Um das Risiko eines Selektionsfehlers zu verringern, wurden die Toleranzen weit gefasst. Als Plausibilitätskriterium für die Größe diente bei den Messungen derselben Person eine Abweichung von maximal +5 cm und -10 cm um den Median (N=4.730 Beobachtungen gelöscht). Messungen einer Person mit einer Gewichtsveränderung von mehr als 25% pro Jahr zur vorangehenden Untersuchung wurden ausgeschlossen (N=440).

Nach der Plausibilitätskontrolle beinhaltete der aks Datensatz 85.000 Männer und 99.697 Frauen mit insgesamt 707.936 Messungen.

Die Informationen aus den Gesundenuntersuchungen decken einen Zeitraum vom 1.1.1985 bis zum 30.6.2005 und die des Todesursachenregisters einen Zeitraum vom 1.1.1985 bis zum 31.10.2006 ab (Abbildung 9).

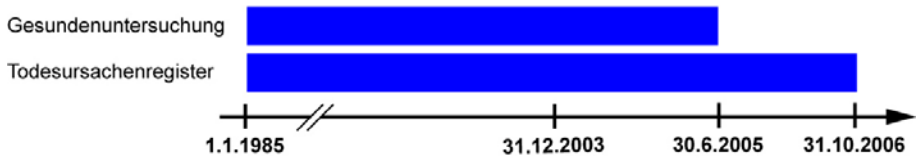


Abbildung 9: Erfassungszeiträume der Datensätze

Datensatz Pfadanalyse

Alle Personen mit der ersten dokumentierten Messung im Zeitraum vom 1.1.1985 bis zum 30.6.2005 und neben BMI, Alter und Geschlecht auch vollständigen Angaben zu systolischem Blutdruck, Nüchternglucose, Gesamtcholesterin und Triglyceride wurden für die Pfadanalyse eingeschlossen. Dies ergab eine Gesamtzahl von 173.952 Personen.

Datensatz Ausgangsgewicht und Mortalität

Für die Analyse des Ausgangsgewichts wurde von allen Personen die erste dokumentierte Messung im Zeitraum vom 1.1.1985 bis zum 30.6.2005 verwendet. Der Datensatz enthält somit 184.697 Personen.

Datensatz Gewichtsveränderung und Mortalität

Die Anzahl der Untersuchungen betrug im ersten Jahr des Vorsorgeprogramms 23.322 und stieg kontinuierlich bis auf 43.682 im Jahr 2004 an (Abbildung 10). Der Anteil der Frauen lag dabei deutlich höher als der Anteil der Männer. Die niedrige Gesamthäufigkeit im Jahr 2005 ist auf den um ein halbes Jahr verkürzten Beobachtungszeitraum zurückzuführen.

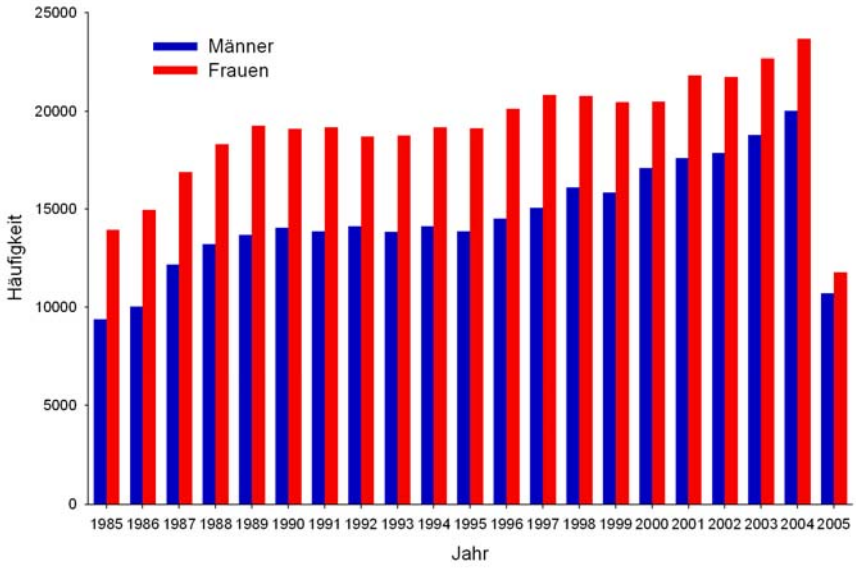


Abbildung 10: Anzahl der Untersuchungen im Rahmen der Gesundenuntersuchung pro Jahr

Ein großer Teil der Teilnehmer hatten ihre erste Messung bereits im Jahr 1985 (Abbildung 11). Die Zahl der ersten Messungen nahm bis zum Jahr 1994 kontinuierlich ab und stabilisierte sich dann. In den letzten 10 Jahren wurden jährlich über 5.500 neue Personen in das Vorsorgeprogramm aufgenommen. Dieses Muster ist typisch für die Einführung einer neuen Präventionsmaßnahme.

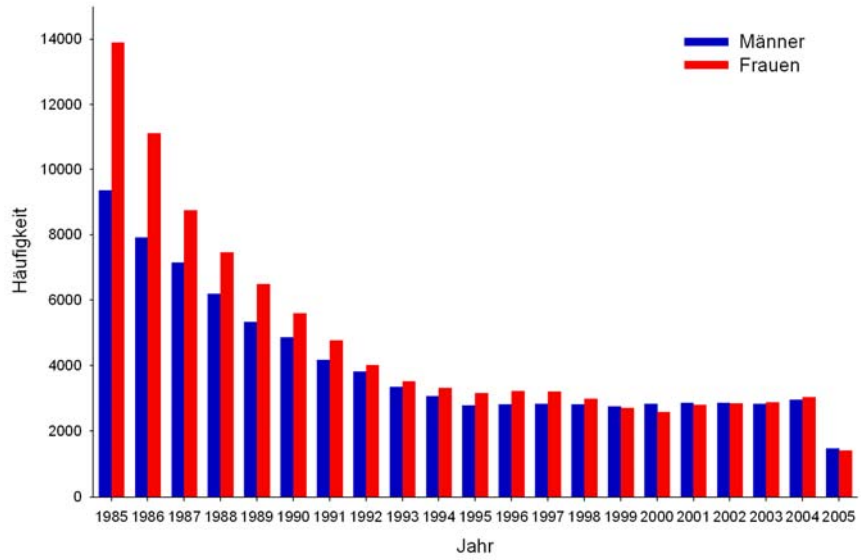


Abbildung 11: Jahr der ersten Untersuchung

57.252 Personen hatten nur eine Untersuchung im Rahmen des Vorsorgeprogramms. Für über 69% der Personen existieren mehr als eine Beobachtung im Datensatz (Abbildung 12). Das Spektrum reicht von einer bis zu 21 Messungen.

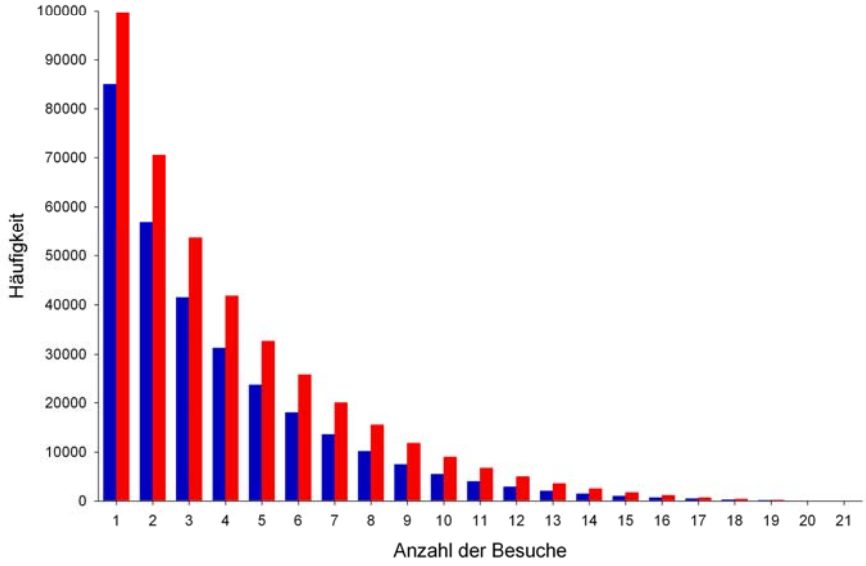


Abbildung 12: Anzahl der Personen mit mindestens x Messungen

Insgesamt hatten 56.921 Männer und 70.524 Frauen mindestens zwei Untersuchungen sowie 41.522 Männer und 53.570 Frauen mindestens drei Untersuchungen.

Abbildung 13 zeigt die Anzahl der Personen mit einem bestimmten Mindestabstand zwischen der ersten und der letzten Messung. 43.951 Männer und 55.741 Frauen haben einen Abstand von mindestens 5 Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung. Noch bei 70.047 Personen betrug der Mindestabstand 10 Jahre.

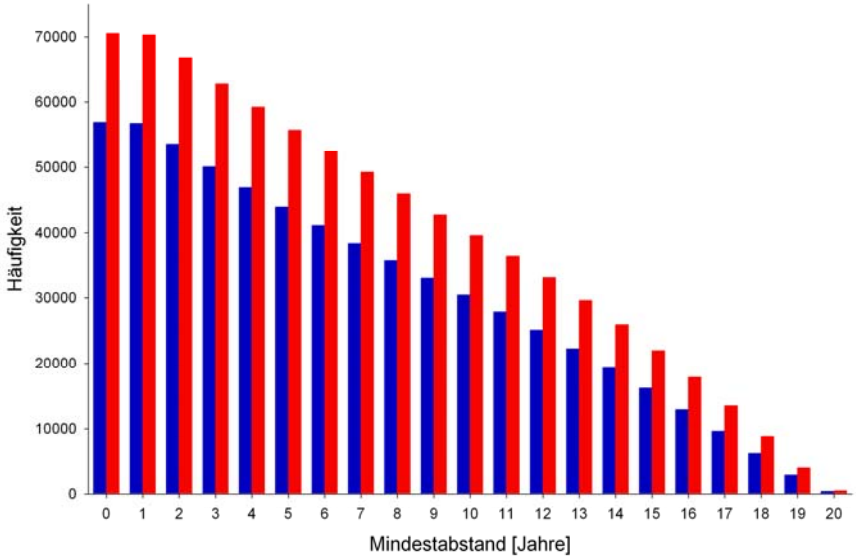


Abbildung 13: Personen mit einem Abstand von mindestens x Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung

Der Median des durchschnittlichen Abstands der Messungen einer Person betrug 2,7 Jahre für Männer und 2,6 Jahre für Frauen (Abbildung 14). Das 3. Quartil der Verteilung für Männer und Frauen zusammen liegt bei 4,2 Jahren, die 90. Perzentile bei 6,6 Jahren. Für Personen mit mindestens 3 Messungen lagen die Mediane für Männer und Frauen bei 3,1 und 2,9 Jahren sowie das 3. Quartil insgesamt bei 3,7 Jahren und die 90. Perzentile bei 5,2 Jahren.

Dies zeigt, dass die meisten Personen regelmäßig an einer Gesundenuntersuchung teilnehmen und die Abstände zwischen den Messungen nicht zu groß sind. Die Variabilität beträgt gemessen mit dem Interquartilsabstand für Männer und Frauen insgesamt 2,3 Jahre und für Personen mit mindestens 3

Messungen 1,8 Jahre. Somit hatten 50% der Teilnehmer mit mindestens 3 Messungen einen durchschnittlichen Abstand von 1,9 bis 3,7 Jahren zwischen den Messungen.

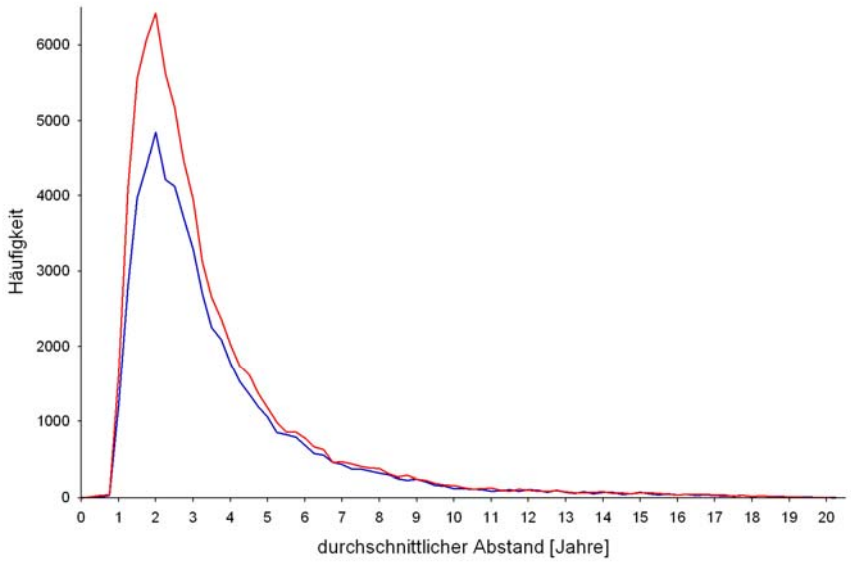


Abbildung 14: Durchschnittlicher Abstand zwischen den Messungen einer Person

Um eine möglichst valide und präzise Messung der BMI-Veränderung zu erhalten, wurden, wie bereits im Kapitel 2.2.2 beschrieben, nur Personen mit mindestens 3 Messungen und einem Mindestabstand von 5 Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung analysiert. Damit reduziert sich der Datensatz auf 38.027 Männer und 49.270 Frauen mit insgesamt 560.462 Messungen.

Die Gruppe der untergewichtigen Personen (BMI < 18,5 kg/m²) wurde für die Analyse der BMI-Veränderung ausgeschlossen, da hier ein großer Anteil an bereits bestehenden schlechten Gesundheitsbedingungen erwartet wurde (2.551 Personen, 14.818 Messungen). Dies zeigten auch die Analysen zum BMI bei der 1. Messung in Kapitel 3.2.3. Zudem wäre eine starke BMI-Abnahme solcher Personen als krankhaft einzustufen.

Damit beinhaltete der Auswertungsdatensatz 84.746 Personen mit 545.644 Messungen. Da nur der zeitliche Verlauf von Größe und Gewicht analysiert werden soll, beziehen sich die Werte aller anderen berücksichtigten Einfluss-größen auf die erste dokumentierte Messung einer Person.

2.7 Überlebenszeitanalyse

Im Folgenden wird die verwendete Überlebenszeitanalyse dargestellt. Alle Berechnungen, mit Ausnahme der Pfadanalyse, wurden mit dem statistischen Softwarepaket SAS in der Version 9.1 durchgeführt [84].

2.7.1 Proportional Hazards Modell

Da detaillierte Informationen zum Untersuchungszeitpunkt und zum Todesdatum vorlagen, wurde zur möglichst exakten Modellierung der Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung bzw. der BMI-Veränderung und der Mortalität als Zielgröße die Überlebenszeit verwendet. Sie ist allgemein definiert als der Zeitraum von Geburt bis zum Tod. In der empirischen Praxis liegen diese Daten meist nicht vollständig vor, da in der Regel nicht abgewartet werden kann bis alle Studienteilnehmer verstorben sind. Daher wird die Überlebenszeit als Zeitraum zwischen Studieneintritt und Ende der Beobachtung festgelegt. Um möglichst viele Informationen in der Analyse zu berücksichtigen, unterscheidet man Personen die das Zielereignis erreicht haben (z.B. Tod) und Personen, die zum Studienende das Zielereignis noch nicht erreicht haben. Personen, die zum Studienende kein Ereignis hatten, werden zensiert. Die Überlebenszeit ist somit der Zeitraum zwischen Studienbeginn und Tod oder Studienende.

Der Zusammenhang zwischen den Einflussvariablen und der Zielgröße lässt sich bei einer Überlebenszeitanalyse mit einer Hazard-Funktion darstellen:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \le T < t + \Delta t \,|\, T \ge t)}{\Delta t} \tag{8}$$

Sie gibt die momentane Wahrscheinlichkeit an das Zielereignis zu erreichen, unter der Bedingung, dass bis zum aktuellen Zeitpunkt das Ereignis noch nicht erreicht wurde. Man kann sich dies bildlich auch als „Mortalitätsgeschwindigkeit“ veranschaulichen. Beispiele für gängige Hazard-Funktionen sind Exponential-, Weilbull- und Lognormal-Modelle.

Meist kennt man allerdings die genaue Hazard-Funktion nicht. Cox entwickelte 1976 dafür das „Proportional Hazards Model“. Die Hazard Funktion wird dabei in ein Produkt aus der Baseline Hazard Funktion $h_0(t)$ und einer e-Funktion der linearen Summen über alle p erklärenden Variablen aus $\beta_i x_i$ zerlegt:

$$h(t,X) = h_0(t) \cdot e^{\sum_{i=1}^{p} \beta_i X_i} \quad \text{mit} \quad X = (X_1, X_2, \ldots, X_p) \tag{9}$$

Ein wesentlicher Punkt dieses Modells ist die Zuordnung der Zeitkomponente zur Baseline Hazard Funktion. Die e-Funktion mit den erklärenden Variablen X_i enthält somit keinen zeitabhängigen Faktor mehr. Um zwei Gruppen mit unterschiedlicher Exposition vergleichen zu können, werden die Hazard Funktionen $h_A(t)$ und $h_B(t)$ für beide Gruppen ins Verhältnis gesetzt, um damit die Hazard Rate Ratio (HR) zu bestimmen:

$$\widehat{HR} = \frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \frac{\cancel{\widehat{h_0}(t)} \cdot e^{\sum_{i=1}^{p} \widehat{\beta}_i X_i^A}}{\cancel{\widehat{h_0}(t)} \cdot e^{\sum_{i=1}^{p} \widehat{\beta}_i X_i^B}} = e^{\sum_{i=1}^{p} \beta_i (X_i^A - X_i^B)} \tag{10}$$

Da ein Cox-Modell annimmt, dass die Baseline Hazard Funktionen in beiden Gruppen dieselben sind und dass existierende Unterschiede in der Überlebenszeit allein auf die Expositionen X_i zurückzuführen sind, kann die Baseline Hazard Funktion gekürzt werden. Das Hazard Rate Ratio lässt sich so als einfache e-Funktion darstellen, die im Exponenten einem linearen Regressionsmodell entspricht. Für die Baseline Hazard Funktion muss daher keine spezielle Funktion angenommen werden. Aus diesem Grund wird es auch als semi-parametrisches Modell bezeichnet.

Das Modell ist sehr robust gegenüber Verletzungen der Randbedingungen und es nähert ein parametrisches Modell sehr gut an. Häufig ist nicht bekannt welches parametrische Modell die Daten am besten beschreibt, dann liefert das Cox-Modell trotzdem robuste und sichere Ergebnisse. Daher ist es eines der am häufigsten angewendeten multivariaten Verfahren in der Epidemiologie.

Proportional Hazards Annahme

Eine wichtige Bedingung ist die Annahme, dass die Effekte aller Einflussvariablen über die Zeit konstant sind. Das bedeutet vor allem, wie oben beschrieben, dass ihre Effekte additiv sind. Aus dieser Annahme und der Annahme, dass die Baseline Hazard Funktion in allen Untergruppen gleich ist, folgt, dass auch der Quotient der Hazard-Funktionen zweier Gruppen A und B über die Zeit konstant

ist. Dies erlaubt eine von der Zeit unabhängige und damit eindeutige Definition des Hazard Ratios:

$$HR = \frac{h_A(t)}{h_B(t)} = const. \tag{11}$$

Diese Proportionalität ist die zentrale Annahme im Cox-Modell. Sie stellt gleichzeitig eine Stärke und eine Schwäche der Methode dar. Die Proportionalität bedeutet z.B. in einer Therapiestudie, dass der Therapieeffekt, wenn er denn tatsächlich besteht, über die Zeit hinweg konstant ist. Entsprechend wäre eine Therapie A gleichmäßig besser als eine Therapie B. Aus diesem Grund muss die Annahme proportionaler Hazards aber auch kritisch betrachtet werden. Schließlich können bei einer neuen Behandlungsform die Vorteile gegenüber der Standardtherapie nur früh oder spät in der Zeit, also nicht gleichmäßig über die Zeit, auftreten.

Entsprechend muss der Proportionalität besondere Bedeutung bei der Überprüfung der Modellannahmen beigemessen werden. Wenn die Annahme eines konstanten relativen Risikos nur für einen gewissen Beobachtungszeitraum gilt, darf das Cox-Modell auch nur dafür verwendet werden. In besonders ungünstigen Fällen müssen andere statistische Verfahren wie Regressionsmodelle mit zeitabhängigen Covariablen oder Frailty-Modelle eingesetzt werden [76].

Stratifizierung

Eine Erweiterung des Cox-Modells ermöglicht eine stratifizierte Analyse mit einer gemeinsamen Schätzung der Effekte. Die Strata unterteilen die Beobachtungen in disjunkte Gruppen, mit jeweils einer unterschiedlichen Baseline Hazard Funktion aber gemeinsamen Koeffizienten des *β*-Vektors [107]. Für Z als Strata-Variable ergibt sich die folgende Hazard-Funktion:

$$h(t, X, Z = k) = h_0^k(t) \cdot e^{\sum_{i=1}^{p} \beta_i X_i} \quad \text{mit} \quad k = (I, \ldots, C) \tag{12}$$

wobei C die Anzahl der Strata bedeutet. Damit lässt sich ein Modell für Z adjustieren ohne seinen Effekt auf die Zielgröße zu schätzen. Dieses Vorgehen wird vor allem dann eingesetzt, wenn die Proportional Hazards Annahme von Z nicht erfüllt wird und eine zeitabhängige Modellierung des Zusammenhangs möglich ist.

2.7.2 Sensitivitätsanalyse zu Vorerkrankungen

Eine bereits bestehende, aber noch nicht diagnostizierte konsumierende Erkrankung (z.B. Herzinsuffizienz oder bösartige Neubildung) kann kurzfristig zum Tod führen und zudem den BMI beeinflussen. So nehmen Patienten auf Grund eines Tumors oft deutlich an Gewicht ab. Lässt sich diese zeitliche Sequenz nicht darstellen, kann es zum falschen Schluss führen, dass ein niedriger BMI ursächlich für einen Todesfall ist. Man spricht in diesem Zusammenhang in der Epidemiologie auch von einer „reverse causation“. Daher wurden zur Abschätzung dieser möglichen Fehlerquelle bei den Überlebenszeitauswertungen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die Untersuchung des BMI bei der 1. Messung und der Gesamtmortalität wurden schrittweise Personen mit Ereignissen (Tod oder Studienende) innerhalb von 1, 3, 6 und 9 Jahren nach der BMI-Erfassung ausgeschlossen und die Änderung der Effektschätzer verglichen (Abbildung 15-a).

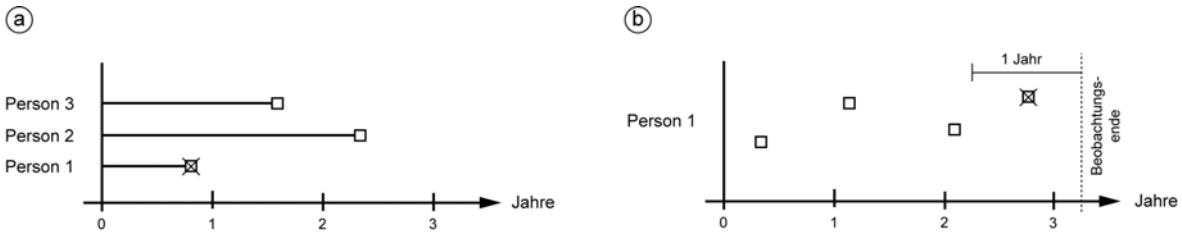


Abbildung 15: Ausschluss der Beobachtungen für die Analyse zum Ausgangs-BMI (a) und zur BMI-Veränderung (b)

Für die Analyse der BMI-Veränderung wurden bei jeder Person vor der Bestimmung der BMI-Veränderung durch eine Regressionsgerade die Messungen innerhalb der Zeitfenster von 1, 3, 6 und 9 Jahren vor einem Ereignis oder vor dem Studienende ausgeschlossen (Abbildung 15-b).

2.7.3 Modellierung einer Interaktion - Matrizenbildung

Um bei einer bestehenden Interaktion sinnvoll interpretierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde zusätzlich eine kombinierte Variable aus BMI bei der 1. Messung und Gewichtsveränderung gebildet. Sie enthält für jede mögliche Kombination aus BMI-Gruppe und Gewichtsveränderungsgruppe eine Ausprägung. Diese

Ausprägungen werden dann zu einer Referenz verglichen (z.B. Personen mit Übergewicht und Gewichtszuname versus Personen mit normalem Ausgangsgewicht und keiner Gewichtsveränderung im Follow-up).

2.7.4 Standardisierung

Es soll auch die Wahrscheinlichkeit in eine bestimmte Steigungsklasse zu fallen in Abhängigkeit eines bestimmten Ausgangs-BMIs bestimmt werden. Um die Gruppen bezüglich des Alters vergleichbar zu machen, wurde eine direkte Standardisierung eingesetzt. Das Verfahren wird anhand einer Altersstandardisierung für Mortalitätsraten beschrieben. Für die Berechnung der altersstandardisierten Mortalitätsrate wird in jeder Gruppe dieselbe Altersstruktur aber das gruppenspezifische Sterbeverhalten zugrunde gelegt.

Tabelle 3: Altersstandardisierung

Altersklasse	Verstorben	Bevölkerung
1	M_1	N_1
…	…	…
K	M_k	N_k
…	…	…
L	M_l	N_l

Die rohe, unstandardisierte Mortalitätsrate MR für eine Gruppe berechnet sich aus der schichtspezifischen Anzahl der Todesfälle M_k und der Gesamtzahl an Personen in derselben Schicht N_k wie folgt:

$$MR = \frac{M}{N} = \frac{\sum M_k}{\sum N_k} \quad \text{mit der altersspezifischen Sterberate} \quad MR_k = \frac{M_k}{N_k} \qquad (13)$$

Mit dem Gewichtungsfaktor W_k (Anteil der Altersschicht an der Gesamtbevölkerung)

$$W_k = \frac{N_k}{\sum N_k} \quad \text{ergibt sich} \quad MR = \frac{\sum N_k \cdot MR_k}{\sum N_k} = \sum W_k \cdot MR_k \qquad (14)$$

Nimmt man nun anstelle des Gewichtungsfaktors W_k der Studienpopulation, den einer Standardbevölkerung W_k^*, erhält man die altersstandardisierte Mortalitätsrate

$$MR_{st} = \sum \frac{N_k^*}{\sum N_k^*} \cdot MR_k = \sum W_k^* \cdot MR_k \tag{15}$$

Mit derselben Altersstruktur standardisierte Gruppen können direkt miteinander vergleichen werden. Dabei lässt sich das Verfahren nicht nur für Mortalitätsraten, sondern auch für Proportionen und Wahrscheinlichkeiten einsetzen.

