

**Anthropometrische Messmethoden in epidemiologischen Studien und ihr
Zusammenhang mit Krebs und Mortalität**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Sedlmeier
aus
Regensburg

im Jahr
2021

**Anthropometrische Messmethoden in epidemiologischen Studien und ihr
Zusammenhang mit Krebs und Mortalität**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Sedlmeier
aus
Regensburg

im Jahr
2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	viii
1 Einleitung	1
1.1 Auswirkungen der Adipositas auf die öffentliche Gesundheit.....	1
1.1.1 Überblick über Adipositas und chronische Erkrankungen.....	3
1.1.2 Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebserkrankungen.....	3
1.2 Messmethoden zur Erfassung der Adipositas	4
1.3 Zielsetzung.....	5
2 Projekt A: Körperzusammensetzung durch Bioimpedanzanalyse und Mortalität .	7
2.1 Einleitung	7
2.2 Material und Methoden.....	8
2.2.1 Studienpopulation	8
2.2.2 Erhebung von Fettmasse und fettfreier Masse	11
2.2.3 Bestimmung der Kovariablen	14
2.2.4 Erfassung von Sterbefällen	14
2.2.5 Statistische Analysen	15
2.3 Ergebnisse	17
2.4 Diskussion.....	26
2.4.1 Vergleich mit früheren Studien	27
2.4.2 Einfluss möglicher Störgrößen	27
2.4.3 Biologische Mechanismen.....	28
2.4.4 Stärken und Schwächen	29
2.4.5 Zusammenfassung.....	31
3 Projekt B: Verschiedene Körperformen und das Risiko der Krebsentstehung (ShapeCancer)	33
3.1 Einleitung	33
3.2 Material und Methoden.....	34
3.2.1 Studienpopulation	34
3.2.2 Erhebung der anthropometrischen Maße	37
3.2.3 Bestimmung der Kovariablen	37
3.2.4 Erfassung von Krebsfällen	39

3.2.5	Statistische Analysen	39
3.3	Ergebnisse	42
3.3.1	Ableitung verschiedener Körperformen	45
3.3.2	Ergebnisse der ersten Hauptkomponente	51
3.3.3	Ergebnisse der zweiten Hauptkomponente	53
3.3.4	Ergebnisse der dritten Hauptkomponente	55
3.3.5	Ergebnisse der vierten Hauptkomponente	57
3.3.6	Sensitivitätsanalysen.....	59
3.4	Diskussion	61
3.4.1	Beschreibung der Körperformen	62
3.4.2	Relationen zwischen PC1 und dem Risiko der Krebsentstehung	62
3.4.3	Zusammenhänge zwischen PC2 und Krebsinzidenzen	64
3.4.4	Assoziationen von PC3 und PC4 mit Krebsrisiken	65
3.4.5	Stärken und Schwächen	67
3.4.6	Zusammenfassung.....	68
4	Projekt C: Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie	69
4.1	Einleitung	69
4.2	NAKO Gesundheitsstudie	69
4.3	Anthropometrische Erhebungsmethoden	70
4.3.1	Klassische anthropometrische Maße.....	71
4.3.2	Bioelektrische Impedanzanalyse	71
4.3.3	3-D-Bodyscanner	72
4.3.4	Magnetresonanztomographie.....	72
4.4	Ultraschall Abdominalfett.....	73
4.5	Qualitätssicherung im Modul Ultraschall Abdominalfett.....	74
4.5.1	Kriterien für qualitativ hochwertige Bilder	74
4.5.2	Schulungs- und Zertifizierungskonzept.....	77
4.6	Verteilungen der Werte für subkutanes und viszerales Fettgewebe	78
5	Ausblick.....	82
6	Zusammenfassung.....	85
7	Anhang.....	87
8	Literaturverzeichnis.....	111
9	Danksagung.....	129

10 Lebenslauf	130
11 Selbstständigkeitserklärung	132

Vorbemerkung zum Sprachgebrauch: Die Arbeit wurde durch geschlechtsneutrale Pluralbildung und durch die Verwendung des Gendersternchens weitestgehend geschlechtsneutral verfasst, um beide Geschlechter sowie Personen, welche sich keinem Geschlecht zuordnen, gleichberechtigt zu benennen.

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike's Information Criterion
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DAG	Directed Acyclic Graph
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EPIC	European Investigation into Cancer and Nutrition
FFMI	Fettfreie-Masse-Index
FMI	Fettmasse-Index
HC	Hüftumfang (hip circumference)
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
mBCA	Medical Body Composition Analyzer
MONICA	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NAKO	Nationale Kohorte
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PC	Hauptkomponente (principal component)
PCA	Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis)

SAT	Subkutanes Fettgewebe (subcutaneous adipose tissue)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SHIP	Study of Health in Pomerania
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAT	Viszerales Fettgewebe (visceral adipose tissue)
WC	Taillenumfang (waist circumference)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHR	Taille-Hüft-Verhältnis (waist-to-hip ratio)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der gepoolten Studienpopulation.....	13
Abbildung 2: Spline-Funktionen mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Fettmasse-Index (kg/m ²) und Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²) zur Gesamtmortalität (n=16 155).	20
Abbildung 3: Fixed-effects Meta-Analyse der Hazard Ratios (HR) der Gesamtmortalität für die höchsten vs. mittlere bis niedrigste Fettmasse-Indices (4. Quartil vs. 2. Quartil).....	22
Abbildung 4: Fixed-effects Meta-Analyse der Hazard Ratios (HR) der Gesamtmortalität für die höchsten vs. niedrigsten Fettfreie-Masse-Indices (4. Quartil vs. 1. Quartil).	22
Abbildung 5: Lineare und Spline-Funktionen mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Fettmasse-Index (kg/m ²), Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²) und Body-Mass-Index (kg/m ²) zur Gesamtmortalität in Teilnehmenden jünger (n=14 087; 95 %-KI mit schraffierten Linien) und älter als 65 Jahre (n=2 068; 95 %-KI mit grauer Schattierung).	24
Abbildung 6: Spline-Funktionen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Body-Mass-Index (kg/m ²), Fettmasse-Index (kg/m ²) und Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²) zur Gesamtmortalität (n=16 155). Alle Werte wurden z transformiert.	25
Abbildung 7: Zusammensetzung der Studienpopulation der EPIC-Studie.....	36
Abbildung 8: Directed Acyclic Graph.	38
Abbildung 9: Durchschnittlich erklärte Varianz der einzelnen Hauptkomponenten in %.....	45
Abbildung 10: Ladungen der Hauptkomponenten für die vier verschiedenen Körperformen.....	46
Abbildung 11: Visualisierung der Körperformen für die erste Hauptkomponente (PC1).	47
Abbildung 12: Visualisierung der Körperformen für die zweite Hauptkomponente (PC2).	48
Abbildung 13: Visualisierung der Körperformen für die dritte Hauptkomponente (PC3).	49
Abbildung 14: Visualisierung der Körperformen für die vierte Hauptkomponente (PC4).	50
Abbildung 15: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der ersten Hauptkomponente (PC1) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.....	52

Abbildung 16: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der zweiten Hauptkomponente (PC2) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.....	54
Abbildung 17: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der dritten Hauptkomponente (PC3) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.....	56
Abbildung 18: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der vierten Hauptkomponente (PC4) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.....	58
Abbildung 19: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten in Bezug auf einen linearen Anstieg des Body-Mass-Index um 5 kg/m ² mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.....	60
Abbildung 20: Beispielbilder zur Messrichtigkeit; links: Messung des subkutanen Fettgewebes; rechts: Messung des viszeralen Fettgewebes.....	75
Abbildung 21: Beispielbilder zur Bildqualität; links: Messung des subkutanen Fettgewebes; rechts: Messung des viszeralen Fettgewebes.....	76
Abbildung 22: Verteilungen der subkutanen und viszeralen Fettgewebisdicken bei Männern (dunkelgrau) und Frauen (hellgrau) in der NAKO Gesundheitsstudie.....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in KORA 1994/1995, KORA 1999/2001, NHANES 1999/2000, NHANES 2001/2002, NHANES 2003/2004, SHIP-2 2008/2012 und SHIP-Trend 2008/2012 ¹	18
Tabelle 2:	Zusammenhang zwischen Fettmasse-Index und Fettfreie-Masse-Index zur Gesamtmortalität im gepoolten Datensatz (n=16 155) und nach weiterem Ausschluss der ersten vier Jahre Follow-up (n=12 095) ¹	21
Tabelle 3:	Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quintilen der Ladungen der ersten Hauptkomponente in der EPIC-Studie ¹	43
Tabelle 4:	Kriterien für qualitativ hochwertige Ultraschallaufnahmen in der NAKO Gesundheitsstudie.	76
Tabelle 5:	Altersspezifische Verteilungen des subkutanen und viszeralen Fettgewebes bei Männern und Frauen in der NAKO Gesundheitsstudie.	79

1 Einleitung

1.1 Auswirkungen der Adipositas auf die öffentliche Gesundheit

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich die Prävalenz der Adipositas in den letzten drei Jahrzehnten nahezu verdreifacht. Im Jahr 2016 waren mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig, wovon ungefähr 650 Millionen der Adipositas zugeordnet werden konnten. Insbesondere die Anzahl der übergewichtigen oder adipösen Kinder unter 5 Jahren nahm in den vergangenen Jahren drastisch zu und belief sich im Jahr 2019 auf über 38 Millionen Kinder (1). Adipositas kann als Erkrankung definiert werden, bei der sich überschüssiges Körperfett in einem solchen Umfang angesammelt hat, dass die Gesundheit beeinträchtigt wird. Die Entstehung von Komorbiditäten, die mit übermäßiger Fettleibigkeit verbunden sind, nehmen dabei über den gesamten Verlauf von Übergewicht und Adipositas zu (2–4). Die Menge des übermäßigen Körperfettes, seine Art und Verteilung im Körper sowie die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen variieren jedoch erheblich zwischen adipösen Personen. Das kann zum Teil auch dadurch erklärt werden, dass die Gesundheit eines Menschen durch den sehr komplexen Einfluss vieler verschiedener Faktoren bestimmt wird. Zu den Einflussfaktoren gehören soziale und berufliche Lebensumstände, gesundheitsbeeinträchtigende Verhaltensweisen sowie eine Vielfalt von psychischen und physischen Funktionsstörungen und Erkrankungen.

