

Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie

Zentralinstitut für biomedizinische Technik

Universität Ulm

Institutsleiter: Prof. Dr. med. D. Rothenbacher

**Assoziation zwischen Gewichtsveränderung und
Krebsmortalität bei über 75.000 Studienteilnehmern der
*„The Vorarlberg Health Monitoring and Prevention
Programme“* Kohorte**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Adnan Kilani

geboren in Duisburg

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gabriele Nagel

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Simon Laban

Tag der Promotion: 18.10.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Die Relevanz von Adipositas in der heutigen Zeit	1
1.2. Die Rolle von Adipositas und Gewichtszunahme im Erwachsenenalter bei der Entwicklung von Karzinomen	2
1.3 Fragestellungen	5
2. Material und Methoden	6
2.1 Studiendesign	6
2.2 Rahmenbedingungen	7
2.3 Studienteilnehmer und Einschlusskriterien	8
2.4 Einflussgrößen	12
2.5 Endpunktdaten	13
2.7 Kovariaten	18
2.8 Statistische Analysen	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Charakteristika der Studienpopulation	21
3.2.1 Ergebnisse und Fallzahlen der Tumorentitäten als Organsystem zusammengefasst	24
3.2.2 Ergebnisse für ausgewählte Krebsentitäten	25
3.3 Multivariate Analysen zur durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung und Krebsmortalität	26
3.3.1 Karzinome der Verdauungsorgane	26
3.3.2 Bronchopulmonale Karzinome	28
3.3.3 Karzinome der Niere und der ableitenden Harnwege	29
3.3.4 Karzinome der männlichen Geschlechtsorgane	30
3.3.5 Bösartige Neoplasien der Haut	31
3.3.6 Karzinome der Brust und der weiblichen Geschlechtsorgane	32
3.3.7 Bösartige Neoplasien des zentralen Nervensystems	33
3.3.8 Bösartige Neoplasien des lymphatischen, hämatopoetischen und verwandten Gewebes	34
3.3.9 Magenkarzinome	35
3.3.10 Kolorektalkarzinome	36
3.3.11 Karzinome der Leber und der Gallengänge	37
3.3.12 Pankreaskarzinome	38
3.3.13 Nierenkarzinome	39
3.3.14 Karzinome der Brust	40

3.3.15 Karzinome des Ovars und der Adnexe	41
3.3.16 Prostatakarzinome	42
4. Diskussion	43
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	43
4.2 Einschränkungen und Stärken	44
4.3 Interpretationen der Studienergebnisse und der Vergleich zu Literatur	48
4.4 Schlussfolgerung	54
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Danksagung	61
8. Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aks	Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CI	Confidence Interval
CUP	Cancer of Unknown Primary
DM	Diabetes Mellitus
HR	Hazardrate
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International statistical Classification of Disease and related health problems
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
n	Fallzahl
n.d.	no date
RR	Rate Ratio
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation
S.	Seite
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
VHM&PP	The Vorarlberg Health Monitoring & Prevention Programme
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Die Relevanz von Adipositas in der heutigen Zeit

Aufgrund der privilegierten Lebensweise in den industrialisierten Ländern, die u.a. Überernährung und Bewegungsmangel zur Folge hat, haben Adipositas und assoziierte Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie eine hohe Prävalenz erreicht. Im Jahr 2012 war in der europäischen Union jede zweite Person übergewichtig (Anderson et al., 2015). Unter den Erwachsenen in Deutschland waren 15,7% der Männer und 13,8% der Frauen adipös (Anderson et al., 2015) und auch die Zahl der fettleibigen jungen Erwachsenen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Anderson et al., 2015; Han et al., 2014; Keum et al., 2015).

Für die Gesellschaft ist Adipositas eine ernstzunehmende Erkrankung, schließlich leiden übergewichtige Personen nicht selten an weiteren Morbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Beschwerden. Vor allem überschüssiges viszerales Fett gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von endokrinologischen, kardiovaskulären sowie onkologischen Erkrankungen (Anderson et al., 2015; Keum et al., 2015). In der Literatur werden einige Krebsentitäten beschrieben, die gehäuft bei adipösen Patienten auftreten. Hierzu gehören u.a. Karzinome des Ösophagus, des Kolorektums, der Gallenblase, des Pankreas, der Niere, der Ovarien, des Endometriums, der Brust bei postmenopausalen Frauen sowie der Prostata (Anderson et al., 2015; Birks, Peeters, Backholer, O'Brien, & Brown, 2012; Bisschop et al., 2014; Han et al., 2014; Keum et al., 2015).

Die Relevanz von Adipositas in der Onkologie wird durch die Publikation von Calle E. et al., die eine große amerikanische Kohortenstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von 16 Jahren analysierte, verdeutlicht. Calle E. et al. zeigten, dass in den USA jährlich mehr als 90.000 krebsbedingte Todesfälle vermeidbar wären, wenn die dort ansässigen Erwachsenen ihren BMI ein Leben

lang konstant unter 25,0 kg/m² beibehalten hätten (Calle, Rodriguez, Walker-Thurmond, & Thun, 2003).

Adipositas wird laut der World Health Organization (WHO) als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts definiert. Zur Klassifikation von Übergewicht wird der Body Mass Index (BMI) verwendet. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m²), hierunter wird Übergewicht mit einem BMI 25-29,9 kg/m² und Adipositas als ein BMI \geq 30 kg/m² definiert (Bjorntorp et al., 2000).

Der BMI ist eine weitverbreitete Maßeinheit zur Bewertung des Körpergewichts in Praxis und Wissenschaft, der gleichzeitig leicht zu berechnen ist. Er korreliert bis auf wenige Ausnahmen, z. B. bei Kraftsportlern, relativ gut mit dem Körperfettgehalt (Anderson et al., 2015; Keum et al., 2015).

1.2. Die Rolle von Adipositas und Gewichtszunahme im Erwachsenenalter bei der Entwicklung von Karzinomen

Daten aus Tiermodellen und klinischen Studien zeigen, dass speziell Adipositas eine Vielzahl von Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck, Neurodegenerationen und Krebs hervorrufen kann (Tchernof & Despres, 2013). Adipositas kann über verschiedene Kaskaden eine Kanzerogenese fördern (Anderson et al., 2015). Als Folge von Adipositas treten gehäuft lokale sowie systemische Inflammationen auf, die eine Kanzerogene begünstigen (Bardou, Barkun, & Martel, 2013; Khandekar, Cohen, & Spiegelman, 2011; Tchernof & Despres, 2013). So bewirkt Adipositas unter anderem einen vermehrten gastro-ösophagealen Reflux von Magensäure, eine nicht alkoholische Fettlebererkrankung und ein gehäuftes Auftreten von Gallensteinen, die allesamt eine lokale chronische Inflammation fördern. So führt chronischer Reflux nicht selten über eine chronische Refluxösophagits zu der Entstehung eines Barrett-Ösophagus, der letztlich eine Präkanzerose darstellt (Tchernof & Despres, 2013). Auch die Konsequenzen einer chronischen Steatohepatitis, die bei

voranschreitender Erkrankung in einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung mit zirrhotischem Umbau des Lebergewebes mündet und so die Entstehung eines hepatozellulären Karzinomen begünstigt, sind gesichert (Stickel & Hellerbrand, 2010).

Fettgewebe sezerniert im menschlichen Körper pro-inflammatorische Zytokine, wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α , die im Mausmodell über verschiedene Signalwege ebenfalls ein prokanzerogenes Potenzial aufweisen (Khandekar et al., 2011). Zudem existieren weitere Hormone, wie Leptin, Insulin-like-growth-factor-1 und das C-Peptid, die ebenfalls bei Adipositas vermehrt sezerniert werden und kanzerogen wirken (Basen-Engquist, Chang, & Org, 2011; Birks et al., 2012; Giovannucci, 1995; Potter, 1996; Tchernof & Despres, 2013). Das von den Adipozyten sezernierte Leptin ist ein Hormon, welches den Appetit supprimiert und zugleich pro-inflammatorisch wirkt. Zudem stimuliert Leptin die Angiogenese einiger Karzinomentitäten, wie dem Prostata- oder Kolonkarzinom, und erhöht dadurch die Wahrscheinlichkeit von Metastasen (Birks et al., 2012; Vlachostergios et al., 2011).

Neben der Induktion einer chronischen Inflammation konnten experimentelle sowie epidemiologische Studien belegen, dass Adipositas eine Hyperinsulinämie sowie eine vermehrte Insulinresistenz fördert und somit die Kanzerogenese auch über diesen Pfad begünstigt (Calle et al., 2003; McGee, 2005; Murphy, 2000; Potter, 1996; Sierra-Honigmann et al., 1998).

Der Pathomechanismus hinter dem geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen BMI und der Krebsmortalität ist bis dato nicht vollständig geklärt. Möglicherweise spielt neben dem Hormonhaushalt die geschlechtsspezifische Körperfettverteilung eine Rolle. So zeigen Männer eher eine viszerale bzw. zentrale Adipositas, wohingegen bei Frauen das überschüssige Fett häufiger in den peripheren Körperzonen akkumuliert, sodass Frauen tendenziell zur "Birnenfigur" neigen (Calle et al., 2003). Aus diesen unterschiedlichen Fettdepots verfügt das viszerale Körperfett über die höchste Stoffwechselaktivität, es sezerniert vermehrt Insulin sowie bioverfügbaren Insulin-like-growth-factor-1 (Bisschop et al., 2014; Keum et al., 2015; Khandekar et al., 2011).

Über die Assoziation zwischen Gewichtszunahme und einer erhöhten Krebsmortalität bei postmenopausalem Brustkrebs, eine der meist beschriebenen Krebsentität, wird in der Literatur einstimmig berichtet (Birks et al., 2012; Han et al., 2014; Keum et al., 2015; Schlesinger et al., 2013). Dabei scheinen verschiedene biologische Mechanismen dafür verantwortlich zu sein, dass eine Gewichtszunahme erst postmenopausal das Brustkrebsmortalitätsrisiko erhöht. Den Östrogenmangel, der als Folge der Menopause entsteht, als Hauptgrund für das erhöhte Risiko der Brustkrebsmortalität zu erklären, wäre der falsche Ansatz. Schließlich steht das Östrogen, als weibliches Geschlechtshormon, ebenfalls im Zusammenhang mit einer erhöhten Brustkrebsmortalität. Somit ist vielmehr der ganze Hormonhaushalt des menschlichen Körpers im Prozess der Kanzerogenese involviert (Birks et al., 2012). Im Rahmen der Menopause ändert sich der Habitus des weiblichen Körpers, in der eine Umverteilung der Körperfettmassen und das Körperfettdepot sich auf die abdominale Körperregion konzentriert, welches zu einer Zunahme des viszeralen Fetts resultiert (Keum et al., 2015). Das viszerale Fett sezerniert wiederum vermehrt Zytokine, die ein erhöhtes kanzerogenes Potenzial aufweisen. Während der Menopause übernehmen die Adipozyten die Östrogensynthese der Ovarien. Als Resultat entsteht eine stärkere Korrelation zwischen Östrogenspiegel und der Körperfettmasse, welches die kanzerogene Wirkung der postmenopausalen Gewichtszunahme potenziert (Keum et al., 2015).

1.3 Fragestellungen

Bisher konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass Adipositas ein Risikofaktor für die Mortalität der meisten Krebsentitäten darstellt, jedoch ist der Einfluss von BMI-Veränderung auf die Krebsmortalität kaum definiert (Birks et al., 2012; Bisschop et al., 2014; Keum et al., 2015; Schlesinger et al., 2013). Die VHM&PP Kohorte (The Vorarlberg Health Monitoring & Prevention Programme) ist weltweit eine der größten Gesundheitsdatenbanken und der Zusammenhang zwischen BMI und Krebsinzidenz wurde mit diesen Daten in verschiedenen Arbeiten untersucht (Klenk et al., 2009; Rapp et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wird während der Nachbeobachtung der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung als auch des BMIs zu Beobachtungsbeginn auf die Krebsmortalität bei den häufigsten Krebsentitäten untersucht.

Es wurde der Frage nachgegangen, welche Zusammenhänge zwischen der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung und der Krebsmortalität ausgewählter Krebsentitäten bestehen, um Hinweise zu finden, ob BMI-Veränderungen den Krankheitsverlauf beeinflussen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Gesundheitsdaten der „The Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme“ (VHM&PP) Kohorte wurden verwendet, um als prospektive Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen BMI-Veränderung und Krebsmortalität zu untersuchen.

Die VHM&PP Kohorte wurde dank der Unterstützung der Vorarlberger Landesregierung, den Gebietskrankenkassen sowie den in Vorarlberg ansässigen Hausärztinnen und Hausärzten etabliert. In dem Zeitraum von 01.01.1985 bis 30.06.2005 wurden insgesamt 715.414 Gesundheitsuntersuchungen bei 185.330 Personen durchgeführt und dokumentiert (Concin, Nagel, & Ulmer, 2013).

Über das Vorarlberger Sterberegister wurden Angaben zu Sterbedaten mit Todesursachen extrahiert und mit der VHM&PP Kohorte verknüpft. Die Angaben zu den Todesursachen konnten in verschiedene Gruppen nach den zu Grunde liegenden Krebserkrankungen eingeteilt werden. Zur Schätzung des Einflusses der jährlichen BMI-Veränderung sowie des Baseline-BMI auf die Dauer bis zum Eintreten eines Todesereignisses infolge einer Krebserkrankung wurden Cox-Regressionsmodelle verwendet. Mit Hilfe dieses statistischen Analyseverfahrens konnte für die einzelnen Krebsentitäten die prognostische Einflussnahme von der jährlichen BMI-Veränderung dargestellt werden.

2.2 Rahmenbedingungen

Das Bundesland Vorarlberg mit der Landeshauptstadt Bregenz liegt im Westen Österreichs und hat fast 300.000 Einwohner (Concin, Nagel, & Ulmer, 2013). Das Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme (VHM&PP), ein Beobachtungs- und Präventionsprogramm, wurde vom Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin (aks) durchgeführt. In Zusammenarbeit mit den Sozialversicherungsträgern, dem Bundesministerium für Soziale Sicherheit und Generationen, der Vorarlberger Landesregierung und der Vorarlberger Ärztekammer erhielten alle Einwohner ab dem Alter von 18 Jahren dieser Region eine Einladung zur freiwilligen Teilnahme (Concin, Nagel, & Ulmer, 2013). Ziel des Präventionsprogramms war die Primär- und Sekundärprävention von Stoffwechsel-, Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen (Concin, Nagel, & Ulmer, 2013).

Die ersten Untersuchungen sind im Jahr 1972 durchgeführt worden. Für die vorliegende Beobachtungsstudie standen Daten der Grunduntersuchungen ab dem 01.01.1985 elektronisch zur Verfügung.

Ab einem Mindestalter von 18 Jahren konnte sich jeder Einwohner Vorarlbergs auf freiwilliger Basis in einer Arztpraxis körperlich untersuchen lassen. Die Einladung zur Untersuchung erfolgte durch einen breiten medialen Aufruf und durch ein direktes Einladungsschreiben. Insgesamt nahmen mehr als zwei Drittel der Vorarlberger mindestens einmal an den jährlichen Untersuchungen teil (Concin, Nagel, & Ulmer, 2013). Abgestimmt auf das Alter und das Erkrankungsrisiko der einzelnen Studienteilnehmer haben die niedergelassenen Ärzte die Zeitintervalle (in der Regel zwischen 2 und 3 Jahren) des Präventionsprogramms festgelegt. Die Kosten für die Untersuchungen wurden von den gesetzlichen Krankenkassen getragen.

2.3 Studienteilnehmer und Einschlusskriterien

Ursprünglich wurden 185.330 Personen für die VHM&PP Studie rekrutiert. Allerdings waren nicht alle Teilnehmer in dem Zeitraum vom 01.01.1985 bis 30.06.2005 regelmäßig zu Folgeuntersuchung beim Hausarzt erschienen, so dass sich unsere Studie auf die 128.966 (n= 57.169) Studienteilnehmer beschränkte, die mindestens zweimal in dem obengenannten Zeitraum an den Grunduntersuchungen teilnahmen. Zusätzlich wurden Studienteilnehmer mit fehlender Messung des Baseline-BMI-Wertes (n= 51) sowie fehlender Altersangabe (n= 148) ausgeschlossen. Hierdurch reduzierte sich die Studienteilzahl auf 127.962 Personen (Tabelle 1), davon 70.747 Frauen (55,3%) und 57.215 Männer (44,7%). Der Altersdurchschnitt der Basisstudienkohorte bei Studieneinschluss betrug bei den männlichen Teilnehmern im Durchschnitt 42,0 (SD= 14,2) Jahre und bei den weiblichen Teilnehmerinnen 41,8 (SD= 15,2) Jahre. Insgesamt lag der Durchschnitts-BMI bei 24,7 (SD= 4,1) kg/m², geschlechtsspezifisch bei den Männern 25,3 kg/m² (SD= 3,5) und bei den Frauen 24,2 kg/m² (SD= 4,5) (Tabelle 1). In dem Zeitraum vom 01.01.1985 bis 31.12.2009 sind 15.000 Teilnehmer gestorben (Tabelle 1).