2.8 Vorgehensweise

Zusammenfassend werden zur Beantwortung der formulierten Fragestellungen folgende Schritte durchgeführt:

1. Prüfung der Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und BMI
2. Assoziation zwischen BMI bei 1. Messung und Mortalität
    - Schrittweise Adjustierung des Modells
    - Sensitifitätsanalyse bezüglich Vorerkrankungen
    - Todesursachenspezifische Mortalität
    - Stratifizierte Analysen für Alter und Rauchverhalten
3. Assoziation zwischen BMI bei 1. Messung und Mortalität bei Personen mit stabilem Gewicht
4. Assoziation zwischen BMI bei 1. Messung, BMI-Veränderung und Mortalität
    - BMI-Veränderung und Gesamtmortalität
    - Stratifizierte Analysen für BMI bei 1. Messung, Alter, Rauchstatus
    - Sensitifitätsanalyse bezüglich Vorerkrankungen
    - Todesursachenspezifische Mortalität
    - Matrix aus BMI-Veränderung und BMI bei 1. Messung
    - Wahrscheinlichkeit in eine bestimmte Steigungsklasse zu fallen in Abhängigkeit der BMI-Klasse

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse der Analysen zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit dargestellt.

3.1 Zusammenhänge zwischen BMI und weiteren Risikofaktoren

In einem ersten Schritt wurden die Assoziationen zwischen dem BMI und weiteren bekannten Risikofaktoren für die Gesamtmortalität mit einer Pfadanalyse analysiert und quantifiziert.

3.1.1 Deskription

Für die Auswertung wurden 94,2% (173.952 Personen) aus dem Gesamtdatensatz eingeschlossen (Tabelle 4). Auf Grund von fehlenden Werten in mindestens einer der betrachteten Variablen konnten 10.745 Personen nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 4: Beschreibung der Studienkohorte

		Männer	**Frauen**	**Gesamt**
Eingeschlossene Teilnehmer (N)		80.527	93.425	173.952
Alter bei 1. Messung [Jahre]	Mittelwert (Std.)	41,4 (14,5)	41,3 (15,6)	41,3 (15,1)
BMI bei 1. Messung [kg/m²]	Mittelwert (Std.)	25,4 (3,6)	24,2 (4,7)	24,7 (4,3)
Systolischer Blutdruck [mmHg]	Mittelwert (Std.)	131,8 (18,7)	127,1 (21,5)	129,3 (20,4)
Glucose [mg/dl]	Mittelwert (Std.)	89,3 (24,1)	86,7 (21,7)	87,9 (23,0)
Cholesterin [mg/dl]	Mittelwert (Std.)	216,0 (47,3)	212,4 (46,2)	214,0 (46,7)
$\log_e$(Triglyceride) [$\log_e$(mg/dl)]	Mittelwert (Std.)	4,8 (0,6)	4,6 (0,5)	4,7 (0,6)

Da die Messwerte der Triglyceride nicht normalverteilt waren, wurden sie mit dem natürlichen Logarithmus transformiert.

Auffallend ist der durchschnittliche BMI bei Männern, der im Bereich des Übergewichtes liegt. Auch bei Frauen ist der BMI mit 24,2 kg/m² im oberen Bereich des Normalgewichtes zu finden.

3.1.2 Pfadanalyse

Die Parameter zur Beurteilung der Modellgüte NNFI, CFI und RMSEA zeigen für Männer und Frauen eine gute Anpassung der Daten durch das Modell (Abbildung 16 und Abbildung 17). NNFI und CFI liegen mit Werten zwischen 0,998 und 0,999 deutlich über der Grenze von 0,97 für eine gute Modellanpassung. Darüber hinaus sind die RMSEA-Werte mit 0,005 und 0,008 sehr viel kleiner als der Grenzwert für eine gute Modellanpassung von 0,05.

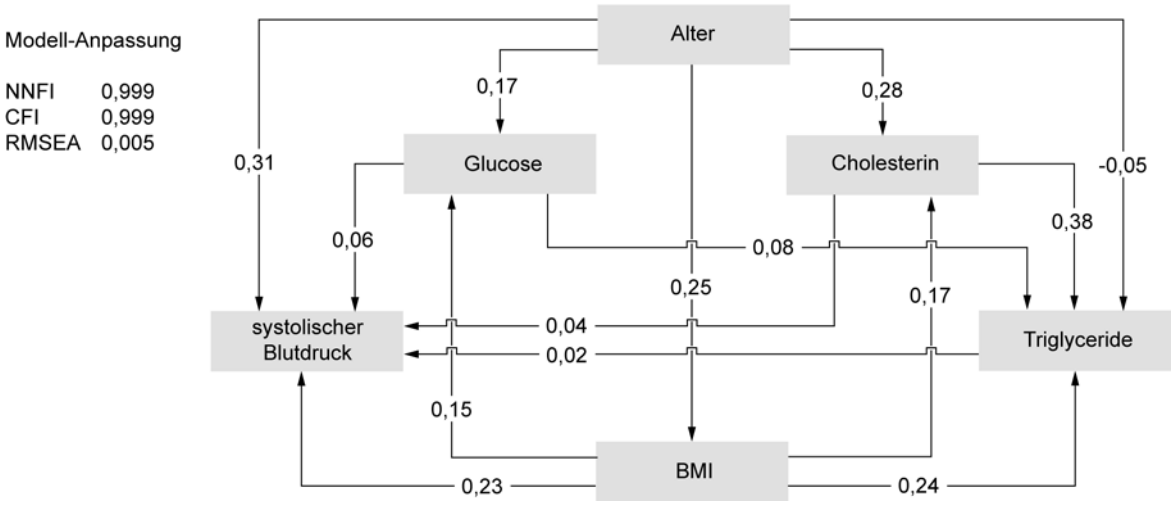


Abbildung 16: Pfadanalyse für den Zusammenhang der Einflussfaktoren bei Männern

Die Ergebnisse der Signifikanztests für die Pfadkoeffizienten wurden nicht angegeben, da sie allein auf Grund der hohen Fallzahl alle statistisch signifikant sind und daher nicht im Sinne einer biologischen Signifikanz interpretiert werden können.

Die stärksten Effekte sind bei Männern und Frauen zwischen dem Alter und dem systolischen Blutdruck mit standardisierten Pfadkoeffizienten von 0,31 beziehungsweise 0,44 sowie dem Gesamtcholesterin mit standardisierten Pfadkoeffizienten von 0,28 und 0,46 zu sehen. Kein nennenswerter Effekt ist zwischen dem Alter und den Triglyceriden festzustellen.

Die Pfadanalyse zeigt auch einen moderaten Einfluss des BMI auf den systolischen Blutdruck (0,23 für Männer und 0,22 für Frauen), die Nüchternglucose (0,15 für Männer und 0,17 für Frauen) und die Triglyceride (0,24 für Männer und 0,23 für

Frauen). Für Gesamtcholesterin ist der Effekt bei den Männern mit 0,17 deutlich stärker als bei Frauen mit 0,06.

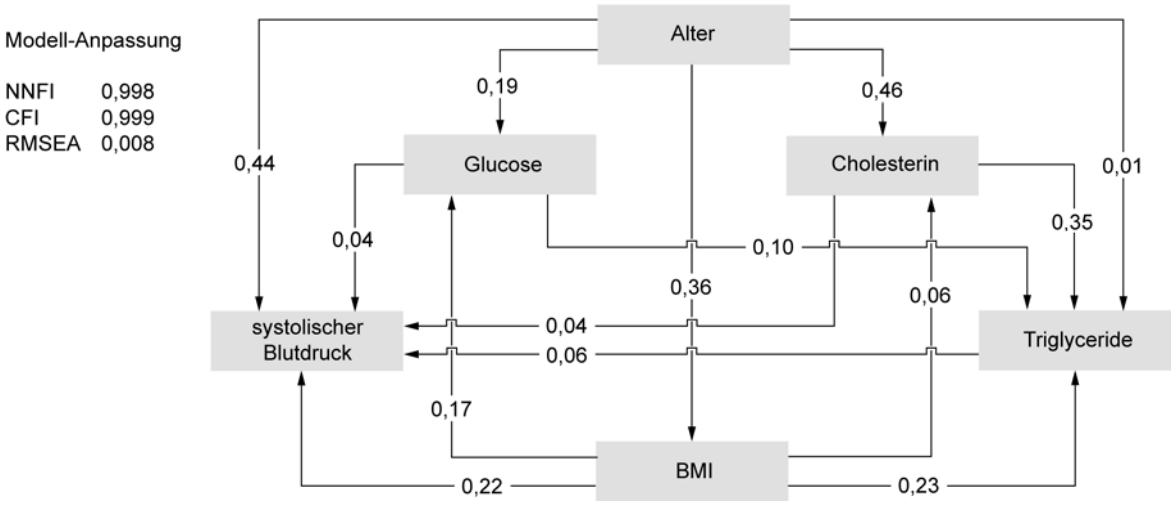


Abbildung 17: Pfadanalyse für den Zusammenhang der Einflussfaktoren bei Frauen

Auf Grund des hohen Zusammenhangs zwischen dem BMI und den weiteren Risikofaktoren und unter der Annahme, dass der BMI im kausalen Pfad distal im Vergleich zu den anderen Faktoren liegt, wurden diese Variablen als Intermediärfaktoren betrachtet und in den folgenden Analysen, mit Ausnahme einer Sensitivitätsanalyse im Kapitel 3.2.2 nicht als Covariablen in den Auswertungsmodellen berücksichtigt.

3.2 BMI bei 1. Messung und Mortalität

Der vermutete Einfluss des BMI auf verschiedene Risikofaktoren für Herzkreislauferkrankungen hat sich im Kapitel 3.1 gezeigt. Nachfolgend wurde nun der Einfluss des BMI auf die Gesamtmortalität analysiert. Dabei wurde zuerst schrittweise für Alter, Rauchstatus und die betrachteten Intermediärfaktoren adjustiert, um deren Einfluss auf die Ergebnisse bewerten zu können. Anschließend sind verschiedene stratifizierte Subanalysen zur Abschätzung von Confounding und Effektmodifikation durchgeführt worden.

3.2.1 Deskription

Insgesamt wurden 184.697 Frauen und Männer analysiert (Tabelle 5). Der Anteil der Frauen lag mit 54,0% in der vorliegenden VHM&PP-Kohorte etwas höher als in der Gesamtbevölkerung. Das mittlere Alter unterschied sich kaum zwischen den Geschlechtern und betrug 41,7 Jahre.

Tabelle 5: Beschreibung der Studienkohorte

		Männer	Frauen	Gesamt
Eingeschlossene Teilnehmer [N]		85.000	99.697	184.697
Alter bei 1. Messung [Jahre]	Mittelwert (Std.)	41,7 (14,7)	41,7 (15,9)	41,7 (15,4)
Follow-up-Zeitraum [Jahre]	Median (Range)	14,4 (0-21,8)	15,7 (0-21,8)	15,1 (0-21,8)
	Personenjahre unter Risiko	1.121.671	1.406.984	2.528.655
BMI bei 1. Messung [%]	< 18,5 kg/m²	1,1	5,1	3,2
	18,5-19,9 kg/m²	3,3	10,9	7,4
	20,0-22,4 kg/m²	16,9	26,4	22,0
	22,5-24,9 kg/m²	29,3	22,4	25,6
	25,0-27,4 kg/m²	25,6	14,7	19,7
	27,5-29,9 kg/m²	13,8	9,3	11,4
	30,0-34,9 kg/m²	8,6	8,2	8,4
	≥ 35,0 kg/m²	1,4	3,0	2,3
Rauchverhalten [%]	Nichtraucher	57,7	73,7	66,3
	Raucher	29,5	21,2	25,0
	Exraucher	12,8	5,1	8,7
Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg [%]		34,3	28,1	31,0
Glucose ≥ 126 mg/dl [%]		17,8	17,6	17,7
Cholesterin ≥ 200 mg/dl [%]		61,9	57,6	59,6
Triglyceride ≥ 150 mg/dl [%]		35,5	18,5	26,3
Todesfälle [N]		8.189	7.368	15.557

Bei den Männern sind die BMI Werte im oberen Normalgewichts- und unteren Übergewichtsbereich konzentriert. Bei Frauen befindet sich ein deutlich höherer Anteil von Personen in den untersten beiden Kategorien sowie in der obersten.

Die Risikofaktoren systolischer Blutdruck, Glucose, Cholesterin und Triglyceride wurden gemäß aktueller Grenzwerte der Fachgesellschaften dichotomisiert. Auffallend ist der fast doppelt so hohe Anteil erhöhter Triglyceride bei den Männern im Vergleich zu den Frauen.

Auch der nicht adjustierte Anteil der Todesfälle unter den eingeschlossenen Teilnehmern (Mortalitätsrate) von 9,6% bei den Männern ist wesentlich höher als bei den Frauen (7,4%).

Frauen haben einen wesentlich höheren Anteil an Nichtrauchern im Vergleich zu den Männern. Über 40% der Männer rauchen derzeit oder haben schon einmal geraucht. Betrachtet man das Rauchverhalten stratifiziert nach Alter, zeigt sich eine deutliche Abnahme des Raucheranteils bei den Frauen mit zunehmendem Alter (Abbildung 18). Bei den Männern ist dies auch, aber weniger ausgeprägt zu sehen.

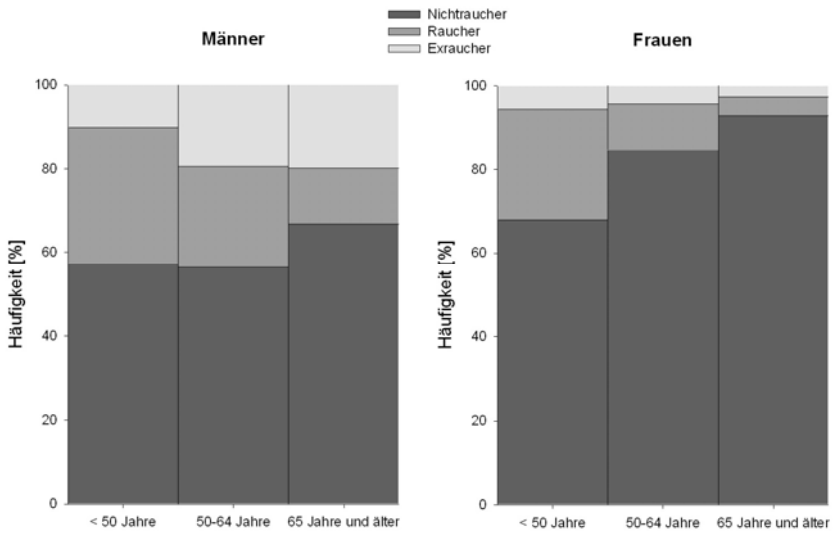


Abbildung 18: Anteil der Nichtraucher, Raucher und Exraucher in den Altersschichten für Männer und Frauen

Die bivariate Auswertung von BMI und Alter zeigt eine starke Abhängigkeit vor allem bei Männern, aber auch bei Frauen (Abbildung 19). Der Anteil der jüngeren Personen sinkt mit zunehmender BMI-Kategorie. Während bei den Männern mit

einem BMI unter 20,0 kg/m² der Anteil der unter 50-jährigen bei über 90 Prozent liegt, beträgt der Anteil bei den Adipösen nur noch etwa 50 Prozent.

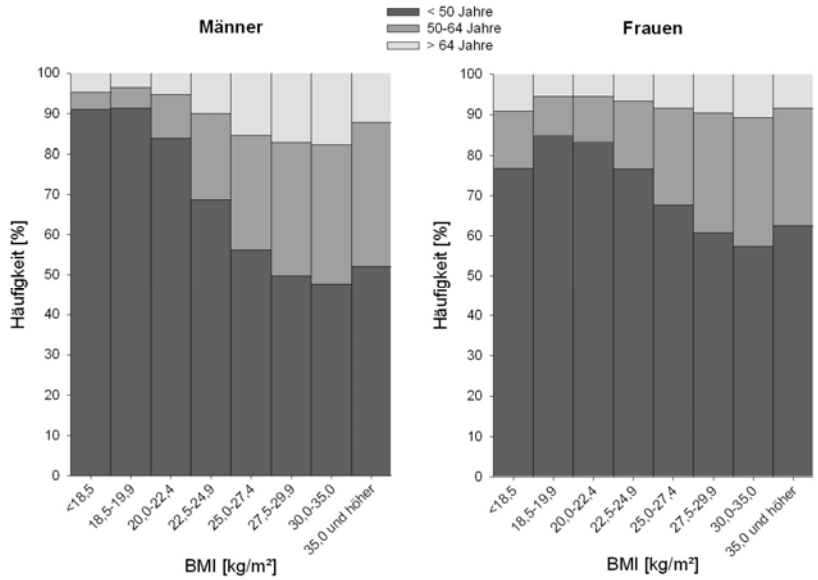


Abbildung 19: Anteil der Altersgruppen in den BMI-Kategorien für Männer und Frauen

Wenn die BMI-Klassen nach Rauchstatus stratifiziert werden, ist die Häufigkeit von Nichtrauchern bei den Männern in allen Kategorien nahezu gleich, während bei den Frauen der Anteil der Nichtraucherinnen mit steigender BMI-Kategorie stetig zunimmt. Dagegen steigt bei den Männern mit den BMI-Klassen der Anteil der Exraucher.

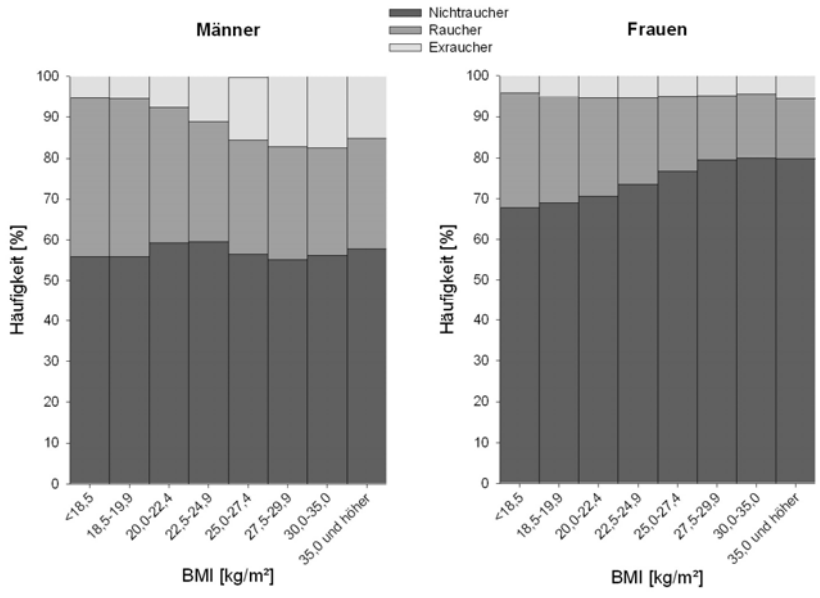


Abbildung 20: Anteil der Rauchgruppen in den BMI-Kategorien für Männer und Frauen

3.2.2 BMI und Mortalität

Tabelle 6 zeigt die Assoziationen zwischen BMI und der Gesamtmortalität getrennt für Männer und Frauen. In den Spalten sind drei schrittweise adjustierte Modelle dargestellt mit folgenden Adjustierungsvariablen: Modell 1 (Alter), Modell 2 (Alter, Rauchstatus) und Model 3 (Alter, Rauchstatus, intermediäre Variablen).

Tabelle 6: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität für Männer und Frauen

BMI-Kategorie	Model 1: Adjustiert für Alter		Model 2: Adjustiert für Alter und Rauchstatus		Model 3: Adjustiert für Covariablen und intermediäre Variablen[§]	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%- KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*
Männer						
<18,5	146 (15,8)	2,64 (2,22-3,13)	146 (15,8)	2,42 (2,06-2,88)	106 (13,1)	2,45 (2,00-2,99)
18,5-19,9	235 (8,3)	1,47 (1,28-1,68)	235 (8,3)	1,38 (1,20-1,58)	171 (7,0)	1,40 (1,19-1,65)
20,0-22,4	1.059 (7,4)	1,25 (1,16-1,34)	1.059 (7,4)	1,22 (1,13-1,31)	780 (6,2)	1,22 (1,12-1,34)
22,5-24,9[#]	1.970 (7,9)	1,00	1.970 (7,9)	1,00	1.562 (7,1)	1,00
25,0-27,4	2.222 (10,2)	1,02 (0,96-1,08)	2.222 (10,2)	1,04 (0,97-1,10)	1.758 (9,1)	0,98 (0,91-1,05)
27,5-29,9	1.420 (12,1)	1,13 (1,06-1,21)	1.420 (12,1)	1,15 (1,09-1,23)	1.152 (11,0)	1,06 (0,98-1,15)
30,0-34,9	956 (13,1)	1,26 (1,17-1,36)	956 (13,1)	1,29 (1,19-1,40)	760 (11,6)	1,14 (1,05-1,25)
≥ 35,0	181 (14,8)	2,14 (1,84-2,49)	181 (14,8)	2,12 (1,82-2,47)	145 (12,9)	1,73 (1,45-2,05)
Frauen						
<18,5	207 (4,1)	1,41 (1,22-1,63)	207 (4,1)	1,39 (1,20-1,61)	148 (3,3)	1,45 (1,22-1,73)
18,5-19,9	325 (3,0)	1,12 (0,99-1,26)	325 (3,0)	1,10 (0,98-1,25)	238 (2,5)	1,10 (0,95-1,26)
20,0-22,4	1.158 (4,4)	1,06 (0,98-1,14)	1.158 (4,4)	1,05 (0,98-1,14)	868 (3,8)	1,09 (1,00-1,19)
22,5-24,9[#]	1.630 (7,3)	1,00	1.630 (7,3)	1,00	1.229 (6,3)	1,00
25,0-27,4	1.554 (10,6)	1,05 (0,98-1,12)	1.554 (10,6)	1,05 (0,98-1,13)	1.154 (9,1)	0,99 (0,91-1,07)
27,5-29,9	1.123 (12,1)	1,10 (1,02-1,18)	1.123 (12,1)	1,10 (1,02-1,19)	843 (10,4)	1,04 (0,95-1,14)
30,0-34,9	1.043 (12,7)	1,28 (1,19-1,39)	1.043 (12,7)	1,29 (1,19-1,40)	787 (11,0)	1,16 (1,06-1,27)
≥ 35,0	328 (11,0)	1,59 (1,41-1,79)	328 (11,0)	1,62 (1,44-1,83)	249 (9,4)	1,39 (1,21-1,60)

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) für Alter wurde mittels einer stratifizierten Analyse adjustiert

[#] Referenzkategorie

[§] Intermediäre Variablen sind Blutdruck, Cholesterin, Glucose und Triglyceride; Personen mit fehlenden Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung betrachten zu können, wurde der BMI in acht Kategorien aufgeteilt. Zusätzlich zu den Effektschätzern ist die Mortalität als absolute Häufigkeit und als Anteil in der jeweiligen BMI Kategorie dargestellt.

Die Ergebnisse der Assoziation von BMI und Mortalität zeigen in allen Modellen eine U-förmige Beziehung zwischen BMI-Klasse und Mortalität sowohl für Männer als auch für Frauen. Die Stärke der Assoziation ist allerdings bei den Männern größer. Das niedrigste Risiko haben bei Männern und Frauen Personen mit einem BMI im Bereich von 22,5-24,9 kg/m². Aber auch leichtes Übergewicht (25,0-27,4 kg/m²) und bei Frauen zusätzlich das Normalgewicht von 18,5-22,4 kg/m² zeigen kein signifikant erhöhtes Risiko. Zunehmende Risiken ergaben sich ausgehend von diesen Gruppen jeweils mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung sowohl für einen niedrigeren, als auch für einen höheren BMI.

Die zusätzliche Adjustierung für Rauchstatus im zweiten Modell hat kaum einen Effekt auf die Assoziation zwischen BMI und Mortalität. Es wird lediglich der Effekt bei untergewichtigen Männern (BMI < 18,5 kg/m²) um etwa 9% verringert.

Dagegen werden die Effektschätzer nach einer Adjustierung für die im Kapitel 3.1.2 beschriebenen, Intermediärfaktoren (Modell 3) in den BMI-Kategorien über 25 kg/m² deutlich abgeschwächt. Da in diesem Modell einige Personen in der Analyse auf Grund von fehlenden Werten nicht berücksichtigt werden, könnte eine Selektion diese Effekte hervorrufen. Eine zusätzliche Analyse von Modell 1 und 2 mit der Substichprobe aus Modell 3 zeigt aber dieselben Ergebnisse wie für die Gesamtstichprobe (die Daten sind hier nicht dargestellt).

3.2.3 Sensitifitätsanalyse Vorerkrankungen

Da, wie bereits im Kapitel 2.7.2 beschrieben, eine bestehende, aber bisher unentdeckte Erkrankung das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie das Mortalitätsrisiko beeinflusst haben könnte, wurden die verschiedene Todesursachen in den einzelnen BMI-Klassen stratifiziert nach Altersgruppen untersucht.

Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen die Anzahl der Todesfälle aufgeteilt nach Todesursache pro Personenjahre in Abhängigkeit von der BMI-Kategorie. Die Personenjahre geben die Zeitdauer an, die eine Person beobachtet wurde, bis die Studie endet oder das Zielereignis eintritt.