Neben dem starken Anstieg der Prävalenz von Adipositas in Ländern mit hohem Einkommen wird insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen für die nächsten zwei Jahrzehnte der größte proportionale Anstieg von Übergewicht und Adipositas prognostiziert (5). Gründe hierfür sind die weltweit zunehmende Industrialisierung, ein Rückgang der Berufe mit körperlicher Tätigkeit sowie sich schnell ändernde Ernährungsgewohnheiten mit einhergehender ständiger Verfügbarkeit von hochverarbeiteten Lebensmitteln und gesüßten Getränken (6). Nachdem es eine zeitliche Verzögerung zwischen der Entwicklung von Adipositas und ihren Folgeerkrankungen gibt, ist zu erwarten, dass auch die Belastung der Gesundheitssysteme durch Adipositas-assoziierte Erkrankungen in der Zukunft stark ansteigen wird. Die Ursachen von Übergewicht und Adipositas sind komplex und multifaktoriell, weshalb zunehmend erkannt wird, dass ein mehrdimensionaler Ansatz

nötig ist, um die Prävalenz zu senken. Es sind vielfältige Initiativen und Maßnahmen erforderlich, die auf Verhaltensänderungen nicht nur auf persönlicher, sondern auch auf gesellschaftlicher Ebene abzielen (7). So sind ebenfalls politische Schritte notwendig, die es der Bevölkerung ermöglichen, ein gesundes Körpergewicht zu erreichen und zu halten sowie die Lebensmittelindustrie und das Nahrungsangebot mit einbeziehen.

Gleichzeitig gibt es auch Vertreter der Meinung, dass Übergewicht und eine frühe Adipositas, gemessen durch den Body-Mass-Index (BMI), mit einem verbesserten Überleben assoziiert sind (8). Diese kontraintuitive Auffassung der Adipositas in Zusammenhang mit der Sterblichkeit wird oftmals als „Obesity Paradox“ bezeichnet. Das höchst umstrittene Phänomen des Adipositasparadoxons lässt sich jedoch größtenteils durch Einschränkungen in der Methodik einschließlich reverser Kausalität, Selektionsbias, Confounding und der Verwendung des BMI als Maß zur Erhebung der Adipositas zurückführen (9). Die Erscheinung des „Obesity Paradox“ wurde mittlerweile häufig in der kardiometabolischen Literatur thematisiert und hielt auch in der Onkologie Einzug, als eine Reihe von Studien zu dem Ergebnis kam, dass ein höherer BMI mit einem längeren Überleben bei Krebspatienten verbunden ist (10). Es ist jedoch nicht unbedingt der Fall, dass übergewichtige oder fettleibige Personen eine bessere Überlebensrate hätten als Personen, die durch eine ausgewogene Ernährung und moderate Bewegung ein normales Körpergewicht halten. Vielmehr führt das Fortschreiten der Krebserkrankung dazu, dass das Körpergewicht aufgrund von Begleiterscheinungen wie Kachexie und Appetitlosigkeit nicht gehalten werden kann, sodass Erkrankte mit einem niedrigen BMI eine schlechtere Prognose haben (9).

Auch wenn der BMI aufgrund der weltweiten Akzeptanz und der einfachen Berechnung als primäres Mittel zur Risikoeinstufung und zur Einschätzung des Körperfettanteils angesehen wird, müssen wesentliche Einschränkungen dieser Messmethode berücksichtigt werden. Der BMI ist nur bedingt für die Bestimmung der Körperzusammensetzung geeignet, um das Risiko für die Entstehung von chronischen Folgeerkrankungen der Fettleibigkeit zu untersuchen. Er kann auch nur beschränkt eingesetzt werden, um etwaige bessere Überlebenschancen bei Krebspatienten zu schätzen. Deshalb ist eine verbesserte Erhebung der Adipositas in der täglichen klinischen Praxis, aber auch in epidemiologischen Studien unumgänglich.

1.1.1 Überblick über Adipositas und chronische Erkrankungen

Inzwischen liegen eindeutige Zusammenhänge zwischen übermäßiger Adipositas und nachteiligen gesundheitlichen Folgen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertension, Dyslipidämien, obstruktiver Schlafapnoe oder Osteoarthritis vor (11–13). Insbesondere die Änderung der Körperzusammensetzung im Alter geht eng mit dem Gesundheitszustand der Menschen einher. Die altersbedingte Zunahme der Fettmasse und Abnahme der fettfreien Masse wurden bereits mit einem erhöhten Risiko für altersabhängige Pathologien und dem funktionellen Abbau in Verbindung gebracht (14). Darüber hinaus spielten vor allem die spezifische Zunahme des viszeralen Fettgewebes im Bauchraum und die Abnahme der Skelettmuskelmasse eine wichtige Rolle bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2. Diese Veränderungen gehen mit einem erhöhten proinflammatorischen Status sowie einer verstärkten Insulinresistenz einher (15). Aus diesen Gründen wird die Betrachtung der Zusammensetzung und Verteilung der verschiedenen Körpermaße immer bedeutender, da das Einbeziehen von Informationen über die Quantität und Qualität von Fettmasse und fettfreier Masse und von subkutanem (SAT) und viszeralem Fettgewebe (VAT) bessere und effektivere individuelle präventive Strategien bei kardiometabolischen Krankheitsbildern ermöglichen könnte.

1.1.2 Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebserkrankungen

Im Jahr 2020 wurden weltweit ungefähr 19,3 Millionen neue Krebsfälle diagnostiziert und fast 10 Millionen Sterbefälle mit der primären Todesursache Krebs verzeichnet (16). Der World Cancer Research Fund berichtete in 2018, dass übermäßiges Körperfett bei Erwachsenen zu einem erhöhten Risiko für 12 verschiedene Krebsarten führt (17). Die International Agency for Research on Cancer (IARC) kam zu dem gleichen Schluss und identifizierte 13 verschiedene Krebssubtypen, für die ein erhöhtes Risiko bei vermehrter Fettleibigkeit besteht. Dies hebt hervor, dass Übergewicht und Adipositas starke Risikofaktoren für mehrere Krebsarten sind (18). Umgekehrt gibt es ausreichend Belege dafür, dass ein Verlust oder im besten Fall das Fehlen von übermäßigem Körperfett mit einer Verbesserung von Adipositas-bezogenen Komorbiditäten verbunden ist, das Risiko für einige Krebsarten senken kann oder durch die Aufrechterhaltung eines gesunden Körpergewichts (BMI

<25 kg/m²) manche Krebsfälle sogar verhindert werden können (18). Die Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebs zugrunde liegen, deuten darauf hin, dass die Adipositas vielfältige Auswirkungen auf die Signalkaskaden der Tumorentstehung und -progression hat. Dazu zählen metabolische Störungen unter Einbeziehung von hormonellen und entzündlichen Veränderungen sowie Interaktionen mit dem Stroma und dem Gefäßsystem (6). Dabei gehören Übergewicht und Adipositas, neben körperlicher Inaktivität und sitzendem Verhalten, zu den wenigen Risikofaktoren, die durch eine Lebensstilveränderung, insbesondere einer Ernährungsumstellung, beeinflussbar sind (7).

1.2 Messmethoden zur Erfassung der Adipositas

Das bislang am meisten verwendete Maß zur Bestimmung von Übergewicht und Adipositas ist nach wie vor der Body-Mass-Index. Ein erhöhter BMI wird häufig mit übermäßigem Körperfett assoziiert, obwohl die Adipositas nach wie vor eine bemerkenswerte Heterogenität aufweist. Obwohl die Mehrheit adipöser Personen ein höheres Risiko für Komorbiditäten wie Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie oder systemische Hypertonie als Normalgewichtige aufweist, gibt es dennoch einen Anteil an Adipösen, der keine metabolischen Komplikationen entwickelt (19, 20). Diese Gruppe wird als metabolisch gesunde Adipöse bezeichnet (21, 22). Obwohl der BMI als einfache und schnelle Einschätzung der Adipositas auf Bevölkerungsebene durchaus nützlich ist, kann er das Risiko für chronische Erkrankungen und andere Komorbiditäten auf individueller Ebene nicht immer richtig widerspiegeln (23).

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Beurteilung der Adipositas ist die Körperfettverteilung. Bereits 1956 prägte der französische Endokrinologe Jean Vague den Begriff der androgenen und gynoiden Adipositas. Dabei beschrieb er eine risikoreichere Form der Adipositas, die häufig bei Männern zu finden war, und unterschied sie von der risikoärmeren Form im unteren Körperbereich, die häufiger bei prämenopausalen Frauen vorkam (24). Auch wenn dieses unterschiedliche Verteilungsmuster des Fettgewebes in bestimmten Körperregionen nicht geschlechtergebunden ist, steht die Unterscheidung zwischen abdominalen und gluteofemoralem Fettgewebe heute mehr denn je im Fokus der Forschung.

Die Bedeutung der Körperfettverteilung als Prädiktor für Komorbiditäten wurde noch klarer, als in den frühen 1980er Jahren die ersten Studien zu Taillen- (WC) und Hüftumfang (HC) beziehungsweise zum Taille-Hüft-Verhältnis (WHR) veröffentlicht wurden (25). Die Schlussfolgerung aus diesen Studien war eindeutig: Je größer das Taille-Hüft-Verhältnis, desto größer die Ansammlung von abdominalem Fettgewebe, desto höher das Risiko für koronare Herzkrankheiten und Diabetes mellitus Typ 2 (23). Eine genauere Untersuchung der regionalen Fettverteilung konnte mit dem Einsatz von bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) erreicht werden. Anhand von CTs wurde zum ersten Mal zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe unterschieden und das erhöhte diabetogene und atherogene Risikoprofil von VAT identifiziert (26). Diese Ergebnisse lieferten robuste Beweise dafür, dass die Differenzierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe aussagekräftiger in Bezug auf die häufigsten Komplikationen der Adipositas ist als der absolute Fettanteil an sich (27). Insbesondere das viszerale Fettgewebe gilt als aktives Organ mit mehreren endokrinen, metabolischen und immunologischen Funktionen, die mit Adipositas-assoziierten Erkrankungen einhergehen (28–30). Ein möglicher Mechanismus für diese Beobachtungen scheint mit einer verstärkten Lipidakkumulation in der Leber zusammenzuhängen (31). Dies kann durch die erhöhte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe bedingt sein, die in die Pfortader abfließen. Die erhöhte Fettsäureanreicherung im Blut führt wiederum zu einer erhöhten Insulinresistenz, einer verminderten Glukoseverwertung in den Muskeln und einer verstärkten Glukoneogenese in der Leber (29, 32). In neueren epidemiologischen Studien kommen zunehmend weitere bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Ultrasonographie zum Einsatz, um SAT und VAT zu quantifizieren und genauer zu untersuchen (14, 33, 34).