- **Tabelle 1: Charakteristika der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Basisstudienkohorte bestehend aus Studienteilnehmern (n) mit bekanntem Baseline-Body-Mass-Index, Studieneintrittsalter und mit mindestens zwei Hausarztbesuche während der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studie (1985-2009).**

		Männer	Frauen	Gesamt
Studienteilnehmer (n)		57.215 •	70.747 •	127.962 •
Aufnahmealter (Jahre)	Mittelwert (SD)	41,99 (14,2)	41,78 (15,2)	41,87 (14,7)
n (%)	18 ≤ Alter < 50	40.667 (71%)	49.748 (70%)	90.415 (71%)
	50 ≤ Alter < 65	12.617 (22%)	14.980 (21%)	27.597 (22%)
	65 ≤ Alter	3.931 (7%)	6.019 (9%)	9.950 (8%)
Baseline-BMI (Kg/m ²)	Mittelwert (SD)	25,34 (3,5)	24,20 (4,5)	24,71 (4,1)
n (%)	BMI < 18,5	509 (1%)	3.401 (5%)	3.910 (3%)
	18,5 – 19,9	1.755 (3%)	7.438 (11%)	9.193 (7%)
	20,0 – 22,4	9.386 (16%)	18.639 (26%)	28.025 (23%)
	22,5 – 24,9	16.967 (30%)	16.405 (23%)	33.372 (26%)
	25,0 – 27,4	15.199 (27%)	10.661 (15%)	25.860 (20%)
	27,5 – 29,9	7.996 (14%)	6.678 (9%)	14.674 (11%)
	30,0 – 34,9	4.716 (8%)	5.647 (8%)	10.363 (8%)
	BMI ≥ 35,0	687 (1%)	1.878 (3%)	2.565 (2%)
Raucherstatus n (%)	Niemals-Raucher	35.515 (62%)	54.502 (77%)	90.017 (70%)
	Jemals-Raucher	21.700 (38%)	16.245 (23%)	37.945 (30%)
Todesfälle n (%)	Alle Ursachen	7.512	7.488	15.000
	Kardiovaskuläre Erkrankung	3.164 (42,1%)	3.483 (46,5%)	6.647 (44,3%)
	Krebserkrankung	2.460 (32,7%)	2.213 (29,6%)	4.673 (31,2%)
	Respiratorische Erkrankung	395 (5,3%)	319 (4,3%)	714 (4,8%)
Krebsprävalenz n (%)		6.703 (12%)	5.958 (8%)	12.661 (10%)
Alter bei Krebsmortalität (Jahre)	Mittelwert (SD)	57,93 (11,6)	57,42 (12,5)	57,69 (12,0)
n (%)	18,0 – 50,0	589 (24%)	614 (28%)	1.203 (26%)
	51,0 – 64,0	1.204 (49%)	948 (43%)	2.152 (46%)
	Alter ≥ 65,0	667 (27%)	651 (29%)	1.318 (28%)

In der VHM&PP Basisstudienkohorte lag bei 3.910 (3,1%) Studienteilnehmern der Baseline-BMI unter 18,5 Kg/m². Nach der WHO-Klassifikation waren diese Studienteilnehmer untergewichtig und infolgedessen aus der Analyse ausgeschlossen. Es gibt viele Ursachen für eine Untergewichtigkeit, unter anderem Magersucht (Anorexia nervosa), chronische entzündliche Darmerkrankungen, Schilddrüsenüberfunktion, aber auch Lungenerkrankungen wie Tumore oder chronische obstruktive pulmonale Erkrankungen. Diese Auslöser rechtzeitig zu erkennen und zu differenzieren, ist in der klinischen Praxis oft sehr schwer, aus diesem Grund wurden diese Studienteilnehmer von den Berechnungen der Cox-Modelle ausgeschlossen. Hierdurch versuchte man das Phänomen einer reverse causation, einer möglicherweise bereits eingetretenen Auswirkung einer Krebserkrankung auf dem BMI, zu vermeiden.

Um den tatsächlichen Einfluss von vorherigen BMI-Veränderungen und Baseline-BMI auf die Krebsmortalität zu untersuchen, wurde ein bestimmter Zeitraum für die Verlaufsuntersuchung festgelegt, dieser fand in der Periode von 4 bis 6 Jahren nach der Basisuntersuchung statt. Aus der VHM&PP Basisstudienkohorte wurden daraufhin die Studienteilnehmer ausgeschlossen, bei denen ein Todesfall oder eine Krebsdiagnose vor der Verlaufsuntersuchung zugetragen hatte (Abbildung 1). Hierdurch wurden 551 Patienten mit einer prävalenten Krebserkrankung ausgeschlossen. Als Beobachtungszeitraum galt für alle Studienteilnehmer ein binärer Endpunkt, der entweder mit einem Ereignis (Todesfall) nach der Periode von 4 bis 6 Jahren eintrat oder ohne Ereignis zum Zensierungsdatum, dem 31.12.2009, einherging (Abbildung 1). Eine Übersichtsdarstellung über die Selektion der VHM&PP Studienkohorte wurde in Form eines Flussdiagramms in Abbildung 2 erstellt.

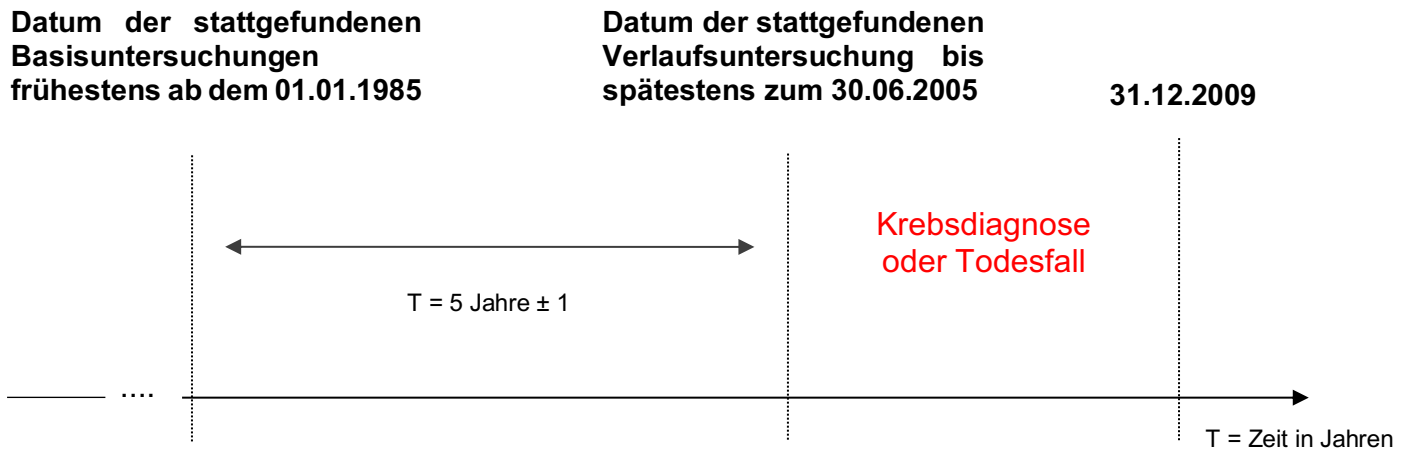


Abbildung 1: Schematische Darstellung der zeitlichen Festlegung der Messpunkte (Basisuntersuchung und Verlaufsuntersuchung) der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte (1985-2009).

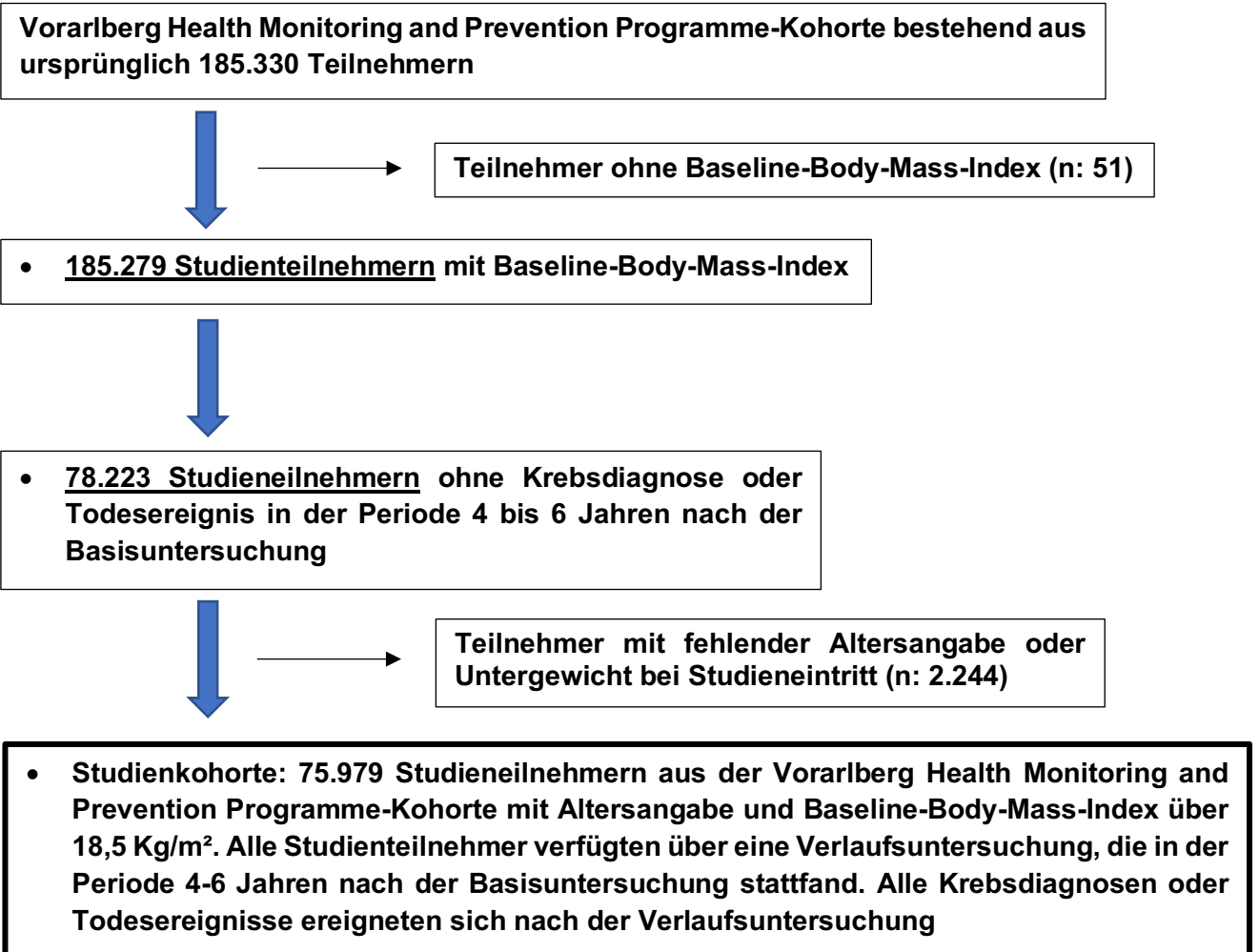


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung der Selektion der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte (1985-2009).

2.4 Einflussgrößen

Um eine zuverlässige und genaue Datenerhebung zu gewährleisten, wurden die Körpergröße sowie das Körpergewicht durch geschultes Fachpersonal in Arztpraxen nach einem Standardprotokoll erhoben. Dabei wurden die Körpergröße und das Gewicht der Studienteilnehmer bei jeder Untersuchung nach standardisierten Verfahren, ohne Schuhe und Bekleidung, gemessen.

Die Einteilung der BMI-Klassen erfolgte, ähnlich wie der in der WHO-Klassifikation (modifiziert nach der WHO 2010), allerdings in nur vier BMI-Kategorien:

- I. Normalgewicht (18,5 - 24,9 kg/m²)
- II. Präadipositas (25,0 - 29,9 kg/m²)
- III. Adipositas Grad I (30,0 - 34,9 kg/m²)
- IV. Adipositas Grad II und III kombiniert (über 35,0 kg/m²)

Dank der regelmäßigen Hausarzt-Visiten konnte im zeitlichen Verlauf eine genaue Datenerhebung erfolgen. Durch die Erstellung von linearen Regressionsmodellen wurde für jeden einzelnen Studienteilnehmer die durchschnittliche jährliche BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr) in definierten Zeiträumen geschätzt. Die durchschnittliche jährliche BMI-Veränderung wurde auch hier in vier Kategorien unterteilt:

- I. Gewichtsverlust (< -0,10 kg/m²/Jahr)
- II. Stabiles Gewicht (-0,10 - 0,09 kg/m²/Jahr)
- III. Moderate Gewichtszunahme (0,10 - 0,29 kg/m²/Jahr)
- IV. Starke Gewichtszunahme (≥ 0,30 kg/m²/Jahr)

Je nach Fallzahl der einzelnen Kategorien wurden die höchsten 2 Kategorien, also Kategorie III und IV des Baseline-BMI und der BMI-Veränderung, zusammengefasst. Somit erzielte man eine Mindestfallzahl von n= 5 für die jeweiligen BMI-Kategorien.

2.5 Endpunktdaten

Die Daten der VHM&PP Kohorte wurden mit den Daten des Vorarlberger Krebsregisters verknüpft, um Tumorerkrankungen in der Studienpopulation zu identifizieren. Im Vorarlberger Krebsregister wurden die Tumore nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-9 und -10) klassifiziert („Website der World Health Organization. Fact sheets, update February 2015“). Durch die Datenverknüpfung der VHM&PP Kohorte mit dem Vorarlberger Krebsregister und dem Vorarlberger Mortalitätsregister, konnten in der Studienpopulation Tumorerkrankungen und krebsbedingte Todesfälle nahezu vollständig erfasst werden. Der Beobachtungszeitraum für die Registrierung von neoplastischen Erkrankungen und Todesursachen begann am 01.01.1985 und endete für das Krebsregister am 31.12.2008 bzw. für das Mortalitätsregister am 31.12.2009. Das Tumordiagnosedatum und das Todesdatum der einzelnen Studienteilnehmer wurden ebenso erfasst und auf elektronischen Datenbanken erstellt. Hier durch entstand eine chronologische Verknüpfung des BMI-Verlaufes mit der Krebsinzidenz und dessen Todesereignis.

Das Vorarlberger Krebsregister ermöglichte die histologische Identifikation fast jeder malignen Neoplasie der 2.878 Krebstodesfälle aus der analytischen Kohorte. Die Einteilung der Tumorerkrankung erfolgte über die „International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O) („Website der World Health Organization. Fact sheets, update February 2015“), ein von der World Health Organisation (WHO) multiaxiales Klassifikationssystem, das die Topografie und Histologie von Tumoren kodiert. Ergänzend dazu wurden die restlichen Todesursachen nach der „International Classification of Diseases“ (ICD-9 bzw. ICD-10) registriert.

Folgende ICD-10-Codes wurden für die Topografie der malignen Neoplasien verwendet:

- Neoplasien der Verdauungsorgane: ICD-10 C00-C16, C18, C19-C22, C25
- Neoplasien des respiratorischen Systems: ICD-10 C33-C34
- Neoplasien der Haut: ICD-10 C43-C44
- Neoplasien der Brust und der weiblichen Geschlechtsorgane:
ICD-10 C50-C58

- Neoplasien der männlichen Geschlechtsorgane: ICD-10 C61-C62
- Neoplasien der ableitenden Harnwege oder des urogenitalen Systems: ICD-10 C64-C68
- Neoplasien des zentralen Nervensystems: ICD-10 C70-C72, C47
- Neoplasien des lymphatischen, hämatopoetischen und verwandten Gewebes: ICD-10 C81-C96

Die ausführliche Darstellung der Krebsentitäten, die für die Analyse ausgewählt wurden, ist den Abbildungen 3-7 zu entnehmen. Es waren 2.113 Krebstodesfälle aus insgesamt 2.878 Fällen (Abbildung 8), die 17 verschiedene Gruppen von Krebsentitäten bildeten. Ebenfalls wurden verschiedene Tumorentitäten in Organsysteme gruppiert, um Gruppen mit höheren Fallzahlen zu analysieren (Abbildungen 5 und 6) (Strasak et al., 2008). Bestimmte Krebsentitäten, darunter 225 Krebstodesfälle, erhielten keine Gruppenzuordnung, da sie entweder als einzelne Gruppe eine zu geringe Fallzahl repräsentierten oder eine Klassifizierung in ein zusammengehöriges Organsystem nicht möglich war.

Des Weiteren konnte bei einigen der oben genannten Todesfälle der Primärtumor nicht identifiziert und als "Cancer of Unknown Primary" (CUP-Syndrom) klassifiziert werden. Laut aktuellen Studien ist ohnehin davon auszugehen, dass bei etwa 3-5% aller Krebspatienten der Primärtumor unbekannt bleibt (Pavlidis & Pentheroudakis, 2012).

Bei den restlichen 540 Krebstodesfällen war kein Tumordiagnosedatum registriert und demzufolge war die Tumorinzidenz nicht ermittelbar. Diese Krebstodesfälle erhielten keine Gruppenzuweisung.

Für die Todesfallzahlen der malignen Hauttumoren wurden die Gruppen beider Geschlechter zusammengefasst, da sonst eine zu niedrige Fallzahl die Folge gewesen wäre.