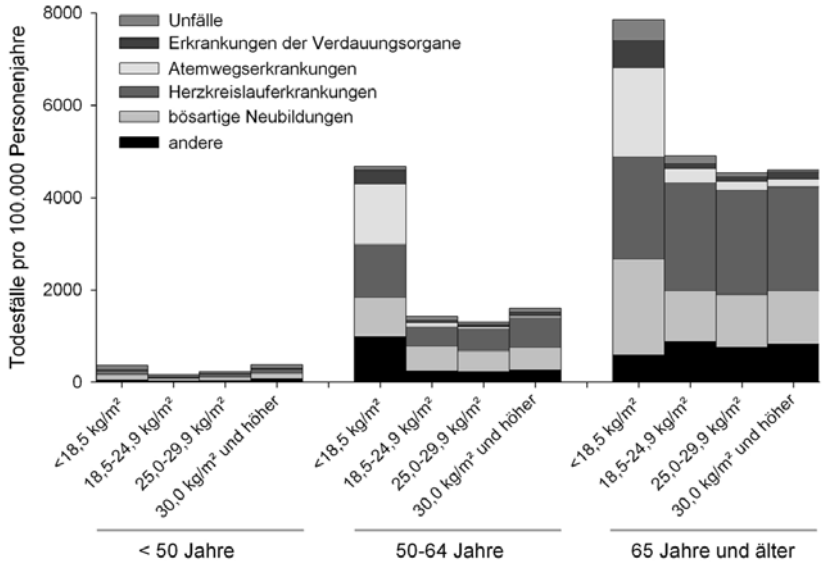


Abbildung 21: Anzahl der Todesfälle pro Personenjahre nach Alter und Todesursache stratifiziert für Männer

Es zeigt sich bei den Männern und Frauen gleichermaßen eine erhöhte Mortalität für Personen mit einem BMI < 18,5 kg/m² für Personen ab 50 Jahre. Das Risiko ist bei den Männern aber sehr viel stärker ausgeprägt, als bei den Frauen. Besonders die Erkrankungen der Atemwege und die bösartigen Neubildungen sind bei Männern in dieser BMI-Kategorie in allen Altersgruppen stark erhöht. Bei Frauen ist dagegen kein deutliches Muster in Bezug zur Todesursache zu erkennen.

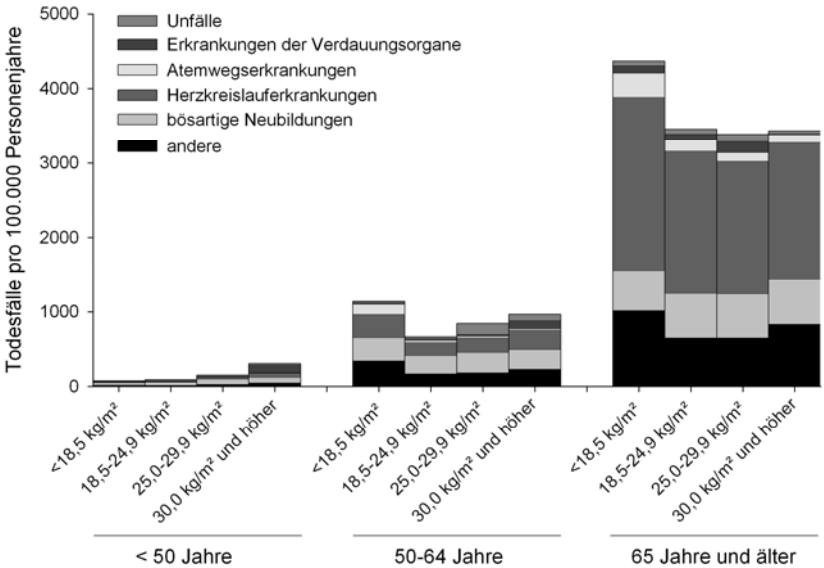


Abbildung 22: Anzahl der Todesfälle pro Personenjahre nach Alter und Todesursache stratifiziert für Frauen

In Abbildung 23 und Abbildung 24 wurden anschließend schrittweise die Personen mit Ereignissen nach 1, 3, 6 und 9 Jahren (Lag-Zeiten) ausgeschlossen.

Ab einer Lag-Zeit von 6 Jahren ist eine deutliche Reduktion der Effekte bei den Männern mit einem BMI kleiner als 18,5 kg/m² zu sehen. Bei Frauen zeigt sich in dieser Gruppe nur eine kleine stetige Abnahme des HR (Abbildung 24).

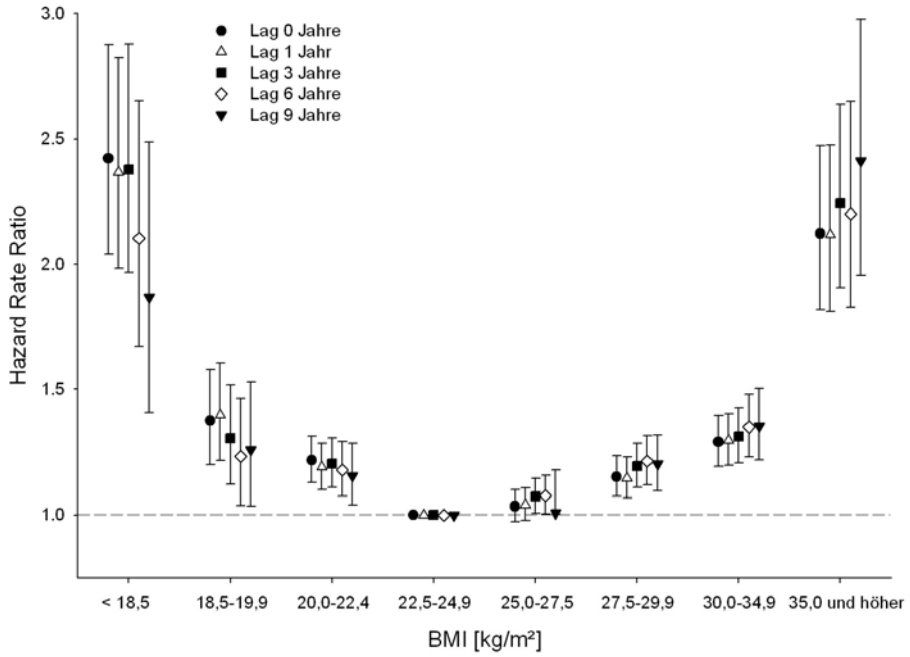


Abbildung 23: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für unterschiedliche Lag Zeiten bei Männern. Hazard Rate Ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) adjustiert für Rauchverhalten und stratifiziert für Alter.

Eine stetige Abnahme der Risiken ist bei den Männern auch im unteren Normalgewichtsbereich (18,5-22,4 kg/m²) zu sehen. Dagegen nehmen die Effekte ab der Übergewichtsgrenze von 25,0 kg/m² mit zunehmender Lag-Zeit zu. Bei den Frauen zeigen sich hier insgesamt kaum Veränderungen.

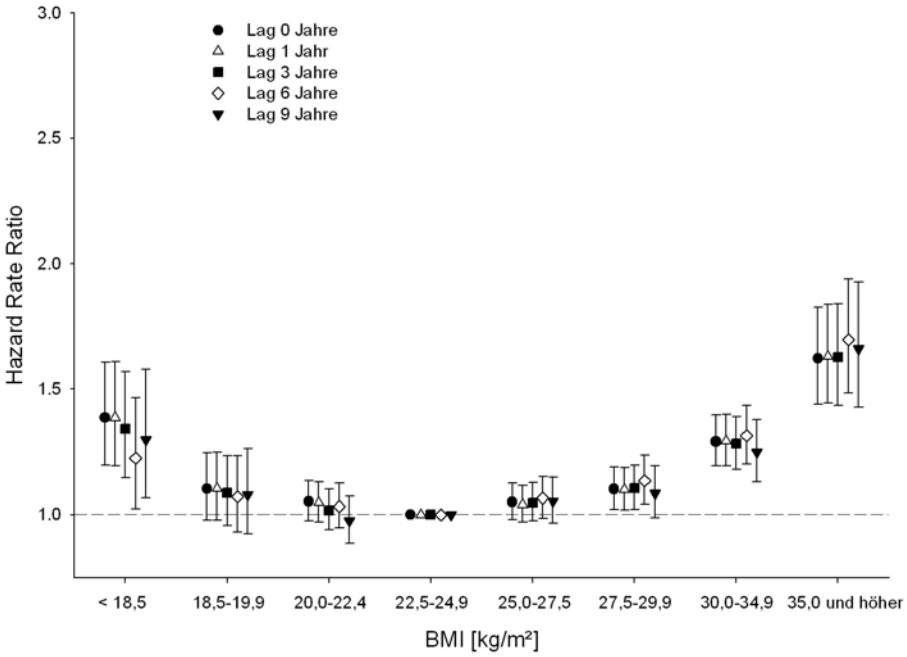


Abbildung 24: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für unterschiedliche Lag Zeiten bei Frauen. Hazard Rate Ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) adjustiert für Rauchverhalten und stratifiziert für Alter.

3.2.4 Stratifizierte Analysen nach Rauchverhalten

Die stärkste Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität wurden bei Rauchern und Raucherinnen mit einem niedrigen BMI gefunden (Tabelle 7). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei einem BMI ≥ 25,0 kg/m² sind sowohl bei Frauen, als auch bei Männern zu sehen. Die Effektstärken sind dabei bei Nichtrauchern ähnlich der Gesamtschätzer, bei Rauchern abgeschwächt und bei Exrauchern stärker ausgeprägt.

Tabelle 7: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität stratifiziert nach Rauchstatus für Männer und Frauen.

BMI-Kategorie	Nichtraucher		Raucher		Exraucher	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*
Männer						
<18,5	56 (10,9)	1,92 (1,46-2,53)	77 (21,5)	3,30 (2,58-4,21)	13 (27,1)	2,36 (1,30-4,27)
18,5-19,9	107 (6,8)	1,28 (1,04-1,56)	108 (9,9)	1,57 (1,28-1,94)	20 (13,0)	1,05 (0,66-1,68)
20,0-22,4	508 (6,0)	1,08 (0,97-1,20)	431 (9,0)	1,44 (1,27-1,63)	120 (11,1)	1,12 (0,90-1,39)
22,5-24,9	1.069 (7,2)	1,00	589 (8,0)	1,00	312 (11,3)	1,00
25,0-27,4	1.164 (9,4)	1,03 (0,95-1,12)	614 (10,1)	1,06 (0,94-1,19)	444 (13,3)	1,01 (0,87-1,17)
27,5-29,9	760 (11,8)	1,19 (1,08-1,31)	359 (11,1)	1,07 (0,94-1,22)	301 (14,8)	1,14 (0,97-1,34)
30,0-34,9	506 (12,4)	1,35 (1,21-1,50)	237 (12,4)	1,25 (1,08-1,46)	213 (16,6)	1,20 (1,01-1,43)
≥ 35,0	94 (13,3)	2,29 (1,85-2,83)	50 (15,2)	1,68 (1,26-2,25)	37 (19,9)	2,70 (1,91-3,82)
Frauen						
<18,5	160 (4,7)	1,29 (1,09-1,52)	44 (3,1)	1,99 (1,42-2,79)	-[#]	-[#]
18,5-19,9	260 (3,5)	1,11 (0,97-1,27)	57 (2,0)	1,10 (0,81-1,49)	11 (1,5)[#]	1,25 (0,61-2,56)[#]
20,0-22,4	919 (5,0)	1,01 (0,93-1,10)	196 (3,1)	1,22 (0,99-1,49)	43 (3,0)	1,74 (1,12-2,72)
22,5-24,9	1.382 (8,4)	1,00	202 (4,3)	1,00	46 (3,8)	1,00
25,0-27,4	1.362 (12,1)	1,05 (0,98-1,13)	151 (5,6)	1,03 (0,83-1,27)	41 (5,5)	1,27 (0,81-1,97)
27,5-29,9	989 (13,4)	1,09 (1,01-1,19)	99 (6,8)	1,10 (0,86-1,40)	35 (7,7)	1,86 (1,17-2,96)
30,0-34,9	915 (13,9)	1,29 (1,19-1,40)	95 (7,4)	1,19 (0,93-1,53)	33 (8,9)	1,91 (1,18-3,08)
≥ 35,0	283 (11,9)	1,60 (1,41-1,82)	28 (6,4)	1,50 (1,00-2,24)	17 (10,4)	2,36 (1,31-4,23)

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) stratifiziert nach Alter

[#] Kategorien mit geringer Fallzahl (<10) wurden mit der nächsten Kategorie zusammengefasst

3.2.5 Todesursachenspezifische Mortalität

In Tabelle 8 sind die Assoziation zwischen BMI und der todesursachen-spezifischen Mortalität für Herzkreislauferkrankungen, bösartige Neubildungen und Atemwegserkrankungen dargestellt.

Die Risiken für die Herzkreislaufmortalität waren bei Männern ab einem BMI von 25,0 kg/m² signifikant erhöht. Bei Adipösen in der obersten Kategorie betrug das Risiko 2,61 (95%-KI: 2,04-3,34). Insgesamt wurden die Effekte für Personen mit einem BMI < 22,5 kg/m² abgeschwächt und für Personen mit einem BMI ≥ 25,0 kg/m² verstärkt. Bei den Frauen zeigte sich ein ähnliches Bild. Allerdings setzte die Verstärkung erst bei adipösen Frauen ein. Auch eine statistisch signifikante Assoziation zwischen BMI und Tod durch Herzkreislauferkrankungen wurde nur für Adipöse Frauen beobachtet.

Die Assoziation zwischen BMI und Mortalität durch bösartige Neubildungen ist bei Männern mit einem BMI < 22,5 kg/m² deutlich ausgeprägt und zeigt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch für adipöse Männer ergeben die Analysen ein erhöhtes Risiko. Dagegen zeigt sich bei den Frauen nur für adipöse Personen eine Risikoerhöhung von 1,39 (95%-KI: 1,11-1,75).

Eine nahezu stetige Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer Abnahme des Risikos von 11,02 (95%-KI: 7,15-16,99) bei Untergewichtigen bis auf 0,77 (95%-KI: 0,51-1,16) bei Adipösen wurde bei der Analyse der Todesursachen durch Atemwegs-erkrankungen bei Männern beobachtet. Auch bei den Frauen ist diese Beziehung zu sehen, allerdings weniger deutlich. Zudem steigt das Risiko bei Personen mit einem BMI ≥ 35,0 kg/m² wieder auf 1,56 an.

Tabelle 8: Todesursachenspezifische Assoziationen zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Mortalität für Männer und Frauen.

BMI-Kategorie	Herzkreislauferkrankungen (ICD10: I00-I99)		bösartige Neubildungen (ICD10: C00-C99)		Atemwegserkrankungen (ICD10: J00-J99)	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*
Männer						
<18,5	34 (4,2)	1,69 (1,19-2,39)	34 (4,2)	2,21 (1,55-3,16)	32 (4,0)	11,02 (7,15-16,99)
18,5-19,9	80 (3,0)	1,25 (0,99-1,58)	68 (2,6)	1,52 (1,18-1,96)	19 (0,7)	2,66 (1,59-4,44)
20,0-22,4	333 (2,4)	1,09 (0,95-1,24)	334 (2,4)	1,34 (1,17-1,53)	56 (0,4)	1,46 (1,04-2,05)
22,5-24,9	703 (3,0)	1,00	586 (2,5)	1,00	89 (0,4)	1,00
25,0-27,4	860 (4,2)	1,11 (1,01-1,23)	698 (3,5)	1,06 (0,95-1,18)	88 (0,5)	0,92 (0,68-1,24)
27,5-29,9	596 (5,5)	1,32 (1,18-1,47)	395 (3,7)	1,04 (0,92-1,19)	34 (0,3)	0,59 (0,40-0,88)
30,0-34,9	390 (5,8)	1,46 (1,29-1,66)	280 (4,2)	1,21 (1,05-1,39)	30 (0,4)[#]	0,77 (0,51-1,16)
≥ 35,0	71 (6,4)	2,61 (2,04-3,34)	42 (3,9)	1,60 (1,17-2,19)	-[#]	-[#]
Frauen						
<18,5	75 (1,5)	1,17 (0,92-1,49)	44 (0,9)	1,13 (0,83-1,55)	16 (0,3)	2,87 (1,62-5,07)
18,5-19,9	119 (1,1)	1,04 (0,85-1,26)	94 (0,9)	1,10 (0,88-1,37)	21 (0,2)	2,11 (1,27-3,51)
20,0-22,4	447 (1,8)	1,05 (0,93-1,19)	345 (1,4)	1,04 (0,91-1,20)	40 (0,2)	1,09 (0,72-1,63)
22,5-24,9	662 (3,1)	1,00	464 (2,2)	1,00	57 (0,3)	1,00
25,0-27,4	661 (4,8)	1,04 (0,94-1,16)	416 (3,1)	1,05 (0,92-1,20)	55 (0,4)	1,05 (0,72-1,52)
27,5-29,9	465 (5,4)	1,08 (0,96-1,21)	307 (3,6)	1,13 (0,98-1,31)	33 (0,4)	0,93 (0,60-1,43)
30,0-34,9	448 (5,9)	1,38 (1,23-1,56)	242 (3,3)	1,08 (0,92-1,26)	25 (0,4)	0,89 (0,56-1,43)
≥ 35,0	126 (4,5)	1,70 (1,40-2,05)	89 (3,2)	1,39 (1,11-1,75)	10 (0,4)	1,56 (0,79-3,06)

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) adjustiert für Rauchstatus und stratifiziert nach Alter

[#] Kategorien mit geringer Fallzahl (<10) wurden mit der nächsten Kategorie zusammengefasst

Herzkreislauferkrankungen

In Tabelle 9 ist eine Aufteilung der Herzkreislauferkrankungen in ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall dargestellt. Vor allem die ischämischen Herzerkrankungen tragen zur erhöhten Herzkreislaufmortalität bei Personen mit einem BMI ≥ 25,0 kg/m² bei.

Tabelle 9: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Herzkreislaufmortalität für Männer und Frauen.

BMI-Kategorie	Herzkreislauferkrankungen (ICD10: I00-I99)		Ischämische Herzerkrankungen (ICD10: I20-I25)		Zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD10: I60-I69)	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*
Männer						
<18,5	34 (4,2)	1,69 (1,19-2,39)	12 (1,5)	1,21 (0,68-2,15)	-#	-#
18,5-19,9	80 (3,0)	1,25 (0,99-1,58)	36 (1,4)	1,17 (0,83-1,65)	34 (1,0)	1,54 (1,05-2,25)
20,0-22,4	333 (2,4)	1,09 (0,95-1,24)	177 (1,3)	1,10 (0,92-1,32)	74 (0,6)	1,04 (0,78-1,37)
22,5-24,9	703 (3,0)	1,00	374 (1,6)	1,00	166 (0,7)	1,00
25,0-27,4	860 (4,2)	1,11 (1,01-1,23)	474 (2,4)	1,15 (1,01-1,32)	194 (1,0)	1,10 (0,89-1,36)
27,5-29,9	596 (5,5)	1,32 (1,18-1,47)	346 (3,3)	1,41 (1,22-1,63)	109 (1,1)	1,07 (0,83-1,36)
30,0-34,9	390 (5,8)	1,46 (1,29-1,66)	249 (3,8)	1,72 (1,46-2,02)	68 (0,9)	1,05 (0,79-1,40)
≥ 35,0	71 (6,4)	2,61 (2,04-3,34)	37 (3,4)	2,65 (1,88-3,72)	-#	-#
Frauen						
<18,5	75 (1,5)	1,17 (0,92-1,49)	35 (0,7)	1,36 (0,95-1,94)	17 (0,4)	0,75 (0,45-1,26)
18,5-19,9	119 (1,1)	1,04 (0,85-1,26)	49 (0,5)	1,08 (0,80-1,47)	32 (0,3)	0,90 (0,62-1,31)
20,0-22,4	447 (1,8)	1,05 (0,93-1,19)	190 (0,8)	1,09 (0,90-1,31)	128 (0,5)	0,94 (0,75-1,17)
22,5-24,9	662 (3,1)	1,00	264 (1,3)	1,00	216 (1,0)	1,00
25,0-27,4	661 (4,8)	1,04 (0,94-1,16)	289 (2,2)	1,13 (0,96-1,34)	175 (1,3)	0,83 (0,68-1,02)
27,5-29,9	465 (5,4)	1,08 (0,96-1,21)	232 (2,8)	1,31 (1,09-1,56)	108 (1,3)	0,76 (0,60-0,96)
30,0-34,9	448 (5,9)	1,38 (1,23-1,56)	208 (2,8)	1,57 (1,31-1,89)	96 (1,3)	0,91 (0,71-1,16)
≥ 35,0	126 (4,5)	1,70 (1,40-2,05)	61 (2,2)	1,96 (1,48-2,59)	30 (1,1)	1,22 (0,83-1,80)

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) adjustiert für Rauchstatus und stratifiziert nach Alter

Kategorien mit geringer Fallzahl (<10) wurden mit der nächsten Kategorie zusammengefasst

Bei zerebrovaskulären Krankheiten zeigt sich für die Männer nur in der zusammengefassten Kategorie BMI 18,5-19,9 kg/m² ein gesteigertes Risiko von 1,54 (95%-KI: 1,05-2,25). Alle anderen Schätzwerte sind nicht signifikant und liegen nahe 1. Bei Frauen ist das Bild uneinheitlich. In den Bereichen BMI < 18,5 kg/m² und 25,0-29,9 kg/m² zeigen sich protektive Effekte mit einem statistisch signifikanten Ergebnis im oberen Übergewichtsbereich, während die anderen Schätz-

werte nahe 1 liegen, ausgenommen Frauen mit einem BMI ≥ 35,0 kg/m², die ein erhöhtes HR haben.

3.2.6 Stratifizierte Analysen nach Alter

Die Assoziationen zwischen BMI und Mortalität sind in den Altersschichten bis 65 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen deutlich ausgeprägter als in der obersten Altersschicht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität stratifiziert nach Alter für Männer und Frauen.

BMI-Kategorie	< 50 Jahre		50-64,9 Jahre		65 und größer	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%- KI)*
Männer						
<18,5	32 (4,5)	3,29 (2,29-4,72)	61 (46,6)	3,66 (2,81-4,76)	53 (63,1)	1,53 (1,15-2,04)
18,5-19,9	62 (2,6)	1,71 (1,31-2,24)	82 (30,2)	1,70 (1,35-2,14)	91 (58,3)	1,05 (0,84-1,31)
20,0-22,4	262 (2,2)	1,30 (1,11-1,52)	376 (23,2)	1,33 (1,18-1,51)	421 (53,7)	1,09 (0,96-1,22)
22,5-24,9	409 (2,1)	1,00	717 (17,3)	1,00	844 (50,8)	1,00
25,0-27,4	436 (3,0)	1,13 (0,99-1,30)	872 (16,8)	0,99 (0,90-1,09)	914 (49,5)	1,04 (0,95-1,14)
27,5-29,9	240 (3,4)	1,22 (1,04-1,43)	657 (19,0)	1,20 (1,08-1,34)	523 (46,4)	1,07 (0,96-1,19)
30,0-34,9	172 (4,1)	1,58 (1,32-1,89)	440 (18,9)	1,33 (1,18-1,50)	344 (44,1)	1,13 (0,99-1,28)
≥ 35,0	51 (6,7)	3,31 (2,47-4,43)	80 (22,5)	1,91 (1,52-2,41)	50 (48,5)	1,85 (1,39-2,47)
Frauen						
<18,5	49 (1,1)	1,71 (1,24-2,35)	35 (16,8)	2,04 (1,45-2,88)	123 (50,8)	1,18 (0,97-1,43)
18,5-19,9	81 (0,8)	1,09 (0,84-1,41)	62 (11,0)	1,25 (0,96-1,64)	182 (47,2)	1,09 (0,93-1,28)
20,0-22,4	243 (1,1)	1,09 (0,90-1,31)	294 (10,4)	1,12 (0,96-1,29)	621 (43,8)	1,03 (0,93-1,14)
22,5-24,9	207 (1,4)	1,00	466 (9,8)	1,00	957 (42,5)	1,00
25,0-27,4	162 (2,0)	1,28 (1,04-1,58)	457 (11,0)	1,10 (0,97-1,25)	935 (41,3)	0,99 (0,90-1,08)
27,5-29,9	107 (2,3)	1,51 (1,19-1,90)	342 (11,1)	1,14 (0,99-1,31)	674 (42,2)	1,03 (0,93-1,13)
30,0-34,9	100 (2,6)	1,68 (1,32-2,13)	315 (11,1)	1,23 (1,07-1,42)	628 (43,1)	1,26 (1,14-1,39)
≥ 35,0	50 (3,2)	2,37 (1,74-3,23)	141 (13,3)	1,79 (1,48-2,16)	137 (37,3)	1,35 (1,13-1,61)

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) adjustiert für Rauchstatus und stratifiziert nach Alter

Es gibt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgehend von der Referenzkategorie in beide Richtungen bei den unter 50-jährigen, die mit zunehmender Altersschicht stetig abnimmt. Bei den Personen, die bei der ersten Messung mindestens 65 Jahre alt sind, zeigen sich erhöhte Risiken nur noch in den äußersten Gruppen der Personen mit einem BMI von < 18,5 kg/m² und mit einem BMI von mindestens 30,0 kg/m².

3.3 BMI bei 1. Messung und Mortalität bei Personen mit stabilem Gewicht

Um mögliche Einflüsse durch das Rauchen und eine ungewollte Gewichtsveränderung auf die Assoziation zwischen BMI und Mortalität ausschließen zu können, wurden in dieser Analyse nur Personen betrachtet, die ein stabiles Gewicht nach der ersten BMI-Messung hatten und die nicht geraucht haben.

3.3.1 Deskription

Es wurden nur Personen eingeschlossen, von denen mindestens 3 Messungen vorlagen, bei der die erste und die letzte Messung mindestens 5 Jahre auseinander lagen. Als stabil wurden Personen betrachtet, die eine jährliche BMI-Veränderung von weniger als ±0,1 kg/m² hatten. Dieses Kriterium erfüllten 22.112 Personen (Tabelle 11) und damit 12% von den Personen mit mindestens einer BMI-Messung, die bereits in Kapitel 3.2 untersucht wurden.