1.3 Zielsetzung

Vor diesem Hintergrund ist die Dissertation im Folgenden in drei Projekte aufgeteilt, um den Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und Mortalität beziehungsweise verschiedenen Krebsarten zu untersuchen:

Projekt A, bei welchem der Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Gesamtsterblichkeit anhand einer gepoolten Analyse von sieben prospektiven

Kohortenstudien unter die Lupe genommen wird. Dieses Projekt wurde bereits im *The American Journal of Clinical Nutrition* mit dem Titel *Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from seven prospective cohort studies* im Januar 2021 veröffentlicht (35).

Projekt B, in dem die Assoziation von verschiedenen Körperformen mit dem Risiko der Krebsentwicklung anhand von Daten einer großen Kohortenstudie betrachtet wird. Das Manuskript zu diesem Projekt befindet sich im Entwurf und soll im Laufe des Jahres 2021 in einem namhaften medizinischen Journal mit Peer-Review veröffentlicht werden.

Projekt C, bei dem erste deskriptive Ergebnisse der anthropometrischen Messmethoden, insbesondere der Sonographie des Abdominalfettes, in der NAKO (Nationale Kohorte) Gesundheitsstudie vorgestellt werden. Die Publikation zu Projekt C erschien im *Bundesgesundheitsblatt* im Rahmen eines Sonderheftes zur NAKO Gesundheitsstudie mit dem Titel *Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht* im Februar 2020 (36).

2 Projekt A: Körperzusammensetzung durch Bioimpedanzanalyse und Mortalität

Im ersten Teil der Dissertation wird der Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Gesamtsterblichkeit anhand einer gepoolten Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien analysiert.

2.1 Einleitung

Die Relation zwischen Body-Mass-Index und Gesamtsterblichkeit wurde bereits umfassend untersucht. Die meisten Studien zeigen eine j- oder u-förmige Beziehung zwischen den beiden. Vor allem Menschen mit hohem oder niedrigem BMI scheinen früher zu sterben als Menschen, die sich im mittleren Bereich des relativen Gewichts befinden (2). Allerdings weisen einige Untersuchungen darauf hin, dass die Körperzusammensetzung ein besserer Prädiktor für die Mortalität ist als der BMI (37, 38). Die größte Limitation des BMI ist die Tatsache, dass er nicht zwischen Fettmasse und fettfreier Masse unterscheiden kann. Tatsächlich konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass sich die BMI-Mortalitäts-Kurve in die beiden Komponenten Fettmasse und fettfreie Masse aufteilen lässt, welche einen gegensätzlichen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko haben. Genauer gesagt kann die Assoziation zwischen BMI und Gesamtsterblichkeit in eine j-förmige Kurve für den Fettmasse-Index (Fettmasse/Körpergröße²; FMI) und Mortalität und eine reverse j-förmige Beziehung zwischen dem Fettfreie-Masse-Index (fettfreie Masse/Körpergröße²; FFMI) und Sterblichkeit mit der Tendenz der Kurve, für hohe FFMI-Werte abzuflachen, aufgespalten werden (39–44). Es wird angenommen, dass die Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei höheren BMI-Werten hauptsächlich auf die metabolische Belastung durch übermäßiges Körperfett zurückzuführen ist, während das erhöhte Risiko bei niedrigen BMI-Werten das Vorhandensein einer Sarkopenie und die damit einhergehende Fragilität aufgrund unzureichender fettfreier Körpermasse widerspiegeln könnte (45).

Zur Bestimmung der einzelnen Körperkompartimente wurde die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) als einfache, valide und nicht-invasive Methode verwendet, welche bereits in einigen epidemiologischen Studien zum Einsatz kam (46, 47).

Eine Reihe von Studien untersuchte bereits den Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Mortalität, jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen (48). Mögliche Erklärungen für die inkonsistenten Resultate früherer Studien sind beispielsweise kurze Follow-up Zeiten, Unterschiede in der Berücksichtigung möglicher Confounder und ungenaue Punktschätzer, da es nur wenige Sterbefälle gab.

Obwohl es schon einige Erkenntnisse in diesem Themenfeld gibt, ist die Körperzusammensetzung nach wie vor von großer klinischer Relevanz, da die Studienlage sehr inkonsistent ist und überschüssige Fettmasse und unzureichende fettfreie Masse wichtige Risikofaktoren in der Entstehung von chronischen Erkrankungen sind (49, 50). Die Identifizierung der relevanten Körperkompartimente, die einen entscheidenden Einfluss auf das Sterberisiko haben, ist daher unerlässlich, um gezielte und effektive Interventionen entwickeln zu können. Zum Beispiel lässt sich Fettmasse durch Energierestriktion oder Ausdauertraining verringern, während der Rückgang fettfreier Masse durch Widerstandstraining oder in sehr schweren Fällen durch Proteinsupplementation verhindert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wird daher der Einfluss der Körperzusammensetzung auf das Mortalitätsrisiko umfassend untersucht und analysiert, welche Rolle Fettmasse und fettfreie Masse dabei spielen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden Daten von sieben prospektiven Kohorten mit insgesamt 16 155 Personen im Alter von 20 bis 93 Jahren (Median 44 Jahre) gepoolt. Des Weiteren wird geklärt, ob die Fettmasse die Fähigkeit des BMI zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos verbessert. In den Analysen wurden möglicher Selektionsbias, reverse Kausalität und Confounding systematisch berücksichtigt.

2.2 Material und Methoden

Für die finalen Analysen wurden Daten aus drei bevölkerungsbasierten Studien verwendet, die sieben prospektive Kohorten umfassten.

2.2.1 Studienpopulation

Die KORA-Plattform (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) wurde 1996 im Raum Augsburg in Süddeutschland als Erweiterung des WHO-Projekts MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) etabliert.

Die Eingangsuntersuchungen fanden in vier Wellen im Abstand von fünf Jahren statt und schlossen circa 18 000 Personen im Alter von 25 bis 74 Jahren ein. Die Teilnehmenden wurden regelmäßig in schriftlicher Form zu ihrer Gesundheit befragt und zum Teil zu Nachuntersuchungen in das Studienzentrum eingeladen (51). Neben soziodemographischen Variablen wurden Risikofaktoren, wie Rauchverhalten, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität, sowie Anamnese und Familienhistorie chronischer Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme von geschultem medizinischen Personal in standardisierten Interviews erhoben. Ebenso durchliefen alle Teilnehmenden ein standardisiertes medizinisches Untersuchungsprogramm einschließlich Blutdruck- und anthropometrischen Messungen (52). Die generierten Daten dienen als Grundlage zu verschiedenen Themen wie Diabetes, Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen sowie Umweltfragestellungen. Vor allem der Einfluss von Lebensstil und Umweltfaktoren auf die Entstehung chronischer Erkrankungen und die Identifikation neuer genetischer Marker, die bei der Entstehung von polygenetischen Krankheiten eine Rolle spielen könnten, stehen dabei im Fokus der Forschung. Für die vorliegenden Analysen wurden alle Personen ausgewählt, die in einer der beiden unabhängigen Kohorten in den Jahren 1994/1995 (n=4 856; Rücklauf: 75 %) und 1999 bis 2001 (n=4 261; Rücklauf: 67 %) untersucht worden sind (53).

Das populationsbasierte Projekt SHIP (Study of Health in Pomerania) wurde in der Region Vorpommern im Nordosten Deutschlands etabliert und existiert seit 1997 (54). Die Forschungsschwerpunkte liegen dabei zum einen auf der Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz von Risikofaktoren, subklinischer Auffälligkeiten und populationsrelevanter Erkrankungen und zum anderen auf der Untersuchung der komplexen Zusammenhänge zwischen eben diesen häufigen Risikofaktoren, subklinischen Auffälligkeiten und manifesten Erkrankungen (55). Das SHIP-Projekt besteht aus zwei voneinander unabhängigen Kohorten. Die Basiserhebung der ersten Kohorte (SHIP-0) fand zwischen 1997 und 2001 statt und umfasste 4 308 Personen (Rücklauf: 69 %) im Alter von 20 bis 79 Jahren. Seitdem werden die Teilnehmenden in Fünf-Jahres-Nachuntersuchungen noch einmal eingeladen und im Studienzentrum untersucht (SHIP-1, SHIP-2, SHIP-3 und SHIP-4). Parallel zur zweiten Folgeuntersuchung (SHIP-2) wurde in den Jahren 2008 bis 2012 eine zweite unabhängige Kohorte (SHIP-Trend) etabliert, bei der die Teilnehmenden ein ähnliches Untersuchungsprogramm durchliefen wie in SHIP-2. Informationen zu

sozioökonomischen Faktoren, beruflichem Umfeld und Risikoverhalten sowie zu medizinischen Leistungen und chronischen Erkrankungen wurden in computer-gestützten Interviews durch geschultes Studienpersonal durchgeführt (55). Neben Blut- und erweiterten anthropometrischen Untersuchungen wurden vor allem ab den beiden Kohorten SHIP-2 und SHIP-Trend auch sonographische, ausführliche zahnärztliche, polysomnographische, spiroergometrische und dermatologische Untersuchungen vorgenommen. Ein Novum stellte zudem der Einsatz von Ganzkörper-Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRT) in der breiten Bevölkerung dar (54). In die Analysen gingen die beiden Kohorten SHIP-2 (n=2 333; Rücklauf: 63 %) und SHIP-Trend (n=4 420; Rücklauf: 50 %) ein, die zwischen den Jahren 2008 und 2012 unabhängig voneinander erfasst wurden, da für diese beiden Kohorten Daten aus der BIA-Messung vorliegen.