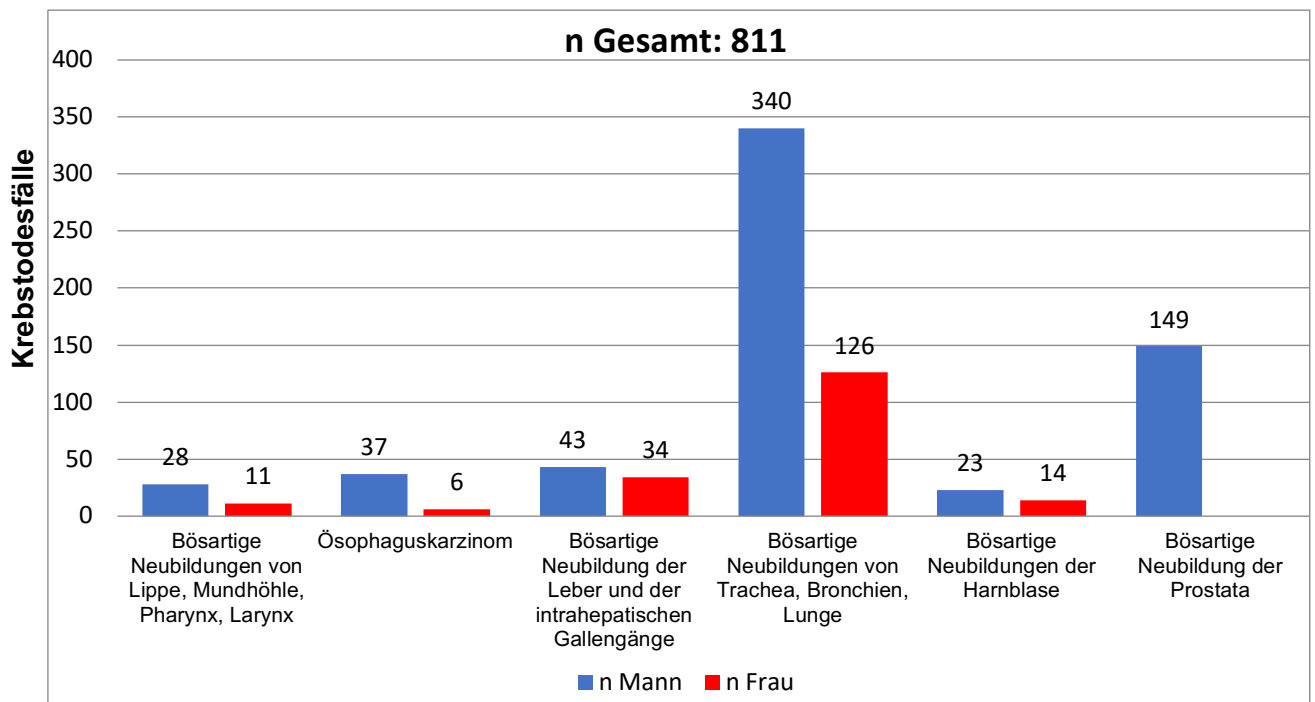


Abbildung 3: Verteilung der Krebsentitäten bei 811 Krebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte nach Geschlecht mit Adjustierung auf dem Raucherstatus - während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

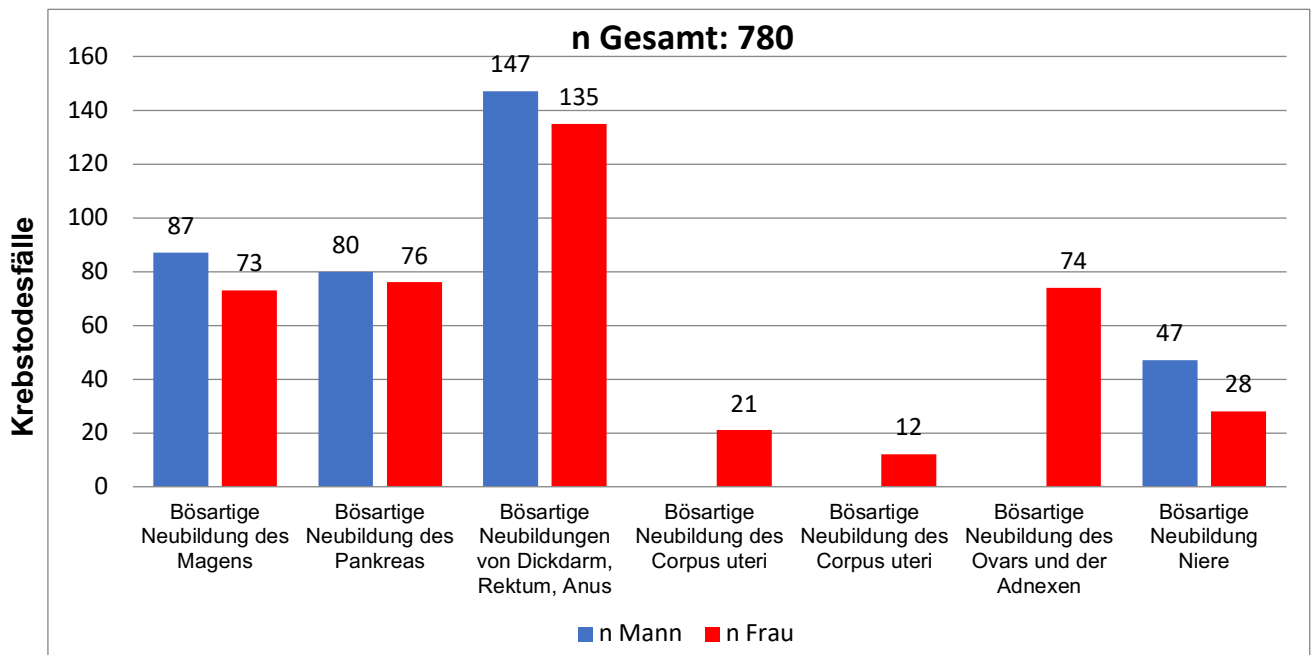


Abbildung 4: Verteilung der Krebsentitäten bei 780 Krebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte nach Geschlecht ohne Adjustierung auf dem Raucherstatus - während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

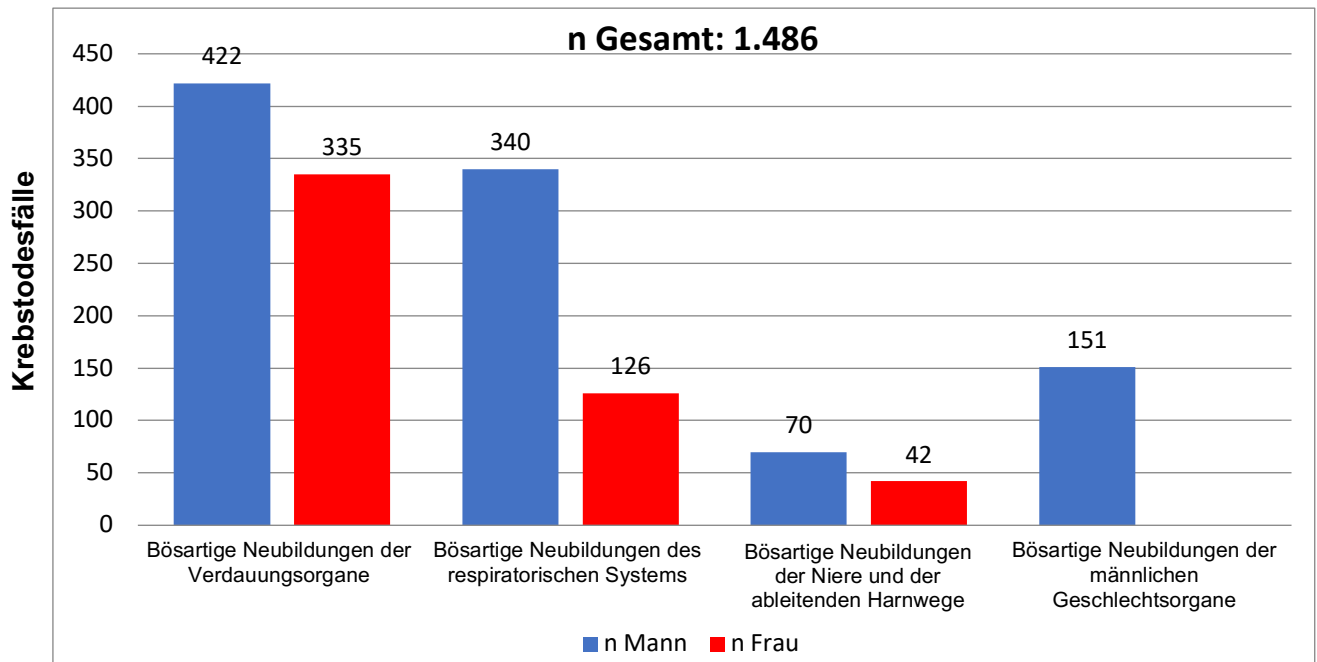


Abbildung 5: Verteilung der Krebsentitäten bei 1.486 Krebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte nach Geschlecht und in Organsystemen gruppiert mit Adjustierung auf dem Raucherstatus - während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

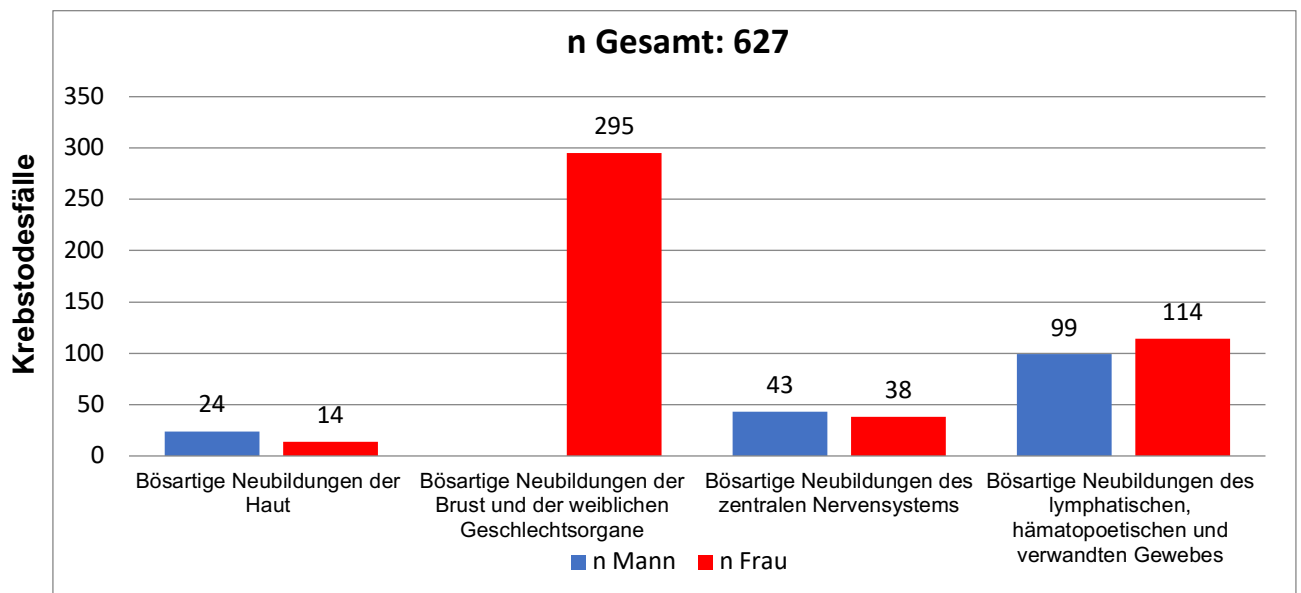


Abbildung 6: Verteilung der Krebsentitäten bei 627 Krebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte nach Geschlecht und in Organsystemen gruppiert ohne Adjustierung auf dem Raucherstatus - während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

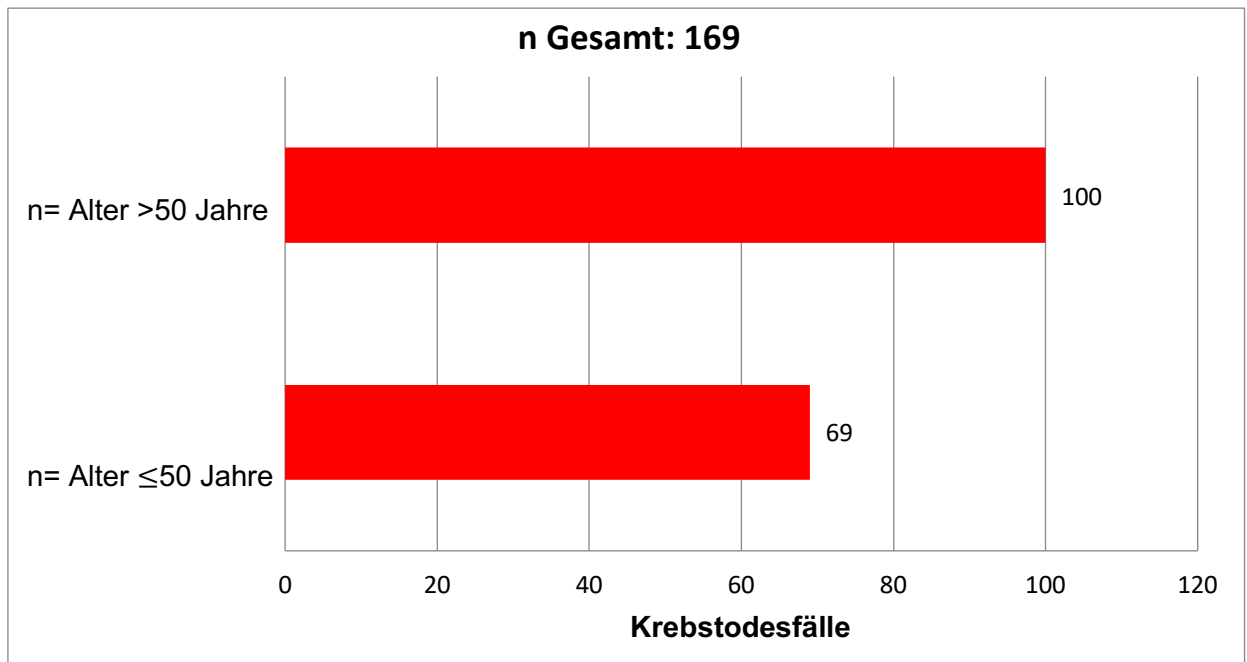


Abbildung 7: Verteilung nach Menopausenstatus (Alter ≤ 50 und > 50 Jahre) bei 169 Brustkrebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte ohne Adjustierung auf dem Raucherstatus - während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

2.7 Kovariaten

Relevante Störvariable, sogenannte Confounder, wurden in der Analyse berücksichtigt. Die ausgemachten Confounder, wie das Alter der Probanden bei Untersuchungsbeginn, das Geschlecht und der Raucherstatus haben eine gewisse Aussagekraft auf die Lebensweise der Probanden, sowie auch auf die Prognose der Krebsentitäten. Deshalb wurden die Cox-Regressionsmodelle auf diese Variablen adjustiert bzw. stratifiziert.

Unter Berücksichtigung der statistischen Unterschiede bei den Geschlechtern in den Fallzahlen erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht. Das Geschlecht ist schließlich nicht nur ein möglicher Confounder, es beeinflusst zudem die Pathophysiologie der unterschiedlichen Krebsentitäten. Außerdem besteht ein enger Zusammenhang zwischen einigen Krebsentitäten und dem Hormonhaushalt des menschlichen Körpers.

Zusätzlich wurde Blut für die Bestimmung von routinemäßigen Laborwerten entnommen und ein Interview geführt, in dem unter anderem der Raucherstatus abgefragt wurde.

Bei den Brustkrebstodesfällen wurde zusätzlich der Menopausenstatus berücksichtigt (Abbildung 7). Da mehrere Studien nicht nur eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und vermehrtem Auftreten von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen haben, sondern auch eine gesteigerte Tumormortalität (Reeves et al., 2007), ist man diesem Ansatz gefolgt.

2.8 Statistische Analysen

Cox Proportional Hazard Modelle wurden verwendet, um Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) zu berechnen (Cox, D., 1972). Alle Berechnungen wurden mit dem SAS-Programm (Statistical Analysis System) - Version 9.3 durchgeführt.

Die Nachbeobachtungszeit der Studienkohorte begann bei Untersuchungseintritt und endete bei einem Ereignis (Krebstodesfall) oder an dem Zensierungsdatum, welches auf den 31.12.09 festgelegt wurde. Die Referenzgruppen waren die normalgewichtigen Studienteilnehmer (Baseline-BMI von 18,5 - 24,9 kg/m²) und die Studienteilnehmer mit einem stabilen jährlichen BMI (-0,10 - 0,09 kg/m²/Jahr).

Die Cox-Regressionsmodelle wurden je nach Karzinomentität nach Raucherstatus, sowie für alle Karzinome nach Baseline-BMI (kg/m²) und durchschnittliche jährliche BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr) adjustiert. Zusätzlich wurden die Berechnungen ohne wechselseitige Adjustierung auf Baseline-BMI (kg/m²) und jährliche BMI-Veränderung durchgeführt; diese wurden in den Ergebnissen als Model I bezeichnet. Die Ergebnisse der wechselseitigen adjustierten und unabhängigen BMI-Gruppen wurden als Modell II bezeichnet. Die Ergebnisse der Cox-Regressionsmodelle mit der wechselseitigen Adjustierung von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung (Model II) dienen als Referenz. Zusätzlich wurden die Cox-Regressionsmodelle nach Alter bei Untersuchungsbeginn sowie nach Geschlecht der Studienteilnehmer stratifiziert.

Um eine möglichst hohe Fallzahl zu erzielen, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse für den Raucherstatus. Nur bei auserwählten Krebstodesfällen bzw. Krebsentitäten, bei welchen eine signifikante Korrelation des Raucherstatus und den Hazardraten (HR) beobachtet wurde, erfolgte eine Adjustierung nach dem Raucherstatus. Zusammenfassend wurden die Tumore aus Abbildungen 3 und 5 auf Rauchen als Risikofaktor adjustiert.

Die restlichen Krebsentitäten wurden nicht nach dem Raucherstatus der Teilnehmer adjustiert (Abbildungen 4,6 und 7); darunter gehörten folgende Karzinome:

Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Nierenkarzinom und die Karzinome der weiblichen Geschlechtsorgane.