Tabelle 11: Beschreibung der Teilstichprobe

		Männer	Frauen	Gesamt
Eingeschlossene Teilnehmer (N)		8.877	13.235	22.112
Alter bei 1. Messung (Jahre)	Mittelwert (Std.)	43,9 (13,0)	44,7 (14,4)	44,4 (13,9)
Follow-up-Zeitraum (Jahre)	Median (Range)	17,4 (5,9-21,8)	17,8 (5,5-21,8)	17,7 (5,5-21,8)
	Personenjahre	154.373	235.965	390.338
BMI bei 1. Messung (%)	< 18,5 kg/m²	0,5	4,5	2,9
	18,5-19,9 kg/m²	2,4	11,1	7,6
	20,0-22,4 kg/m²	17,0	28,2	23,7
	22,5-24,9 kg/m²	34,4	24,7	28,6
	25,0-27,4 kg/m²	28,0	14,9	20,2
	27,5-29,9 kg/m²	11,9	8,9	10,1
	30,0-34,9 kg/m²	5,5	6,3	6,0
	≥ 35,0 kg/m²	0,4	1,4	1,0
Todesfälle (N)		539	688	1.227

Ein Vergleich mit Tabelle 5 zeigt ein etwas höheres Durchschnittsalter in dieser Substichprobe. Die Mediane Follow-up-Zeit verlängert sich, da die Personen mindestens 5 Jahre beobachtet sein müssen.

Bei der Verteilung in den BMI-Kategorien ist das Bild ähnlich wie in Tabelle 5, allerdings sind die Häufigkeiten in den Extremgruppen geringer.

3.3.2 Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität

Bei den Männern ist eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zu sehen (Tabelle 12). Personen mit einem BMI unter 20,0 kg/m² haben mit 0,75 (95%-KI:0,38-1,50) das niedrigste Mortalitätsrisiko. Das Risiko steigt mit zunehmender BMI-Kategorie sukzessive bis auf 1,73 (95%-KI: 1,26-2,37) an.

Bei den Frauen bleibt dagegen, wie im vorangegangenen Kapitel, eine U-förmige Beziehung bestehen. Das niedrigste Risiko haben Personen mit einem BMI zwischen 20,0 und 27,4 kg/m².

Tabelle 12: Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und Gesamtmortalität für Männer und Frauen, die nicht rauchen, mit stabilem Gewicht über mindestens 5 Jahre.

BMI-Kategorie	Männer		Frauen	
	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*	Mortalität n (%)	HR (95%-KI)*
<18,5	-#	-#	22 (3,7)	1.45 (0.91-2.29)
18,5-19,9	10 (4,0)#	0.75 (0.38-1.50)	32 (2,2)	1.28 (0.87-1.88)
20,0-22,4	55 (3,7)	0.89 (0.65-1.23)	105 (2,8)	0.84 (0.66-1.07)
22,5-24,9	158 (5,2)	1.00	184 (5,6)	1.00
25,0-27,4	172 (6,9)	1.12 (0.93-1.46)	152 (7,7)	0.98 (0.79-1.22)
27,5-29,9	88 (8,3)	1.34 (1.03-1.75)	114 (9,6)	1.21 (0.96-1.53)
30,0-34,9	56 (10,7)#	1.73 (1.26-2.37)#	79 (7,8)#	1.31 (1.00-1.71)#
≥ 35,0	-#	-#	-#	-#

* Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) stratifiziert nach Alter

Kategorien mit geringer Fallzahl (<10) wurden mit der nächsten Kategorie zusammengefasst

3.4 BMI-Veränderung und Mortalität

Nach der Analyse der Personen mit stabilem Gewicht werden im folgenden Kapitel die Zusammenhänge zwischen dem BMI bei der 1. Messung, der BMI-Veränderung und der Mortalität untersucht.

3.4.1 Deskription

In die Analyse wurden wiederum nur Personen mit mindestens 3 Messungen mit einem Mindestabstand von 5 Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung eingeschlossen. Diese Subkohorte beinhaltete 37.741 Männer und 47.005 Frauen mit jeweils einer Medianen Follow-up-Zeit von 18,0 bzw. 18,7 Jahren (Tabelle 13).

Tabelle 13: Beschreibung der Teilstichprobe

		Männer	**Frauen**	**Gesamt**
Eingeschlossene VHM&PP Teilnehmer (N)		37.741	47.005	84.746
Alter bei 1. Messung (Jahre)	Median (Range)	40,7 (19,0 - 88,0)	41,1 (19,0 - 88,0)	40,9 (19,0 - 88,0)
Follow-up-Zeitraum (Jahre)	Median (Range)	18,0 (5,2 - 21,8)	18,7 (5,5 - 21,8)	18,4 (5,2 - 21,8)
	Personenjahre unter Risiko	643,447	826,929	1,470,376
Anzahl der Untersuchungen (N)	Median (Range)	5 (3 - 21)	6 (3 - 21)	6 (3 - 21)
BMI bei 1. Messung (%)	Normalgewicht: 18,5-24,9 kg/m²	49,9	64,1	57,8
	Übergewicht: 25,0-29,9 kg/m²	41,5	25,7	32,8
	Adipositas I: 30,0-34,9 kg/m²	7,6	7,8	7,7
	Adipositas II und III: ≥ 35,0 kg/m²	1,0	2,4	1,8
BMI-Veränderung (%)	< -0,30 kg/m²/Jahr	2,2	3,5	2,9
	-0,30 - -0,11 kg/m²/Jahr	8,9	9,4	9,2
	-0,10 - 0,09 kg/m²/Jahr	43,6	37,9	40,1
	0,10 - 0,29 kg/m²/Jahr	34,2	33,3	33,7
	≥ 0,30 kg/m²/Jahr	11,1	15,9	13,8
Rauchverhalten (%)	Nichtraucher	51,1	70,1	61,6
	Raucher	31,6	23,5	27,1
	Exraucher	17,3	6,4	11,3
Todesfälle (N)		2.822	2.499	5.321

Das mittlere Alter bei der ersten Messung betrug 40,7 Jahre bei den Männern und 41,1 Jahre bei den Frauen. Die normalgewichtigen Männer hatten eine Prävalenz von 49,9%, 41,5% wurden als übergewichtig und 8,6% als adipös kategorisiert. Bei den Frauen betrugen die Zahlen jeweils 64,1%, 25,7% und 10,2%.

Die meisten Studienteilnehmer nahmen während des Beobachtungszeitraumes zu (45,3% der Männer und 49,2% der Frauen), während 43.6% der Männer und 37,9% der Frauen ein stabiles Gewicht (BMI-Veränderung -0,10-0,09 kg/m²/Jahr) hatten. Zudem haben 12,1% Personen in der Kohorte Gewicht verloren (11,1% Männer und 12,9% Frauen).

Der Anteil der Nichtraucher war bei den Männern mit 51,1% deutlich niedriger als bei den Frauen (70,1%).

Während des Beobachtungszeitraumes von 1985 bis 2005 wurden 2.822 Sterbefälle bei den Männern und 2.499 bei den Frauen dokumentiert.

3.4.2 BMI-Veränderung und BMI bei 1. Messung

Zunächst wurden die Einflüsse von BMI bei 1. Messung und BMI-Veränderung auf Mortalität getrennt berechnet. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse in den Spalten *unabhängige Modelle*. Anschließend wurde in einem Modell für beide Einflussgrößen gegenseitig adjustiert.

Beide unabhängigen Modelle sind statistisch signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert. Der BMI bei der 1. Messung zeigt eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das Mortalitätsrisiko stieg bis auf 2,44 (95%-KI: 1,85-3,21) bei Männern und 1,83 (95%-KI: 1,09-1,66) bei Frauen im Vergleich zur Gruppe der Normalgewichtigen.

Das Assoziationsmuster bei der BMI-Veränderung war U-förmig. Sowohl Gewichtsabnahme als auch Gewichtszunahme waren signifikant mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert. Für Männer und Frauen, die mehr als 0,30 kg/m² pro Jahr verloren haben, betrugen die Hazard Rate Ratios jeweils 3,02 (95%-KI: 2,61-3,49) und 2,42 (95%-KI: 2,13-2,75) verglichen mit dem stabilen Gewicht. Die Assoziationen für starke Gewichtszunahme betrugen 1,85 (95%-KI: 1,60-2,13) für Männer und 1,63 (95%-KI: 1,42-1,86) für Frauen. Bei Frauen zeigte eine moderate Gewichtserhöhung kein größeres Mortalitätsrisiko.

Nach der gegenseitigen Adjustierung blieben die Ergebnisse für die BMI-Veränderung stabil, wohingegen die Assoziationen zwischen BMI bei 1. Messung und Gesamtmortalität deutlich abgeschwächt wurden.

Tabelle 14: Einfluss des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung auf die Gesamtmortalität bei Männern und Frauen in der VHM&PP Kohorte

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n (%)	unabhängige Modelle HR (95%-KI)†	gegenseitig adjustiert HR (95%-KI)‡	Todesfälle n (%)	unabhängige Modelle HR (95%-KI)†	gegenseitig adjustiert HR (95%-KI)‡
BMI bei 1. Messung (kg/m²)						
18,5 - 24,9	1037 (5,5)	1,00	1,00	1104 (3,7)	1,00	1,00
25,0 - 29,9	1394 (8,9)	1,15 (1,06-1,25)	1,10 (1,01-1,19)	952 (7,9)	1,08 (0,99-1,18)	1,00 (0,92-1,10)
30,0 - 34,9	337 (11,7)	1,48 (1,31-1,67)	1,23 (1,08-1,40)	340 (9,3)	1,37 (1,21-1,55)	1,14 (1,00-1,29)
≥ 35,0	54 (14,8)	2,44 (1,85-3,21)	1,70 (1,28-2,26)	103 (9,2)	1,83 (1,49-2,24)	1,38 (1,09-1,66)
BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,30	240 (29,2)	3,02 (2,61-3,49)	2,78 (2,39-3,23)	367 (22,5)	2,42 (2,13-2,75)	2,28 (2,00-2,61)
-0,30 - -0,11	582 (17,2)	1,70 (1,53-1,88)	1,66 (1,50-1,84)	509 (11,5)	1,52 (1,36-1,71)	1,50 (1,34-1,68)
-0,10 - 0,09	1141 (6,9)	1,00	1,00	817 (4,6)	1,00	1,00
0,10 - 0,29	629 (4,9)	1,11 (1,00-1,22)	1,10 (1,00-1,22)	510 (3,3)	0,96 (0,86-1,08)	0,96 (0,86-1,08)
≥ 0,30	230 (5,5)	1,85 (1,60-2,13)	1,81 (1,57-2,10)	296 (4,0)	1,63 (1,42-1,86)	1,61 (1,40-1,84)

† Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet mit einem Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert nach Alter, adjustiert für Rauchstatus. Das Modell beinhaltet **entweder** den BMI bei der 1. Untersuchung **oder** die BMI-Veränderung.

‡ Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet mit einem Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert nach Alter, adjustiert für Rauchstatus. Das Modell beinhaltet beide, den BMI bei der 1. Untersuchung **und** die BMI-Veränderung.

3.4.3 Stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung

Die Stratifizierung nach dem BMI bei erster Messung zeigte ein U-förmiges Muster in jeder BMI-Kategorie (Abbildung 25 und Abbildung 26). Ein großer Unterschied wurde bei Männern, die mehr als 0,30 kg/m²/Jahr verloren haben, beobachtet. Dort war das Risiko für Personen mit Adipositas deutlich niedriger als in der Gruppe der Normal- und Übergewichtigen.

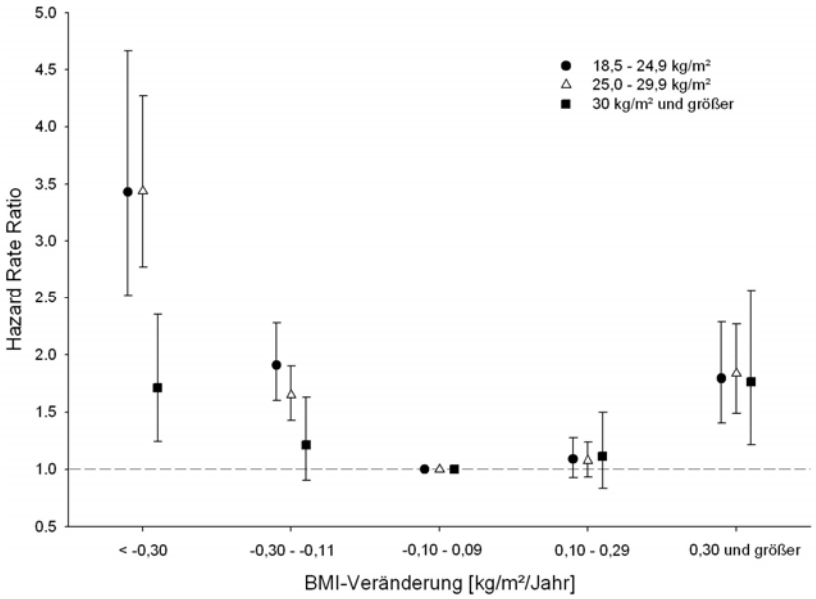


Abbildung 25: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

Auch bei Frauen zeigten sich in dieser Veränderungskategorie die deutlichsten Unterschiede. Der Effekt der Normalgewichtigen war gegenüber den beiden andern Kategorien erhöht.

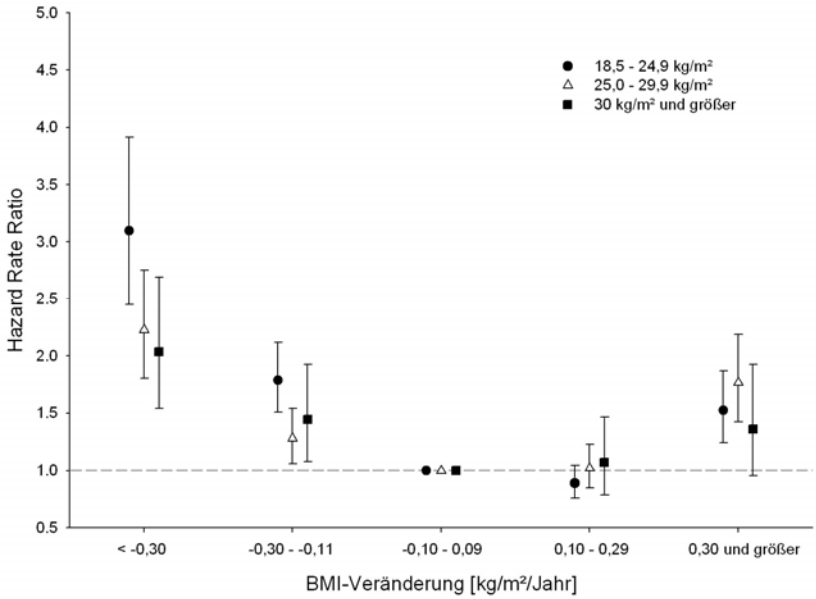


Abbildung 26: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, stratifiziert nach dem BMI bei der 1. Messung, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

3.4.4 Stratifiziert nach Lag-Zeit

Um den Einfluss einer möglichen Vorerkrankung abschätzen zu können, wurde auch bei dieser Fragestellung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wie in Kapitel 2.7.2 beschrieben, sind schrittweise die BMI Messungen 1, 3, 6 und 9 Jahre vor dem Ende der Beobachtungszeit ausgeschlossen worden.

Die Hazard Rate Ratios verringerten sich mit zunehmender Lag-Zeit, allerdings blieb das beobachtete U-förmige Muster bei Männern (Abbildung 27) und Frauen (Abbildung 28) weiterhin bestehen.

Das Mortalitätsrisiko blieb bei Frauen mit moderatem Gewichtsverlust für die verschiedenen Zeitintervalle nahezu konstant. Bei Männern könnte eine leichte Risikoreduktion beobachtet werden.

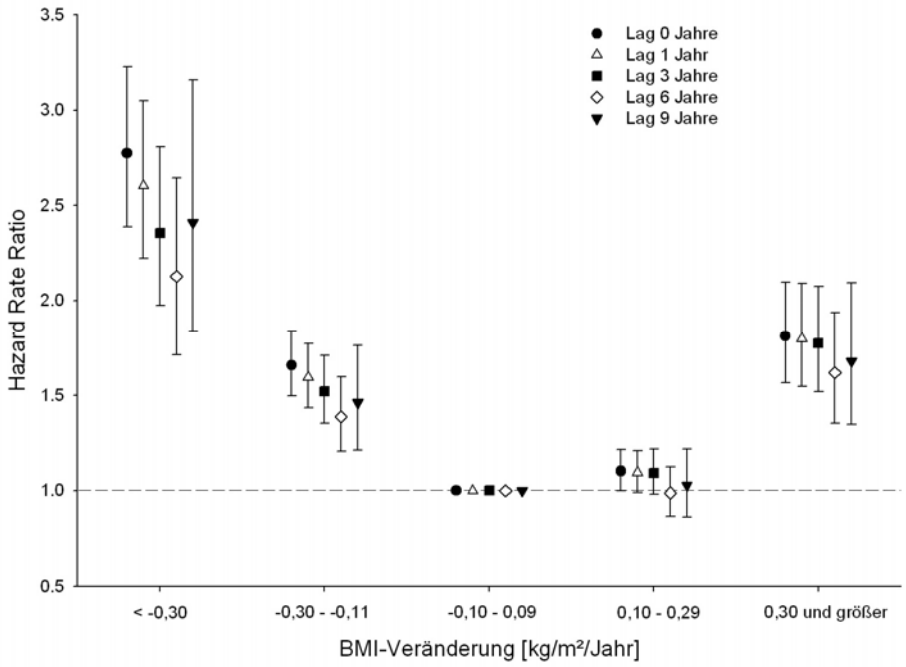


Abbildung 27: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, stratifiziert nach Lag-Zeit, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

In den anderen Kategorien wurde bei Männern und Frauen eine Reduktion der Risiken mit zunehmender Lag-Zeit festgestellt. Keine zusätzliche Verringerung der Hazard Rate Ratios bei Männern brachte die Lag-Zeit von 9 Jahren. Dagegen zeigte sich bei den Frauen gerade nach diesem Zeitraum die deutlichste Reduktion.

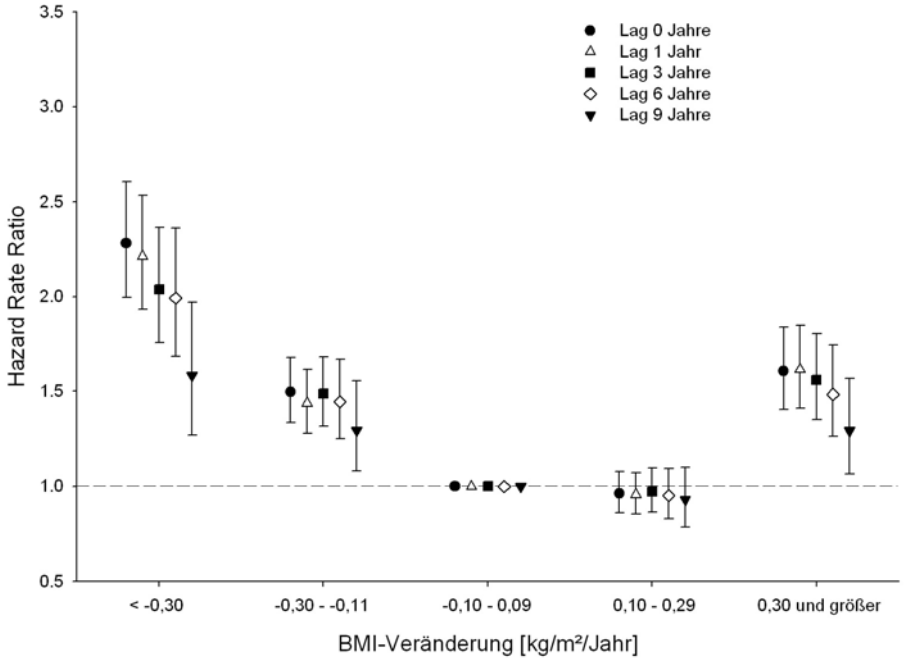


Abbildung 28: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, stratifiziert nach Lag-Zeit, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

3.4.5 Stratifiziert nach Rauchstatus

Die stratifizierte Darstellung des Rauchanteils in Abhängigkeit vom BMI bei 1. Messung und von der BMI-Veränderung zeigte einige konsistente Muster für Männer und Frauen (Abbildung 29 und Abbildung 30).

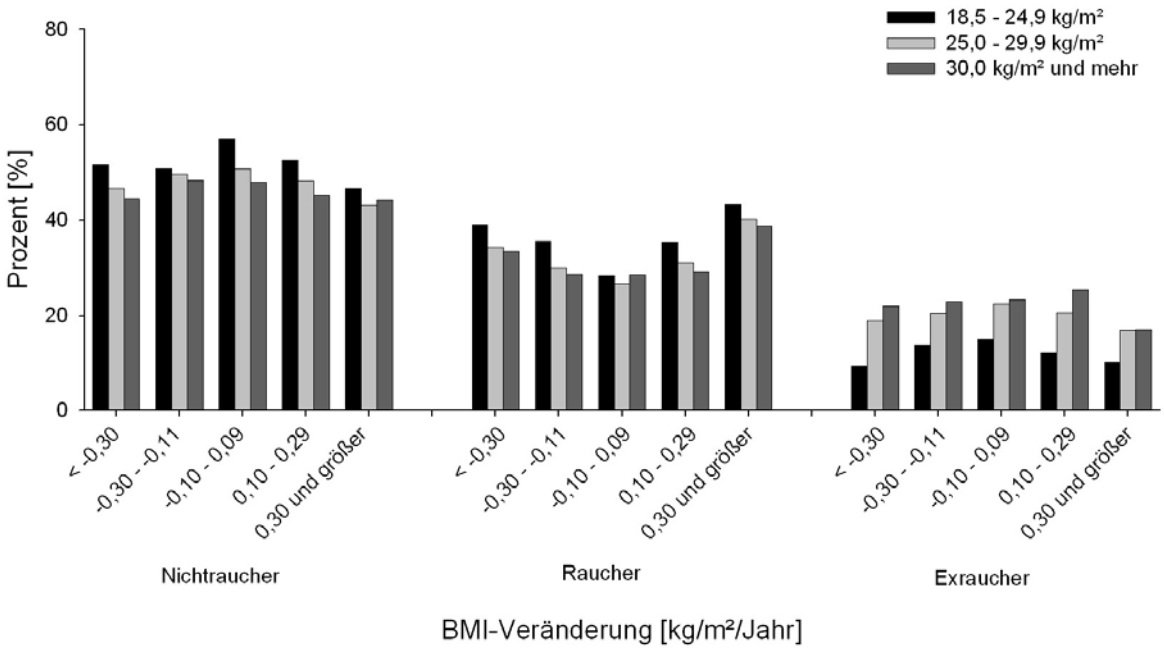


Abbildung 29: Rauchstatus in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Männern

Der Anteil der Raucher war bei den Normalgewichtigen höher als bei Personen mit einem BMI von mindestens 25 kg/m².

Der niedrigste Anteil von Rauchern lag bei den Personen mit stabilem Gewicht, der höchste Anteil bei Personen mit starker BMI-Veränderung. Der Zusammenhang war bei Männern deutlicher ausgeprägt als bei Frauen.

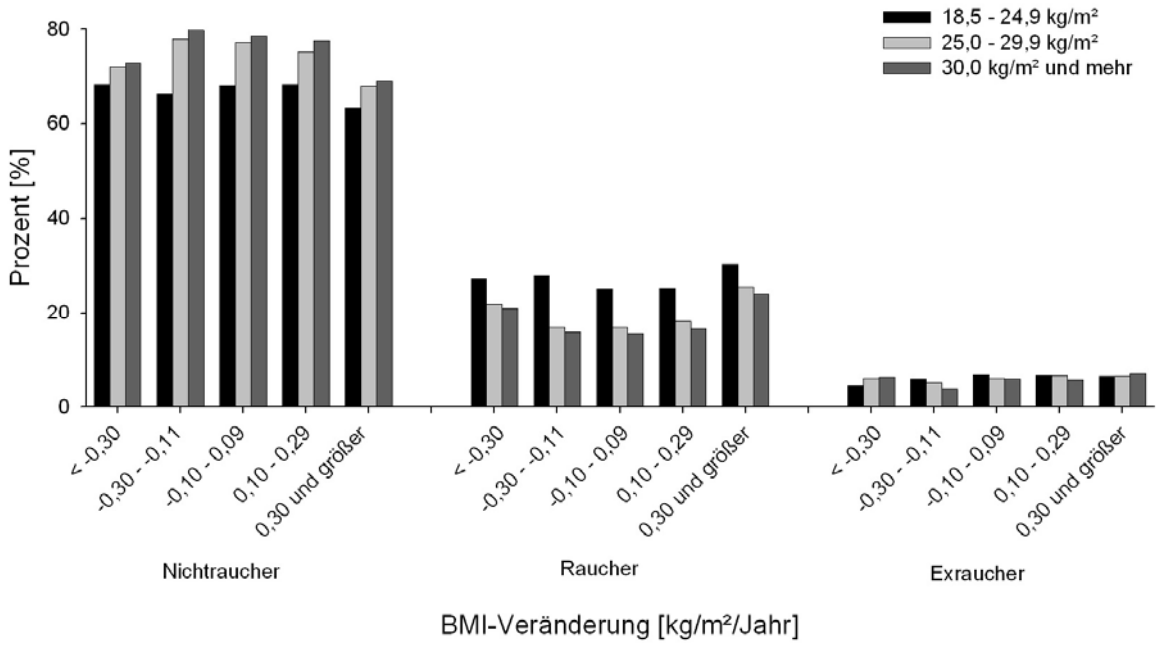


Abbildung 30: Rauchstatus in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung BMI-Veränderung bei Frauen

Unterschiede im Mortalitätsrisiko zwischen Nichtrauchern und Rauchern beziehungsweise Exrauchern zeigten sich vor allem bei starker Gewichtsabnahme. Sowohl bei Männern (Abbildung 31) als auch bei Frauen (Abbildung 32), haben Raucher, die stark Gewicht verlieren, ein deutlich höheres Risiko zu versterben. Bei den Frauen war im Gegensatz zu den Männern, das Mortalitätsrisiko für Exraucherinnen noch stärker erhöht. Allerdings sind die Fallzahlen hier sehr niedrig. Bei den Männern war das Risiko von Exrauchern und Rauchern in dieser Kategorie nahezu identisch.