Der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ist eine Reihe von Studien, bei der jährlich eine unabhängige, landesweit repräsentative Stichprobe von circa 5 000 Personen aus unterschiedlichen US-Bezirken erhoben wird (56). Im Zentrum steht dabei die Ermittlung des Gesundheits- und Ernährungsstatus von Kindern und Erwachsenen in den Vereinigten Staaten. Außerdem sollen die Prävalenz und Risikofaktoren für die wichtigsten Erkrankungen herausgefunden werden. Die kontinuierlichen Erhebungen umfassen standardisierte medizinische, zahnmedizinische und physiologische Untersuchungen sowie verschiedene Labortests. Die Befragung anhand standardisierter Fragebögen schließt unterschiedliche Aspekte zu demographischen, sozioökonomischen, ernährungs- und gesundheitsbezogenen Merkmalen ein. Die Befragung der Teilnehmenden wird dabei in den Wohnungen der Befragten durchgeführt, während die medizinischen Untersuchungen in speziell konzipierten mobilen Untersuchungszentren stattfinden (57). Daten aus der bioelektrischen Impedanzanalyse wurden in drei Kohorten in den Jahren 1999/2000 (n=9 282; Rücklauf: 76 %) (58), 2001/2002 (n=10 477; Rücklauf: 80 %) (59) und 2003/2004 (n=9 643; Rücklauf: 76 %) (60) bei Teilnehmenden im Alter von 8 bis 49 Jahren erhoben.

Alle Studien wurden von lokalen Ethikkommissionen begutachtet und genehmigt und alle Studienteilnehmenden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Weiterverarbeitung ihrer Daten ab.

Da die Berechnungen mit vermeintlich gesunden Erwachsenen durchgeführt werden sollen, wurden für die Analysen alle Teilnehmenden ausgeschlossen, wenn sie jünger als 20 Jahre waren, unvollständige Daten zur anthropometrischen Exposition, zum Outcome oder zu den Kovariablen hatten, prävalente chronische Erkrankungen angaben, unplausible Follow-up-Werte aufwiesen oder ihre Einwilligung zurückzogen. Die endgültige analytische Stichprobe umfasste somit 16 155 Personen, welche aus 8 033 Männern und 8 122 Frauen bestand (Abbildung 1).

2.2.2 Erhebung von Fettmasse und fettfreier Masse

Alle Studienteilnehmenden unterzogen sich klinischen Basisuntersuchungen, bei denen standardisierte anthropometrische Messungen durch geschultes medizinisches Personal vorgenommen wurden. In der KORA-Kohorte wurde die bioelektrische Impedanzanalyse mit zwei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. In der Studie von 1994/1995 kam der Body Composition Analyzer TVI-10 (Danziger Medical Technology, Heidelberg, Deutschland) zum Einsatz und von 1999 bis 2001 wurde der B.I.A.-2000-S Analyzer (Data Input, Frankfurt, Deutschland) verwendet (53). Die SHIP-Kohorte benutzte das multifrequente Nutriguard-M-Gerät (Data Input, Pöcking, Deutschland) und die NUTRI4-Software (Data Input, Pöcking, Deutschland) (61). In den NHANES-Studien wurde der HYDRA ECF/ICF Bio-Impedance Spectrum Analyzer (Modell 4200) (Xitron Technologies Inc., San Diego, Kalifornien) verwendet (58).

In allen Kohorten wurde die fettfreie Masse anhand der allgemeinen Formel $FFM (kg) = A \cdot \left(\frac{Größe^2}{Resistanz} \right) + (B \cdot Gewicht) - (C \cdot Alter) + (D \cdot Geschlecht)$ berechnet, wobei A, B, C und D Konstanten sind (62). Diese Konstanten sind häufig hersteller- und gerätespezifisch und daher oftmals unbekannt. Diese allgemeine Gleichung spiegelt die Einflüsse von Alter und Geschlecht am besten wider und wurde, wo nötig, leicht modifiziert. In allen Studien wurde eine tetrapolare BIA-Messung durchgeführt, während sich die Teilnehmenden in Rückenlage befanden.

Die Fettmasse in Kilogramm wurde durch Subtraktion der fettfreien Masse (Kilogramm) vom Körpergewicht (Kilogramm) ermittelt. Der Fettmasse-Index wurde berechnet als Fettmasse (Kilogramm) geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Der Fettfreie-Masse-Index wurde definiert als fettfreie Masse (Kilogramm) geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Der

Body-Mass-Index wurde berechnet als Körpergewicht (Kilogramm) geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Das Körpergewicht wurde in leichter Bekleidung auf 0,1 kg genau und die Körpergröße auf 0,1 cm genau gemessen.

Projekt A: Material und Methoden

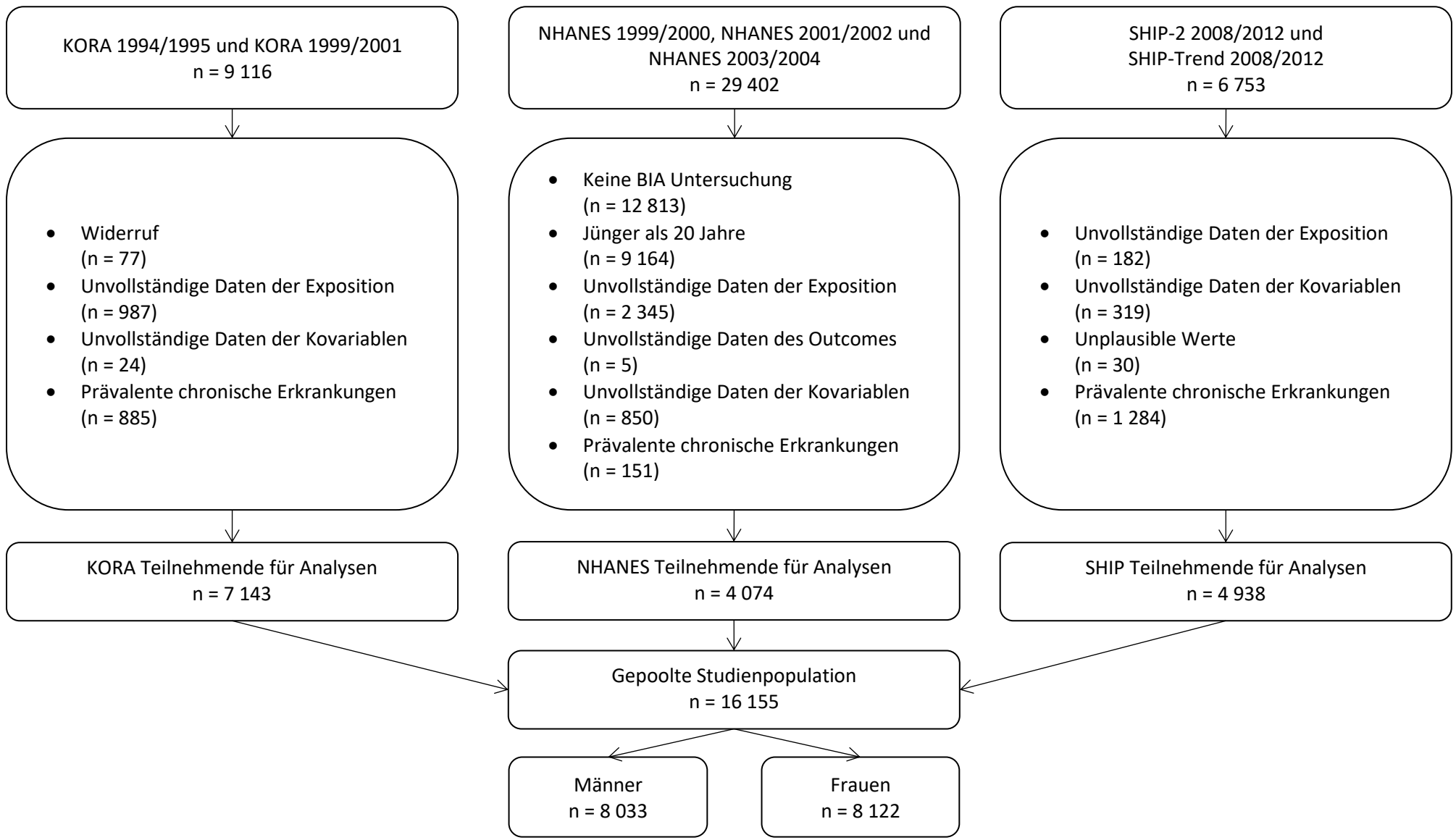


Abbildung 1: Zusammensetzung der gepoolten Studienpopulation.