Der Menopausenstatus bei den Brustkrebstodesfällen wurde anhand des Alters bestimmt. Hierbei diente das Alter von über 50 Jahren als Proxy für den Menopausenstatus (Abbildung 7). Nach dieser Einteilung machten postmenopausale Frauen fast 59% der gesamten Brustkrebstodesfälle aus (Abbildung 7).

Um weitere Verzerrungen durch zu geringe Fallzahlen in den Überlebenszeitanalysen zu vermeiden, wurden auserwählten Krebsentitäten in verschiedene Organsysteme zusammengefügt (Strasak et al., 2008). Für die Berechnungen wurde eine Fallzahl von mindestens $n = 5$ für die jeweiligen BMI-Kategorien festgelegt. Teilweise wurden die Kategorien III und IV von Baseline-BMI bzw. BMI-Veränderung zusammengefügt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

In der vorliegenden Untersuchung wurden 75.979 Teilnehmer der VHM&PP Kohorte eingeschlossen (Tabelle 2). Bei Studieneinschluss waren die männlichen Studienteilnehmer durchschnittlich 42,7 Jahre alt (SD= 14,0) und die weiblichen Studienteilnehmerinnen 42,9 Jahren alt (SD= 14,7) (Tabelle 2). Im Vergleich zur gesamten VHM&PP Kohorte war die selektionierte Studienkohorte um fast ein Jahr älter (Tabelle 1). Der durchschnittliche Baseline-BMI war mit 25,40 kg/m² (SD= 3,3) bei den Männern etwas erhöht und nach WHO-Kategorisierung präadipös. Die Frauen waren bei Studieneintritt mit einem durchschnittlichen BMI von 24,50 kg/m² (SD= 4,3) normalgewichtig.

Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren wurden 2.878 Krebstodesfälle beobachtet. Der Altersdurchschnitt der verstorbenen Krebspatienten war bei den männlichen Teilnehmern 59,0 Jahre (SD = 10,9) und bei den weiblichen Teilnehmerinnen 58,4 Jahre (SD = 11,9) (Tabelle 2).

Mit 466 Fällen (22%) waren die Karzinome der Lunge und der oberen Atemwege die häufigste Krebstodesursache in dieser Kohorte und die zweithäufigste Krebstodesursache war das Kolorektalkarzinom mit 282 Fällen (13%) (Abbildung 7). Insgesamt waren diese zwei Krebsentitäten in den Jahren von 1985 bis 2009 für über ein Drittel der 2.878 Krebstodesfälle in Vorarlberg verantwortlich.

Bei den Frauen war Brustkrebs mit 169 Todesfällen die häufigste Krebstodesursache (Abbildung 10), gefolgt vom Kolorektalkarzinom mit 135 Todesfällen. Bei den Männern waren mit 340 Fällen die bronchopulmonalen Karzinome die häufigste Krebstodesursache (Abbildung 9), gefolgt vom Prostatakarzinom mit 149 Todesfällen.

Folgend werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer aus der VHM&PP Studienkohorte präsentiert.

- **Tabelle 2: Charakteristika der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte, die zur Analyse ausgewählt wurde. Studienteilnehmer mit Anorexie bei Studieneintritt, fehlendem Baseline-Body-Mass-Index oder fehlender Altersangabe sowie Studienteilnehmer mit einer Krebsdiagnose oder Todesereignis vor der Verlaufsuntersuchung wurden ausgeschlossen (1985-2009).**

		Männer	Frauen	Gesamt
Studienteilnehmer (n)		33.560 •	42.419 •	75.979 •
Aufnahmealter (Jahre)	Mittelwert (SD)	42,73 (14,0)	42,90 (14,7)	42,82 (14,4)
n (%)	18 ≤ Alter < 50	23.150 (69%)	28.804 (68%)	51.954 (68%)
	50 ≤ Alter < 65	8.082 (24%)	10.168 (24%)	18.250 (24%)
	65 ≤ Alter	2.328 (7%)	3.447 (8%)	5.775 (8%)
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	Mittelwert (SD)	13,5 (5,0)	14,4 (4,7)	14,0 (4,9)
Baseline-BMI (Kg/m ²)	Mittelwert (SD)	25,40 (3,3)	24,50 (4,3)	24,90 (3,9)
n (%)	BMI < 18,5	---	---	---
	18,5 – 19,9	918 (3%)	4.535 (11%)	5.453 (7%)
	20,0 – 22,4	5.445 (16%)	11.643 (27%)	17.088 (23%)
	22,5 – 24,9	10.180 (30%)	10.569 (25%)	20.749 (27%)
	25,0 – 27,4	9.213 (28%)	6.890 (16%)	16.103 (21%)
	27,5 – 29,9	4.781 (14%)	4.242 (10%)	9.023 (12%)
	30,0 – 34,9	2.685 (8%)	3.451 (8%)	6.136 (8%)
	BMI ≥ 35,0	338 (1%)	1.089 (3%)	1.427 (2%)
Raucherstatus n (%)	Niemals-Raucher	18.585 (55%)	31.029 (73%)	49.614 (65%)
	Jemals-Raucher	14.974 (45%)	11.390 (27%)	26.364 (35%)
Todesfälle n (%)	Alle Ursachen	4.532	4.563	9.095
	Kardiovaskuläre Erkrankung	1.937 (42,7%)	2.106 (46,2%)	4.043 (44,5%)
	Krebserkrankungen	1.518 (33,5%)	1.360 (29,8%)	2.878 (31,6%)
	Respiratorische Erkrankung	222 (4,9%)	196 (4,3%)	418 (4,6%)
Krebsprävalenz n (%)		4.282 (13%)	3.824 (9%)	8.106 (11%)
Alter bei Krebsmortalität (Jahre)	Durchschnitt (SD)	58,09 (11,0)	57,10 (11,9)	57,62 (11,5)
n (%)	18,0 – 50,0	334 (22%)	369 (27%)	703 (25%)
	51,0 – 64,0	789 (52%)	627 (46%)	1.416 (49%)
	Alter ≥ 65,0	395 (26%)	364 (27%)	759 (26%)

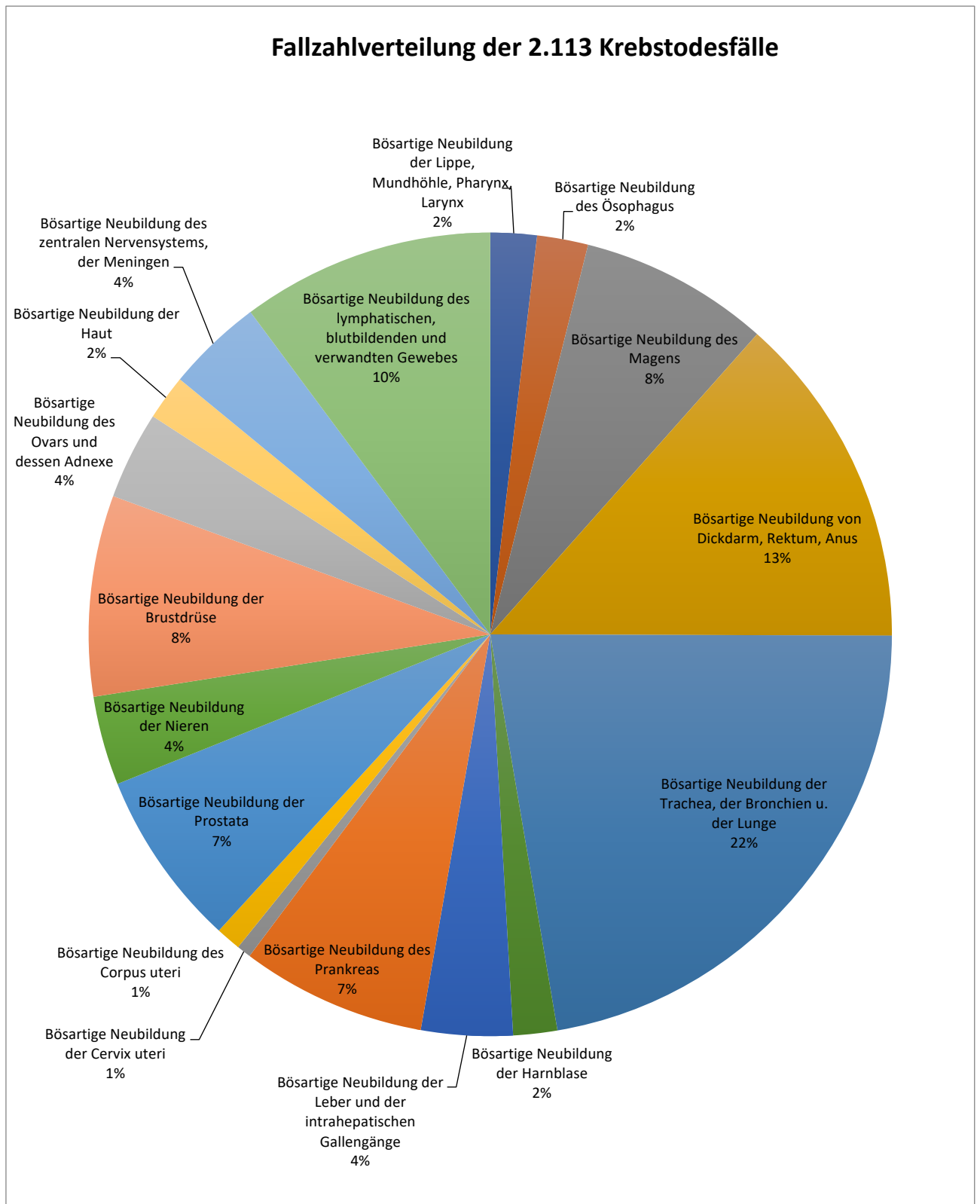


Abbildung 8: Geschlechtsunspezifische Verteilung der Todesfälle (n Gesamt 2.113) nach den einzelnen Krebsentitäten in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte - während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

3.2.1 Ergebnisse und Fallzahlen der Tumorentitäten als Organsystem zusammengefasst

Fallzahlen auserwählter Krebsentitäten wurden mit dem jeweils zugehörigen Organsystem zusammengefügt und in einzelnen Subgruppen nach den BMI-Kategorien und dem Geschlecht unterteilt. Als Überblick für die Gruppierung der Krebstodesfälle nach Organsystemen dient die Abbildung 9.

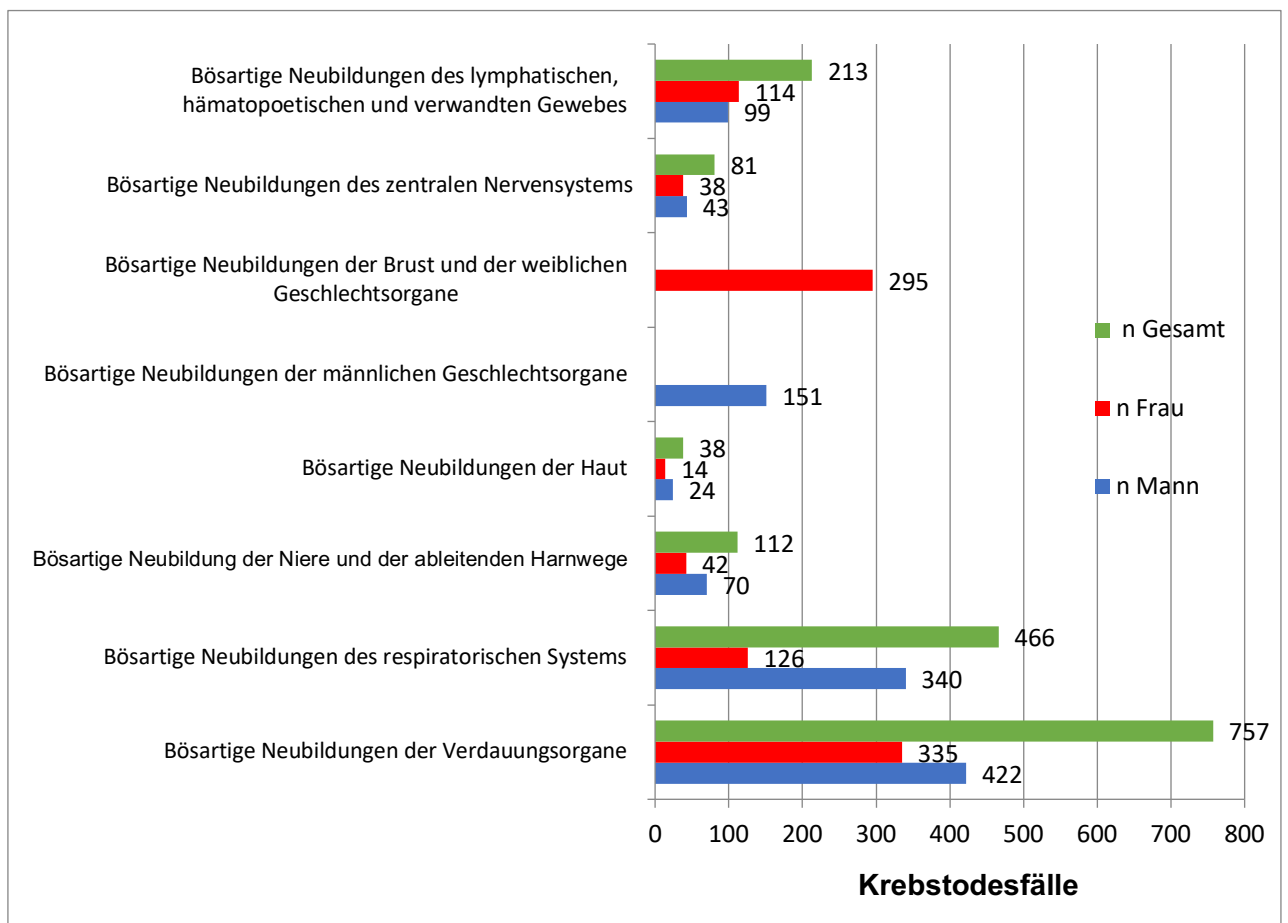


Abbildung 9: Verteilung der 2.878 Krebstodesfällen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte zusammengefasst nach Organsystem und Geschlecht - während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

3.2.2 Ergebnisse für ausgewählte Krebsentitäten

Bei den häufigsten Tumorentitäten konnten bei ausreichender Fallzahl einzelne Krebsentitäten separat analysiert werden. Somit wurden 8 verschiedene Krebsentitäten in Gruppen erstellt, diese sind in der Abbildung 10 dargestellt.

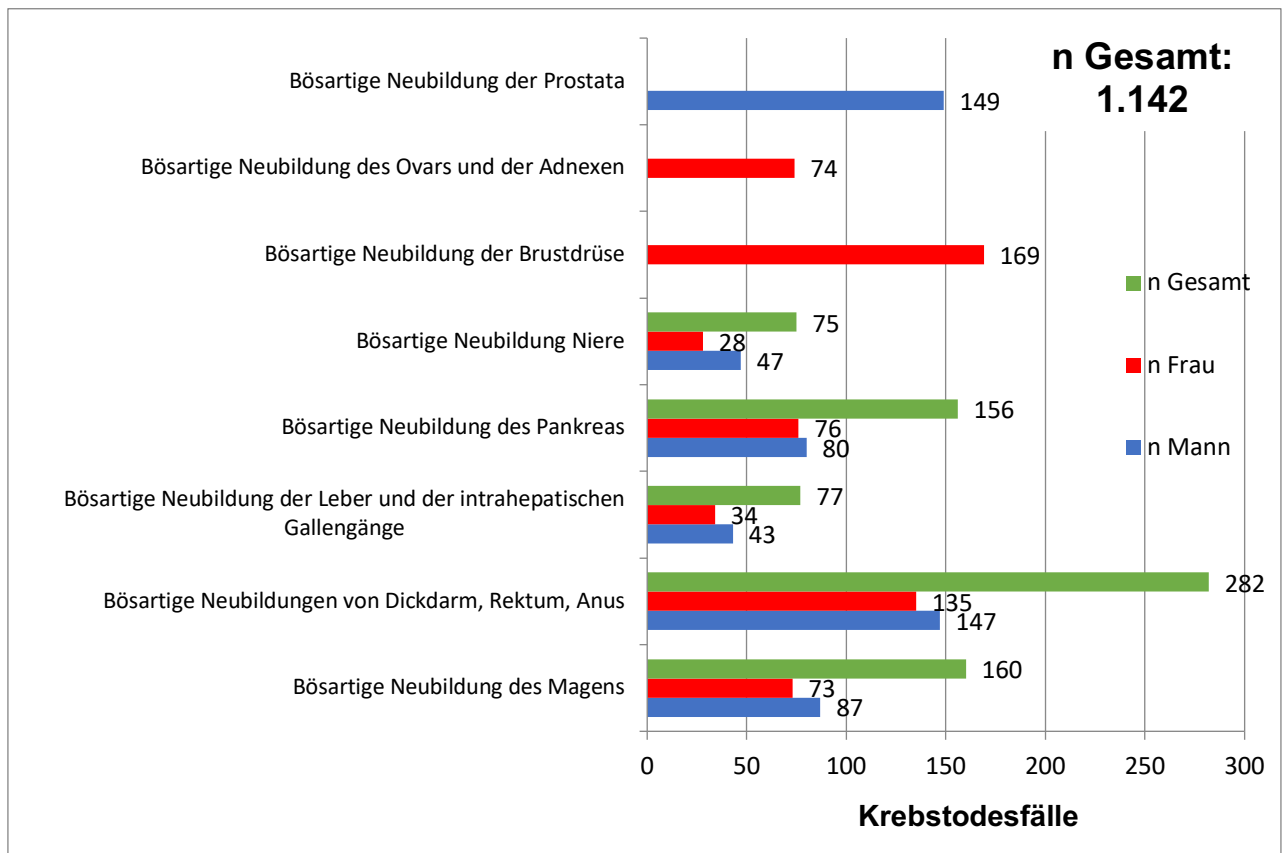


Abbildung 10: Verteilung der Mortalität ausgewählter Krebsentitäten in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte nach Geschlecht (n= 1.142) - während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).