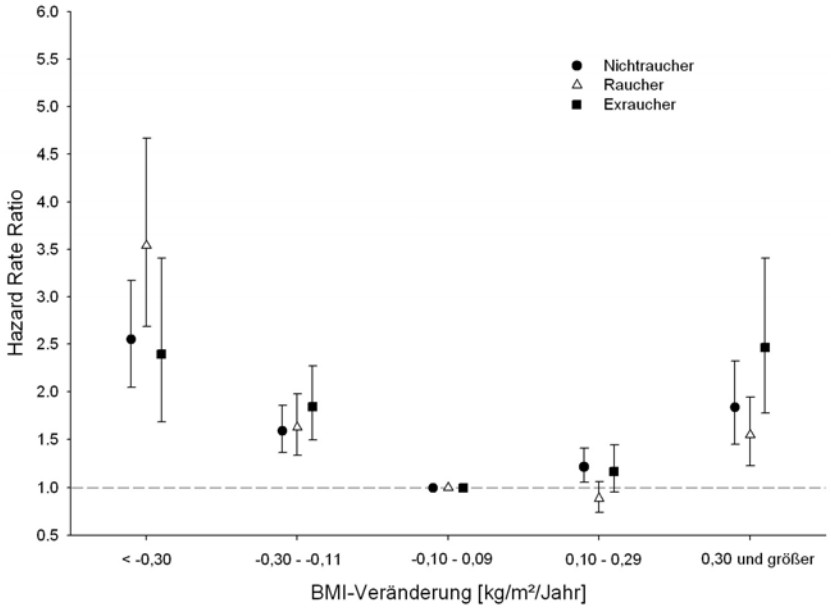


Abbildung 31: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Rauchverhalten, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus.

Auffallend ist, dass bei starker Gewichtszunahme für Männer wie für Frauen das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern und Rauchern erhöht ist. Allerdings deuten auch hier die weiten Konfidenzintervalle auf geringe Fallzahlen hin.

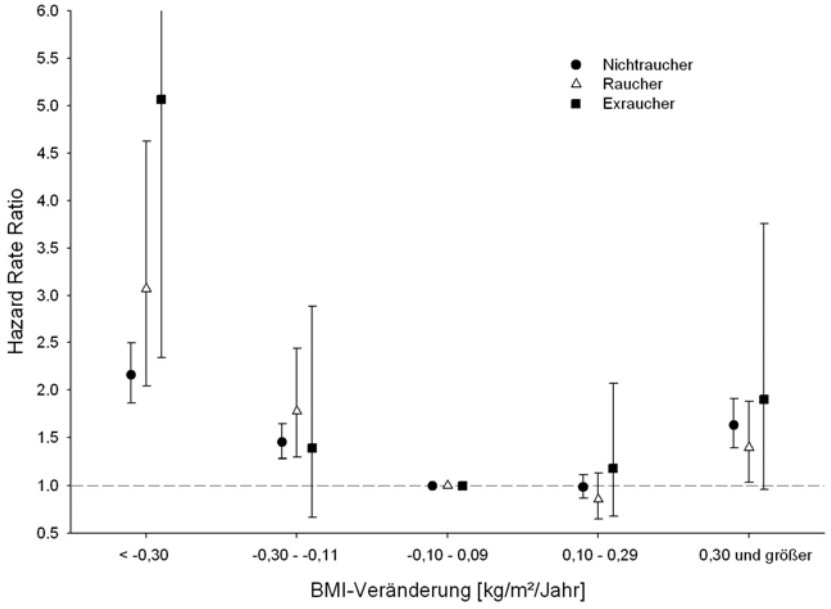


Abbildung 32: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Rauchverhalten, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus.

3.4.6 Todesursachenspezifische Mortalität

Die stratifizierte Analyse nach Todesursachen, zeigte für nahezu allen Steigungskategorien vergleichbare Mortalitätsrisiken bei bösartigen Neubildungen und bei Herzkreislauferkrankungen.

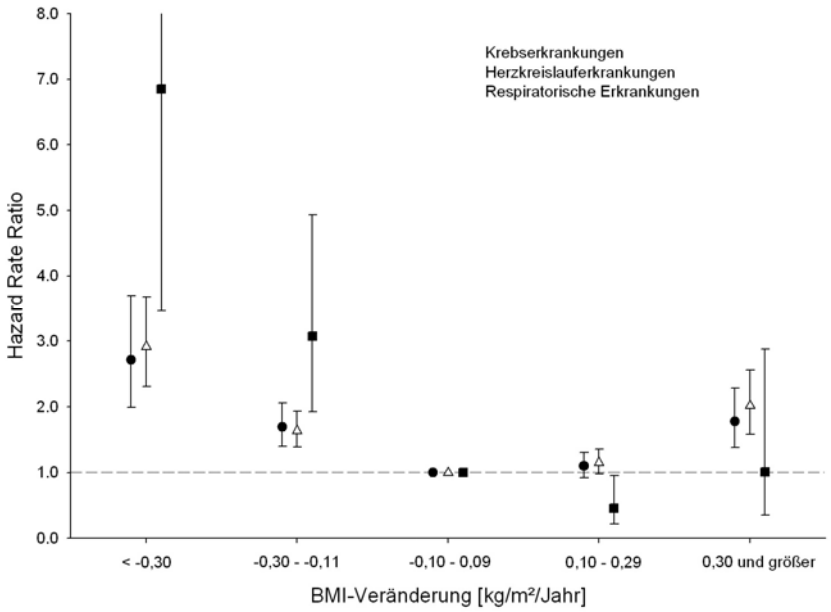


Abbildung 33: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Todesursache, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

Für respiratorische Erkrankungen als Todesursache war das Risiko bei Personen mit starker Gewichtsabnahme am größten, wohingegen bei den Männern mit einer Gewichtszunahme keine statistisch signifikante Risikoerhöhung verbunden war. Bei den Frauen ergab sich ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei den Personen mit starker Gewichtszunahme. Da diese Todesursache relativ selten ist, führte dies wieder zu sehr weiten Konfidenzintervallen.

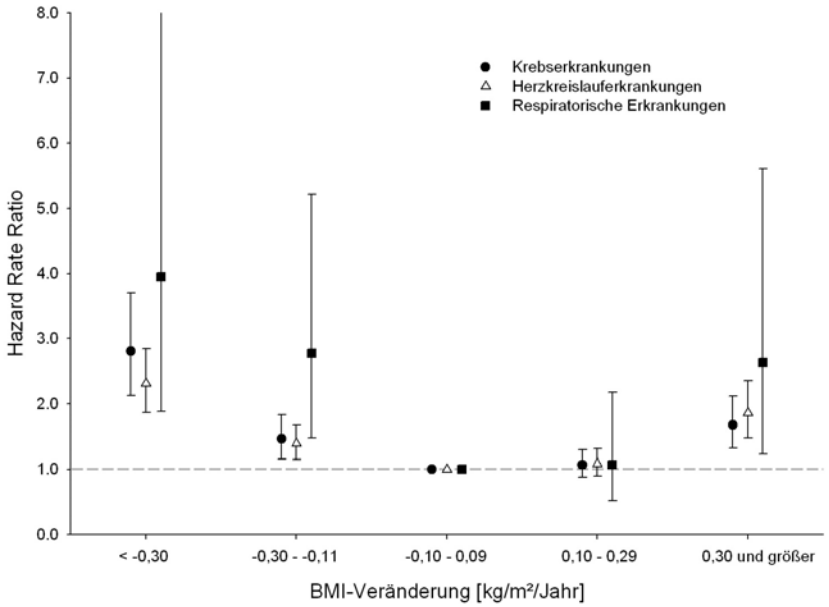


Abbildung 34: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Todesursache, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus und Alter.

3.4.7 Stratifizierte Analyse nach Alter

In allen Strata und bei beiden Geschlechtern ist eine Abhängigkeit zwischen dem Alter und der BMI-Veränderung zu sehen.

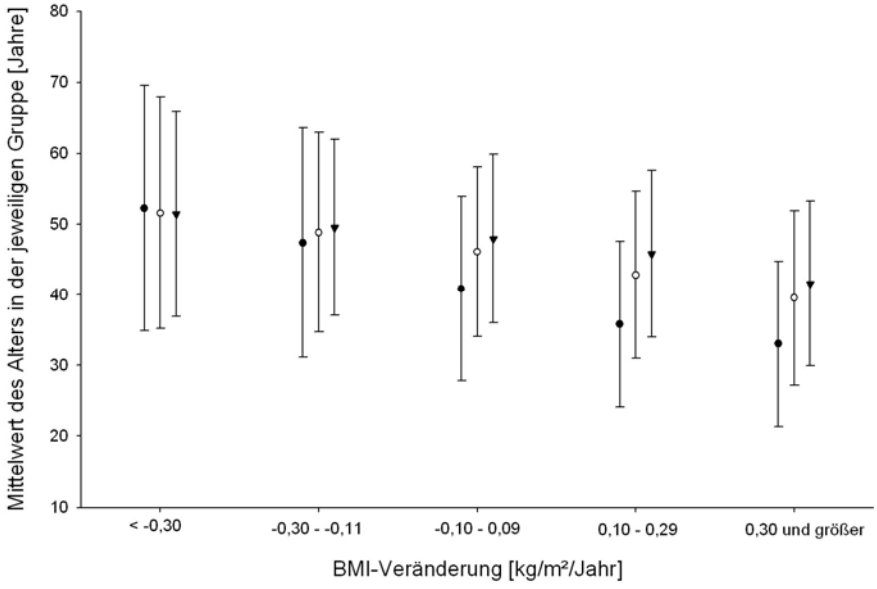


Abbildung 35: Mittelwert des Alters in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Männern

Personen, die stark Gewicht verlieren, sind im Durchschnitt älter als Personen, die stark Gewicht zunehmen, mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung durch die anderen Veränderungskategorien.

Der Zusammenhang ist umso stärker, je geringer der BMI bei der 1. Messung ist. Besonders deutlich ist der Unterschied bei den Frauen mit Normalgewicht im Vergleich zu den Personen mit einem BMI von mindestens 25 kg/m².

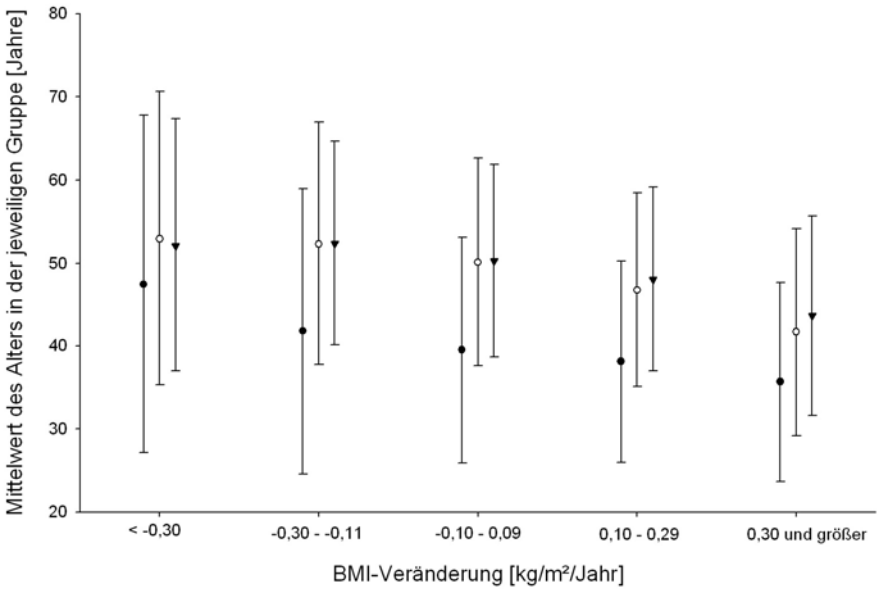


Abbildung 36: Mittelwert des Alters in Abhängigkeit des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung bei Frauen

In den einzelnen Altersschichten sind die Assoziationen bei Gewichtszunahme bei Frauen nahezu gleich (Abbildung 38). Bei Männern ist in der Kategorie mit moderater Zunahme (0,10-0,29 kg/m²/Jahr) mit zunehmendem Alter ein steigendes Mortalitätsrisiko zu sehen (Abbildung 37). Dagegen ist das Bild bei starker Gewichtszunahme (≥ 0,30 kg/m²/Jahr) uneinheitlich.

In den Gewichtsabnahmekategorien variieren die Schätzer stark, insbesondere bei deutlicher Gewichtsabnahme. Das Muster ist bei Männern und Frauen vergleichbar. Das Risiko sinkt mit zunehmendem Alter.

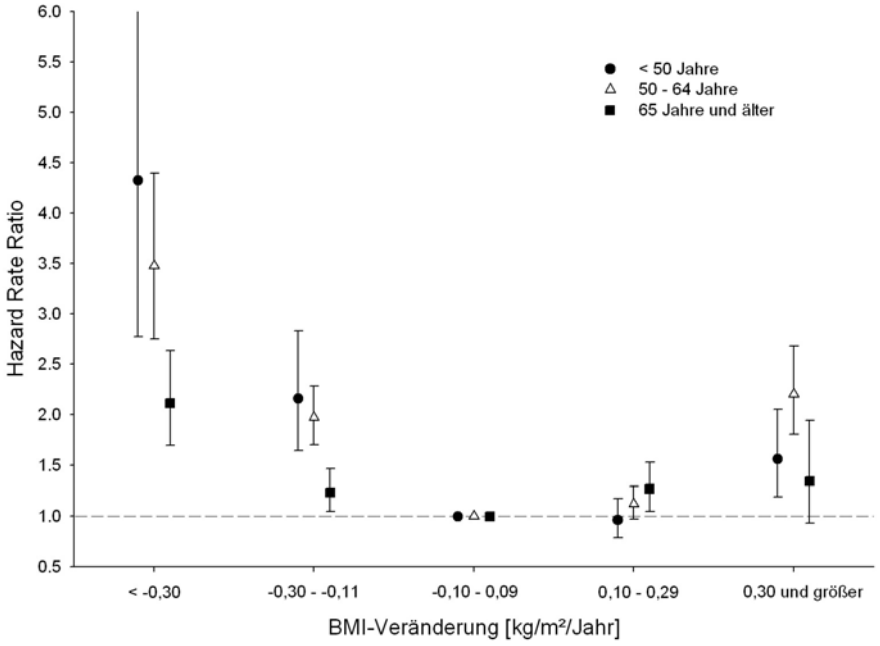


Abbildung 37: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Männer, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Alter bei der 1. Messung, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus.

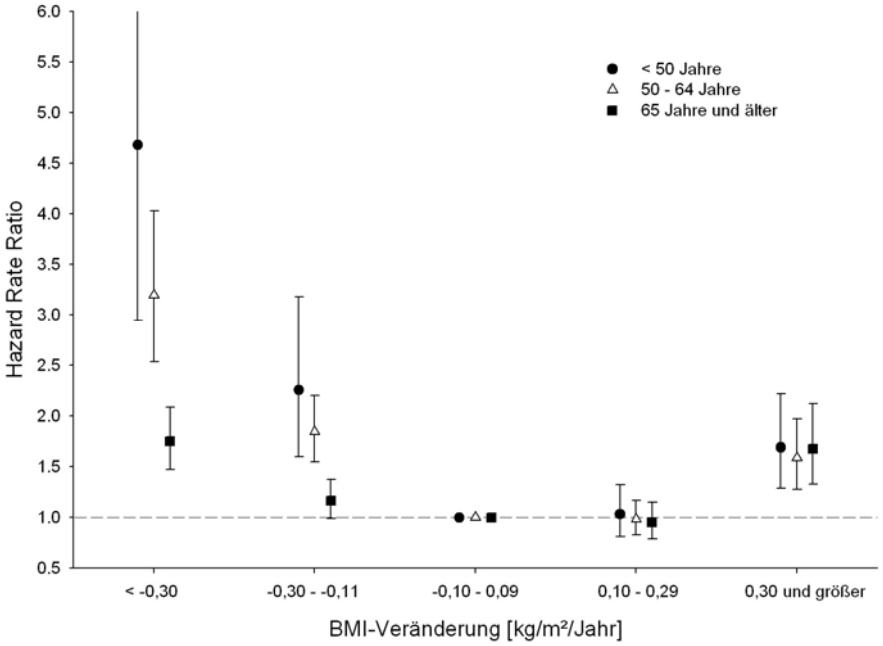


Abbildung 38: Assoziation zwischen BMI-Veränderung und Gesamtmortalität für Frauen, adjustiert für den BMI bei der 1. Messung und stratifiziert nach Alter bei der 1. Messung, HR und 95%-KI adjustiert für Rauchstatus.

3.4.8 Variable aus BMI-Veränderung und dem BMI bei der 1. Messung

Um eine mögliche Interaktion zwischen dem BMI bei 1. Messung und der BMI-Veränderung zu berücksichtigen, wurde eine gemeinsame Variable gebildet.

Die Ergebnisse sind in Matrixform in Tabelle 15 dargestellt. Die Hazard Rate Ratios für die Kombinationen aus BMI bei der 1. Messung und BMI-Veränderung lassen sich aus den Schnittpunkten der Zeilen und Spalten ablesen. Als Referenz dienen Personen mit normalem Gewicht bei der 1. Messung (BMI 25,0-29,9 kg/m²), die im Folgenden einen stabilen BMI hatten.

Tabelle 15: Effekt aus Kombinationen des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung auf Gesamtmortalität bei Männern und Frauen in der VHM&PP Kohorte 1985-2006

	Männer			Frauen		
	BMI bei 1. Messung [kg/m²]			BMI bei 1. Messung [kg/m²]		
	18,5 - 24,9	25,0 - 29,9	≥ 30,0	18,5 - 24,9	25,0 - 29,9	≥ 30,0
	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)*
BMI-Veränderung [kg/m²/Jahr]	HR (95%-KI)§	HR (95%-KI)§	HR (95%-KI)§	HR (95%-KI)§	HR (95%-KI)§	HR (95%-KI)§
< -0,30	54 (35,8)	112 (30,0)	74 (24,8)	103 (25,8)	138 (24,1)	126 (19,0)
	3,12 (2,33-4,19)	3,83 (3,10-4,74)	2,83 (2,21-3,63)	3,02 (2,41-3,78)	2,29 (1,88-2,79)	2,54 (2,07-3,11)
-0,30 - -0,11	198 (18,3)	305 (17,2)	79 (15,2)	216 (9,9)	194 (13,0)	99 (13,2)
	1,88 (1,58-2,23)	1,83 (1,58-2,12)	1,93 1,52-2,45)	1,80 (1,52-2,12)	1,37 (1,15-1,62)	1,81 (1,45-2,26)
-0,10 - 0,09	464 (5,5)	556 (8,0)	121 (11,0)	419 (3,4)	303 (12,1)	95 (7,3)
	1,00	1,12 (0,99-1,26)	1,52 (1,24-1,86)	1,00	1,06 (0,92-1,24)	1,32 (1,06-1,65)
0,10 - 0,29	239 (3,4)	313 (6,2)	77 (9,3)	245 (2,3)	192 (5,2)	73 (6,5)
	1,10 (0,94-1,28)	1,22 (1,05-1,41)	1,72 (1,35-2,19)	0,89 (0,76-1,04)	1,09 (0,92-1,29)	1,41 (1,10-1,81)
≥ 0,30	82 (3,8)	108 (7,0)	40 (8,0)	121 (2,8)	125 (5,6)	50 (5,4)
	1,81 (1,42-2,30)	2,03 (1,64-2,51)	2,55 (1,85-3,54)	1,56 (1,27-1,91)	1,84 (1,50-2,24)	1,80 (1,34-2,41)

§ Hazard Rate Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit einem Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert für Alter und adjustiert für systolischen Blutdruck, Cholesterin, Triglyceride, Glucose und Rauchstatus

* Anzahl der Todesfälle (gruppenspezifischer Anteil)

¶ Referenzkategorie

Die Ergebnisse bei Männer und Frauen sind nahezu konsistent. Alle BMI Kategorien zeigen eine U-förmige Assoziation zwischen der BMI-Veränderung und dem

Mortalitätsrisiko. Das niedrigste Risiko haben Männern und Frauen mit einem stabilen Körpergewicht und bei Frauen zusätzlich Personen mit einer moderaten Gewichtszunahme. Allerdings war das Sterberisiko für Adipöse gegenüber Normal- und Übergewichtigen mit stabilem BMI erhöht.

Bei Männern erhöhte eine moderate Gewichtszunahme bei Normalgewichtigen die Gesamtmortalität nicht signifikant, bei Frauen konnte dasselbe für Übergewichtige beobachtet werden. Große Gewichtszunahmen erhöhten das Mortalitätsrisiko in beiden Geschlechtern deutlich. Gewichtsverlust von mehr als 0,30 kg/m²/Jahr war über alle BMI-Klassen hinweg bei Männern und Frauen mit einem zwei- bis dreifach höherem Risiko verbunden im Vergleich zur Gruppe der Normalgewichtigen mit stabilem Körpergewicht.

3.4.9 Assoziation zwischen BMI-Veränderung und BMI bei 1. Messung

Abbildung 39 und Abbildung 40 zeigt den altersstandardisierten Anteil für die Kategorien der BMI-Veränderung, in Abhängigkeit zum BMI bei der 1. Messung getrennt für beide Geschlechter.

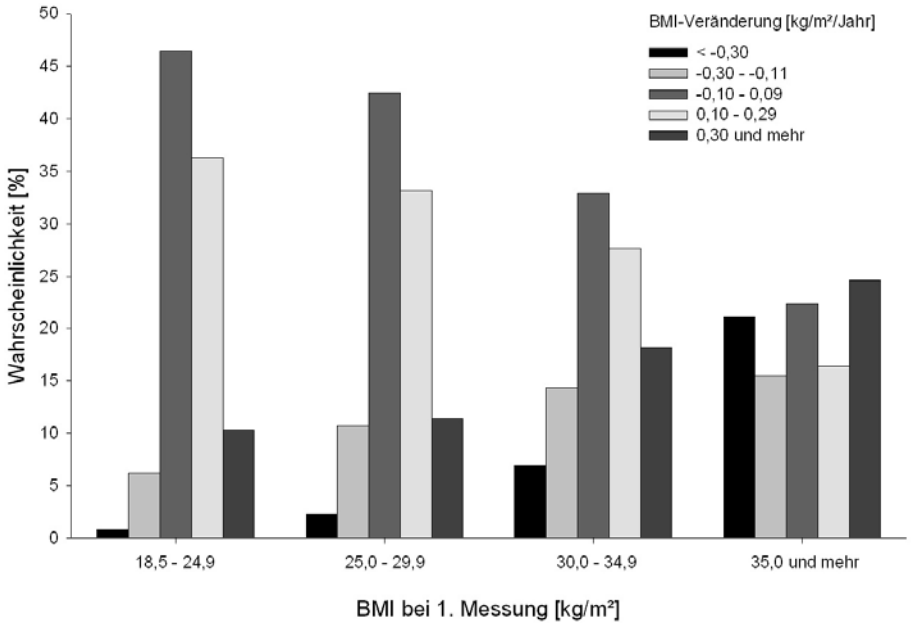


Abbildung 39: Altersadjustierter Anteil für die Kategorien der BMI-Veränderung stratifiziert für den BMI bei der 1. Messung für Männer.

Sowohl für Männer, als auch für Frauen nimmt mit steigendem BMI bei der 1. Messung der Anteil von Personen, die ihr Gewicht halten, ab. Dagegen erhöht sich der Anteil der Personen, die stark zu- oder abnehmen, mit zunehmendem BMI.

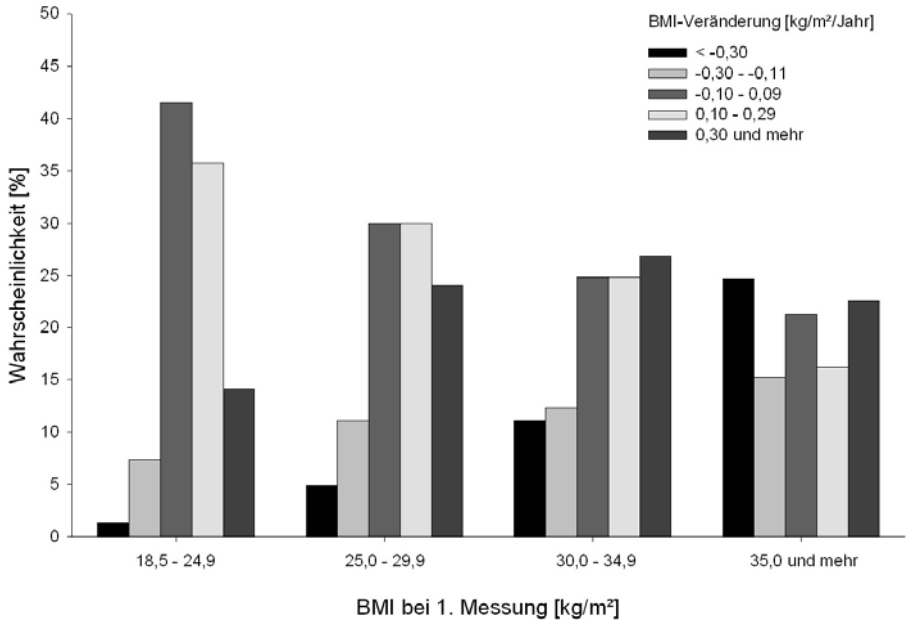


Abbildung 40: Altersadjustierter Anteil für die Kategorien der BMI-Veränderung stratifiziert für den BMI bei der 1. Messung für Frauen.

4 Diskussion

Die Analysen zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem BMI bei der 1. Messung, der BMI-Veränderung und der Mortalität. Im Folgenden werden die Ergebnisse in der Reihenfolge der Subanalysen diskutiert.

4.1 BMI und Risikofaktoren

Mit Hilfe der Pfadanalyse wurde für Männer und Frauen ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem BMI und den betrachteten kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet. Eine Studie mit vergleichbarer Methode ist nicht bekannt. Analysen zur Assoziation zwischen BMI und kardiovaskulären Risikofaktoren untersuchen einfache Korrelationen und bivariate Zusammenhänge [54,87]. Diese Studien zeigen ebenfalls mit dem BMI positiv assoziierte Risikofaktoren. Die Pfadanalyse ist darüber hinaus in der Lage, die komplexen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren abzubilden. Die standardisierten Pfadkoeffizienten lassen sich direkt in ihrer Stärke miteinander vergleichen und sind gegeneinander adjustiert.