2.2.3 Bestimmung der Kovariablen

In allen sieben Kohorten führte geschultes und zertifiziertes Studienpersonal standardisierte computergestützte Face-to-Face-Interviews durch. In den Befragungen wurden Informationen zu soziodemographischen Aspekten, Lebensstilfaktoren, persönlicher und familiärer Vorgeschichte chronischer Krankheiten und Daten zur Medikamenteneinnahme erhoben (52–54, 58–60). In NHANES wurde die ethnische Zugehörigkeit als „nicht-hispanische Weiße, mexikanische Amerikaner, nicht-hispanische Schwarze, andere Hispanoamerikaner oder andere ethnische Zugehörigkeit inklusive multiethnischer Zugehörigkeit“ kategorisiert. Die Teilnehmenden der KORA- und SHIP-Kohorten wurden als „nicht-hispanische Weiße“ eingruppiert. Des Weiteren wurden die Teilnehmenden gefragt, ob ihnen jemals von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gesagt wurde, dass sie Diabetes mellitus hätten. Das Bildungsniveau wurde in hohes und niedriges Bildungsniveau unterteilt. Bei KORA und SHIP wurden Bildungsjahre von weniger als oder gleich 10 Jahren als niedriges Bildungsniveau angesehen, während mehr als 10 Jahre Bildung als hohes Bildungsniveau eingestuft wurde. In NHANES wurden die Antwortkategorien „weniger als 9. Klasse“, „9. bis 11. Klasse (einschließlich 12. Klasse ohne Abschluss)“ und „High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ als niedriges Bildungsniveau angesehen. Die Kategorien „College“, „AA-Abschluss“ und „Hochschulabschluss oder höher“ wurden als hohes Bildungsniveau betrachtet. KORA- und SHIP-Teilnehmende, die sich im Sommer oder Winter mindestens eine Stunde pro Woche in der Freizeit körperlich betätigten, galten als körperlich aktiv. In NHANES wurden Teilnehmende, die angaben, in den letzten 30 Tagen mäßig oder stark aktiv gewesen zu sein, als körperlich aktiv betrachtet (63). Das Rauchverhalten wurde in nie, früher oder aktuell Rauchende kategorisiert. Der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum wurde als kontinuierliche Variable verwendet.

2.2.4 Erfassung von Sterbefällen

In KORA wurden Sterbefälle von Studienteilnehmenden durch regelmäßige Überprüfung des Vitalstatus über Bevölkerungsregister innerhalb und außerhalb des Einzugsgebietes rund um das Studienzentrum ermittelt. Informationen zur Todesursache lieferten Sterbeurkunden, die bis zum 31. Dezember 2016 bei den örtlichen Gesundheitsbehörden eingeholt wurden. Die zugrunde liegende Todesursache wurde anhand der 9. Revision der Internationalen statistischen

Klassifikation der Krankheiten (ICD-9) kodiert (64, 65). In SHIP wurden Informationen über den Vitalstatus in jährlichen Abständen von Bevölkerungsregistern ab dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis zum 31. Dezember 2015 gesammelt. Sterbeurkunden wurden von den lokalen Gesundheitsbehörden angefordert und von einem zertifizierten medizinischen Codierer gemäß der 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) codiert. Die Verifizierung des Vitalstatus in NHANES erfolgte durch regelmäßige Verknüpfung der Studie mit dem National Death Index, einer zentralen Datenbank der US-Sterbefälle, die von den statistischen Ämtern der Bundesstaaten gesammelt werden (56). Die Follow-up Daten zu den Sterbefällen waren vom Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie bis zum 31. Dezember 2015 verfügbar. Die Codierung der Todesfälle erfolgte nach den ICD-10-Richtlinien.

2.2.5 Statistische Analysen

Die Datenaufbereitung der Variablen wurde in allen Kohorten konsistent durchgeführt. Altersstandardisierte Charakteristika der Studienpopulation, stratifiziert nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index (FMI) und des Fettfreie-Masse-Index (FFMI) wurden durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Kohorte berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde verwendet, um die Stärke der Assoziationen zwischen den wichtigsten anthropometrischen Variablen bestimmen zu können.

Hazard Ratios (HR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden anhand von Cox Proportional Hazards Modellen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse berechnet. Die Follow-up Zeit wurde ab dem Datum der Baseline-Untersuchung bis zum Tod, bis zum Ende der Nachbeobachtung (31. Dezember 2015 für SHIP und NHANES; 31. Dezember 2016 für KORA) oder bis zum Loss-to-Follow-up, je nachdem, was zuerst eintrat, ermittelt. Die Störgrößen Geschlecht (Männer/Frauen), Kohorte (1/2/3/4/5/6/7), ethnische Zugehörigkeit (nicht-hispanische Weiße/mexikanische Amerikaner/nicht-hispanische Schwarze/andere Hispanoamerikaner/andere ethnische Zugehörigkeit), prävalenter Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung (ja/nein), Bildungsniveau (niedrig/hoch), Rauchverhalten (nie/früher/aktuell), körperliche Aktivität (ja/nein) und Alkoholkonsum (kontinuierlich) wurden anhand des

Disjunctive Cause Criteria ausgewählt. Bei der Auswahl der Störgrößen anhand des Disjunctive Cause Criteria werden alle Kovariablen ausgewählt, die entweder eine Ursache der Exposition, des Outcomes oder beides sind (66). Außerdem wurde in den Modellen für fettfreie Masse beziehungsweise für Gesamtkörperfett wechselseitig adjustiert, um den unabhängigen Effekt von Fettmasse oder fettfreier Masse auf die Mortalität schätzen zu können.

Um mögliche nichtlineare Zusammenhänge zwischen Körperzusammensetzung und Mortalität zu berücksichtigen, wurden Restricted Cubic Splines mit vier Knotenpunkten an der 5., 35., 65. und 95. Quantile verwendet (67). Wie von Frank E. Harrell Jr. vorgeschlagen, bieten vier Knotenpunkte eine adäquate Anpassung des Modells und stellen einen guten Kompromiss zwischen Flexibilität und Verlust an Präzision dar. Die Referenzpunkte für den Fettmasse-Index wurden mit $7,3 \text{ kg/m}^2$ und für den Fettfreie-Masse-Index mit $16,1 \text{ kg/m}^2$ anhand der Mittelwerte der geschlechtsspezifischen Quartile festgelegt. Darüber hinaus wurden die Daten bei 1 % und 99 % winsorisiert, um die potenziellen Auswirkungen von Ausreißern zu reduzieren (68). Die Effektmodifikation des Zusammenhangs zwischen Körperzusammensetzung und Mortalität durch das Geschlecht wurde mit einem Likelihood-Ratio-Test ausgewertet. In einer separaten Analyse wurden zudem die ersten vier Jahre des Follow-ups ausgeschlossen, um eine mögliche umgekehrte Kausalität zu berücksichtigen.

Um festzustellen, ob eine bestimmte Studie die gepoolten Risikoschätzer beeinflusst haben könnte, wurden die HRs für jede Studie separat berechnet und eine fixed-effects Meta-Analyse der einzelnen Studien durchgeführt. Die Heterogenität der studienspezifischen Schätzer wurde mit Hilfe der I^2 -Statistik quantifiziert (69). Getestet wurde auch, ob die Assoziationen von Fettmasse und fettfreier Masse mit der Mortalität nach Alter oder Rauchstatus variierten. Um die Robustheit der Annahmen zu überprüfen, wurde eine chained-equation multiple Imputation für Kovariablen mit fehlenden Werten vorgenommen (70). Bei der multiplen Imputation werden fehlende Werte durch plausible Datenwerte ersetzt, die auf der Verteilung der bereits existierenden Werte beruhen. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass die Werte zufällig fehlen (missing at random, MAR). Das Verfahren wurde in fünf Zyklen wiederholt, um einen einzigen imputierten Datensatz zu erzeugen und die gesamte

Imputation wurde zehnmal durchgeführt. Nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden anhand des predictive mean matching imputiert (71).

In einer Sensitivitätsanalyse wurde der E-value für die Punktschätzer und die unteren KI-Grenzen bestimmt. Der E-value trifft Aussagen über die Robustheit der Ergebnisse gegenüber ungemessenem Confounding und quantifiziert eine Mindeststärke der Assoziation, die ein nicht gemessener Confounder mit der Exposition und dem Outcome haben müsste, um den beobachteten Zusammenhang zu erklären (72). Für einen visuellen Vergleich der Ergebnisse und für ein besseres Verständnis wurden alle Indizes der Körperzusammensetzung und ihre Zusammenhänge mit der Gesamtmortalität gleichzeitig in einer Abbildung dargestellt. Es wurden Z-Scores berechnet, indem von jedem einzelnen Datenpunkt der Mittelwert aller Werte subtrahiert und dann diese Datenpunkte durch die Standardabweichung aller Werte dividiert wurde. Außerdem wurden Akaike's Information Criterion (AIC), der Likelihood-Ratio-Test und Harrell's Konkordanz-Index verwendet, um festzustellen, ob die Fettmasse einen Mehrwert in der Vorhersage der Mortalität nach Berücksichtigung des BMI hat (67). Das Basismodell beinhaltete BMI, Geschlecht, prävalenter Diabetes mellitus bei Studienbeginn, Bildung, Rauchstatus, körperliche Aktivität und Alkoholkonsum und wurde in einem zweiten Schritt um die Fettmasse erweitert.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig und P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen wurden mit der Programmiersprache R Version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2020) durchgeführt.

2.3 Ergebnisse

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,3 Jahren (192 557 Personenjahre) wurden 1 347 Todesfälle beobachtet. Alle anthropometrischen Merkmale nahmen mit zunehmendem Fettmasse- beziehungsweise Fettfreie-Masse-Index zu (Tabelle 1). Männer und Frauen, die in das niedrigste geschlechtsspezifische Quartil des Fettmasse-Index eingeordnet wurden, wiesen einen mittleren BMI von $22,7 \text{ kg/m}^2$ auf, was nach den WHO-Kriterien dem Normalgewicht entspricht (13). Im Vergleich dazu hatten Teilnehmende, die in das höchste geschlechtsspezifische Quartil des FMI fielen, einen mittleren BMI von $33,6 \text{ kg/m}^2$, was der Adipositas zuzuordnen ist. Teilnehmende mit geringer Fettmasse