3.3 Multivariate Analysen zur durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung und Krebsmortalität

3.3.1 Karzinome der Verdauungsorgane

In der VHM&PP Studienkohorte starben 757 Patienten, 335 Frauen (44,3%) und 422 Männer (55,7%) an Karzinomen des Verdauungstrakts, welche folgende Karzinome einschließt: Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum, Anus, Pankreas, Leber und der intrahepatischen Gallengänge). Die Mehrzahl der Todesfälle waren ursprünglich normalgewichtige Frauen und prädiabete Männer (Abbildung 9).

Eine positive Assoziation zwischen dem Baseline-BMI und der Mortalität wurde bei den Männern gefunden. Männer ab einer Adipositas Grad II hatten mindestens ein 4-fach erhöhtes Risiko, an einem Karzinom der Verdauungsorgane zu versterben. Zudem war ein jährlicher Gewichtsverlust von mehr als $-0,10 \text{ kg/m}^2/\text{Jahr}$ ebenfalls prognostisch ungünstig (Tabelle 3). Bei den Frauen zeigte sich für alle Kategorien der jährlichen BMI-Veränderung ein ähnliches Krebsmortalitätsrisiko von ca. 55%-Erhöhung (Tabelle 3).

Statistisch signifikante Ergebnisse wurden in allen Subgruppen der jährlichen BMI-Veränderungen der Frauen und in den Subgruppen des Baseline-BMIs $30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, $\geq 35,0 \text{ kg/m}^2$ mit einer HR (1,55; 95%KI: 1,11-2,18) sowie in der Subgruppe der jährlichen BMI-Veränderungen $< -0,10 \text{ kg/m}^2/\text{Jahr}$ der Männer mit einer HR (1,28; 95%KI: 1,0-1,64) beobachtet (Tabelle 3).

- **Tabelle 3: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der Verdauungsorgane in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	155	1,00 [#]	1,00 [#]	149	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	202	1,02 (0,82; 1,26)	1,00 (0,80; 1,24)	130	1,21 (0,94; 1,56)	1,21 (0,94; 1,56)
30,0 – 34,9	53	1,54 (1,12; 2,14)	1,50 (1,08; 2,08)	44	1,27 (0,90; 1,80)	1,28 (0,90; 1,81)
≥ 35,0	12	4,27 (2,30; 7,92)	3,84 (2,03; 7,24)	12	1,16 (0,63; 2,11)	1,17 (0,64; 2,15)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	133	1,35 (1,05; 1,72)	1,28 (1,0; 1,64)	112	1,56 (1,15; 2,18)	1,55 (1,12; 2,13)
-0,10 – 0,09	136	1,00 [#]	1,00 [#]	70	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	87	0,89 (0,68; 1,18)	0,89 (0,68; 1,18)	74	1,52 (1,08; 2,13)	1,57 (1,11; 2,21)
≥ 0,30	66	1,13 (0,83; 1,53)	1,11 (0,82; 1,51)	79	1,51 (1,08; 2,10)	1,55 (1,11; 2,18)

3.3.2 Bronchopulmonale Karzinome

An Karzinomen des bronchopulmonale Systems starben insgesamt 466 Patienten (Abbildung 9), wobei mit 85% überwiegend Männer betroffen waren. Ein erhöhter Baseline-BMI war mit reduzierter Mortalität assoziiert. Bei Männern mit einer moderaten durchschnittlichen Gewichtszunahme von 0,10 - 0,29 kg/m²/Jahr war die krebsspezifische Mortalität statistisch signifikant um 32% reduziert (HR: 0,68; 95%KI: 0,49-0,94) (Tabelle 4).

Ein jährlicher Gewichtsverlust von mehr als -0,10 kg/m²/Jahr erhöhte das Risiko an einem bronchopulmonalen Karzinom zu versterben, bei den Frauen um ca. 66% (HR: 1,66; 95%KI: 0,99-2,77) und bei den Männern um ca. 27% (HR: 1,27; 95%KI: 0,97-1,68) (Tabelle 4).

- **Tabelle 4: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen des bronchopulmonalen Systems in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	139	1,00 [#]	1,00 [#]	73	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	164	0,90 (0,71; 1,14)	0,87 (0,69; 1,10)	42	0,92 (0,61; 1,38)	0,92 (0,61; 1,38)
≥ 30,0	37	1,02 (0,70; 1,49)	0,96 (0,65; 1,40)	11	0,51 (0,25; 1,00)	0,49 (0,25; 0,99)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	110	1,21 (0,92; 1,59)	1,27 (0,97; 1,68)	40	1,53 (0,91; 2,55)	1,66 (0,99; 2,77)
-0,10 – 0,09	112	1,00 [#]	1,00 [#]	29	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	60	0,68 (0,49; 0,94)	0,68 (0,49; 0,94)	26	1,20 (0,68; 2,09)	1,16 (0,66; 2,04)
≥ 0,30	58	0,97 (0,70; 1,34)	0,97 (0,70; 1,35)	31	1,32 (0,77; 2,26)	1,39 (0,81; 2,38)

3.3.3 Karzinome der Niere und der ableitenden Harnwege

Insgesamt starben 112 Patienten an einem Karzinom der Niere oder der ableitenden Harnwege (Abbildung 9). Männer mit ursprünglicher Adipositas (HR: 3,24; 95%KI: 1,58-6,62) sowie Männer mit einer starken jährlichen Gewichtszunahme (HR: 2,36; 95%KI: 1,15-4,83) wiesen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko auf, an einem Karzinom der ableitenden Harnwege zu versterben (Tabelle 5). Für das weibliche Geschlecht hingegen war lediglich Adipositas (HR: 1,39; 95%KI 0,63-3,08) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant (Tabelle 5).

- **Tabelle 5: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der Niere und der ableitenden Harnwege in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	24	1,00 [#]	1,00 [#]	21	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	33	1,12 (0,64; 1,94)	1,14 (0,65; 1,98)	11	0,68 (0,32; 1,45)	0,68 (0,32; 1,45)
≥ 30,0	13	3,10 (1,52; 6,31)	3,24 (1,58; 6,62)	10	1,40 (0,64; 3,05)	1,39 (0,63; 3,08)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	21	1,88 (0,95; 3,72)	1,62 (0,80; 3,25)	12	0,98 (0,42; 2,28)	0,91 (0,39; 2,15)
-0,10 – 0,09	15	1,00 [#]	1,00 [#]	12	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	16	1,40 (0,67; 2,91)	1,37 (0,66; 2,86)	9	1,12 (0,45; 2,77)	1,13 (0,46; 2,78)
≥ 0,30	18	2,42 (1,19; 4,93)	2,36 (1,15; 4,83)	9	0,84 (0,34; 2,05)	0,83 (0,34; 2,03)

3.3.4 Karzinome der männlichen Geschlechtsorgane

An einem Karzinom der Prostata oder des Hodens starben 151 Männer. Allerdings war der Hodenkrebs für lediglich 2 Todesfälle verantwortlich (Abbildung 9). Männer mit zunehmendem Baseline-BMI wiesen eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos auf. Signifikante Werte wurden bei den Subgruppen des Baseline-BMIs ≥ 30 kg/m² beobachtet (HR: 1,94; 95%KI: 1,09-3,45) (Tabelle 6), hingegen sich im Rahmen einer starken jährlichen BMI-Zunahme das Mortalitätsrisiko um 25% reduzierte (HR: 0,75; 95%KI: 0,42-1,33).

- **Tabelle 6: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der männlichen Geschlechtsorgane in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

Männer			
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)			
18,5 – 24,9	53	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	80	1,22 (0,84; 1,77)	1,18 (0,81; 1,72)
$\geq 30,0$	18	2,07 (1,17; 3,65)	1,94 (1,09; 3,45)
BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr)			
< -0,10	46	1,07 (0,70; 1,63)	0,99 (0,65; 1,52)
-0,10 – 0,09	52	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	34	0,92 (0,58; 1,46)	0,92 (0,58; 1,45)
$\geq 0,30$	19	0,75 (0,43; 1,33)	0,75 (0,42; 1,33)

3.3.5 Bösartige Neoplasien der Haut

An malignen Melanomen sowie sonstige bösartige Neubildungen der Haut verstarben 24 Männer und 14 Frauen (Abbildung 9). Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurden die Kategorien der Baseline-BMI 30 - 34,9 kg/m² und ≥ 35 kg/m² sowie der BMI-Veränderungen 0,10 - 0,29 kg/m²/Jahr und $\geq 0,30$ kg/m²/Jahr zusammengefasst (Tabelle 7). Allerdings ist durch die niedrigen Fallzahlen und der hohen KI-Werte keine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse gewährleistet (Tabelle 7).

- **Tabelle 7: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an bösartigen Neoplasien der Haut in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	6	1,00 [#]	1,00 [#]	6	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	15	1,60 (0,60; 4,25)	1,50 (0,56; 4,02)	6	1,12 (0,33; 3,86)	1,07 (0,30; 3,75)
30,0 – 34,9	3	2,45 (0,56; 10,72)	2,07 (0,46; 9,39)	2	1,43 (0,27; 7,66)	1,10 (0,19; 6,56)
$\geq 35,0$	0	0	0	0	0	0
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	9	1,43 (0,55; 3,72)	1,37 (0,52; 3,61)	4	0,85 (0,18; 3,94)	0,85 (0,18; 3,96)
-0,10 – 0,09	10	1,00 [#]	1,00 [#]	4	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	5	0,46 (0,15; 1,35)	0,46 (0,15; 1,35)	6	1,10 (0,30; 4,00)	1,10 (0,30; 4,00)
$\geq 0,30$	0	0	0	0	0	0

3.3.6 Karzinome der Brust und der weiblichen Geschlechtsorgane

An Karzinomen der Brustdrüse, Cervix uteri, Corpus uteri, Ovar oder der Tuba uterina starben 295 Frauen (Abbildung 9).

Der Großteil der Todesfälle ($n = 246$) war ursprünglich normalgewichtig oder präadipös (Tabelle 8). Die HRs stiegen mit Zunahme des Baseline-BMIs um 12% bzw. 25%. Die jährlichen BMI-Veränderungen sind durch eine relativ homogene Verteilung der Sterbefälle sowie mit max. 10% geringfügige Erhöhung der HRs bei jährlicher Gewichtszunahme gekennzeichnet (Tabelle 8). Alle Zusammenhänge waren statistisch nicht signifikant.

- **Tabelle 8: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der Brust sowie der weiblichen Geschlechtsorgane in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009). Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m ²)			
18,5 – 24,9	143	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	103	1,07 (0,82; 1,34)	1,07 (0,82; 1,40)
30,0 – 34,9	38	1,11 (0,77; 1,62)	1,12 (0,77; 1,62)
≥ 35,0	11	1,25 (0,66; 2,34)	1,25 (0,66; 2,37)
BMI-Veränderung (kg/m ² /Jahr)			
< -0,10	75	1,01 (0,73; 1,40)	0,99 (0,71; 1,37)
-0,10 – 0,09	82	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	62	1,08 (0,77; 1,51)	1,09 (0,78; 1,52)
≥ 0,30	76	1,10 (0,80; 1,53)	1,10 (0,80; 1,52)

3.3.7 Bösartige Neoplasien des zentralen Nervensystems

Infolge von bösartigen Neubildungen der Meningen, des Gehirns, des Rückenmarks, der Hirnnerven und anderer Teile des zentralen Nervensystems starben 81 Patienten (Abbildung 9). Die meisten Todesfälle waren bei Studienbeginn entweder normalgewichtig oder präadipös (Tabelle 9). Bei den Männern stieg das Mortalitätsrisiko bei erhöhtem Baseline-BMI um maximal 12%, wohingegen das Mortalitätsrisiko der Frauen mit steigendem Baseline-BMI von 74% auf 19% sank (Tabelle 9). Eine jährliche BMI-Zunahme zeigte für beide Geschlechter eine Mortalitätsrisikoreduktion von maximal 34% bei den Männern und maximal 10% bei den Frauen (Tabelle 9).

- **Tabelle 9: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an bösartigen Neoplasien des zentralen Nervensystems in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	19	1,00 [#]	1,00 [#]	17	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	20	0,92 (0,48; 1,76)	0,87 (0,45; 1,69)	16	1,74 (0,82; 3,70)	1,74 (0,82; 3,70)
≥ 30,0	4	1,24 (0,41; 3,73)	1,12 (0,37; 3,45)	5	1,19 (0,42; 3,40)	1,19 (0,41; 3,41)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	11	0,84 (0,39; 1,80)	0,81 (0,38; 1,75)	11	1,07 (0,44; 2,64)	1,05 (0,42; 2,61)
-0,10 – 0,09	18	1,00 [#]	1,00 [#]	11	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	9	0,66 (0,30; 1,49)	0,66 (0,29; 1,47)	7	0,96 (0,36; 2,57)	0,96 (0,36; 2,59)
≥ 0,30	5	0,72 (0,27; 1,95)	0,71 (0,26; 1,93)	9	0,91 (0,36; 2,27)	0,90 (0,36; 2,27)

3.3.8 Bösartige Neoplasien des lymphatischen, hämatopoetischen und verwandten Gewebes

An bösartige Neoplasien des lymphatischen, hämatopoetischen und verwandten Gewebes verstarben 213 Patienten (Abbildung 9).

Im Rahmen einer ursprünglichen Adipositas stieg das Mortalitätsrisiko um 207% bei den Männern und um 70% bei den Frauen (Tabelle 10). Lediglich eine moderate jährliche Gewichtszunahme zeigte bei den männlichen Teilnehmern einen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (HR: 0,91; 95%KI: 0,49-1,67). Signifikante Werte konnten bei den Männern aus der Subgruppe Baseline-BMI $\geq 30,0$ kg/m² beobachtet werden (Tabelle 10).

- **Tabelle 10: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an bösartigen Neoplasien des lymphatischen, hämatopoetischen und verwandten Gewebes in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	35	1,00 [#]	1,00 [#]	45	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	49	1,18 (0,75; 1,86)	1,19 (0,75; 1,88)	47	1,46 (0,94; 2,25)	1,46 (0,94; 2,25)
$\geq 30,0$	15	2,03 (1,08; 3,81)	2,07 (1,10; 3,90)	22	1,68 (0,98; 2,86)	1,70 (0,99; 2,93)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	31	1,63 (0,96; 2,76)	1,53 (0,90; 2,61)	38	1,53 (0,90; 2,58)	1,43 (0,84; 2,43)
-0,10 – 0,09	30	1,00 [#]	1,00 [#]	26	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	18	0,90 (0,49; 1,64)	0,91 (0,49; 1,67)	22	1,34 (0,74; 2,43)	1,36 (0,75; 2,46)
$\geq 0,30$	20	1,74 (0,96; 3,17)	1,72 (0,94; 3,13)	28	1,56 (0,89; 2,75)	1,53 (0,87; 2,69)

3.3.9 Magenkarzinome

Infolge des Magenkarzinoms starben insgesamt 160 Patienten (Abbildung 10). Eine ursprüngliche Adipositas erhöhte vor allem bei den Männern das Mortalitätsrisiko (HR: 1,61; 95%KI: 0,82-3,13). Im Vergleich zu den Männern stieg das Mortalitätsrisiko der Frauen als Folge einer Adipositas um ca. 34% (HR: 1,34; 95%KI: 0,66-2,72). Patienten mit einer jährlichen BMI-Abnahme von mehr als -0,10 kg/m²/Jahr wiesen geschlechtsunabhängig (57% Männer, 314% Frauen) ein deutliches Risiko auf, an einem Magenkarzinom zu versterben, wobei Frauen vermehrt betroffen waren (Tabelle 11). Bei den Frauen mit jährlicher Gewichtsreduktion wurde eine statistisch signifikant 3.14 Fach erhöhte Mortalität beobachtet (HR: 3,14; 95%KI: 1,53-6,45) (Tabelle 11).

- **Tabelle 11: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Magenkarzinomen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht.**

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	33	1,00 [#]	1,00 [#]	26	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	41	1,03 (0,64; 1,65)	0,99 (0,61; 1,59)	34	1,64 (0,96; 2,81)	1,59 (0,93; 2,73)
≥ 30,0	13	1,74 (0,90; 3,37)	1,61 (0,82; 3,13)	13	1,47 (0,74; 2,93)	1,34 (0,66; 2,72)
BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	32	1,59 (0,94; 2,69)	1,57 (0,92; 2,66)	34	3,21 (1,57; 6,57)	3,14 (1,53; 6,45)
-0,10 – 0,09	27	1,00 [#]	1,00 [#]	11	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	17	0,81 (0,43; 1,52)	0,81 (0,43; 1,52)	14	2,16 (0,95; 4,92)	2,18 (0,95; 4,96)
≥ 0,30	11	1,04 (0,51; 2,12)	1,03 (0,51; 2,10)	14	1,93 (0,84; 4,39)	1,92 (0,84; 4,39)

3.3.10 Kolorektalkarzinome

Insgesamt starben 282 Patienten an einem Kolorektalkarzinom (Abbildung 10). Bei den Frauen erwies sich eine ursprüngliche Adipositas als prognostisch vorteilhaft, hierunter sank das Mortalitätsrisiko um 11% (Tabelle 12). Bei den Männern erhöhte sich mit ansteigenden Baseline-BMI-Kategorien das Mortalitätsrisiko auf maximal 327% (Tabelle 12). Unter einer starken jährlichen BMI-Zunahme stieg das Mortalitätsrisiko bei den Männern um 21% und bei den Frauen um 50% (Tabelle 12). Signifikante Ergebnisse konnten bei Männern mit ursprünglicher Adipositas verzeichnet werden (HR: 3,27; 95%KI: 1,98-5,43) (Tabelle 12).