Die Modelle haben eine gute Modellanpassung. Sowohl NNFI als auch CFI sind über 0,95. Der RMSEA ist signifikant zum 5% Signifikanzniveau. Die Maße zur Beurteilung der Modellanpassung wurden entsprechend ausgewählt, um die große Fallzahl in dieser Analyse zu berücksichtigen [86]. Auf die Interpretation der Signifikanzniveaus der einzelnen Pfadkoeffizienten wurde verzichtet, da durch die hohe Fallzahl der Signifikanztest auch kleinste, biologisch irrelevante Unterschiede detektieren würde.

Alle Blutparameter sind stark mit dem Alter assoziiert. Die von Schulte et al. in der PROCAM-Studie beobachtete Altersabhängigkeit der Triglyceride wird in der VHM&PP Kohorte fast vollständig als indirekter Effekt über den Gesamtcholesterin vermittelt [87]. Die stärksten Beziehungen mit dem BMI haben der systolische Blutdruck und die Triglyceride, wobei die Assoziation zur Glucose nur wenig geringer ist.

Ein deutlicher Unterschied zwischen Männer und Frauen ist zwischen BMI und Cholesterin, Alter und Cholesterin sowie Alter und systolischem Blutdruck zu sehen. Die Assoziation zwischen BMI und Cholesterin ist bei Frauen schwächer

ausgeprägt als bei Männern. Auch andere Studien berichten eine niedrigere Steigung bei Frauen [54,87]. Das Alter hat einen stärkeren Einfluss auf den systolischen Blutdruck und den Cholesterin bei Frauen im Vergleich zu Männern. Ein vergleichbares Muster wurde auch bei den Teilnehmern der PROCAM Studie beobachtet [87].

Der in der Literatur für Analysen zu BMI und Gesamtmortalität angenommene intermediäre Zusammenhang zwischen BMI und den Faktoren systolischer Blutdruck, Cholesterin, Glucose und Triglyceride [11,54,61,62] wurde hier quantifiziert und im Zusammenhang untersucht. Auf Grund der deutlichen Assoziationen wurde in den folgenden Analysen auf eine Adjustierung dieser Risikofaktoren verzichtet.

4.2 BMI und Mortalität

Insgesamt hat der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen U-förmigen Verlauf. Das niedrigste Risiko befand sich bei Männern im Bereich von 22,5 bis 27,5 kg/m² und bei den Frauen von 18,5 bis 27,5 kg/m². Die Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien. Häufig wurden ebenfalls U- oder J-förmige Beziehungen festgestellt [19,43,46,54]. Andere Studien zeigen dagegen auch eine lineare monotone Risikozunahme mit steigendem BMI [48,62].

Es wird kontrovers diskutiert, ob die beobachteten J- bzw. U-förmigen Muster bei der Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität durch einen umgekehrten Kausalzusammenhang (englisch: ‚reverse causation') verursacht werden [61,120]. Der Begriff ‚reverse causation' bezeichnet in der Epidemiologie eine Situation in der die Zielgröße, entgegengesetzt zur Studienhypothese, die Exposition beeinflusst und nicht ungekehrt (z.B. ‚Armut führt zu einer schlechten Gesundheit' versus ‚eine schlechte Gesundheit führt zu Armut' [80]). Im Zusammenhang mit Gewicht und Mortalität wird der Begriff, nicht ganz korrekt, für die Situationen verwendet, in der eine unentdeckte bereits zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Erkrankung oder das ungenügend erfasste Rauchverhalten die Studienergebnisse verzerren. Beides kann einerseits zu einer Gewichtsreduktion und andererseits zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen [34]. Neben der Adjustie-

rung wird in der Literatur der Ausschluss von Personen mit bestehenden Erkrankungen und von Personen, die rauchen, empfohlen [96].

Die bivariate Darstellung von BMI-Klasse und Rauchverhalten zeigt in der vorliegenden Untersuchung einen deutlich höheren Raucheranteil unterhalb der Referenzkategorie von 22,5-24,9 kg/m² bei Männern und weniger deutlich bei Frauen. Eine Adjustierung für den Rauchstatus reduzierte das Risiko bei Männern dann auch nur bei den Untergewichtigen nennenswert um etwa 9%. Bei Frauen ergab sich kein Effekt. In der stratifizierten Analyse haben Raucherinnen und Raucher in den unteren BMI-Kategorien höhere Mortalitätsrisiken als die Nichtraucher. Dies spricht für einen Beitrag der Raucher zur beobachteten Erhöhung der Sterblichkeit unterhalb der Referenzkategorie, der durch die Adjustierung nicht vollständig berücksichtigt wurde. Allerdings erklären sie bei weitem nicht alleine die hohen Risiken in dieser Gruppe.

Für den Ausschluss möglicher Vorerkrankungen liegen bei vielen Beobachtungsstudien keine direkten Informationen zur Morbidität der Teilnehmer vor. Eine praktizierte Strategie ist in diesem Fall der Ausschluss der Todesfälle innerhalb einer bestimmten Zeit nach der Gewichtsbestimmung [54,61,120,121].

Dieser Ansatz reduzierte in der Kategorie der Untergewichtigen (< 18,5 kg/m²) bei der vorliegenden Studie deutlich das Mortalitätsrisiko für Männer nach einem Ausschluss von mindestens 6 Jahren. Bei Frauen zeigen sich dagegen keine nennenswerten Effekte. Grundsätzlich kann mit dieser Analysestrategie nur ein relativ kurzfristiger Einfluss erfasst werden. Bei langen Ausschlusszeiten reduziert sich die Fallzahl stark mit dem Problem eines schwer einzuschätzenden Selektionseffektes. Einige Krankheiten mit einer langen Dauer wie beispielsweise eine COPD können auch zu einer sehr langfristigen Gewichtsveränderung führen [75]. Deren Einfluss ließe sich so nur unzureichend abbilden.

Die Betrachtung der krankheitsspezifischen Todesursachen zeigt einen deutlich erhöhten Anteil von Atemwegserkrankungen und bösartigen Neubildungen bei Männern in der BMI-Kategorie < 18,5 kg/m². Bei Frauen sind nur die Atemwegserkrankungen häufiger vertreten. Dieses Muster ist auch bei der Überlebenszeitanalyse zu sehen. Die Mortalitätsrisiken für Atemwegserkrankungen betragen 11,0 bzw. 2,9 für Männer und Frauen mit Untergewicht und verringern sich mit zunehmender BMI-Kategorie. Andere Autoren berichten ähnliche Muster [33,54]. Dies

spricht für einen Beitrag von bereits bestehenden und nicht berücksichtigten Erkrankungen zur Erhöhung der Mortalität bei den Untergewichtigen.

Allerdings muss die Ausschluss-Strategie für Raucher und Vorerkrankungen auch kritisch hinterfragt werden. Auf Grund der allgemein relativ hohen Rauchprävalenz reduziert sich die Fallzahl erheblich und dadurch auch die statistische Power. Zudem kann es auf Grund der Selektion, abhängig von der Charakteristik der Subgruppe, zu einem zusätzlichen Bias durch eine weitere Variable kommen. Beides trifft auch für den Ausschluss bei möglichen Vorerkrankungen zu. Eine Untersuchung von 42 Kohorten kam zu dem Ergebnis, dass sich die Effekte bei Ausschluss aller Raucher und bei Ausschluss einer gleichen Zahl zufällig ausgewählter Teilnehmer nicht unterscheiden [1]. Simulationsstudien haben zudem gezeigt, dass der Ausschluss von frühen Todesfällen den Verzerrungsfehler in den Ergebnisse auch vergrößern kann [6,7]. Die Autoren empfehlen daher eher eine Auswertung mit der vollständigen Kohorte durchzuführen.

In der vorliegenden Arbeit ändert sich das beobachtete Muster durch den Ausschluss der Raucher und der frühen Todesfälle kaum. Auch andere große Kohortenstudien konnten nur geringe Veränderungen feststellen [4,19,34,43]. Allerdings gibt es auch Autoren, die einen deutlichen Einfluss bis hin zu einer Änderung der U-förmigen in eine linearen Beziehung zeigen [11,62,104].

Insgesamt scheint zumindest ein Teil der erhöhten Risiken bei Untergewichtigen durch bereits bestehende Erkrankungen und durch das Rauchverhalten der Teilnehmer beeinflusst. Allerdings können sie in den hier durchgeführten Subanalysen nicht das komplette Muster erklären.

Die Interpretation der Ergebnisse für einen erhöhten BMI ist weit weniger strittig. Ab einem Wert von 27,5 kg/m² steigt das Mortalitätsrisiko für Männer und Frauen sukzessive mit der BMI-Klasse an. In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse bei fast allen größeren Kohortenstudien [19,32,65].

Die Herzkreislaufmortalität ist am stärksten mit einem steigenden BMI assoziiert. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nimmt vor allem die Mortalitätsrate von ischämischen Herzerkrankungen mit dem Gewicht zu. Dies berichten andere Autoren ebenfalls, allerdings mit teilweise erheblichen Unterschieden in den Effektstärken [19,33,62,65]. Das Mortalitätsrisiko durch zerebrovaskuläre Krankheiten ist bei den Männern in der BMI-Kategorie 18,5-19,9 kg/m² signifikant

erhöht, darüber nicht. Bei den Frauen zeigte sich ein erniedrigtes Risiko zwischen 27,5 und 29,9 kg/m². In den anderen Kategorien war das Bild uneinheitlich. Thorogood et al. berichten ebenfalls eine erhöhte Mortalität unterhalb von 20,0 kg/m² allerdings für beide Geschlechter zusammen und statistisch signifikant erst unterhalb von 18,0 kg/m² [108]. Auf Grund der unterschiedlichen Ätiologie könnte möglicherweise eine Analyse differenziert in hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfall sinnvoll sein. Dies würde in dieser Kohorte allerdings zu Problemen mit der Fallzahl führen.

Auch die Mortalität bei bösartigen Neubildungen ist mit einem erhöhten BMI assoziiert. Die Effektstärke war vergleichbar mit den gepoolten Risiken von McGee et al. [65] und den Ergebnissen von Flegal et al. [33]. Andere Autoren berichten dagegen noch stärkere Effekte für Adipöse [19,48,54].

Interessanterweise haben die Exraucher mit erhöhtem BMI in beiden Geschlechtern höhere Mortalitätsrisiken als die Nichtraucher. Möglicherweise wird diesen bereits äußerlich identifizierbaren Hochrisikopatienten vermehrt eine Raucherentwöhnung nahe gelegt oder gesundheitliche Probleme haben diese Personen selbst dazu veranlasst, das Rauchen zu beenden. Dann allerdings aber so spät, dass sich das Mortalitätsrisiko nicht mehr reduzieren ließ.

Wie bereits andere Studien zeigt auch diese Untersuchung eine Verringerung der Effektstärken zwischen BMI und Mortalität mit zunehmendem Alter [11,19,33,54]. Bei einem direkten Vergleich der Altergruppen untereinander ergibt sich allerdings ein methodisches Problem. Die Morbidität und damit auch das Mortalitätsrisiko nehmen im Alter deutlich zu. Somit verringert sich das Risiko durch einen erhöhten BMI allein dadurch, dass der Anteil der Todesfälle sowohl in der Exponiertengruppe, als auch in der Referenzgruppe zunimmt. Stevens zeigte für die Cancer Prevention Study, dass die Relativen Risiken mit den Altersklassen abnahmen, die Risiko Differenz dagegen zunahm [103]. Die Interpretation des Alterseffekts hängt somit stark vom verwendeten Effektmaß ab. Die Ergebnisse in dieser Arbeit zeigen für Männer und Frauen eine Ausweitung des BMI-Bereichs für den das Mortalitätsrisiko am niedrigsten ist. Neben der Überlagerung der Effekte durch andere Risikofaktoren könnte auch in der oberen Altersschicht eine Selektion der gegenüber dieser Exposition besonders resistenten Personen vorliegen.

Der Effekt der in Kapitel 4.1 besprochenen Intermediärvariablen auf die Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und der Gesamtmortalität wurde durch eine schrittweise Adjustierung geprüft. Es zeigte sich eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos in den BMI-Kategorien ab 25,0 kg/m². Ähnliche Effekte sind auch bei anderen Untersuchungen zu sehen [54,62]. Dies spricht für den intermediären Charakter der Variablen im Bezug zum BMI in diesem Modell und für die distale Lage des BMI in der Kausalkette.

Die biologischen Mechanismen der Assoziation zwischen BMI und Mortalität sind nur teilweise bekannt. Einen großen Anteil an der Gesamtmortalität haben Herzkreislauferkrankungen. Viele klassische Risikofaktoren wie die Untersuchten (Blutdruck, Cholesterin, Triglyceride und Blutglucose) sind mit dem BMI assoziiert und erhöhen das Mortalitätsrisiko [11,54,59,95,113]. Diese Pfade erklären einen Teil der erhöhten Sterblichkeit in den oberen BMI-Klassen. Bei der Mortalität durch Krebserkrankungen spielen wachstumsfördernde Effekte von Insulin und *insulin-like growth factor* (IGF-1) eine Rolle [18]. Beide Werte sind in oberen BMI-Kategorien erhöht. Ein weiterer Mechanismus ist bei hormonverknüpften Entitäten die Umwandlung von Androgen in Östrogen im Fettgewebe [90]. Brustkrebs und Edometriumkarzinom werden durch einen erhöhten Östrogenspiegel vermittelt [18].

4.3 BMI und Mortalität bei Nichtrauchern mit stabilem Gewicht

Wie bereits diskutiert, sind die erhöhten Risiken in den untersten BMI-Kategorien möglicherweise durch Erkrankungen, die zu einer Gewichtsreduktion führen, verursacht und nicht durch den Effekt des BMI. Derselbe Einfluss könnte bei Rauchern vorliegen. Um diese Einflüsse auf die Mortalität auszuschließen, wurden in dieser Subanalyse nur Personen eingeschlossen, die nicht geraucht und ihr Gewicht nach der 1. BMI-Messung nicht verändert haben. Es wurden nur Personen analysiert, die nach der ersten Untersuchung noch mindestens 2 weitere BMI-Messungen hatten, von denen die letzte mindestens 5 Jahre von der ersten entfernt sein musste. Ein stabiler BMI wurde angenommen, wenn der Wert sich um weniger als ±0,1 kg/m² pro Jahr verändert hat.

Bei den Männern wandelte sich die U-förmige in eine lineare Beziehung mit dem niedrigsten Mortalitätsrisiko in der untersten BMI-Kategorie. Auf Grund der zu

geringen Todesfälle wurden die Kategorie unterhalb von 20,0 kg/m² zusammengefasst, ebenso die Kategorie oberhalb von 30,0 kg/m². Bei Frauen änderten sich die Effektschätzer im Vergleich zur Analyse in Kapitel 4.2 kaum. Für einen BMI zwischen 27,0 und 29,9 kg/m² wurde zusätzlich ein erhöhtes, aber nicht statistisch signifikantes Risiko gefunden. Die obersten beiden BMI Kategorien mussten auch hier zusammengefasst werden.

Eine vergleichbare Analyse ist nicht bekannt. Singh et al. verwendeten einen ähnlichen Ansatz, indem sie nur Personen analysierten, die vor der BMI-Messung keine Gewichtsveränderung hatten [91]. Allerdings wurde nur die Mortalität durch respiratorische Erkrankungen bei Frauen untersucht.

Da die Personen nach der BMI-Messung mindestens 2 weitere Messungen hatten, von der die letzte mindestens 5 Jahre entfernt lag, kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass der analysierte BMI-Wert durch eine bestehende Erkrankung beeinflusst wurde, wenn man davon ausgeht, dass eine solche Erkrankung zu einer stetigen Gewichtsreduktion führen müsste. Zudem wurden nur Nichtraucher betrachtet, somit kann auch dieser Einfluss ausgeschlossen werden, sofern der Rauchstatus valide erfasst wurde.

Eine Berücksichtigung von Vorerkrankungen und des Rauchverhaltens soll zu einer linearen Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität führen [120]. Für Männer zeigte sich dieses Muster auch, für Frauen blieb allerdings eine U-förmige Beziehung bestehen. Möglicherweise berichten Frauen im Gegensatz zu Männern ihr Rauchverhalten nicht korrekt (soziale Erwünschtheit). Raucher haben ein erniedrigtes Gewicht und bei einem stabilen Verhalten würde auch der BMI stabil sein. Ein weiterer Grund könnten Essstörungen sein, die ebenfalls zu einem niedrigen BMI und zu einer erhöhten Mortalität führen und bei Frauen wesentlich häufiger auftreten als bei Männern [17,47].

Durch die beschriebenen Einschlusskriterien beinhaltet die Population nur noch 12% der Personen mit mindestens einer BMI Messung. Eine solche Selektion birgt das Risiko einer Verzerrung [34]. Insgesamt ist die Subpopulation etwas älter und die Verteilung in den BMI-Kategorien ändert sich. Extreme Werte im unteren und oberen Bereich des BMI sind seltener.

Die Analyse zeigt in jedem Fall, dass die BMI-Veränderung die Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und der Gesamtmortalität modifiziert. Dieser Zusammenhang wurde in der weiteren Analyse detailliert untersucht.

4.4 BMI-Veränderung und Mortalität

Sowohl ein zunehmender BMI bei 1. Messung als auch eine Gewichtsabnahme sowie eine Gewichtszunahme, waren mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dasselbe Muster konnte bei kardiovaskulärer Mortalität und, weniger deutlich ausgeprägt, bei Krebsmortalität beobachtet werden. Das niedrigste Risiko hatten Personen mit Normal- oder Übergewicht mit einem stabilen BMI über die Zeit. Ähnlich niedrige Risiken waren auch für Frauen mit einer moderaten Gewichtszunahme (0,10-0,29 kg/m²/Jahr) unabhängig vom BMI bei der 1. Messung zu sehen.

Der beobachtete Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahme und erhöhter Mortalität zeigte sich auch bei anderen Studien [8,13,21,27,35,58,70,72,81,93,126]. Dennoch ist die Interpretation dieser beobachteten Assoziation nicht einfach. Die meisten der Studien berücksichtigen chronische Erkrankungen, allerdings sind die Informationen vermutlich unvollständig oder bereits bestehende Erkrankungen wurden noch nicht festgestellt. Darüber hinaus haben viele der Untersuchungen nicht zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Gewichtsabnahme unterschieden [8,21,27,35,58,72,81,93]. Daher können die Ergebnisse, wie bei der Analyse zum BMI bei der 1. Messung, durch Erkrankungen, die zu einem Gewichtsverlust führen, verursacht worden sein. Dies wird durch Studien unterstützt, die Informationen zur Absicht einer Gewichtsabnahme berücksichtigen. Sie legen nahe, dass nur ein unbeabsichtigter Gewichtverlust mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist [37,42,48,116]. Eine valide Unterscheidung zwischen gewollter und ungewollter Gewichtsabnahme ist in Beobachtungsstudien jedoch schwierig, da viele Menschen angeben, Gewicht abnehmen zu wollen [123]. Langfristige Erfolge bei einer gewollten Gewichtsabnahme sind aber selten, wie Interventionsstudien zeigen [22]. Daher kann in beiden Fällen der eigentliche Grund für eine persistente Abnahme die Entwicklung einer Krankheit sein [118].

Allerdings zeigen zwei aktuelle Publikationen, eine davon mit einem experimentellen randomisierten Design, eine Assoziation zwischen Gewichtsabnahme auf Grund einer chirurgischen Magenverkleinerung und einer Reduktion der Gesamtmortalität [5,92].

In der vorliegenden Kohorte gab es, wie oben bereits erwähnt, keine Angaben zur Morbidität und auch keine Angaben zur Absicht, Gewicht zu verlieren. Um den Effekt einer ungewollten Gewichtsveränderung durch bereits bestehende Erkrankungen dennoch zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der BMI-Messungen innerhalb eines bestimmte Zeitintervalls vor dem Ende der Beobachtungszeit bei der Berechnung der Gewichtsveränderung ausgeschlossen wurden. Die Effektschätzer reduzierten sich mit steigendem Zeitintervall, aber selbst nach Ausschluss der Messungen innerhalb von 9 Jahren vor dem Ende der Beobachtungszeit, war die Gewichtsabnahme noch immer mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Trotzdem sind diese Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

Zudem war eine Gewichtsabnahme in dieser Kohorte mit 12,1% relativ selten. Eine starke Abnahme trat bei lediglich 2,9% der untersuchten Personen auf. Gewichtszunahme dagegen ist ein sehr häufiges Phänomen bei Männern und Frauen im mittleren Alter in Industrieländern (hier 47,5%) und selten durch eine zugrunde liegende Erkrankung verursacht. Gewöhnlich ist sie die Konsequenz aus einem „westlichen Lebensstil“ und geschieht in den allermeisten Fällen ungewollt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse zur Gewichtszunahme und Gesamtmortalität auf Grund eines Verzerrungsfehlers, verursacht durch eine bereits existierende Erkrankung, zustande gekommen sind.

Die Analysen zeigen, unabhängig vom BMI bei der 1. Messung, einen starken Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und erhöhter Gesamtmortalität in beiden Geschlechtern. Bei Männern erhöhte selbst eine moderate Gewichtszunahme das Mortalitätsrisiko. Frühere Studien, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Gesamtmortalität untersucht haben, zeigen inkonsistente Ergebnisse. Die Mehrheit der Studien berichtet eine positive Beziehung zwischen einer Gewichtszunahme und der Mortalität [13,29,35,48,58,63,81,93,106,115,127], einige Studien finden aber auch keinen Zusammenhang [21,27,51,70,72,122,123,126]. Ein Grund könnte die fehlende statistische Power in kleinen Kohorten sein. Allerdings sind auch die Ergebnisse in

großen Kohorten trotz vergleichbarer statistischer Methoden und Adjustierungsvariablen uneinheitlich. In der *Nurses Health Study* [48] wurde eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Gewichtszunahme und Gesamtmortalität beobachtet, während in zwei anderen US-amerikanischen und einer skandinavischen Kohorte nur ein schwacher (*Iowa Womens's Health Study*) [35] oder kein Effekt (*Cancer Prevention Study I* [122,123], *Nord Trondelag Health Study* [27]) zu sehen war.

Die unterschiedlichen Ergebnisse können durch unterschiedliche Methoden der Gewichtsveränderungsbestimmung entstanden sein. Gewicht und Größe wurden entweder aus der Vergangenheit erinnert, aktuell berichtet (z.B. per Postkarte) oder durch das Studienpersonal gemessen. Mit Ausnahme der skandinavischen Untersuchung [27] haben die Studien mit gemessener Größe und gemessenem Gewicht eher kleine Fallzahlen. Einige dieser Studien berichteten eine positive Assoziation zwischen Gewichtszunahme und Gesamtmortalität [13,29,63,93], andere nicht [27,126]. Allerdings variierten die Anzahl der Messungen pro Person und die Länge des Follow-ups beträchtlich zwischen den einzelnen Studien.

Das vielleicht wichtigste Kriterium für den Vergleich der Ergebnisse früherer Studien ist das Zeitintervall, innerhalb dessen die Gewichtsveränderung erfasst wurde. Die meisten Studien mit einer langen Zeitspanne von mindestens 15 Jahren fanden eine erhöhte Gesamtmortalität bei Personen mit einer Gewichtszunahme [35,48,81,106]. Eine Untersuchung bei älteren Personen, die ihr Gewicht im frühen Erwachsenenalter erinnerten, hat dagegen keine Assoziation gefunden [21].

Zudem gibt es keine allgemein akzeptierten Cut-Points, die vergleichbare Kategorien der Gewichtsveränderung über die Zeit definieren. Daher unterscheiden sich die verwendete Kategorisierung zwischen den Studien. In einigen Studien beinhaltete die höchste Gewichtsveränderungskategorie auch Teilnehmer mit nur einer moderaten Gewichtszunahme (5 Kilogramm oder mehr innerhalb von 10 Jahren) [58,72], wohingegen in einer nordamerikanischen Untersuchung die höchste Kategorie der Gewichtsveränderung Frauen beinhaltete, die absolut mehr als 40 kg Gewicht zugenommen hatten [48]. In der vorliegenden Untersuchung wurde nicht die absolute Gewichtsveränderung in [kg] untersucht, sondern der Trend der relativen Gewichtsveränderung über die Zeit [kg/m²/Jahr], um die Zeit in

der die Gewichtsveränderung erfolgte und den möglicherweise unterschiedlichen physiologischen Einfluss einer absoluten Änderung bei Personen mit unterschiedlicher Körperhöhe zu berücksichtigen. Eine starke Gewichtszunahme in der verwendeten Kategorisierung entsprach einer Zunahme von 7,7 kg bei einer Person mit 1,60 m Körperhöhe oder von 10,3 kg bei einer Person von 1,85 m Körperhöhe innerhalb von 10 Jahren.

Der Einfluss des BMI bei der 1. Messung und die Gewichtsveränderung wurden jeweils getrennt und kombiniert untersucht. Die Ergebnisse zur Assoziation zwischen dem BMI bei der 1. Messung und der Gesamtmortalität sind, wie in Kapitel 4.2 für die Gesamtpopulation diskutiert, auch in dieser Substichprobe vergleichbar mit denen anderer großer Kohorten [4,19,53,62]. Allerdings reduzierte die Adjustierung für Gewichtsveränderung die Effektschätzer für den BMI bei der 1. Messung. Der Effekt der Gewichtsveränderung war dagegen weitgehend unabhängig vom BMI bei der 1. Messung. Die Wahrscheinlichkeit in eine Kategorie mit einer BMI-Veränderung zu fallen, stieg mit zunehmender BMI-Kategorie. Folglich zeigen die Ergebnisse additive und unabhängige Effekte der Gewichtsveränderung in Bezug zum BMI bei der 1. Messung.