Tabelle 1: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechts-spezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in KORA 1994/1995, KORA 1999/2001, NHANES 1999/2000, NHANES 2001/2002, NHANES 2003/2004, SHIP-2 2008/2012 und SHIP-Trend 2008/2012¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	4 133	4 004	4 034	3 984	4 108	3 970	4 063	4 014
(%)	(25,6)	(24,8)	(25,0)	(24,7)	(25,4)	(24,6)	(25,2)	(24,8)
Alter (Jahre)	39,7	45,0	48,6	49,2	40,5	45,4	48,1	48,3
	(13,1)	(14,0)	(14,1)	(14,5)	(13,5)	(14,0)	(14,4)	(14,4)
Geschlecht (%)								
Männer	49,3	50,0	49,9	48,9	50,1	50,7	50,3	50,6
Frauen	50,7	50,0	50,1	51,1	49,9	49,3	49,7	49,4
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	5,2	7,3	9,2	13,0	6,8	7,7	8,8	11,2
	(1,2)	(1,2)	(1,7)	(3,2)	(2,2)	(2,4)	(2,9)	(4,4)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	17,5	18,0	18,8	20,5	16,1	17,8	19,2	21,9
	(2,7)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(1,8)	(1,7)	(1,8)	(2,3)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,7	25,3	28,0	33,6	22,9	25,5	28,0	33,1
	(2,4)	(2,2)	(2,2)	(4,0)	(2,4)	(2,4)	(2,7)	(4,4)
Fettmasse (kg)	14,6	20,7	26,1	36,8	19,6	21,8	24,7	31,4
	(3,3)	(2,7)	(3,6)	(8,5)	(6,1)	(6,5)	(7,8)	(12,0)
Körpergewicht (kg)	65,4	72,8	80,4	95,6	66,4	73,3	80,1	94,2
	(11,0)	(11,1)	(11,4)	(14,5)	(11,0)	(11,3)	(12,2)	(15,6)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	89,5	88,8	84,5	78,1	85,1	90,4	88,2	78,7
Mexikanische Amerikaner	4,1	5,8	8,1	9,9	6,6	5,0	6,0	9,0
Nicht-hispanische Schwarze	4,2	3,4	5,1	9,4	5,4	3,3	3,9	9,3
Andere Hispanoamerikaner	1,0	1,0	1,4	1,6	1,3	0,7	1,2	1,9
Andere ethnische Zugehörigkeit	1,2	0,9	0,9	1,0	1,7	0,6	0,6	1,0
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	31,0	37,8	44,1	48,7	40,3	40,0	42,0	42,2
Hoch	69,0	62,2	55,9	51,3	59,7	60,0	58,0	57,8
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	32,3	38,0	42,7	50,1	43,3	41,1	40,9	40,6
Körperlich aktiv	67,7	62,0	57,3	49,9	56,7	58,9	59,1	59,4
Rauchstatus (%)								
Nie	42,0	43,8	45,6	46,7	42,9	43,4	44,3	45,8
Früher	25,6	27,9	27,6	29,3	25,4	28,5	28,2	29,0
Aktuell	32,4	28,2	26,8	24,1	31,7	28,1	27,5	25,2
Alkoholaufnahme (g/d)	8,7	9,9	11,2	9,6	12,4	11,7	9,7	7,1
	(16,3)	(16,9)	(19,8)	(18,5)	(19,6)	(19,0)	(17,8)	(15,9)
Diabetes mellitus (%)	3,6	3,8	4,3	8,8	2,3	3,1	4,3	10,0

KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MW: Mittelwert; NHANES: U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; SD: Standardabweichung; SHIP: Study of Health in Pomerania.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen

definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=5,40 kg/m², Median=6,90 kg/m², 75. Quantil=8,60 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=7,30 kg/m², Median=9,40 kg/m², 75. Quantil=12,20 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,77 kg/m², Median=20,18 kg/m², 75. Quantil=21,80 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=15,50 kg/m², Median=16,75 kg/m², 75. Quantil=18,30 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤ 10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

hatten tendenziell ein höheres Bildungsniveau, waren körperlich aktiver und wiesen eine geringere Wahrscheinlichkeit für Diabetes auf als Teilnehmende mit hoher Fettmasse. Männer und Frauen, die in das niedrigste geschlechtsspezifische Quartil des Fettfreie-Masse-Index eingestuft wurden, können mit einem durchschnittlichen BMI von 22,9 kg/m² ebenfalls als normalgewichtig bezeichnet werden. Im Vergleich dazu wiesen Teilnehmende, die in das höchste Quartil des FFMI fielen, einen mittleren BMI von 33,1 kg/m² auf, was der Adipositas entspricht. Im Gegensatz zu Teilnehmenden mit niedriger Fettmasse waren Teilnehmende mit geringer fettfreier Masse eher aktuelle Raucher, konsumierten mehr Alkohol und waren körperlich inaktiver als diejenigen mit hoher fettfreier Masse. Zusätzliche Informationen zu den wesentlichen Charakteristika der einzelnen Kohorten befinden sich in ergänzenden Tabellen im Anhang (Tabelle A 1 bis Tabelle A 8).

Der Fettmasse-Index und der Fettfreie-Masse-Index waren nur schwach miteinander korreliert ($r = 0,171$). Im Vergleich dazu korrelierte der BMI sowohl mit FMI ($r = 0,813$) als auch mit FFMI ($r = 0,710$) stark. Akaike's Information Criterion ($AIC_{\text{Modell1}} = 19\,313,64$; $AIC_{\text{Modell2}} = 19\,306,11$), der Likelihood-Ratio-Test (P-Wert = 0,002) und Harrell's Konkordanz-Index ($C\text{-Index}_{\text{Modell1}} = 0,414$; $C\text{-Index}_{\text{Modell2}} = 0,439$) wiesen darauf hin, dass die Fettmasse einen prognostischen Wert aufwies, der den des BMI überstieg.

Da keine Unterschiede in den Assoziationen zwischen Fettmasse und fettfreier Masse zur Gesamtsterblichkeit zwischen den Geschlechtern (P-Werte für die Interaktion nach Geschlecht: 0,337 für Fettmasse und 0,301 für fettfreie Masse) festgestellt werden konnten, wurden alle Analysen für beide Geschlechter zusammen dargestellt. Es konnte eine j-förmige Assoziation zwischen Fettmasse und Mortalität gezeigt werden, wobei das Risiko mit steigenden Werten des Fettmasse-Index zunahm (Gesamt-P-Wert <0,001; P-Wert für Nichtlinearität = 0,003). Als Referenzpunkt für den Fettmasse-Index wurde der Mittelwert des zweiten Quartils mit 7,3 kg/m² gewählt.

Teilnehmende mit einem hohen FMI von 13,0 kg/m² wiesen im Vergleich zum Referenzwert ein Hazard Ratio (HR) von 1,56 (95 %-KI = 1,30-1,87) auf. Im Vergleich dazu war ein niedriger FMI von 5,2 kg/m² mit einem HR von 1,08 (95 %-KI = 0,96-1,20) assoziiert (Abbildung 2 und Tabelle 2).

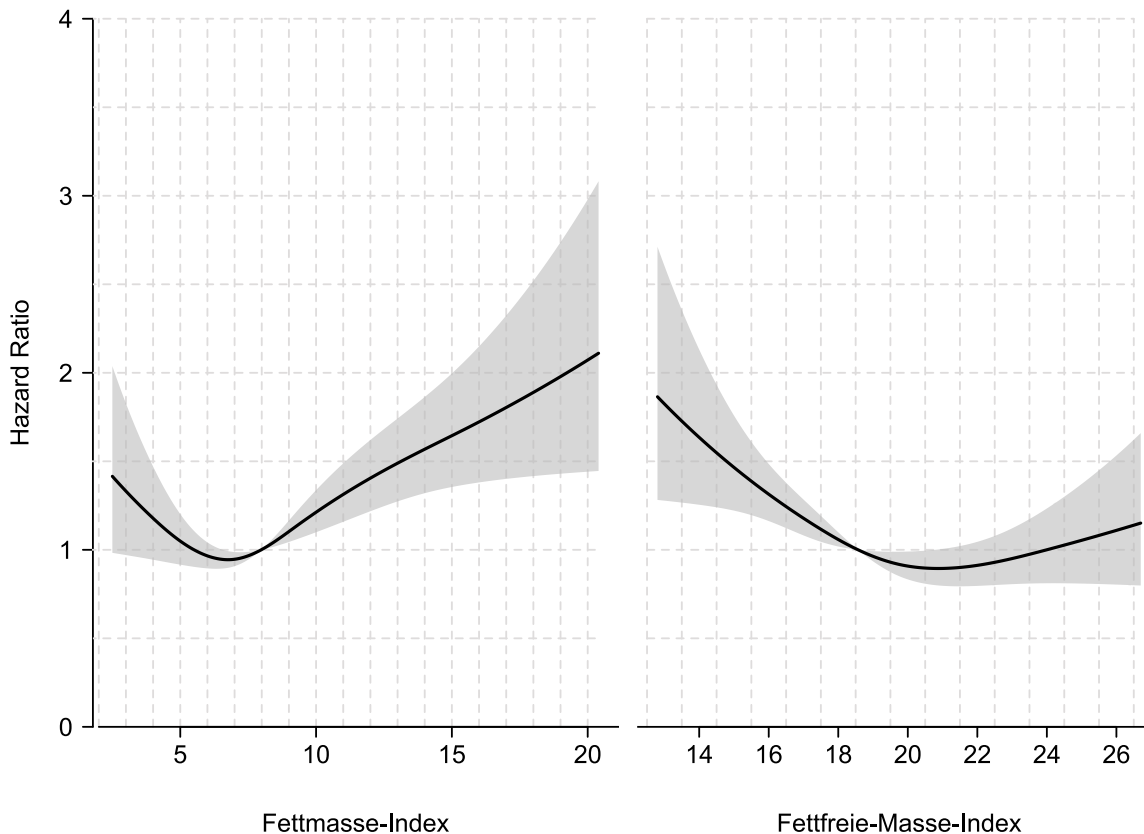


Abbildung 2: Spline-Funktionen mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Fettmasse-Index (kg/m²) und Fettfreie-Masse-Index (kg/m²) zur Gesamtmortalität (n=16 155).

Im Gegensatz dazu nahm das Mortalitätsrisiko mit zunehmender fettfreier Masse ab, wobei die Assoziation bei den höchsten FFMI-Werten leicht abgeschwächt war (Gesamt-P-Wert <0,001; P-Wert für Nichtlinearität = 0,001). Im Vergleich zum Mittelwert des niedrigsten geschlechtsspezifischen Quartils von 16,1 kg/m² zeigten die Teilnehmenden mit einem hohen FFMI-Wert von 21,9 kg/m² ein verringertes HR von 0,70 (95 %-KI = 0,56-0,87) (Abbildung 2 und Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Fettmasse-Index und Fettfreie-Masse-Index zur Gesamtmortalität im gepoolten Datensatz (n=16 155) und nach weiterem Ausschluss der ersten vier Jahre Follow-up (n=12 095)¹.