- Tabelle 12: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Kolorektalkarzinomen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	44	1,00 [#]	1,00 [#]	68	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	76	1,40 (0,95; 2,06)	1,43 (0,97; 2,11)	51	1,14 (0,77; 1,68)	1,15 (0,78; 1,70)
≥ 30,0	27	3,15 (1,91; 5,21)	3,27 (1,98; 5,43)	16	0,86 (0,49; 1,52)	0,89 (0,50; 1,58)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	37	1,11 (0,72; 1,72)	0,99 (0,63; 1,54)	39	1,31 (0,79; 2,15)	1,31 (0,79; 2,17)
-0,10 – 0,09	49	1,00 [#]	1,00 [#]	31	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	37	1,13 (0,73; 1,76)	1,16 (0,74; 1,81)	30	1,43 (0,84; 2,43)	1,43 (0,84; 2,43)
≥ 0,30	24	1,28 (0,77; 2,12)	1,21 (0,73; 2,03)	35	1,50 (0,90; 2,50)	1,50 (0,90; 2,50)

3.3.11 Karzinome der Leber und der Gallengänge

Insgesamt wurden 77 Todesfälle (55,8 %Frauen) auf Karzinome der Leber und der Gallengänge zurückgeführt (Abbildung 10). Im Rahmen einer Adipositas stieg das Mortalitätsrisiko beider Geschlechter (Männer um 50% und Frauen um 225%) (Tabelle 13). Eine jährliche Gewichtsreduktion reduzierte das Mortalitätsrisiko der Männer um 36% (HR: 0,64; 95%KI: 0,25-1,51) und der der Frauen um 5% (HR: 0,95; 95%KI: 0,38-2,40) (Tabelle 13).

- **Tabelle 13: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der Leber und der Gallengänge in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	16	1,00 [#]	1,00 [#]	13	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	22	1,02 (0,53; 1,98)	1,06 (0,55; 2,05)	12	1,36 (0,60; 3,10)	1,34 (0,59; 3,06)
≥ 30,0	5	1,37 (0,48; 3,88)	1,50 (0,53; 4,29)	9	2,19 (0,89; 5,40)	2,25 (0,91; 5,56)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	7	0,68 (0,27; 1,70)	0,64 (0,25; 1,61)	9	1,06 (0,43; 2,65)	0,95 (0,38; 2,40)
-0,10 – 0,09	14	1,00 [#]	1,00 [#]	10	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	11	0,93 (0,42; 2,09)	0,93 (0,42; 2,08)	6	1,07 (0,37; 3,08)	1,10 (0,38; 3,16)
≥ 0,30	11	1,68 (0,74; 3,81)	1,67 (0,74; 3,80)	9	1,47 (0,57; 3,77)	1,40 (0,54; 3,62)

3.3.12 Pankreaskarzinome

Am Pankreaskarzinom starben insgesamt 156 Studienteilnehmer (Abbildung 10). Ursprüngliche Adipositas war mit einer erhöhten HR assoziiert; hierbei waren Männer mehr betroffen (HR: 2,49; 95%KI: 1,23-5,03) als Frauen (HR: 1,49; 95%KI: 0,78-2,86) (Tabelle 14). Eine moderate Gewichtszunahme (0,10 - 0,29 kg/m²/Jahr) hatte je nach Geschlecht eine unterschiedliche Auswirkung auf die Prognose. So wiesen Frauen dieser Gruppe ein statistisch signifikant erhöhtes (HR: 2,34; 95%KI: 1,15-4,80), hingegen Männer ein reduziertes Risiko auf (HR: 0,60; 95%KI: 0,30-1,19) (Tabelle 14). Signifikante Werte konnten bei den ursprünglich adipösen Männern und bei den Frauen mit einer jährlichen moderaten BMI-Zunahme beobachtet werden (Tabelle 14).

- **Tabelle 14: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Pankreaskarzinomen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m ²)						
18,5 – 24,9	25	1,00 [#]	1,00 [#]	31	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	41	1,43 (0,85; 2,41)	1,33 (0,79; 2,25)	30	1,23 (0,72; 2,09)	1,23 (0,72; 2,10)
≥ 30,0	14	2,84 (1,43; 5,64)	2,49 (1,23; 5,03)	15	1,46 (0,77; 2,78)	1,49 (0,78; 2,86)
BMI- Veränderung (kg/m ² /Jahr)						
< -0,10	29	1,49 (0,87; 2,56)	1,34 (0,78; 2,33)	24	1,74 (0,86; 3,51)	1,67 (0,82; 3,40)
-0,10 – 0,09	28	1,00 [#]	1,00 [#]	13	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	12	0,59 (0,30; 1,17)	0,60 (0,30; 1,19)	20	2,33 (1,14; 4,76)	2,34 (1,15; 4,80)
≥ 0,30	11	0,95 (0,47; 1,93)	0,95 (0,47; 1,93)	19	1,93 (0,94; 3,96)	1,92 (0,94; 3,94)

3.3.13 Nierenkarzinome

In Folge eines Nierenkarzinoms starben insgesamt 75 Patienten, davon ca. 37% Frauen (Abbildung 10). Die HRs der Männer stiegen stetig mit den höheren Baseline-BMI-Kategorien bis maximal 396% (Tabelle 15). Bei den ursprünglich adipösen Frauen stieg das Mortalitätsrisiko lediglich um 3% (Tabelle 15). Männer mit einer jährlichen starken Gewichtszunahme von mehr als 0,30 kg/m²/Jahr wiesen ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (HR: 3,56; 95%KI: 1,45-8,75) (Tabelle 15). Frauen hingegen wiesen lediglich bei einer moderaten Gewichtszunahme eine erkennbare erhöhte HR auf (HR: 1,15; 95%KI: 0,38-3,50) (Tabelle 15). Signifikante Werte konnten bei den Männern der Subgruppen des Baseline-BMIs $\geq 30,0$ kg/m² und der BMI-Zunahme $\geq 0,30$ kg/m²/Jahr erzielt werden (Tabelle 15).

- **Tabelle 15: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Nierenkarzinomen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Geschlecht. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Männer			Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Modelle II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	15	1,00 [#]	1,00 [#]	15	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	22	1,27 (0,64; 2,54)	1,29 (0,65; 2,57)	8	0,74 (0,31; 1,78)	0,75 (0,31; 1,79)
$\geq 30,0$	10	3,81 (1,66; 8,76)	3,96 (1,71; 9,16)	5	0,99 (0,35; 2,82)	1,03 (0,36; 2,97)
BMI- Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	15	2,59 (1,09; 6,17)	2,06 (0,85; 5,01)	8	0,92 (0,32; 2,63)	0,94 (0,32; 2,77)
-0,10 – 0,09	8	1,00 [#]	1,00 [#]	8	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	10	1,84 (0,70; 4,81)	1,76 (0,67; 4,61)	6	1,16 (0,38; 3,52)	1,15 (0,38; 3,50)
$\geq 0,30$	14	3,83 (1,57; 9,33)	3,56 (1,45; 8,75)	6	0,95 (0,32; 2,81)	0,96 (0,32; 2,86)

3.3.14 Karzinome der Brust

Insgesamt wurden 169 Brustkrebstodesfälle beobachtet, davon waren ca. 59% bei Studienbeginn älter als 50 Jahren (Abbildung 10). In Abhängigkeit vom Menopausenstatus zeigte eine ursprüngliche Adipositas wechselhafte Prognosen auf, so sank das Mortalitätsrisiko der prämenopausalen Frauen um ca. 25% (HR: 0,75; 95%KI: 0,28-1,95), wohingegen das Mortalitätsrisiko der postmenopausalen Frauen um ca. 48% anstieg (HR: 1,48; 95%KI: 0,87-2,50) (Tabelle 16). Zusätzlich kam es unter einer starken jährlichen BMI-Zunahme bei den prämenopausalen Frauen zu einer Reduktion des Brustkrebsmortalitätsrisikos (HR: 0,94; 95%KI: 0,49-1,80) (Tabelle 16). Bei den postmenopausalen Frauen hingegen stieg das Mortalitätsrisiko nach einer starken jährlichen BMI-Zunahme um ca. 47% (HR: 1,47; 95%KI: 0,84-2,60) (Tabelle 16).

- **Tabelle 16: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen der Brust in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009), Darstellung nach Alter bzw. Menopausenstatus. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Frauen ≤ 50 Jahre alt			Frauen > 50 Jahre alt		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m²)						
18,5 – 24,9	41	1,00 [#]	1,00 [#]	38	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	23	1,65 (0,97; 2,82)	1,68 (0,98; 2,88)	37	0,99 (0,62; 1,58)	0,99 (0,62; 1,59)
≥ 30,0	5	0,82 (0,32; 2,12)	0,75 (0,28; 1,95)	25	1,46 (0,87; 2,46)	1,48 (0,87; 2,50)
BMI-Veränderung (kg/m²/Jahr)						
< -0,10	14	1,07 (0,52; 2,20)	1,04 (0,50; 2,15)	30	1,27 (0,75; 2,17)	1,23 (0,72; 2,10)
-0,10 – 0,09	17	1,00 [#]	1,00 [#]	27	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	16	1,04 (0,52; 2,07)	1,05 (0,53; 2,10)	19	1,23 (0,68; 2,25)	1,25 (0,69; 2,29)
≥ 0,30	22	0,95 (0,50; 1,82)	0,94 (0,49; 1,80)	24	1,48 (0,84; 2,60)	1,47 (0,84; 2,60)

3.3.15 Karzinome des Ovars und der Adnexe

Insgesamt starben 74 Patientinnen an einem Karzinom des Ovars oder der Adnexe (Abbildung 10). Im Rahmen einer Adipositas sank das Mortalitätsrisiko um ca. 23% (Tabelle 17). Zudem reduzierte eine starke jährliche Gewichtszunahme das Mortalitätsrisiko um 6% (HR: 0,94; 95%KI: 0,46-1,89) (Tabelle 17).

- **Tabelle 17: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Karzinomen des Ovars und der Adnexe in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009). Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.**

	Frauen		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m ²)			
18,5 – 24,9	40	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	25	0,85 (0,50; 1,43)	0,85 (0,50; 1,43)
≥ 30,0	9	0,77 (0,36; 1,62)	0,77 (0,36; 1,63)
BMI-Veränderung (kg/m ² /Jahr)			
< -0,10	22	1,20 (0,64; 2,23)	1,21 (0,65; 2,27)
-0,10 – 0,09	21	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	16	1,15 (0,59; 2,25)	1,15 (0,59; 2,25)
≥ 0,30	15	0,93 (0,46; 1,87)	0,94 (0,46; 1,89)

3.3.16 Prostatakarzinome

An den Folgen eines Prostatakarzinoms starben insgesamt 149 Männer (Abbildung 10). Ein statistisch signifikantes erhöhtes Mortalitätsrisiko wiesen die ursprünglich adipösen Männer auf (HR: 1,99; 95%KI: 1,12-3,56) (Tabelle 18). Zudem sank das Krebsmortalitätsrisiko unter einer starken jährlichen BMI-Zunahme um 24% (HR: 0,76; 95%KI: 0,43-1,35) (Tabelle 18).

- **Tabelle 18: Zusammenhang von Baseline-BMI und der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung mit der Mortalität an Prostatakarzinomen in der Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme-Studienkohorte während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren (1985-2009).**

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard-Raten; 95% KI: 95% Konfidenzintervalle der Cox-Regressionsmodelle; #: Referenzgruppe.

	Männer		
	Todesfälle n	Model I HR (95% KI)	Model II HR (95% KI)
Baseline-BMI (kg/m ²)			
18,5 – 24,9	52	1,00 [#]	1,00 [#]
25,0 – 29,9	79	1,23 (0,85; 1,79)	1,20 (0,82; 1,75)
≥ 30,0	18	2,10 (1,19; 3,72)	1,99 (1,12; 3,56)
BMI-Veränderung (kg/m ² /Jahr)			
< -0,10	45	1,06 (0,69; 1,62)	0,98 (0,64; 1,51)
-0,10 – 0,09	51	1,00 [#]	1,00 [#]
0,10 – 0,29	34	0,95 (0,60; 1,50)	0,94 (0,59; 1,49)
≥ 0,30	19	0,77 (0,43; 1,36)	0,76 (0,43; 1,35)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung und der Krebsmortalität in der VHM&PP Kohorte evaluiert. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren erkrankten in der VHM&PP Studienkohorte 8.106 von 75.979 Studienteilnehmern an Krebs, darunter waren es 3.824 (9%) erkrankte Frauen und 4.282 (13%) erkrankte Männer. Wir untersuchten 2.878 Krebstodesfälle (1.360 Frauen und 1.518 Männer). Die Krebstodesfälle wurden nach Lokalisation und nach Krebsentität gruppiert. Im Durchschnitt verstarben die weiblichen Krebspatienten im Alter von 58,4 Jahren, während die männlichen Krebspatienten im Alter von 59,0 Jahren verstarben.

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die Vermeidung einer starken jährlichen Gewichtszunahme ($\geq 0,30$ kg/m²/Jahr) unabhängig vom Baseline-BMI das Mortalitätsrisiko der meisten Krebsentitäten reduziert. Zudem identifizierten wir einige metabolisch-assoziierte Krebsentitäten, wie den postmenopausalen Brustkrebs, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom der Frauen und das Nierenkarzinom der Männer. All diese Krebsentitäten waren in Folge einer starken jährlichen BMI-Zunahme ($\geq 0,30$ kg/m²/Jahr) mit einer vermehrten abdominalen Adipositas und einem erhöhten Krebsmortalitätsrisiko assoziiert.

Zusätzlich gab es zwischen Krebsmortalitätsrisiko und vorheriger BMI-Veränderung geschlechtsspezifische Muster, in denen Männer isoliert von einer vorherigen moderaten jährlichen BMI-Zunahme (0,10-0,29 kg/m²/Jahr) profitierten und Frauen Tendenzen einer linearen Korrelation zwischen jährlicher Gewichtsveränderung und Krebsmortalitätsrisiko zeigten. Demzufolge reduzierte sich unter einer moderaten jährlichen BMI-Zunahme (0,10-0,29 kg/m²/Jahr) das Mortalitätsrisiko der bronchopulmonalen Karzinome bei den Männern statistisch signifikant um 32%. Bei den Frauen hingegen stieg das Mortalitätsrisiko der bronchopulmonalen Karzinome als Folge einer moderaten jährlichen BMI-Zunahme um 20%.

In Abhängigkeit des Menopausenstatus erhöhte sich das Mortalitätsrisiko für Brustkrebs, nach einer starken jährlichen BMI-Zunahme während der Postmenopause um fast 50%, wohingegen mit einer starken jährlichen BMI-Zunahme während der Prämenopause das Brustkrebsmortalitätsrisiko um 5% sank.

4.2 Einschränkungen und Stärken

Die Datenerhebung war eine der Stärken der vorliegenden Studien, denn anders als in vielen bisherigen Studien wurden Körpergröße und Gewicht im Rahmen von Hausarztbesuchen standardisiert gemessen. Hierbei wurde klinisches Fachpersonal mit einwandfreien Messgeräten nach standardisierten Vorgaben eingesetzt. Zudem wurde der Raucherstatus anhand eines Interviews bzw. Anamnesebogens erhoben. Im Vorarlberger Krebsregister wurden die einzelnen Tumorerkrankungen nach histologischer Diagnose-Sicherung einheitlich anhand der ICD-Kodierung verschlüsselt und registriert. Das Vorarlberger Krebsregister erfüllt alle Qualitätskriterien, um in der Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII der IARC publiziert zu werden, so dass es über eine hohe Vollzähligkeit sowie Datenqualität verfügt (Parkin, Whelan, Ferlay, Teppo, & Thomas, 2002). Die Daten des Vorarlberger Krebsregisters wurden regelmäßig mit dem Vorarlberger Sterberegister verknüpft. Dadurch konnten in der vorliegenden Studie systematische Erfassungsfehler, Übertragungsfehler oder uneinheitliche Messmethoden reduziert werden. Demzufolge kann es von einer nahezu vollständigen Nachbeobachtung ausgegangen werden.

Insgesamt verfügen Kohortenstudien über eine gute interne Validität und sind für systematische Fehler am wenigsten anfällig (Grimes & Schulz, 2002). Schließlich verfügte die VHM&PP Kohorte, neben der hohen Datenqualität, über eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern von über 127.962 Studienteilnehmern (Tabelle 1) und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren. Dies ermöglichte die Generierung einer ausreichend großen Fallzahl unterschiedlicher Krebsentitäten mit dazugehörigen Subgruppen unterschiedlicher BMI-Kategorisierungen.

Multivariate Cox-Regressionsmodelle wurden verwendet, um die HR für krebsspezifische Mortalität nach Kategorien der durchschnittlichen jährlichen BMI-Veränderung und Geschlecht zu schätzen. Die jährliche BMI-Veränderung wurde unabhängig als auch in Abhängigkeit zum Baseline-BMI berücksichtigt. Parallel dazu erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht und Alter sowie eine Adjustierung nach BMI bzw. jährlicher BMI-Veränderung sowie nach Raucherstatus, welche zu einer Minimierung der Störgrößen beigesteuert haben.