Die Gesamtmortalität wird hauptsächlich von kardiovaskulären Erkrankungen und bösartigen Neubildungen bestimmt, die in diesem Kollektiv für etwa ein Drittel der Todesfälle verantwortlich sind. Daher ist es nahe liegend, dass das beobachtete U-förmige Muster zwischen Gewichtsveränderung und Gesamtmortalität auch in diesen todesursachenspezifischen Gruppen bestand hat. U-förmige Beziehungen zwischen Mortalität und kardiovaskulären Erkrankungen wurden auch schon in anderen Studien beobachtet [48,58,81,93,116]. Die Literatur in Bezug zur Gewichtsveränderung und Krebsmortalität ergibt ein unterschiedliches Bild [48,58,81,122,123]. Für respiratorische Erkrankungen beobachteten Jee et al. eine erhöhte Mortalität bei Personen mit einem niedrigen BMI und gleich bleibende oder sinkende Risiken in den hohen BMI-Klassen [54]. Auch eine Studie mit einem hohen Anteil leichter Personen berichtete ein ähnliches Muster [108]. Die vorliegenden Daten zeigen einen vergleichbaren Verlauf auch für die Gewichtsveränderung.

Auch hier spielt Rauchen als starker Risikofaktor für Erkrankungen (Koronare Herzerkrankung, verschiedene Tumorentitäten und respiratorische Erkrankungen)

eine Rolle [25]. Der Anteil an Rauchern war in den unteren BMI-Kategorien am größten. Innerhalb der BMI-Kategorien stieg der Anteil in Richtung starker Zunahme sowie in Richtung starker Abnahme an. Die Adjustierung für das Rauchverhalten in den multivariaten Analysen kann auch in dieser Analyse möglicherweise nicht ausreichend sein, um *Residual Confounding* vollständig auszuschließen. Daher wurde zusätzlich für den Rauchstatus stratifiziert ausgewertet. In beiden Geschlechtern waren die Muster für Nichtraucher, Raucher und Exraucher vergleichbar. Das mit Gewichtsverlust assoziierte Risiko war für Raucherinnen und Raucher besonders hoch, bei Frauen auch für Exraucherinnen.

Die möglichen vermittelnden biologischen Mechanismen zwischen Gewichtszunahme und Mortalität sind dieselben wie im Kapitel 4.2 „BMI und Mortalität“ diskutiert. Es ist allgemein akzeptiert, dass bei einer Gewichtszunahme auch eine Vielzahl von klassischen Risikofaktoren wie Blutdruck, Cholesterin, Triglyceride und Blutglucose ansteigen [45,109]. Darüber hinaus ist auch denkbar, dass eine schnelle Änderung im Fettgewebe zusätzliche schädliche Effekte auf die metabolischen Pfade hat (z.B. metabolisch aktives viszerales Fettgewebe wirkt auf die Insulinsensitivität).

4.5 Stärken und Grenzen

Eine Haupteinschränkung bei der Auswertung und Interpretation der vorliegenden Daten ist das bereits diskutierte Fehlen von Morbiditätsinformationen, besonders im Bezug auf die Gewichtsabnahme. Auch bei einer Gewichtszunahme kann eine “reverse causation”, verursacht durch beispielsweise eine Reduktion von körperlicher Aktivität in Folge einer Erkrankung oder durch eine Erkrankung selbst (chronischen Herzfehler), vorliegen. Obwohl dies nicht völlig auszuschließen ist, bleiben die Effekte bei einem Ausschluss von frühen Todesfällen bestehen.

Hauptstärken der Studie und der Subanalysen sind das prospektive Design, die große Anzahl an Teilnehmern, die große Anzahl an valide gemessenen Werten für Größe und Gewicht, die lange Beobachtungszeit für die Gewichtsveränderung und die zuverlässige Verknüpfung der Teilnehmer mit dem Todesursachenregister. Zusätzlich waren Informationen zu möglichen wichtigen Confoundern vorhanden.

Mortalitätsdaten

Die Gesamtmortalität als Endpunkt ist ein exakt zu bestimmendes Ereignis. Durch die gesetzlich festgelegte Erfassung aller Todesfälle handelt es sich um eine Vollerhebungen mit einer Vollständigkeit von 100% [64].

Problematischer ist die Festlegung der krankheitsspezifischen Todesursache. Hier sind die Ärzte nach WHO Richtlinien angehalten bei der amtlichen unikausalen Todesursachenstatistik, die am Anfang einer zum Tode führenden Kausalkette stehende Grunderkrankung, anzugeben [97]. Die Qualität der Angaben in Österreich wird von der WHO wie für Deutschland als „mittel“ bezeichnet [64]. Es ist aber anzunehmen, dass die Kodierung der todesursachenspezifischen Mortalität qualitativ in Österreich besser ist als in Deutschland. Zum einen dürfen nur amtlich bestellte und speziell ausgebildete Ärzte, Pathologen oder Gerichtsmediziner einen Todesschein ausstellen, zum anderen ist die Obduktionsrate mit 22,2% im Jahr 2005 sehr viel höher als in Deutschland (etwa 5% in 1999) [15,98]. Darüber hinaus werden in der Analyse nur die Hauptgruppen der krankheitsspezifischen Todesursachen (Herzkreislauferkrankungen, bösartige Neubildungen und respiratorische Erkrankungen) sowie klar umrissene Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung und Schlaganfall) betrachtet. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit einer Fehlkodierung. Dadurch ist es auch möglich, Todesursachen, die im Beobachtungszeitraum in der ICD-9 kodiert wurden (1985-2001) ohne Schwierigkeiten in die ICD-10 (seit 2002), umzukodieren.

Dateneingabe

Die Dateneingabe erfolgte beim aks als Einfacheingabe. Die Plausibilitätskontrolle zeigte einige offensichtliche Eingabefehler wie zum Beispiel verdrehte Zahlen bei der Körpergröße. Eine doppelte Eingabe könnte die Fehlerquote vermutlich reduzieren. Der Nutzen rechtfertigt allerdings nicht immer die Kosten, wie ein Vergleich von Einfach- und Doppeleingabe im Rahmen einer anderen Studie untersucht hat [16]. Durch geeignete Plausibilitätsprüfungen ließe sich ein Grossteil der fehlerhaften Informationen ausschließen. In der aktuellen Untersuchung vermindert sich zudem der Einfluss einzelner fehlerhafter Werte bei der Trendberechung des BMI durch die Mindestanzahl von 3 Messungen pro Person.

BMI als Maß

Der BMI hat den Vorteil, dass er einfach und relativ exakt zu messen ist. Allerdings ist er als Risikomaß nicht unumstritten. Er gibt keine direkte Auskunft über die Zusammensetzung der Körpermasse und kann somit nicht zwischen Fettmasse und fettfreier Masse unterschieden.

Ergebnisse früherer Studien legen nahe, dass vor allem der Fettmasseanteil am Gewicht die Gesundheit beeinflusst. Eine Untersuchung, die den Verlust von Gewicht und Fettmasse getrennt analysiert hat, beobachtete beispielsweise eine erhöhte Mortalitätsrate bei Gewichtsabnahme und eine verringerte Mortalitätsrate bei einem Verlust von Fettmasse [8]. Im Alter scheint sich besonders die fettfreie Masse zu reduzieren [38,88]. Dies könnte teilweise die Reduktion der Risiken mit zunehmender Altersgruppe erklären. Der BMI war für Personen im mittleren Altersbereich ein guter Prädiktor für die Körperfettmasse, bei älteren Menschen nimmt die Korrelation dagegen ab [38,73,94].

Eine Alternative zum BMI sind der Bauchumfang, das Verhältnis von Bauch- und Hüftumfang oder die Hautfaltendicke. Die Messung ist allerdings fehleranfälliger als die Bestimmung des BMI. Andere Methode wie die Bestimmung des Körperfettanteils durch eine Impedanzmessung, mittels Ultraschall, Computertomographie oder Hydrodensitometrie sind auf Grund der Belastung, der Kosten und des Aufwandes weniger geeignet für routinemäßige Messungen.

Aus Public Health Sicht ist der BMI, trotz der Einschränkungen, eine sinnvolle Messgröße für epidemiologische Studien, weil er als einfaches Maß auch gut zu kommunizieren und von jedem leicht selbst zu überprüfen ist.

Gewichtsveränderung

Die große Fallzahl hat es ermöglicht, eine Variable mit 15 Kategorien aus dem BMI bei der 1. Messung und der Gewichtsveränderung zu generieren. Ein solcher Ansatz wurde bisher in anderen Studien, mit Ausnahme einer kleinen Untersuchung [126], nicht angewendet. Diese Methode erlaubte die Schätzung des kombinierten Risikos der beiden Einflussvariablen, auch wenn eine mögliche Interaktion vorliegen sollte.

Es ist nur eine Studie mit einer ähnlich großen Fallzahl und gemessenen Werten für Größe und Gewicht bekannt [27]. Zudem wurden nur Personen mit mindestens

3 Messungen und einem Abstand von mindestens 5 Jahren zwischen der ersten und der letzten Messung betrachtet. Der berechnete Trend spiegelt einen langen Zeitraum der Gewichtsveränderung mit einem Median von 13 Jahren wieder. Die verwendete lineare Regression zur Bestimmung der Gewichtsveränderung schätzt den tatsächlichen Verlauf besser als die Messung der Gewichtsveränderung durch lediglich zwei Messzeitpunkte.

Selektionsfehler

Durch die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Gesundenuntersuchung ist mit einem gewissen Selektionseffekt zu rechnen. Es gibt Hinweise, dass eher gesundheitsbewusste Menschen an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, aber auch Personen, die schon ein Gesundheitsproblem haben [52,67]. Zudem beeinflussen soziodemografische Faktoren die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm [85]. Ein nichtdifferentieller Selektionsfehler verzerrt aber die Ergebnisse bei Kohortenstudien grundsätzlich nicht. Es stellt sich allerdings das Problem der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse. Eine repräsentative Querschnittsstudie in derselben Bevölkerung von 1999 zeigte eine um 5% höhere BMI-Prävalenz [23]. Dies könnte ein Hinweis sein, dass die an der Gesundenuntersuchung teilnehmenden Personen ein etwas verringertes Risikoprofil haben als die Gesamtbevölkerung. Insgesamt ist die Vorarlberger Bevölkerung sozial, kulturell und ethnisch sehr homogen mit mehr als 90% gebürtiger Österreicher.

4.6 Schlussfolgerungen

Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Personen mit einem BMI von unter 22,5 kg/m² bei Männern und unter 18,5 kg/m² bei Frauen sowie ab einem BMI von 27,5 kg/m² in beiden Geschlechtern. Die beobachteten U-förmigen Muster bleiben auch bei einem Ausschluss von Rauchern und frühen Todesfällen erhalten.

Ein erhöhter BMI ist positiv mit einer Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, die vermutlich einen Teil der Mortalitätsrisiken als Intermediäreffekte vermitteln. Daher sollten in Analyse mit dem BMI als interessierendem Faktor auf eine Adjustierung für Blutdruck, Glucose, Gesamtcholesterin und Triglyceride verzichtet werden.

Der BMI bei der 1. Messung und die BMI-Veränderung waren insoweit assoziiert, als die Wahrscheinlichkeit einer BMI-Veränderung (Zu- und Abnahme) mit einem steigenden BMI bei der 1. Messung zunahm.

Zwischen der BMI-Veränderung und der Gesamtmortalität zeigten die Analysen einen U-förmigen Zusammenhang. Auch diese Ergebnisse waren insgesamt sehr robust bei verschiedenen methodischen Ansätze und unterschiedlichen Stratifikationen.

Nichts desto trotz müssen die Assoziationen zwischen Gewichtsabnahme und Mortalität mit Vorsicht interpretiert werden, da es nicht möglich war, zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Gewichtsabnahme zu unterscheiden. Ein Einfluss von nicht diagnostizierten Erkrankungen kann als eine mögliche Ursache für den beobachteten Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt beschreibt die BMI-Veränderung in diesen Analysen das Mortalitätsrisiko besser als der BMI bei der 1. Messung. Allerdings können beide nicht unabhängig voneinander interpretiert werden.

Ausblick und Forschungsbedarf

Trotz einer Fülle von Studien zur Analyse der Assoziation zwischen BMI, der Gewichtsveränderung und der Mortalität bleiben Fragen offen. Es gibt Hinweise, dass die Varianz um den langfristigen BMI-Trend ebenso einen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko hat wie der Trend selbst [35]. Erfolgt keine sehr engmaschige BMI-Erfassung bei Personen mit hoher Gewichtsvarianz, so bleiben die tatsächlich erfassten Verläufe weitgehend zufällig. Zudem fehlen geeignete Analysemethoden, um derart komplexe Muster, die keinem einfachen funktionellen Trend folgen, zu modellieren.

Die biologischen Mechanismen, die den Effekt der BMI-Veränderung auf die Mortalität vermitteln, sind teilweise unklar. Es gibt Hinweise, dass bereits die Gewichtsentwicklung in jungen Jahren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst [12]. Konfirmatorische Analysen hierzu sind schwierig, da experimentelle Studien auf Grund der langen Beobachtungszeit nahezu ausgeschlossen sind.

Ein systematischer Review zeigte, dass sich Adipositas im Kindesalter bei über Zweidritteln der Personen bis ins Erwachsenenalter fortsetzt [79]. Ein besonders

hohes Risiko haben Kinder mit mindestens einem adipösen Elternteil. Möglicherweise beeinflussen auch genetische Komponenten das Übergewichtsrisiko im Zusammenwirken mit Umweltfaktoren [36]. Aus diesem Gründen sollten besondere Anstrengungen unternommen werden, im Sinne von geeigneten primären Präventionsmaßnahmen, eine Gewichtszunahme bereits in jungen Jahren zu vermeiden. Mit Hilfe der Erkenntnisse aus bereits durchgeführten wissenschaftlichen Studien können solche Maßnahme auf bekannte Hochrisikogruppen fokussiert werden.

Langfristig wirkungsvolle Methoden zur Gewichtsreduktion stehen derzeit nach dem Stand der Wissenschaft nicht zur Verfügung [22,26]. Der Versuch einer Gewichtsabnahme führt häufig zu einer Zu- und Abnahmefolge (Jojo-Effekt) und langfristig eher zu einer Gewichtszunahme, die letztlich mit einer erhöhten Mortalität verknüpft ist [57].

Insbesondere unter diesem Gesichtspunkt sollte auf Grund der Ergebnisse der vorgelegten Studie im Rahmen des *Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programs* die Gewichtsstabilität bei Erwachsenen ein wichtiges Ziel für die Gesundheitsprävention sein.

5 Zusammenfassung

Der Anteil der Personen mit Übergewicht hat in der Bevölkerung deutlich zugenommen. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen einem erhöhtem Körpergewicht und der Gesundheit beobachtet. Trotz einer Vielzahl von Studien sind die Ergebnisse aber teilweise inkonsistent und der Bereich für ein gesundes Körpergewicht ist nach wie vor umstritten. Die vorliegende Arbeit untersuchte daher die Assoziation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der Mortalität bei Erwachsenen in einer mitteleuropäischen Bevölkerung. Dabei sollte insbesondere der unterschiedliche Einfluss des BMI bei der 1. Messung und der BMI-Veränderung über die Zeit auf das Mortalitätsrisiko untersucht werden. Um ein adäquates statistisches Modell zu finden, wurde zudem überprüft, ob die kardiovaskulären Risikofaktoren Blutdruck, Glucose, Cholesterin und Triglyceride mögliche Intermediärfaktoren in der Kausalkette zwischen BMI und Herzkreislaufmortalität darstellen und somit nicht geeignet für eine Adjustierung sind.

Bei über 184.697 Teilnehmern des Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program wurde in einem Beobachtungszeitraum zwischen 1985 und 2006 mindestens einmal der BMI erfasst. Für eine Substichprobe von 37.741 Männern und 47.005 Frauen lagen zudem mindestens 2 weitere Messungen vor, für die zusätzlich auch die BMI-Veränderung als lineare Regression mit allen BMI-Werten einer Person bestimmt wurde. Die Analysen der Zusammenhänge zwischen dem BMI bei der 1. Messung (Median Follow-up: 15,1 Jahre) und der BMI-Veränderung (Median Follow-up: 18,4 Jahre) in Bezug zur Mortalität erfolgten mit Hilfe von Proportional Hazards Modellen. Der Zusammenhang zwischen dem BMI und möglichen Intermediärfaktoren wurde mit Hilfe von Pfadmodellen analysiert.

Es zeigte sich eine deutliche Assoziation zwischen dem BMI und den zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren systolischer Blutdruck, Glucose, Cholesterin und Triglyceride, die den vermuteten intermediären Charakter der Variablen bestätigte. Aus diesem Grund wurde in den weiteren Analysen auf eine Adjustierung für diese Variablen verzichtet, um einen unverzerrten Effektschätzer für die Assoziation zwischen dem BMI und der Mortalität zu erhalten.

Die Analyse des BMI bei der ersten Messung in Bezug zur Mortalität zeigte ein erhöhtes Risiko für Personen mit einem BMI von unter 22,5 kg/m² bei Männern und unter 18,5 kg/m² bei Frauen sowie ab einem BMI von 27,5 kg/m² bei beiden

Geschlechtern. Für Männer und Frauen mit einem BMI von über 35,0 kg/m² betrug das Mortalitätsrisiko 2,14 (Konfidenzintervall (KI): 1,84-2,49) beziehungsweise 1,59 (KI: 1,41-1,79). Das beobachtete U-förmige Muster blieb auch nach einem Ausschluss von Rauchern und nach dem Ausschluss von kurz nach der BMI-Messung auftretenden Todesfällen erhalten.

Auch die BMI-Veränderung war mit der Gesamtmortalität U-förmig assoziiert. Eine starke BMI-Abnahme von mehr als 0,30 kg/m²/Jahr erhöhte das Mortalitätsrisiko bei Männern auf 2,78 (KI: 2,39-3,23), eine starke Gewichtszunahme von mehr als 0,30 kg/m²/Jahr auf 1,81 (KI: 1,57-2,10). Bei Frauen betrugen die entsprechenden Effektschätzer 2,28 (KI:2,00-2,61) beziehungsweise 1,61 (KI: 1,40-1,84). Auch mit verschiedenen methodischen Ansätzen und in stratifizierten Analysen nach Rauchstatus und Alter sowie nach Ausschluss früher Todesfälle blieben die beobachteten U-förmigen Muster stabil. Der Einfluss des BMI bei der 1. Messung auf die Mortalität ging nach Berücksichtigung der BMI-Veränderung zurück. Das niedrigste Mortalitätsrisiko hatten normal- und übergewichtige Personen mit einem stabilen Gewicht.

Eine vergleichbare Studie zur Assoziation von BMI, BMI-Veränderung und Mortalität mit einer entsprechend großen Fallzahl, mit gemessenen Werten für Größe und Gewicht sowie einem vergleichbar langem Follow-up ist für eine mitteleuropäische Population nicht bekannt. Die Untersuchung liefert zusätzliche Evidenz für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko erst im unteren Übergewichtsbereich ab 27,5 kg/m², wie es auch bereits in anderen Studien berichtet wurde.

Die beobachtete Assoziation zwischen einer Gewichtsabnahme und der Mortalität muss allerdings vorsichtig interpretiert werden. Es war nicht möglich, zwischen einer beabsichtigten und einer unbeabsichtigten Gewichtsabnahme zu unterscheiden. Der Einfluss einer nicht diagnostizierten Erkrankung kann als eine mögliche Ursache für das erhöhte Risiko bei einer Gewichtsabnahme nicht ausgeschlossen werden.

Da andere Untersuchungen nahe legen, dass eine gewollte Gewichtsabnahme langfristig kaum zu erreichen ist, unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie in der Gesamtschau, dass vor allem eine Gewichtsstabilität bei Erwachsenen ein wichtiges Ziel für die Gesundheitsprävention ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Effect of smoking on the body mass index-mortality relation: empirical evidence from 15 studies. BMI in Diverse Populations Collaborative Group. Am J Epidemiol 150: 1297-1308 (1999)

2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894: i-253 (2000)

3. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Arch Intern Med 160: 898-904 (2000)

4. Adams, K F, Schatzkin, A, Harris, T B, Kipnis, V, Mouw, T, Ballard-Barbash, R, Hollenbeck, A, Leitzmann, M F: Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 355: 763-778 (2006)

5. Adams, T D, Gress, R E, Smith, S C, Halverson, R C, Simper, S C, Rosamond, W D, Lamonte, M J, Stroup, A M, Hunt, S C: Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 357: 753-761 (2007)

6. Allison, D B, Faith, M S, Heo, M, Townsend-Butterworth, D, Williamson, D F: Meta-analysis of the effect of excluding early deaths on the estimated relationship between body mass index and mortality. Obes Res 7: 342-354 (1999)

7. Allison, D B, Heo, M, Flanders, D W, Faith, M S, Williamson, D F: Examination of "early mortality exclusion" as an approach to control for confounding by occult disease in epidemiologic studies of mortality risk factors. Am J Epidemiol 146: 672-680 (1997)

8. Allison, D B, Zannolli, R, Faith, M S, Heo, M, Pietrobelli, A, VanItallie, T B, Pi-Sunyer, F X, Heymsfield, S B: Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. Int J Obes Relat Metab Disord 23: 603-611 (1999)

9. Amos Development Corporation: AMOS 7.0. Spring House, PA, USA (2006)

10. Aucott, L, Poobalan, A, Smith, W C, Avenell, A, Jung, R, Broom, J, Grant, A M: Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes--a systematic review. Diabetes Obes Metab 6: 85-94 (2004)

11. Baik, I, Ascherio, A, Rimm, E B, Giovannucci, E, Spiegelman, D, Stampfer, M J, Willett, W C: Adiposity and mortality in men. Am J Epidemiol 152: 264-271 (2000)

12. Baker, J L, Olsen, L W, Sorensen, T I: Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 357: 2329-2337 (2007)

13. Blair, S N, Shaten, J, Brownell, K, Collins, G, Lissner, L: Body weight change, all-cause mortality, and cause-specific mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Ann Intern Med 119: 749-757 (1993)

14. Bray, G A: Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 89: 2583-2589 (2004)

15. Brinkmann, B, Du, C A, Vennemann, B: [Recent data for frequency of autopsy in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 127: 791-795 (2002)

16. Buchele, G, Och, B, Bolte, G, Weiland, S K: Single vs. double data entry. Epidemiology 16: 130-131 (2005)

17. Bulik, C M, Sullivan, P F, Tozzi, F, Furberg, H, Lichtenstein, P, Pedersen, N L: Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry 63: 305-312 (2006)

18. Calle, E E, Kaaks, R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 4: 579-591 (2004)

19. Calle, E E, Thun, M J, Petrelli, J M, Rodriguez, C, Heath, C W, Jr.: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 341: 1097-1105 (1999)

20. Cohen, J: A power primer. Psychol Bull 112: 155-159 (1992)

21. Corrada, M M, Kawas, C H, Mozaffar, F, Paganini-Hill, A: Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. Am J Epidemiol 163: 938-949 (2006)

22. Curioni, C C, Lourenco, P M: Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. Int J Obes (Lond) 29: 1168-1174 (2005)

23. Diem, G: Gesundheitsbericht Vorarlberg. Band1, Population Survey 1999 (1986, 1991). Bregenz (2001)

24. Doll, R, Peto, R, Boreham, J, Sutherland, I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 328: 1519 (2004)

25. Doll, R, Peto, R, Boreham, J, Sutherland, I: Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. Br J Cancer 92: 426-429 (2005)

26. Douketis, J D, Macie, C, Thabane, L, Williamson, D F: Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. Int J Obes (Lond) 29: 1153-1167 (2005)

27. Droyvold, W B, Lund Nilsen, T I, Lydersen, S, Midthjell, K, Nilsson, P M, Nilsson, J A, Holmen, J: Weight change and mortality: the Nord-Trondelag Health Study. J Intern Med 257: 338-345 (2005)

28. Droyvold, W B, Midthjell, K, Nilsen, T I, Holmen, J: Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. Int J Obes (Lond) 29: 650-655 (2005)

29. Dyer, A R, Stamler, J, Greenland, P: Associations of weight change and weight variability with cardiovascular and all-cause mortality in the Chicago Western Electric Company Study. Am J Epidemiol 152: 324-333 (2000)

30. Ehrsam, R, Stoffel, S, Mensink, G, Melges, T: Übergewicht und Adipositas in den USA, Deutschland, Österreich und der Schweiz. Dtsch Z Sportmed 55: 278-299 (2004)

31. Fitzpatrick, R: Social status and mortality. Ann Intern Med 134: 1001-1003 (2001)

32. Flegal, K M, Graubard, B I, Williamson, D F, Gail, M H: Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA 293: 1861-1867 (2005)

33. Flegal, K M, Graubard, B I, Williamson, D F, Gail, M H: Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA 298: 2028-2037 (2007)

34. Flegal, K M, Graubard, B I, Williamson, D F, Gail, M H: Impact of smoking and preexisting illness on estimates of the fractions of deaths associated with underweight, overweight, and obesity in the US population. Am J Epidemiol 166: 975-982 (2007)

35. Folsom, A R, French, S A, Zheng, W, Baxter, J E, Jeffery, R W: Weight variability and mortality: the Iowa Women's Health Study. Int J Obes Relat Metab Disord 20: 704-709 (1996)

36. Fox, C S, Heard-Costa, N L, Vasan, R S, Murabito, J M, D'Agostino, R B, Sr., Atwood, L D: Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham Heart Study. J Clin Endocrinol Metab 90: 3197-3201 (2005)

37. French, S A, Folsom, A R, Jeffery, R W, Williamson, D F: Prospective study of intentionality of weight loss and mortality in older women: the Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 149: 504-514 (1999)

38. Gallagher, D, Visser, M, Sepulveda, D, Pierson, R N, Harris, T, Heymsfield, S B: How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? Am J Epidemiol 143: 228-239 (1996)

39. Gortmaker, S L, Must, A, Perrin, J M, Sobol, A M, Dietz, W H: Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. N Engl J Med 329: 1008-1012 (1993)

40. Greenland, S, Brumback, B: An overview of relations among causal modelling methods. Int J Epidemiol 31: 1030-1037 (2002)

41. Greenland, S, Pearl, J, Robins, J M: Causal diagrams for epidemiologic research. Epidemiology 10: 37-48 (1999)

42. Gregg, E W, Gerzoff, R B, Thompson, T J, Williamson, D F: Intentional weight loss and death in overweight and obese U.S. adults 35 years of age and older. Ann Intern Med 138: 383-389 (2003)

43. Gu, D, He, J, Duan, X, Reynolds, K, Wu, X, Chen, J, Huang, G, Chen, C S, Whelton, P K: Body weight and mortality among men and women in China. JAMA 295: 776-783 (2006)