	Gesamtmortalität		Gesamtmortalität	
	Gepoolter Datensatz		Sensitivitätsanalyse: FU>4 Jahre	
Fettmasse-Index [kg/m²]	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
5,2	1,08 (0,96-1,20)	162	1,09 (0,96-1,24)	130
7,3 ²	1	266	1	227
9,2	1,18 (1,07-1,29)	378	1,16 (1,05-1,28)	332
13,0	1,56 (1,30-1,87)	541	1,52 (1,24-1,86)	480
<i>Gesamt-P-Wert</i>	<0,001		<0,001	
Fettfreie-Masse-Index [kg/m²]				
16,1 ²	1	338	1	290
17,8	0,83 (0,76-0,91)	384	0,84 (0,77-0,93)	338
19,2	0,73 (0,63-0,85)	356	0,77 (0,65-0,92)	322
21,9	0,70 (0,56-0,87)	269	0,75 (0,59-0,96)	219
<i>Gesamt-P-Wert</i>	<0,001		<0,001	

FU: Follow-up Zeit; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Sterbefälle in jedem geschlechts-spezifischen Quartil.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Adjustiert für Geschlecht; ethnische Zugehörigkeit; Kohorte; prävalenter Diabetes mellitus zur Baseline; Bildungsniveau; Rauchstatus; körperliche Aktivität; und Alkoholkonsum. Für den Fettmasse-Index und den Fettfreie-Masse-Index wurde wechselseitig adjustiert.

² Die Referenzgruppen für den Fettmasse-Index=7,3 kg/m² und den Fettfreie-Masse-Index=16,1 kg/m² wurden aufgrund der geschätzten Spline-Funktionen festgelegt. Die Messpunkte für den Fettmasse-Index und den Fettfreie-Masse-Index wurden anhand der Mittelwerte der geschlechtsspezifischen Quartile ausgewählt.

Nach Ausschluss der ersten vier Jahre Follow-up blieben die Risikoschätzer und -funktionen weitgehend unverändert. Im Vergleich zum Referenzpunkt von 7,3 kg/m² zeigte ein hoher FMI von 13,0 kg/m² ein HR von 1,52 (95 %-KI = 1,24-1,86). Im Gegensatz dazu war ein hoher Fettfreie-Masse-Index von 21,9 kg/m² verglichen mit einem niedrigen FFMI von 16,1 kg/m² mit einem HR von 0,75 (95 %-KI = 0,59-0,96) assoziiert.

In zusätzlichen Analysen wurden für jede Kohorte separate Cox-Modelle berechnet und anschließend die kohortenspezifischen Hazard Ratios mit Hilfe einer fixed-effects Meta-Analyse kombiniert. Das gepoolte HR für den Vergleich zwischen hoher und mittlerer bis niedriger Fettmasse betrug 1,37 (95 %-KI = 1,13-1,65; $I^2 = 0,0\%$; $P_{\text{Heterogenität}} = 0,0012$) (Abbildung 3). Das Hazard Ratio für hohe versus niedrige fettfreie Masse in Bezug auf das Mortalitätsrisiko betrug 0,68 (95 %-KI = 0,53-0,87; $I^2 = 0,0\%$; $P_{\text{Heterogenität}} = 0,0023$) (Abbildung 4).

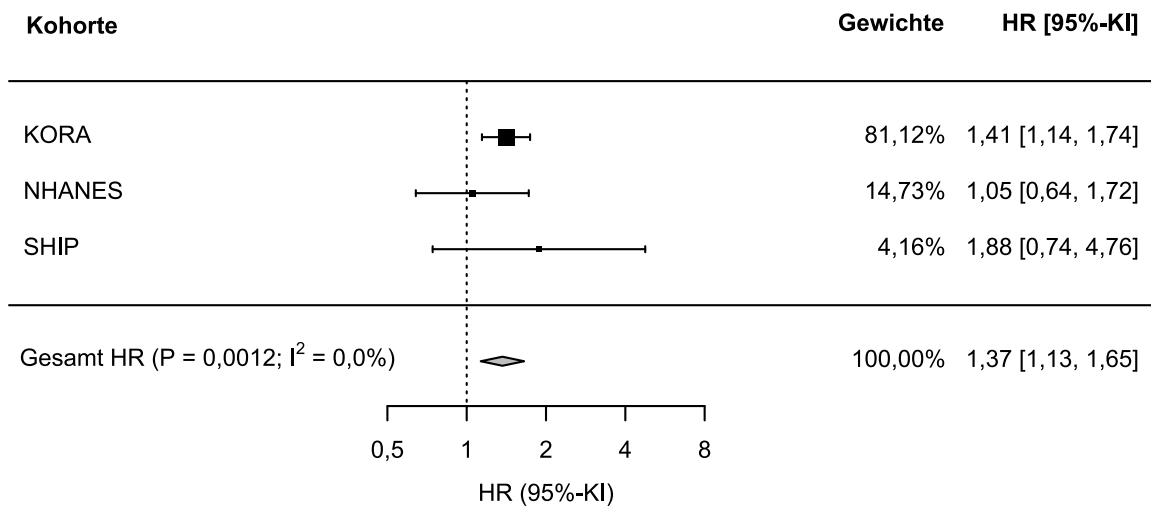


Abbildung 3: Fixed-effects Meta-Analyse der Hazard Ratios (HR) der Gesamtmortalität für die höchsten vs. mittlere bis niedrigste Fettmasse-Indices (4. Quartil vs. 2. Quartil).

Das schwarze Quadrat und die jeweilige Linie stellen das HR und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) für jede Studie dar. Die graue Raute entspricht dem zusammengefassten HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI für den Fettmasse-Index und die Gesamtmortalität. P: P-Wert; I²: Heterogenität zwischen den Studien.

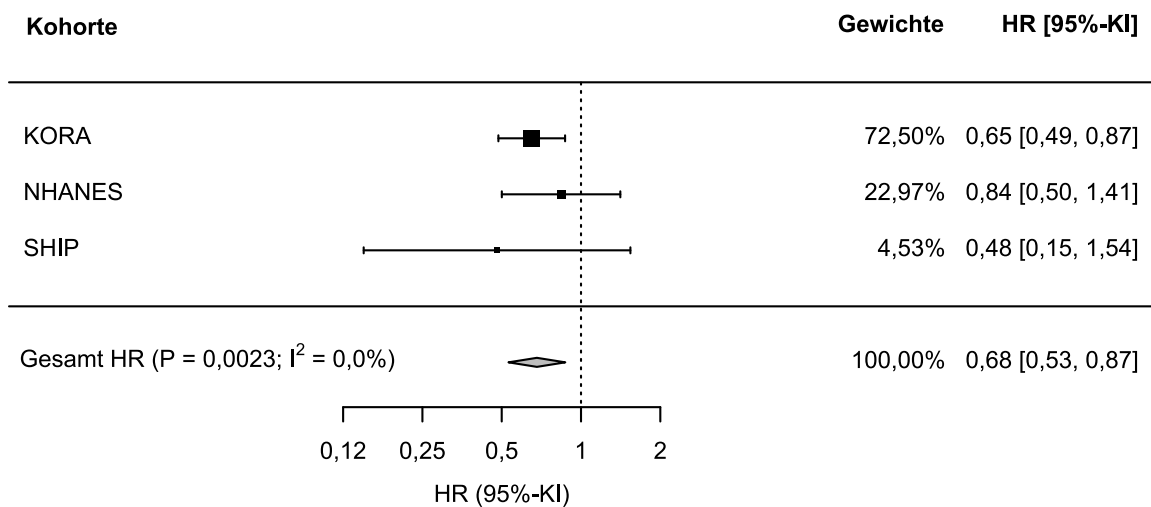


Abbildung 4: Fixed-effects Meta-Analyse der Hazard Ratios (HR) der Gesamtmortalität für die höchsten vs. niedrigsten Fettfreie-Masse-Indices (4. Quartil vs. 1. Quartil).

Das schwarze Quadrat und die jeweilige Linie stellen das HR und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) für jede Studie dar. Die graue Raute entspricht dem zusammengefassten HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI für den Fettfreie-Masse-Index und die Gesamtmortalität. P: P-Wert; I²: Heterogenität zwischen den Studien.

Die Interaktionsterme zwischen Körperzusammensetzung und der Kovariable Alter waren für den Gesamtdatensatz statistisch nicht signifikant (P-Werte für die Interaktion nach Alter: 0,721 für Fettmasse und 0,495 für fettfreie Masse). Eine Beschränkung auf Teilnehmende im Alter von 65 Jahren oder älter zeigte jedoch deutliche Unterschiede. In einer Sensitivitätsanalyse flachte die zuvor beobachtete j-förmige Assoziation zwischen Fettmasse und Mortalität ab und wurde zu einem linear positiven Zusammenhang (P-Wert für Nichtlinearität = 0,180). Bei der fettfreien Masse zeigte sich eine lineare inverse Beziehung zur Gesamtsterblichkeit (P-Wert für Nichtlinearität = 0,120). Verglichen dazu blieb der Zusammenhang zur Mortalität bei Personen unter 65 Jahren für die Fettmasse j-förmig und für die fettfreie Masse invers j-förmig (P-Werte für die Interaktion nach Altersgruppen: 0,531 für Fettmasse und 0,100 für fettfreie Masse) (Abbildung 5). In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden die Analysen getrennt nach Rauchstatus (P-Werte für die Interaktion nach Rauchstatus: 0,950 für Fettmasse und 0,214 für fettfreie Masse) durchgeführt. Die Ergebnisse für Rauchende und Nichtraucher unterschieden sich jedoch statistisch nicht voneinander und werden daher nicht graphisch dargestellt.