Eine mögliche "reverse causation" wurde berücksichtigt, indem bei Studienbeginn untergewichtige Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden. Eine weitere Maßnahme gegen "reverse causation" war der Ausschluss von Studienteilnehmer, die prospektiv in der Periode von 4 bis 6 Jahren nach Studieneinschluss verstarben oder an Krebs erkrankten. Um eine relativ hohe Fallzahl beizubehalten, wurden lediglich die Studienteilnehmer eingeschlossen, die mindestens zweimal in dem Zeitraum vom 01.01.1985 bis 30.06.2005 zur hausärztlichen Untersuchung erschienen sind und an den Grunduntersuchungen teilnahmen. Anschließend wurde zwischen den jeweiligen Hausarztvisiten die jährliche Gewichtsveränderung interpoliert.

Zudem wurden die Eigenschaften der Studienteilnehmer kritisch überprüft, um potenzielle Fehlinterpretationen, z.B. durch residual confounding, zu vermeiden. Mit einem Frauenanteil von 55,8% präsentierte die VHM&PP Studienkohorte einen hohen Frauenanteil. Im Gleichstellungsbericht herausgegeben vom Amt der Vorarlberger Landesregierung, konnte in Vorarlberg in den Jahren 2013/2014 einen Frauenanteil von 50,8% ermittelt werden. Daraus lässt sich rückfolgern, dass aufgrund der freiwilligen Teilnahme an der vorliegenden Studie Frauen eher das Angebot der Vorsorge in Anspruch genommen haben. Zusätzlich gab es in der vorliegenden Studienkohorte einen hohen Anteil an Nicht-Rauchern, schließlich wurden 77% der Studienteilnehmerinnen und 62% der Studienteilnehmer als Nicht-Rauchern registriert. Tatsächlich ist der Prozentsatz an österreichischen Nicht-Raucher niedriger. Im Rahmen einer österreichweiten Bevölkerungsumfrage aus dem Jahr 2008 gaben 66% der Frauen und 57% der Männer an, Nicht-Raucher zu sein (Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung im Auftrag des

Bundesministeriums für Gesundheit, 2008). Hieraus lässt sich herleiten, dass die vorliegende Studienkohorte gesundheitsbewusster lebte. Demzufolge könnte während der Rekrutierung ein Selektionsbias zu einem hohen Frauenanteil sowie niedrigen Anteil an Nichtrauchern geführt haben.

Eine Limitation der vorliegenden Studie war das "residual confounding". Trotz durchgeführter multivariater Analyse gab es fehlende Informationen über potentielle Störgrößen wie dem Taillenumfang, Alkoholkonsum sowie dem Bildungsstatus der einzelnen Studienteilnehmer. Der sozioökonomische Status und das Bildungsniveau sind einflussreiche Parameter, die eine große Auswirkung auf die Ernährungsgewohnheiten und die physische Aktivität der einzelnen Studienteilnehmer nehmen. In einer europaweiten Studie konnte man belegen, dass vor allem bei Frauen Adipositas indirekt mit dem Bildungsstatus korrelierte (Anderson et al., 2015). Außerdem gilt der regelmäßige Alkoholkonsum als unabhängiger Risikofaktor für gastroenterologische Karzinome (Anderson et al., 2015). Die vorher genannten Punkte zum "residual confounding" hatten in der vorliegenden Studie jedoch einen begrenzten Einfluss, da die VHM&PP Kohorte über einen hohen Anteil an Nicht-Rauchern aufzeigte und sich insgesamt als sehr gesundheitsbewusst präsentierte. Demzufolge hat die fehlende Datenerhebung über den Alkoholkonsum der einzelnen Studienteilnehmer geringere Konsequenzen für die Beurteilungsfähigkeit von Risikofaktoren der Karzinome. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob der Raucherstatus bei ausgewählten Tumorentitäten, wie zum Beispiel die des Lungenkarzinoms, den Zusammenhang mit BMI-Veränderung beeinflusst.

Im Rahmen der anthropometrischen Datenerhebung wurde der Taillenumfang in der vorliegenden Studie nicht erhoben, obgleich dieser im Vergleich zum BMI als ein besserer Prädiktor für das Ausmaß der intraabdominalen Fettleibigkeit gilt. Schließlich verfügt der BMI über einige Schwächen, in dem er weder das Geschlecht noch das Alter differenziert. Daher kommt es nicht selten vor, dass vor allem ältere Menschen ungeachtet ihrer Fettstoffwechselstörung und somit nur, anhand des BMI als normalgewichtig kategorisiert werden. Zudem werden prognostisch relevante Assoziationen des Fettverteilungstyps sowie die

Proportionen des viszeralen Fetts nicht durch den BMI wiedergespiegelt (Anderson et al., 2015).

Studien zeigten, dass das viszerale Fett, unabhängig vom BMI, als ein Risikofaktor für die Kanzerogenese sowie für die Gesamtsterblichkeit interpretieren werden kann (Anderson et al., 2015; Bisschop et al., 2014; Keum et al., 2015; Schlesinger et al., 2013). Da eine Gewichtszunahme im Erwachsenenalter mit dem viszeralen Fett korreliert und als potentiell kanzerogen gilt (Keum et al., 2015, Schlesinger et al., 2013), wurde in der vorliegenden Studie, neben dem BMI bei Beobachtungsbeginn, die jährliche BMI-Veränderung untersucht. Im Vergleich zum Baseline-BMI korreliert die Gewichtszunahme im Erwachsenenalter viel mehr mit dem viszeralen Fett und stellt zugleich ein verlässlicherer Parameter zur Untersuchung der metabolisch-assoziierten Krebsentitäten dar.

Der Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Krebsinzidenz bzw. Krebsmortalität ist in der Literatur bisher nicht geklärt. Dabei scheint das metabolische Syndrom und das viszerale Fett, welche mit der Gewichtsveränderung eng korrelieren, eine zentrale Rolle zu spielen (Bardou et al., 2013; Keum et al., 2015; Schlesinger et al., 2013). Obwohl Adipositas bekanntermaßen mit einer erhöhten Krebsmortalität assoziiert ist, wird Adipositas laut Bardou M. et al. als Risikofaktor für die Krebsmortalität überschätzt (Bardou et al., 2013). Schließlich leiden lediglich zwei Drittel der an metabolischem Syndrom erkrankten Patienten unter Adipositas (Bardou et al., 2013). Das metabolische Syndrom wird stark vom viszeralen Fett beeinflusst und stellt eine metabolische Dysregulation dar, welches durch erhöhten Nüchtern-Blutzuckerspiegel, Hyperinsulinämie, Pro-Inflammation, Dyslipidämie und Prädisposition für Diabetes mellitus Typ 2 charakterisiert ist (Bardou et al., 2013). Im Vergleich zur allgemeinen Adipositas interagiert das viszerale Fett mehr mit dem hormonellen Haushalt, ist zugleich metabolisch aktiver und stellt ein höheres Risiko für die Krebsmortalität dar (Bardou et al., 2013; Keum et al., 2015; Schlesinger et al., 2013). Um den Einfluss von metabolisch assoziierten Erkrankungen auf die Krebsmortalität zu untersuchen wurde in der vorliegenden Studie anstelle vom Taillenumfang die durchschnittliche jährliche BMI-Veränderung analysiert.

4.3 Interpretationen der Studienergebnisse und der Vergleich zu Literatur

Die Krebsentität mit den meisten Todesfällen bei den Frauen war der Brustkrebs (n= 169) gefolgt vom Kolorektalkarzinom mit 135 Fällen. Bei den Männern waren es das bronchopulmonale Karzinom mit 340 Todesfällen sowie das Prostatakarzinom mit 149 Todesfällen. Mit 466 Fällen (22%) waren die bronchopulmonale Karzinome die häufigste Krebstodesursache in dieser Kohorte und die zweithäufigste Krebstodesursache war das Kolorektalkarzinom mit 282 Fällen (13%). Insgesamt waren diese zwei Krebsentitäten in den Jahren von 1985 bis 2009 für über ein Drittel der 2.878 Krebstodesfälle in Vorarlberg verantwortlich. Ähnliche Fallzahlen wurden ebenfalls von der WHO für den europäischen Raum veröffentlicht. Über die cancer fact sheets von 2012 der IARC (International Agency for Research on Cancer) sind ein Drittel der Tumormortalitäten der europäischen Bürger auch auf Kolorektalekarzinome sowie Lungenkarzinome zurückzuführen ("Website der World Health Organization. Fact sheets, update February 2015,").

In der Literatur erschienen weitgehend konsistente Ergebnisse zu der Assoziation zwischen Adipositas und Krebsmortalität (Anderson et al., 2015, Calle et al., 2003). Eine europäische Studie der Arbeitsgruppe um Anderson A.S. et al. zeigte Assoziationen zwischen Adipositas und erhöhter Krebsmortalität für folgende Krebsentitäten: Nieren-, Kolorektal-, postmenopausale Brust-, Pankreas-, Prostata-, Gallenblasen-, Ösophagus-, Ovarial- und Endometrium-Karzinom (Anderson et al., 2015). In der vorliegenden Studie und verglichen mit deren Ergebnissen konnten bis auf einige Ausnahmen wie dem Ösophaguskarzinom, dem Ovarialkarzinom sowie dem Kolorektalkarzinom der Frauen übereinstimmende Ergebnisse beobachtet werden.

Zudem stellten Calle E. et al. ebenfalls fest, dass zwischen Adipositas und dem Kolorektalkarzinom, dem Prostatakarzinom und hämato-onkologischen Erkrankungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht (Calle et al., 2003). Bei hämato-onkologischen Erkrankungen war Adipositas auch in unserer Studie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, hierbei waren vor allem die männlichen Studienteilnehmer besonders betroffen, da sie unter Adipositas eine signifikante Risiko-Erhöhung um 203% aufwiesen (Tabelle 11).

Drei weitere Studien zeigten, dass adipöse Männer für bestimmte Karzinomentitäten wie beispielsweise dem Kolonkarzinom, ein höheres Mortalitätsrisiko als Frauen aufwiesen (Bisschop et al., 2014; Calle et al., 2003; Murphy, 2000). In einer US-amerikanischen prospektiven Kohortenstudie mit mehr als 875.000 Teilnehmern zeigte sich für das Kolonkarzinom eine direkte Korrelation zwischen BMI und einem erhöhten Sterberisiko (Murphy, 2000). Jedoch war das Risiko bei adipösen Männern um fast 70% höher als bei Frauen mit Adipositas (RR= 1,23; 95%KI 0,96-1,59) (Murphy, 2000). Korrespondierend dazu zeigten unsere Ergebnisse bei adipösen Männern und dem Kolorektalkarzinom signifikante Werte, sodass in der vorliegenden Studie das Mortalitätsrisiko für das Kolorektalkarzinom bei adipösen Männern statistisch signifikant um das 3,15-fach erhöht war. Die präadipöse Frauen hingegen hatten lediglich ein 1,14-faches erhöhtes Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu versterben (Tabelle 13).

In der vorliegenden Studie fanden wir in Abhängigkeit vom Menopausenstatus eine Assoziation zwischen der Brustkrebsmortalität und Adipositas. In unserer Untersuchung stieg das Brustkrebsmortalitätsrisiko bei postmenopausalen Frauen mit Adipositas um 46%, wohingegen bei prämenopausalen Frauen das Risiko um 18% sank (Tabelle 17). Ähnliche Ergebnisse wurden in mehreren Kohortenstudien bezüglich der Brustkrebsmortalität publiziert (Han et al., 2014; Reeves et al., 2007). Damit übereinstimmend zeigte eine britische Kohortenstudie mit 1,2 Millionen Frauen, dass sich bei postmenopausalen Frauen mit Adipositas die Brustkrebsmortalität um bis zu 40% erhöhte (Reeves et al., 2007). Han et al. berichtete über ähnliche Ergebnisse zu Brustkrebs für eine amerikanische Kohortenstudie (Han et al., 2014). Adipositas zeigte, in Abhängigkeit vom Menopausenstatus, unterschiedliche Auswirkung auf die Prognose der Brustkrebserkrankung. Somit spielte der Menopausenstatus der Frau die Schlüsselrolle in der Beziehung zwischen BMI und Brustkrebsmortalität (Reeves et al., 2007).

Anders als zu Übergewicht und Adipositas wurde bisher wenig über den Zusammenhang von BMI-Veränderung auf die Krebsmortalität publiziert, sodass wir trotz intensiver Literaturrecherche keine Vergleichsliteratur zu mancher

Tumorentität, wie dem Magenkarzinom und dem Lungenkarzinom, heranziehen konnten (Keum et al., 2015; Rapp et al., 2008; Schlesinger et al., 2013).

Dadurch, dass die meisten Studien die Gewichtsveränderung retrospektiv über Selbstangaben der einzelnen Studienteilnehmer ermittelt haben, wiesen diese Studien nicht nur durch den "recall bias" eine Limitation auf, sondern erschwerten gleichzeitig den direkten Vergleich zu unseren Ergebnissen (Birks et al., 2012; Keum et al., 2015). Hierbei wird in den großen Meta-Analysen aufgrund des "recall bias" fest von einem unterschätzten Gewicht der Frauen ausgegangen (Birks et al., 2012; Keum et al., 2015).

In der Literatur gibt es keine konsistenten Ergebnisse über den Zusammenhang von Gewichtsveränderung und Krebsmortalitätsrisiko für die meisten Krebsentitäten. In einem systematischen Review mit vierunddreißig Studien wurde von Birks et al (2012) eine Assoziation zwischen Gewichtsverlust und reduziertem Krebsinzidenzrisiko festgestellt. Neben einer reduzierten Krebsinzidenz, die überwiegend bei Frauen zu beobachten war, zeigte die Studie von Birks et al., dass eine kalorische Restriktion bei bestimmten Krebsentitäten, wie dem Endometrium- sowie postmenopausalen Brust-Karzinom, prognoseverbessernd sein kann (Birks et al., 2012).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass vielmehr die Vermeidung einer starken jährlichen BMI-Zunahme im Erwachsenenalter das Mortalitätsrisiko der meisten Krebsentitäten prognostisch günstig beeinflussen kann. Zudem kam es im Rahmen einer jährlichen BMI-Abnahme bei einigen Krebsentitäten, wie u.a. bei den Karzinomen der Brust, des Magens, des bronchopulmonalen Systems und der Prostata, zu einer Erhöhung der Krebsmortalität. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch eine aktuellere Meta-Analyse von Keum et al. sowie eine große Kohortenstudie von Han et al.. Beide aus den Vereinigten Staaten stammenden Studien berichteten ebenfalls über die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme im Erwachsenenalter und dessen günstigen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko einiger Krebsentitäten (Han et al., 2014; Keum et al., 2015).

Betrachtet nach den einzelnen Krebsentitäten zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass eine starke jährliche BMI-Zunahme ($\geq 0,30$ kg/m²/Jahr) mit einer erhöhten Krebsmortalität für das Kolorektalkarzinom, den postmenopausalen Brustkrebs, das Pankreaskarzinom der Frauen, das Nierenkarzinom der Männer sowie die Karzinome der Leber und der intrahepatischen Gallengängen einherging. Diese Ergebnisse waren mit der zuvor erwähnten Meta-Analyse von Keum et al., die fünfzig Studien ausgewertet hat, übereinstimmend (Keum et al., 2015).

In der Literatur konnten wir übereinstimmende Ergebnisse über den überwiegend vorteilhaften Einfluss der moderaten jährlichen BMI-Zunahme bei den männlichen Krebspatienten beispielsweise beim Pankreaskarzinom finden. Schließlich zeigte die Publikation von Lin et al., die aus einer Kohortenstudie mit über 110.000 Japanern bestand, dass eine moderate Gewichtszunahme lediglich die Überlebenschancen der männlichen Pankreaskarzinom-Patienten günstig beeinflusste (Lin et al., 2007). Im Rahmen einer BMI-Zunahme zeigten die weiblichen Pankreaskarzinom-Patienten bei Lin et al. hingegen schlechtere Prognosen (Lin et al., 2007). Ähnliche Zusammenhänge konnten wir in unseren Ergebnissen erkennen. Wir registrierten im Rahmen einer moderaten jährlichen BMI-Zunahme bei Frauen einen statistisch signifikanten Anstieg um 133% des Mortalitätsrisikos für das Pankreaskarzinom (Tabelle 15). Demgegenüber schien eine Gewichtszunahme in der Meta-Analyse von Keum et al. kein Risikofaktor für das Pankreaskarzinom zu sein (Keum et al., 2015).

Für das Kolorektalkarzinom beobachteten wir in unserer Studienkohorte einen statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen starker jährlicher BMI-Zunahme und erhöhtem Mortalitätsrisiko. Unter einer starken BMI-Zunahme ($\geq 0,30$ kg/m²/Jahr) zeigte sich hier ein statistisch nicht signifikanter Anstieg des Krebsmortalitätsrisikos der Männer um 28% und der Frauen um sogar 50%. Ähnliche Zusammenhänge bezüglich des Kolonrektalkarzinoms wurden auch in anderen Studien beobachtet (Bisschop et al., 2014; Han et al., 2014; (Bisschop et al. 2014; Han et al. 2014; Karahalios et al. 2016; Keum et al., 2015), jedoch waren diese Korrelationen in der Meta-Analyse von Keum et al. bei Männern stärker sowie zugleich statistisch signifikant (Keum et al., 2015). In Abweichung dazu konnten Bisschop et al. für das weibliche Geschlecht keinen Zusammenhang zwischen

Gewichtsveränderung und Kolonkarzinommortalitätsrisiko herleiten (Bisschop et al., 2014). Die Metanalyse von Karahalios et al., die sieben europäische, fünf amerikanische und eine australische prospektive Studie analysierte, konnte zeigen, dass eine starke BMI-Zunahme mit einer erhöhten Mortalität des Kolorektalkarzinoms einherging, hierbei erhöhte sich das Risiko bei den Männern um 21% bei den Frauen um 11% (Karahalios et al., 2016). Insgesamt erschien ein erhöhter BMI bzw. Adipositas ein wesentlich größerer Risikofaktor für das Mortalitätsrisiko des Kolonkarzinoms zu sein (Bisschop et al., 2014; Keum et al., 2015). Möglicherweise lagen die von vorliegender Studie abweichenden Studienergebnisse bei Bisschop et al. an einer deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit (im Median 6,8 Jahre) sowie an der Form der Datenerhebung, bei welcher der BMI anhand von Selbstangaben der einzelnen Studienteilnehmer ermittelt wurde. Wie bereits oben erwähnt, könnte so auch hier ein „recall bias“, vor allem bei den Frauen, entstanden sein.