44. Hernan, M A, Hernandez-Diaz, S, Werler, M M, Mitchell, A A: Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. Am J Epidemiol 155: 176-184 (2002)

45. Hillier, T A, Fagot-Campagna, A, Eschwege, E, Vol, S, Cailleau, M, Balkau, B: Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. Int J Epidemiol 35: 190-196 (2006)

46. Hjartaker, A, Adami, H O, Lund, E, Weiderpass, E: Body mass index and mortality in a prospectively studied cohort of Scandinavian women: the women's lifestyle and health cohort study. Eur J Epidemiol 20: 747-754 (2005)

47. Hoek, H W, van Hoeken, D: Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord 34: 383-396 (2003)

48. Hu, F B, Willett, W C, Li, T, Stampfer, M J, Colditz, G A, Manson, J E: Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. N Engl J Med 351: 2694-2703 (2004)

49. International Agency for Research on Cancer: IARC Handbooks of Cancer prevention, Vol. 6. Weight control and Physical Activity. IARC Press, Lyon (2002)

50. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon (2004)

51. Iribarren, C, Sharp, D S, Burchfiel, C M, Petrovitch, H: Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. N Engl J Med 333: 686-692 (1995)

52. Ives, D G, Traven, N D, Kuller, L H, Schulz, R: Selection bias and nonresponse to health promotion in older adults. Epidemiology 5: 456-461 (1994)

53. Jee, S H, Pastor-Barriuso, R, Appel, L J, Suh, I, Miller, E R, III, Guallar, E: Body mass index and incident ischemic heart disease in South Korean men and women. Am J Epidemiol 162: 42-48 (2005)

54. Jee, S H, Sull, J W, Park, J, Lee, S Y, Ohrr, H, Guallar, E, Samet, J M: Body-mass index and mortality in Korean men and women. N Engl J Med 355: 779-787 (2006)

55. Kleinbaum, DG, Kupper, LL, Morgenstern, H: Epidemiologic Research: principles and quantitative methods. Van Nostrand Reinhold, New York, 257 (1982)

56. Klenk, J, Rapp, K, Ulmer, H, Concin, H, Diem, G, Peter, R: Assoziation zwischen Berufsklasse, BMI und Herzkreislaufmortalität bei über 95.000 Frauen und Männern in Vorarlberg. Medizin und Gesellschaft Abstractband: 168-169 (2007)

57. Kroke, A, Liese, A D, Schulz, M, Bergmann, M M, Klipstein-Grobusch, K, Hoffmann, K, Boeing, H: Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent two year weight change in a middle-aged cohort. Int J Obes Relat Metab Disord 26: 403-409 (2002)

58. Lee, I M, Paffenbarger, R S, Jr.: Change in body weight and longevity. JAMA 268: 2045-2049 (1992)

59. MacMahon, S, Peto, R, Cutler, J, Collins, R, Sorlie, P, Neaton, J, Abbott, R, Godwin, J, Dyer, A, Stamler, J: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 335: 765-774 (1990)

60. Maldonado, G, Greenland, S: Estimating causal effects. Int J Epidemiol 31: 422-429 (2002)

61. Manson, J E, Stampfer, M J, Hennekens, C H, Willett, W C: Body weight and longevity. A reassessment. JAMA 257: 353-358 (1987)

62. Manson, J E, Willett, W C, Stampfer, M J, Colditz, G A, Hunter, D J, Hankinson, S E, Hennekens, C H, Speizer, F E: Body weight and mortality among women. N Engl J Med 333: 677-685 (1995)

63. Maru, S, van der Schouw, Y T, Gimbrere, C H, Grobbee, D E, Peeters, P H: Body mass index and short-term weight change in relation to mortality in Dutch women after age 50 y. Am J Clin Nutr 80: 231-236 (2004)

64. Mathers, C D, Fat, D M, Inoue, M, Rao, C, Lopez, A D: Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. Bull World Health Organ 83: 171-177 (2005)

65. McGee, D L: Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. Ann Epidemiol 15: 87-97 (2005)

66. McLaren, L: Socioeconomic status and obesity. Epidemiol Rev 29: 29-48 (2007)

67. Meisinger, C, Heier, M, Loewel, H: The relationship between body weight and health care among German women. Obes Res 12: 1473-1480 (2004)

68. Mensink, G B, Lampert, T, Bergmann, E: [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 48: 1348-1356 (2005)

69. Must, A, Spadano, J, Coakley, E H, Field, A E, Colditz, G, Dietz, W H: The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 282: 1523-1529 (1999)

70. Newman, A B, Yanez, D, Harris, T, Duxbury, A, Enright, P L, Fried, L P: Weight change in old age and its association with mortality. J Am Geriatr Soc 49: 1309-1318 (2001)

71. Pearl, J: Causality: models, reasoning, and inference. Cambridge University Press, Cambridge, 65-105 (2000)

72. Peters, E T, Seidell, J C, Menotti, A, Arayanis, C, Dontas, A, Fidanza, F, Karvonen, M, Nedeljkovic, S, Nissinen, A, Buzina, R, .: Changes in body weight in relation to mortality in 6441 European middle-aged men: the Seven Countries Study. Int J Obes Relat Metab Disord 19: 862-868 (1995)

73. Piers, L S, Soares, M J, Frandsen, S L, O'Dea, K: Indirect estimates of body composition are useful for groups but unreliable in individuals. Int J Obes Relat Metab Disord 24: 1145-1152 (2000)

74. Poobalan, A, Aucott, L, Smith, W C, Avenell, A, Jung, R, Broom, J, Grant, A M: Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. Obes Rev 5: 43-50 (2004)

75. Prescott, E, Almdal, T, Mikkelsen, K L, Tofteng, C L, Vestbo, J, Lange, P: Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J 20: 539-544 (2002)

76. Putter, H, Sasako, M, Hartgrink, H H, van de Velde, C J, van Houwelingen, J C: Long-term survival with non-proportional hazards: results from the Dutch Gastric Cancer Trial. Stat Med 24: 2807-2821 (2005)

77. Rapp, K, Schroeder, J, Klenk, J, Stoehr, S, Ulmer, H, Concin, H, Diem, G, Oberaigner, W, Weiland, S K: Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145 000 adults in Austria. Br J Cancer 93: 1062-1067 (2005)

78. Rapp, K, Schroeder, J, Klenk, J, Ulmer, H, Concin, H, Diem, G, Oberaigner, W, Weiland, S K: Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. Diabetologia 49: 945-952 (2006)

79. Reilly, J J, Methven, E, McDowell, Z C, Hacking, B, Alexander, D, Stewart, L, Kelnar, C J: Health consequences of obesity. Arch Dis Child 88: 748-752 (2003)

80. Rognerud, M A, Zahl, P H: Social inequalities in mortality: changes in the relative importance of income, education and household size over a 27-year period. Eur J Public Health 16: 62-68 (2006)

81. Rosengren, A, Wedel, H, Wilhelmsen, L: Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. Eur Heart J 20: 269-277 (1999)

82. Rothman, J R, Greenland, S: Modern Epidemiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 122-122 (1998)

83. Ruttmann, E, Brant, L J, Concin, H, Diem, G, Rapp, K, Ulmer, H: Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. Circulation 112: 2130-2137 (2005)

84. SAS Institute Inc.: SAS for Windows 9.1. Cary, NC, USA (2005)

85. Scheffer, S, Dauven, S, Sieverding, M: [Sociodemographic differences in the participation in "early detection of cancer examinations" in Germany--a review]. Gesundheitswesen 68: 139-146 (2006)

86. Schermelleh-Engel K., Moosbrugger H.: Evaluating the fit of structural equation models: test of significance and descriptive goodness-of-fit meassures. Methods of Psychological Research Online 8: 23-74 (2003)

87. Schulte, H, Cullen, P, Assmann, G: Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). Atherosclerosis 144: 199-209 (1999)

88. Seidell, J C, Visscher, T L: Body weight and weight change and their health implications for the elderly. Eur J Clin Nutr 54 Suppl 3: S33-S39 (2000)

89. Serdula, M K, Mokdad, A H, Williamson, D F, Galuska, D A, Mendlein, J M, Heath, G W: Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight. JAMA 282: 1353-1358 (1999)

90. Siiteri, P K: Adipose tissue as a source of hormones. Am J Clin Nutr 45: 277-282 (1987)

91. Singh, P N, Lindsted, K D: Body mass and 26-year risk of mortality from specific diseases among women who never smoked. Epidemiology 9: 246-254 (1998)

92. Sjostrom, L, Narbro, K, Sjostrom, C D, Karason, K, Larsson, B, Wedel, H, Lystig, T, Sullivan, M, Bouchard, C, Carlsson, B, Bengtsson, C, Dahlgren, S, Gummesson, A, Jacobson, P, Karlsson, J, Lindroos, A K, Lonroth, H, Naslund, I, Olbers, T, Stenlof, K, Torgerson, J, Agren, G, Carlsson, L M: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 357: 741-752 (2007)

93. Somes, G W, Kritchevsky, S B, Shorr, R I, Pahor, M, Applegate, W B: Body mass index, weight change, and death in older adults: the systolic hypertension in the elderly program. Am J Epidemiol 156: 132-138 (2002)

94. Spiegelman, D, Israel, R G, Bouchard, C, Willett, W C: Absolute fat mass, percent body fat, and body-fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose? Am J Clin Nutr 55: 1033-1044 (1992)

95. Stamler, J, Vaccaro, O, Neaton, J D, Wentworth, D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16: 434-444 (1993)

96. Stampfer, M: Weight loss and mortality: what does the evidence show? PLoS Med 2: e181 (2005)

97. Statistik Austria: Methodik der österreichischen Todesursachenstatistik. Wien (2004)

98. Statistik Austria: Jahrbuch der Gesundheitsstatistik. Wien (2006)

99. Statistik Austria. Bevölkerungsstand: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstand_jahres-_und_quartalswerte/index.html (9-4-2008)

100. Statistik Austria. BMI (Body Mass Index): http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html (9-4-2008)

101. Statistik Austria. Bruttoregionalprodukt 1995-2005: http://www.statistik-austria.at/web_de/static/bruttoregionalprodukt_1995-2005_nach_bundeslaendern_absolut_und_je_einwohn_019118.pdf (9-4-2008)

102. Statistisches Bundesamt: Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung. Innlandsproduktsberechnung. Lange Reihen ab 1970. Wiesbaden (2008)

103. Stevens, J: Impact of age on associations between weight and mortality. Nutr Rev 58: 129-137 (2000)

104. Stevens, J, Cai, J, Pamuk, E R, Williamson, D F, Thun, M J, Wood, J L: The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Engl J Med 338: 1-7 (1998)

105. Stevens, V J, Obarzanek, E, Cook, N R, Lee, I M, Appel, L J, Smith, W D, Milas, N C, Mattfeldt-Beman, M, Belden, L, Bragg, C, Millstone, M, Raczynski, J, Brewer, A, Singh, B, Cohen, J: Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med 134: 1-11 (2001)

106. Strandberg, T E, Strandberg, A, Salomaa, V V, Pitkala, K, Miettinen, T A: Impact of midlife weight change on mortality and quality of life in old age. Prospective cohort study. Int J Obes Relat Metab Disord 27: 950-954 (2003)

107. Therneau, T M, Grambsch, P M: Modeling survival data: extending the cox model. Springer-Verlag, New York, 44-46 (2000)

108. Thorogood, M, Appleby, P N, Key, T J, Mann, J: Relation between body mass index and mortality in an unusually slim cohort. J Epidemiol Community Health 57: 130-133 (2003)

109. Truesdale, K P, Stevens, J, Lewis, C E, Schreiner, P J, Loria, C M, Cai, J: Changes in risk factors for cardiovascular disease by baseline weight status in young adults who maintain or gain weight over 15 years: the CARDIA study. Int J Obes (Lond) 30: 1397-1407 (2006)

110. Ulmer, H, Diem, G, Bischof, H P, Ruttmann, E, Concin, H: Recent trends and sociodemographic distribution of cardiovascular risk factors: results from two population surveys in the Austrian WHO CINDI demonstration area. Wien Klin Wochenschr 113: 573-579 (2001)

111. Ulmer, H, Kelleher, C, Diem, G, Concin, H: Long-term tracking of cardiovascular risk factors among men and women in a large population-based health system: the Vorarlberg Health Monitoring & Promotion Programme. Eur Heart J 24: 1004-1013 (2003)

112. Ulmer, H, Kelleher, C, Diem, G, Concin, H: Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. J Womens Health (Larchmt) 13: 41-53 (2004)

113. Verschuren, W M, Jacobs, D R, Bloemberg, B P, Kromhout, D, Menotti, A, Aravanis, C, Blackburn, H, Buzina, R, Dontas, A S, Fidanza, F, .: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA 274: 131-136 (1995)

114. Vidal, J: Updated review on the benefits of weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 26 Suppl 4: S25-S28 (2002)

115. Wannamethee, G, Shaper, A G: Weight change in middle-aged British men: implications for health. Eur J Clin Nutr 44: 133-142 (1990)

116. Wannamethee, S G, Shaper, A G, Walker, M: Weight change, body weight and mortality: the impact of smoking and ill health. Int J Epidemiol 30: 777-786 (2001)

117. Wannamethee, S G, Shaper, A G, Walker, M: Weight change, weight fluctuation, and mortality. Arch Intern Med 162: 2575-2580 (2002)

118. Wannamethee, S G, Shaper, A G, Whincup, P H, Walker, M: Characteristics of older men who lose weight intentionally or unintentionally. Am J Epidemiol 151: 667-675 (2000)

119. Weitkunat, R, Wildner, M: Exploratory causal modeling in epidemiology: are all factors created equal? J Clin Epidemiol 55: 436-444 (2002)

120. Willett, W C, Dietz, W H, Colditz, G A: Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 341: 427-434 (1999)

121. Willett, W C, Hu, F B, Colditz, G A, Manson, J E: Underweight, overweight, obesity, and excess deaths. JAMA 294: 551-553 (2005)

122. Williamson, D F, Pamuk, E, Thun, M, Flanders, D, Byers, T, Heath, C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 141: 1128-1141 (1995)

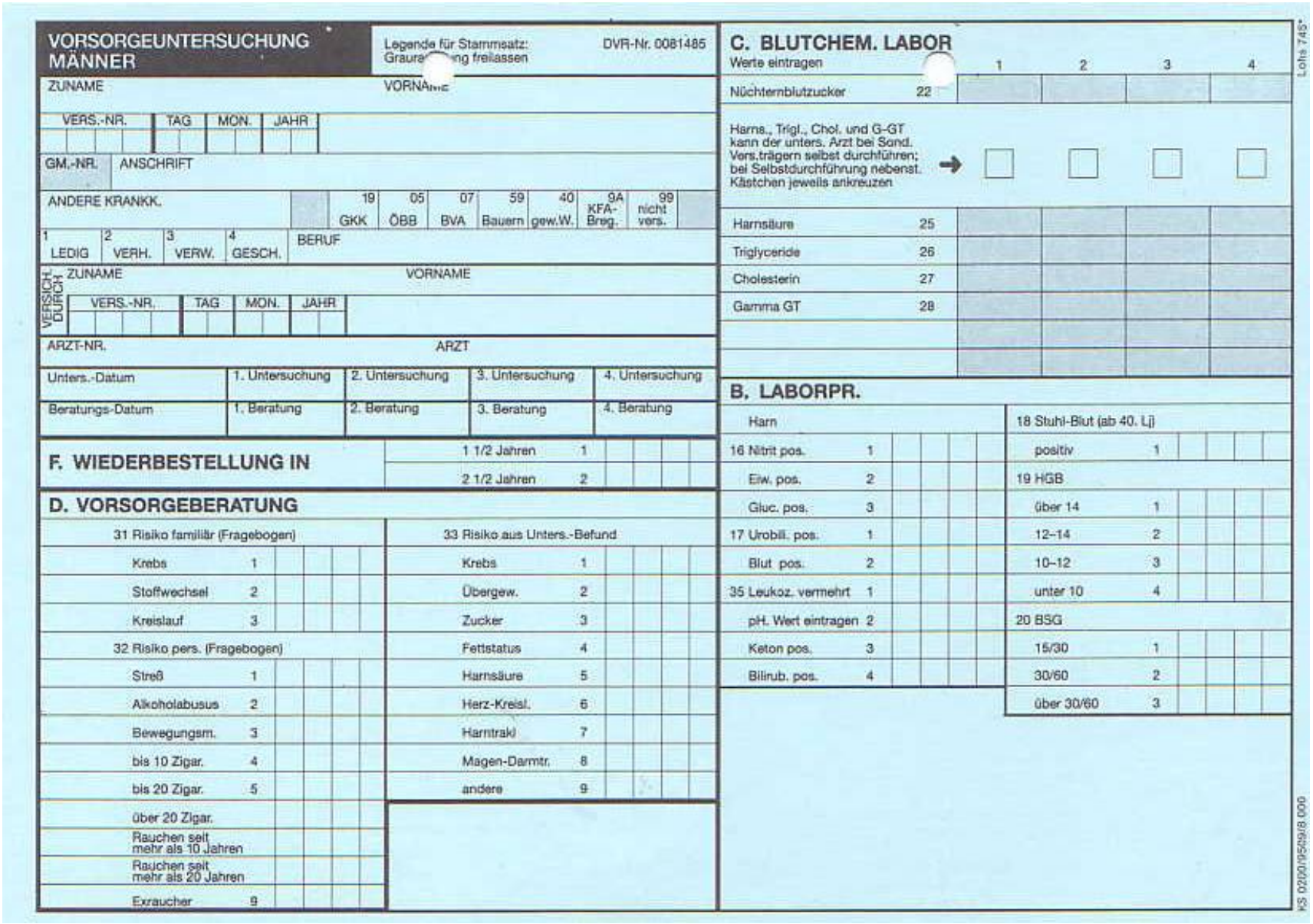
123. Williamson, D F, Pamuk, E, Thun, M, Flanders, D, Byers, T, Heath, C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. Am J Epidemiol 149: 491-503 (1999)

124. World Health Organisation: Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organisation, Geneva (1998)

125. Wright, S: The method of path coefficients. Ann Math Statist 161-215 (1934)

126. Yaari, S, Goldbourt, U: Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. Am J Epidemiol 148: 546-555 (1998)

127. Yarnell, J W, Patterson, C C, Thomas, H F, Sweetnam, P M: Comparison of weight in middle age, weight at 18 years, and weight change between, in predicting subsequent 14 year mortality and coronary events: Caerphilly Prospective Study. J Epidemiol Community Health 54: 344-348 (2000)



VORSORGEUNTERSUCHUNG MÄNNER

Legende für Stammsatz: Grauraster freilassen

DVR-Nr. 0081485

ZUNAME | VORNAME

VERS.-NR. | TAG | MON. | JAHR

GM.-NR. | ANSCHRIFT

ANDERE KRANKK. | 19 GKK | 05 ÖBB | 07 BVA | 59 Bauern | 40 gew.W. | 9A KFA-Breg. | 99 nicht vers.

1 LEDIG | 2 VERH. | 3 VERW. | 4 GESCH. | BERUF

VERSICH. DURCH: ZUNAME | VORNAME | VERS.-NR. | TAG | MON. | JAHR

ARZT-NR. | ARZT

Unters.-Datum	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung	4. Untersuchung
Beratungs-Datum	1. Beratung	2. Beratung	3. Beratung	4. Beratung

F. WIEDERBESTELLUNG IN

1 1/2 Jahren	1	
2 1/2 Jahren	2	

D. VORSORGEBERATUNG

31 Risiko familiär (Fragebogen)		33 Risiko aus Unters.-Befund	
Krebs	1	Krebs	1
Stoffwechsel	2	Übergew.	2
Kreislauf	3	Zucker	3
32 Risiko pers. (Fragebogen)		Fettstatus	4
Streß	1	Harnsäure	5
Alkoholabusus	2	Herz-Kreisl.	6
Bewegungsm.	3	Harntrakt	7
bis 10 Zigar.	4	Magen-Darmtr.	8
bis 20 Zigar.	5	andere	9
über 20 Zigar.			
Rauchen seit mehr als 10 Jahren			
Rauchen seit mehr als 20 Jahren			
Exraucher	9		

C. BLUTCHEM. LABOR

Werte eintragen

		1	2	3	4
Nüchternblutzucker	22				

Harns., Trigl., Chol. und G-GT kann der unters. Arzt bei Sond. Vers.trägern selbst durchführen; bei Selbstdurchführung nebenst. Kästchen jeweils ankreuzen ➜ ☐ ☐ ☐ ☐

Harnsäure	25				
Triglyceride	26				
Cholesterin	27				
Gamma GT	28				

B. LABORPR.

Harn		18 Stuhl-Blut (ab 40. Lj)	
16 Nitrit pos.	1	positiv	1
Eiw. pos.	2	19 HGB	
Gluc. pos.	3	über 14	1
17 Urobil. pos.	1	12–14	2
Blut pos.	2	10–12	3
35 Leukoz. vermehrt	1	unter 10	4
pH. Wert eintragen	2	20 BSG	
Keton pos.	3	15/30	1
Bilirub. pos.	4	30/60	2
		über 30/60	3

Lohs 745*

KS 02/00/95/9/8 000

BROCAINDEX = Größe in cm – 100				
– 20	– 10	cm	+ 10	+ 20
46,4	52,2	158	63,8	69,6
47,2	53,1	159	64,9	70,8
48,0	54,0	160	66,0	72,0
48,8	54,9	161	67,1	73,2
49,6	55,8	162	68,2	74,4
50,4	56,7	163	69,3	75,6
51,2	57,6	164	70,4	76,8
52,0	58,5	165	71,5	78,0
52,8	59,4	166	72,6	79,2
53,6	60,3	167	73,7	80,4
54,4	61,2	168	74,8	81,6
55,2	62,1	169	75,9	82,8
56,0	63,0	170	77,0	84,0
56,8	63,9	171	78,1	85,2
57,6	64,8	172	79,2	86,4
58,4	65,7	173	80,3	87,6
59,2	66,6	174	81,4	88,8
60,0	67,5	175	82,5	90,0
60,8	68,4	176	83,6	91,2
61,6	69,3	177	84,7	92,4
62,4	70,2	178	85,8	93,6
63,2	71,1	179	86,9	94,8
64,0	72,0	180	88,0	96,0
64,8	72,9	181	89,1	97,2
65,6	73,8	182	90,2	98,4
66,4	74,7	183	91,3	99,6
67,2	75,6	184	92,4	100,8
68,0	76,5	185	93,5	102,0
68,8	77,4	186	94,6	103,2
69,6	78,3	187	95,7	104,4
70,4	79,2	188	96,8	105,6
71,2	80,1	189	97,9	106,8
72,0	81,0	190	99,0	108,0
72,0	81,9	191	100,1	109,2
73,6	82,8	192	101,2	110,4
74,4	83,7	193	102,3	111,6
75,2	84,6	194	103,4	112,8
76,0	85,5	195	104,5	114,0

A. ALLGEMEINER STATUS

bei Puls und RR Werte eintragen

1. HAUT
   - Ekzeme 1
   - Ulcera 2
   - Praecancer. 3
   - Neoplasmen, suspekt 4
2. ZÄHNE
   - san.-bedürftig 1
3. HNO
   - chron. Mandelentz., suspekt 1
   - behind. Nasenatm. 2
   - chron. Heiserkeit 3
   - Kehlkopfbeschwerden 4
4. SCHILDDRÜSE
   - vergrößert 1
   - Hyperthyreose verd., suspekt 2
   - Strumaresekt. 3
   - Rezidivstr. 4
   - Rezid. Propn. ni. 5
5. LYMPHKNOTEN
   - Hals 1
   - Schlüsselbein 2
   - Achsel 3
   - Leiste 4
6. WIRBELSÄULE
   - path. suspekt 1
7. GELENKE
   - path. suspekt 1
8. LUNGE
   - path. suspekt 1
9. HERZ-KREISLAUF
   - Herz vergrößert 1
   - Herzgeräusche 2
   - Herzaktion arrythm. 3
   - RR 4
   - Puls 5
   - Coronarin, suspekt 6
   - Fußpulse nicht tastbar 7
   - Varizen 8
   - Beinödeme 9
10. LEBER
    - path. suspekt 1
    - weitere Sympt. 2
11. ABDOMINALBEFUND
    - path. suspekt 1
12. REKTALE UNTERSUCHUNG
    - INSP., path. suspekt 1
    - DIGIT., path. suspekt 2
    - davon: Haemorrh., Ekzeme, Fissuren 3
    - davon: Karzinomverdacht 4
13. GENITALE
    - path. suspekt 1
14. PROSTATA
    - vergr. gl. w. 1
    - vergr. hö. d. 2
    - schmerzhaft 3
15. ZNS
    - path. suspekt 1
    - psych. auff. 2

Eintragungen für den Arzt:

Größe in CM-Rubrik ankreuzen

Gewicht: 1. U. _____ kg 2. U. _____ kg 3. U. _____ kg 4. U. _____ kg

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Stephan Weiland für das Promotionsthema und die Möglichkeit an seinem Institut zu arbeiten und die interessante Welt der Epidemiologie kennen zu lernen. Er hat mich bis zu seinem tragischen Tod im Frühjahr 2007 bei meiner Promotion stets motiviert, gefördert und unterstützt.

Herrn PD Dr. Rainer Muche danke ich ganz herzlich für die Übernahme der Betreuung meiner Dissertation nach dem Tod von Herrn Weiland. Er hat sich immer Zeit für meine Fragen genommen und diese kompetent beantwortet. Die anregenden Diskussionen, die kritischen Anmerkungen und die vielen kleinen Tipps waren für mich eine sehr wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Hanno Ulmer danke ich sehr für seine Bereitschaft das Zweitgutachten zu übernehmen, für seine kritische Durchsicht der Arbeit und für seine hilfreichen Kommentare.

Mein Dank gilt auch dem Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin Vorarlberg und seinen Mitarbeitern für die Bereitstellung der Daten und die gute Zusammenarbeit, sowie allen Ärzten die diese interessanten Daten gesammelt haben. Ganz besonders bedanke ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prim. Dr. Hans Concin.

Allen meinen Kolleginnen und Kollegen am Institut für Epidemiologie insbesondere Herrn Dr. Kilian Rapp und Herrn Professor Dr. Richard Peter danke ich für die vielseitige Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation und die gute Arbeitsatmosphäre.