In Übereinstimmung mit der Literatur war auch in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Brustkrebsmortalität vom Menopausenstatus abhängig. Die Brustkrebsmortalität war bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit einer vorherigen starken jährlichen BMI-Zunahme deutlich höher (HR: 1,48) als bei den prämenopausalen Brustkrebspatientinnen (HR: 0,95). Dies ist in Übereinstimmung mit weiteren Studien, in denen gezeigt werden konnten, dass eine Gewichtszunahme das Brustkrebsmortalitätsrisiko vor allem der postmenopausalen Frauen erhöhte (Birks et al., 2012; Huang et al., 1997; Keum et al., 2015; Trentham-Dietz et al., 2000).

Eine Studie von Huang Z. et al. mit Daten von über 95.000 amerikanischen Krankenschwestern, der Nurses Health Study, und eine zweite amerikanische Studie von Trentham-Dietz et al. mit 5.013 Brustkrebs-Patientinnen fanden ebenfalls eine deutliche Assoziation zwischen vorheriger Gewichtszunahme und der Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei dem postmenopausalen Brustkrebs (Huang et al., 1997; Trentham-Dietz et al., 2000).

In einer prospektiven multizentrischen europäischen Kohortenstudie von Schlesinger et al. konnte in einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,6

Jahren gezeigt werden, dass eine erhöhte Mortalität für Leberkarzinome sowohl mit einer starken Gewichtszunahme als auch mit einem erhöhten Taille-zu-Größe-Verhältnis assoziiert war (Schlesinger et al., 2013). Dabei wies exzessives viszerales Fett in der Studie von Schlesinger et al. eine stärkere Assoziation zur erhöhten Leberkarzinommortalität auf, als allgemeine Adipositas (Schlesinger et al. 2013). Übereinstimmend mit der Publikation von Schlesinger et al. konnte bezüglich der starken jährlichen BMI-Zunahme in der vorliegenden Studie ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für das Leberkarzinom beobachtet werden. Hierunter stieg das Risiko der Männer um 67% und das der Frauen um 40% (Tabelle 13).

Bassett JK. et al. analysierte Daten von über 16.514 Männer in Australien, von denen 139 nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren an Prostatakarzinom starben (Bassett et al., 2012). In dieser australischen Studienkohorte gab es neben Adipositas auch eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Gewichtszunahme und erhöhter Prostatakarzinommortalität (Bassett et al., 2012). Einen Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und erhöhter Prostatakarzinommortalität konnten wir in unserer Studie nicht beobachten. Möglicherweise könnte bei der Studie von Bassett et al. bedingt durch die "recall bias" bei der Gewichtsermittlung der Studienteilnehmer die Datenqualität einschränken, da die Gewichtsangaben retrospektiv anhand von Selbstauskünften der Teilnehmer ermittelt wurden (Bassett et al., 2012). Eine Meta-Analyse von Keum et al. zeigte mit sechs Studien zum Prostatakarzinom keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer vorherigen Gewichtsveränderung und der Prostatakarzinommortalität (Keum et al., 2015).

Um die Bedeutung von BMI-Veränderungen auf die krebsspezifische Mortalität bewerten zu können, sind weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen und vorgegebenen Intervallen zur Messung des BMI sowie anderer anthropometrischer Variablen erforderlich.

4.4 Schlussfolgerung

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen durchschnittlicher jährlicher BMI-Zunahme und dem erhöhten Krebsmortalitätsrisiko geben wichtige Hinweise darauf, dass die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme die Prognose der meisten Krebserkrankungen günstig beeinflusst. Zudem konnten wir metabolisch-assoziierte Krebsentitäten, wie das postmenopausale Mammakarzinom, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom der Frauen, das Nierenkarzinom der Männer, die Karzinome der Leber sowie intrahepatischen Gallengänge identifizieren, die, unabhängig vom Baseline-BMI, als Folge einer starken jährlichen BMI-Zunahme ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Trotz unserer großen Studienkohorte ist einschränkend darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen mancher Krebsentitäten klein waren. In der Literatur existieren derzeit wenige Studien, die den Einfluss von BMI-Veränderung auf die Krebsmortalität untersuchen. Zudem sind die Ergebnisse bisheriger Studien in Bezug auf BMI-Veränderung und Krebsmortalität nicht konsistent. Daher besteht der dringende Bedarf an weiteren Studien, die die prognostische Bedeutung der BMI-Veränderung und das dazu möglicherweise korrelierende viszerale Fett untersuchen.

5. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Kohortenstudie untersuchten wir den Zusammenhang von Body-Mass-Index-Veränderung unter Berücksichtigung des Body-Mass-Index (BMI) bei Beobachtungsbeginn auf die Krebsmortalität. Es gibt Evidenz aus vielen Studien, dass Adipositas das Mortalitätsrisiko der meisten Krebsentitäten erhöht, jedoch wurde die Bedeutung der Gewichtsveränderung nicht ausreichend untersucht. In der vorliegenden Studie wird der Frage nachgegangen, wie die durchschnittliche jährliche BMI-Veränderung im Erwachsenenalter mit der Krebsmortalität zusammenhängt.

Die Vorarlberg Health Monitoring and Prevention Programme (VHM&PP) Kohorte ist, ein Beobachtungs- und Präventionsprogramm aus dem Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin, in welchem alle Vorarlberger ab dem Alter von 18 Jahren eine Einladung zur freiwilligen Untersuchung bei den jeweils zuständigen Hausärzten erhielten. Die Kosten für die Untersuchungen wurden von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Ab dem 01.01.1985 bis zum 30.06.2005 wurden die Studienteilnehmer im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung über den Hausarzt rekrutiert und die Daten über die Hausarztvisiten erhoben. Als Ende des Beobachtungszeitraums galt daher für alle Studienteilnehmer ein binärer Endpunkt, der entweder mit einem Ereignis (Tod) eintrat, oder ohne Ereignis zum Zensierungsdatum, dem 31.12.2009, einherging. Das Zensierungsdatum für das Vorarlberger Krebsregister war der 31.12.2008. Dank der Datenverknüpfung mit dem Vorarlberger Krebsregister sowie dem Sterberegister war die Datenerhebung während der Nachbeobachtungszeit nahezu vollständig. Davon ausgeschlossen wurden bei Studienbeginn untergewichtige Studienteilnehmer als auch Studienteilnehmer, die in der Periode von 4 bis 6 Jahren nach Studieneinschluss verstarben oder an Krebs erkrankten. Cox-Regressionsmodelle wurden zur Schätzung des Einflusses der einzelnen Variablen, der jährlichen BMI-Veränderung und der BMI bei Beobachtungsbeginn, auf die Krebstodesereignisse bzw. Überlebenszeit verwendet. Zusätzlich erfolgte eine Sensitivitätsanalyse in Bezug des Raucherstatus auf auserwählte Krebsentitäten.

In der vorliegenden Studie wurden während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren 2.878 Krebstodesfälle analysiert. Multivariate Modelle erbrachten die Erkenntnis, dass bis auf wenige Ausnahmen, wie dem Prostatakarzinom, dem bronchopulmonalen Karzinom der Männer, dem prämenopausalen Brustkrebs, und dem Pankreaskarzinom der Männer, die Vermeidung einer starken BMI-Zunahme ($\geq 0,30 \text{ kg/m}^2/\text{Jahr}$) das Mortalitätsrisiko der meisten Krebsentitäten reduziert. Eine starke jährliche BMI-Zunahme war mit einer erhöhten Krebsmortalität des Kolorektalkarzinoms, des postmenopausalen Brustkrebses, des Pankreaskarzinoms der Frauen, des Nierenkarzinoms der Männer, des Leberkarzinoms sowie die der intrahepatischen Gallengänge assoziiert. Aufgrund des direkten Zusammenhangs zwischen der starken jährlichen BMI-Zunahme und der abdominalen Fettleibigkeit schienen diese Krebsentitäten eine metabolische Komponente aufzuweisen. Zudem zeigten die Ergebnisse geschlechtsspezifische Unterschiede auf, in denen Männer isoliert von einer vorherigen moderaten Gewichtszunahme profitierten. Zusätzlich war die Brustkrebsmortalität abhängig vom Menopausenstatus.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die Mortalität einiger Krebsentitäten nach einer starken jährlichen BMI-Zunahme erhöht war, somit könnte die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme im Erwachsenenalter präventiv sein. Die Bedeutung des viszeralen Fetts ist jedoch unklar und es besteht der dringende Bedarf an weiteren Studien, die den Einfluss von Gewichtsveränderung auf die Karzinommortalität genauer untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Anderson, A. S., Key, T. J., Norat, T., Scoccianti, C., Cecchini, M., Berrino, F., Romieu, I.: European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiology*, 39: 34-45 (2015)
2. Bardou, M., Barkun, A. N., & Martel, M.: Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 62: 933-947 (2013)
3. Basen-Engquist, K., Chang, M., & Org, K.: Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence. *Current Oncology Reports*, 13: 71-76 (2011)
4. Bassett, J. K., Severi, G., Baglietto, L., MacInnis, R. J., Hoang, H. N., Hopper, J. L., Giles, G. G.: Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *International Journal of Cancer*, 131: 1711-1719 (2012)
5. Birks, S., Peeters, A., Backholer, K., O'Brien, P., & Brown, W.: A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity Reviews*, 13: 868-891 (2012)
6. Bisschop, C. N. S., Van Gils, C. H., Emaus, M. J., Bas Bueno-de-Mesquita, H., Monninkhof, E. M., Boeing, H., May, A. M.: Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPIC-PANACEA study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 99: 139-147 (2014)
7. Bjorntorp, P., Bray, G. A., Carroll, K. K., Chuchalin, A., Dietz, W. H., Ehrlich, G. E., Zimmet, P.: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *WHO Technical Report Series*, 253: 1-253 (2000)
Retrieved from <https://de.scribd.com/document/321649039/Obesity-WHO> (27.09.2018)
8. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J.: Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*, 348: 1625-1638 (2003)
9. Concin, H., Nagel, G., & Ulmer, H.: Moderne Präventionsforschung in Vorarlberg
Modern Prevention Research in Vorarlberg: aks gesundheit GmbH, Bregenz: 1-156 (2013)
Retrieved from <http://www.aks.or.at/wp-content/uploads/2014/03/Moderne-Pr%C3%A4ventionsforschung-in-Vorarlberg2.pdf> (27.09.2018)
10. Cox, D.R.: Regression Models and Life Tables. *Cox Life Tables*, 2: 187-220 (1972)

- Retrieved from http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/cox_1972.pdf
(27.09.2018)
11. Giovannucci, E.: Insulin and colon cancer. *Cancer Causes and Control*, 6: 164-79 (1995)
 12. Grimes, D. A., & Schulz, K. F.: Cohort studies: Marching towards outcomes. *The Lancet*, 359: 341-345 (2002)
 13. Han, X., Stevens, J., Truesdale, K. P., Bradshaw, P. T., Kucharska-Newton, A., Prizment, A. E., Joshi, C. E.: Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality. *International Journal of Cancer*, 135: 2900-2909 (2014)
 14. Huang, Z., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Hunter, D. J., Manson, J. E., Willett, W. C.: Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *Journal of the American Medical Association*, 278: 1407-1411 (1997)
 15. Karahalios, A., Simpson, J. A., Baglietto, L., MacInnis, R. J., Hodge, G. G., English, D. R.: "Change in Weight and Waist Circumference and Risk of Colorectal Cancer: Results from the Melbourne Collaborative Cohort Study." *BioMed Central Cancer*, 16: 1-7 (2016)
 16. Keum, N., Greenwood, D. C., Lee, D. H., Kim, R., Aune, D., Ju, W., Giovannucci, E. L.: Adult weight gain and adiposity-related cancers: A dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 107: no page reference (2015)
Retrieved from <https://academic.oup.com/jnci/article/107/2/djv088/2223074>
(27.09.2018)
 17. Khandekar, M. J., Cohen, P., & Spiegelman, B. M.: Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Reviews Cancer*, 11: 886-895 (2011)
 18. Klenk, J., Nagel, G., Ulmer, H., Strasak, A., Concini, H., Diem, G., & Rapp, K.: Body mass index and mortality: Results of a cohort of 184,697 adults in Austria. *European Journal of Epidemiology*, 24: 83-91 (2009)
 19. Lin, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, A., Yagyu, K., Obata, Y., Inaba, Y., Ishibashi, T.: Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *International Journal of Cancer*, 120: 2665-2671 (2007)
 20. Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. (2008). Rauchverhalten in Österreich.

- Bundesministerium Für Gesundheit*, 1-9. Retrieved from https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/5/8/9/CH1038/CMS1468503131574/2008_factsheet__rauchverhalten_in_oesterreich.pdf (27.09.2018)
21. McGee, D. L.: Body mass index and mortality: A meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Annals of Epidemiology*, 15: 87-97 (2005)
22. Murphy, T. K.: Body Mass Index and Colon Cancer Mortality in a Large Prospective Study. *American Journal of Epidemiology*, 152: 847-854 (2000)
23. Parkin, D., Whelan, S., Ferlay, J., Teppo, L., & Thomas, D.: Cancer incidence in five continents. *International Agency for Research on Cancer Scientific Publications*, 8: 1-1240 (2002)
24. Parr, C. L., Batty, G. D., Lam, T. H., Barzi, F., Fang, X., Ho, S. C., Huxley, R. R.: Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: Pooled analyses of 424 519 participants. *The Lancet Oncology*, 11: 741-752 (2010)
25. Pavlidis, N., & Pentheroudakis, G.: Cancer of unknown primary site. In *The Lancet*, 379: 1428-1435 (2012)
26. Potter, J. D.: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes and Control*, 7: 127-46 (1996)
27. Rapp, K., Klenk, J., Ulmer, H., Concin, H., Diem, G., Oberaigner, W., Schroeder, J.: Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65 000 adults in Austria. *Annals of Oncology*, 19: 641–648 (2008)
28. Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort study. *British Medical Journal*, 335: 1134-1139 (2007)
29. Schlesinger, S., Aleksandrova, K., Pischon, T., Fedirko, V., Jenab, M., Trepo, E., Nöthlings, U.: Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *International Journal of Cancer*, 132: 645-657 (2013)
30. Sierra-Honigmann, M. R., Nath, A. K., Murakami, C., García-Cardena, G., Papapetropoulos, A., Sessa, W. C., Flores-Riveros, J. R.: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281: 1683-1686 (1998)
31. Stickel, F., & Hellerbrand, C.: Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*, 59: 1303-1307

- (2010)
32. Stocks, T., Borena, W., Strohmaier, S., Bjørge, T., Manjer, J., Engeland, A., Stattin, P.: Cohort profile: The metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *International Journal of Epidemiology*, 39: 660-667 (2009)
33. Strasak, A. M., Rapp, K., Brant, L. J., Hilbe, W., Gregory, M., Oberaigner, W., Ulmer, H.: Association of gamma-glutamyltransferase and risk of cancer incidence in men: a prospective study. *Cancer Research*, 68: 3970-3977 (2008)
34. Tchernof, A., & Despres, J.-P.: Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiological Reviews*, 93: 359-404 (2013)
35. Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. A., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Baron, J. A., Storer, B. E., Willett, W. C.: Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, 11: 533-542 (2000)
36. Vlachostergios, P. J., Gioulbasanis, I., Kamposioras, K., Georgoulas, P., Baracos, V. E., Ghosh, S., Papandreou, C. N.: Baseline insulin-like growth factor-I plasma levels, systemic inflammation, weight loss and clinical outcome in metastatic non-small cell lung cancer patients. *Oncology*, 81: 113-118 (2011)
37. Website der World Health Organization. Fact sheets, update February 2015: Retrieved from <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (27.09.2018)

7. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Gabriele Nagel für die Überlassung dieses Themas, Ihre stetige Unterstützung und die freundliche Betreuung bedanken.

Weiterhin möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für die ausdauernde emotionale und fachliche Unterstützung bedanken.

8. Lebenslauf

Name, Vorname	Kilani, Adnan
Geburtsort	Duisburg
Nationalität	Deutsch
Derzeitige praktizierende Stelle	Facharzt in der Augenklinik der Universitätsklinik Ulm, seit dem 01.01.2014

Schul- und Berufsausbildung	von	bis	Ort
Fellow of the European Board of Ophthalmology (10.05.2019)			Paris, Frankreich
Facharzt für Augenheilkunde (01.02.2019)			Reutlingen, Deutschland
Approbation als Arzt (01.11.2013)			Ulm, Deutschland
Studium der Humanmedizin	2006	2013	Ulm, Deutschland
Wehrdienst und Ausbildung zum Sanitätssoldaten	01/2006	09/2013	Sanitätsakademie der Bundeswehr München, Deutschland
Hochschulzugangsberechtigung	2003	2004	Studienkolleg München, Deutschland
High School Diploma	1998	2003	The International School of Choueifat, Libanon