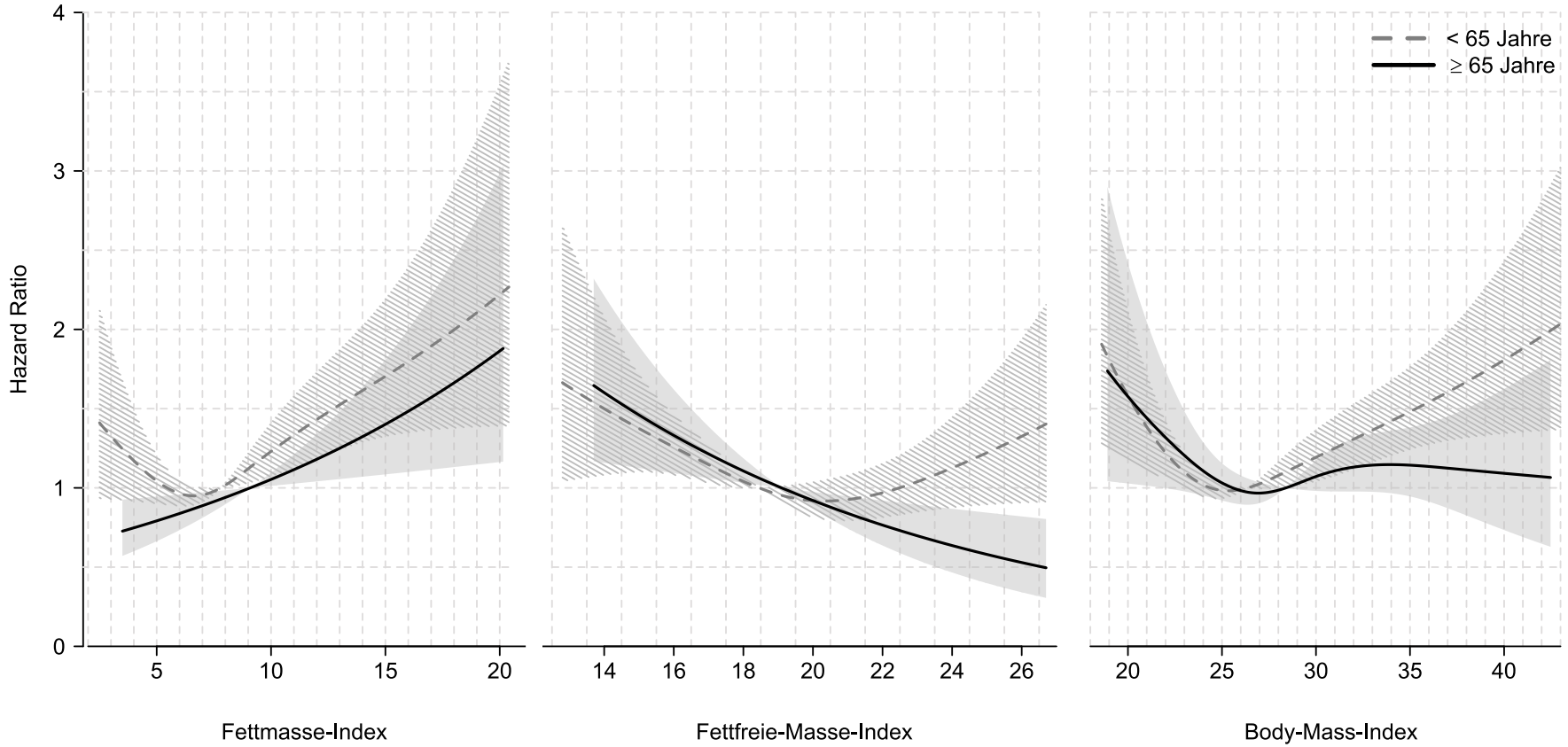


Abbildung 5: Lineare und Spline-Funktionen mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Fettmasse-Index (kg/m²), Fettfreie-Masse-Index (kg/m²) und Body-Mass-Index (kg/m²) zur Gesamtmortalität in Teilnehmenden jünger (n=14 087; 95 %-KI mit schraffierten Linien) und älter als 65 Jahre (n=2 068; 95 %-KI mit grauer Schattierung).

Werden alle Indizes der Körperzusammensetzung und ihre Zusammenhänge mit dem Sterblichkeitsrisiko in einer Abbildung dargestellt, zeigt sich, dass der linke Teil der Assoziation zwischen BMI und Mortalität überwiegend durch den Zusammenhang der fettfreien Masse mit der Gesamtsterblichkeit bestimmt wird. Währenddessen wird der rechte Teil der BMI- und Mortalitätskurve hauptsächlich durch die Beziehung zwischen Fettmasse und dem Sterblichkeitsrisiko widerspiegelt (Abbildung 6).

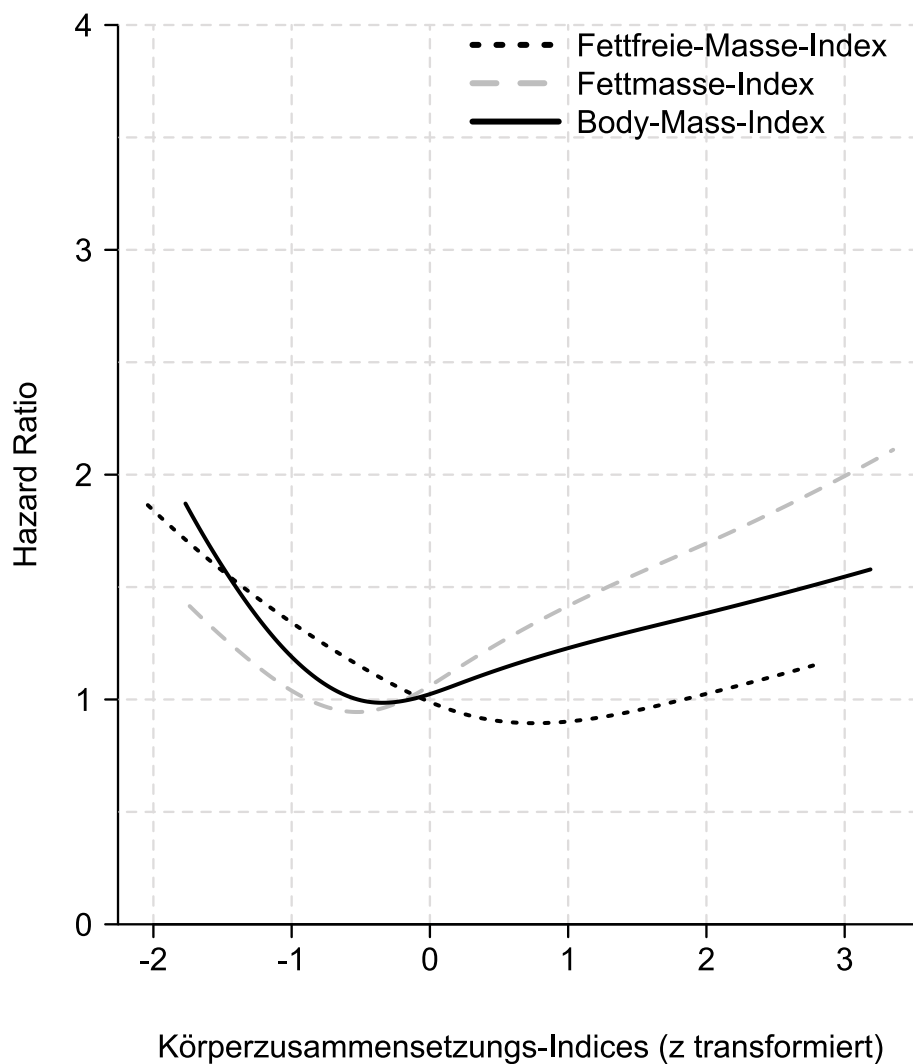


Abbildung 6: Spline-Funktionen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Body-Mass-Index (kg/m^2), Fettmasse-Index (kg/m^2) und Fettfreie-Masse-Index (kg/m^2) zur Gesamtsterblichkeit ($n=16\ 155$). Alle Werte wurden z transformiert.

Die Ergebnisse nach der chained-equation multiplen Imputation zeigten etwas stärkere Beziehungen der Fettmasse und der fettfreien Masse zur Mortalität als die Hauptanalysen (Abbildung A 1 und Tabelle A 9).

Zusätzlich wurde der E-value für einen Fettmasse-Index von 13,0 kg/m² und einen Fettfreie-Masse-Index von 21,9 kg/m² berechnet. Ein nicht gemessener Confounder müsste sowohl mit der Fettmasse als auch mit der Mortalität mit einem HR von 2,49 assoziiert sein, um das beobachtete HR von 1,56 zu erklären. Zudem müsste ein nicht berücksichtigter Störfaktor mit einem HR von 1,92 mit der Fettmasse und der Sterblichkeit zusammenhängen, um die untere KI-Grenze zu verschieben und die Null einzuschließen. Ebenso müsste ein nicht gemessener Confounder sowohl mit der fettfreien Masse als auch der Mortalität mit einem HR von 2,21 in Verbindung gebracht werden, um das beobachtete HR von 0,70 bezüglich der Beziehung zwischen fettfreier Masse und Mortalität zu erklären. Ein nicht gemessener Störfaktor müsste außerdem mit der fettfreien Masse und der Sterblichkeit mit einem HR von 1,56 in Verbindung stehen, um die obere KI-Grenze so zu verschieben, dass sie die Null einschließt.

2.4 Diskussion

In der gepoolten Analyse mit sieben prospektiven Kohorten konnte eine j-förmige Assoziation zwischen Fettmasse und Mortalität festgestellt werden. Dabei waren hohe Fettmasse-Werte mit einem um fünfzig Prozent erhöhten Mortalitätsrisiko gegenüber niedrigen Werten assoziiert. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei einer hohen gegenüber einer niedrigen fettfreien Masse ein um dreißig Prozent verringertes Sterberisiko. Ergänzende Analysen bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter ergaben einen stark linear positiven Zusammenhang der Fettmasse und eine klare inverse Assoziation der fettfreien Masse mit der Mortalität. Dies legt nahe, dass die Vermeidung von übermäßiger Adipositas und der Erhalt der Muskelmasse wichtige präventive Bestandteile gegenüber der Mortalität bei älteren Menschen darstellen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Assoziation zwischen BMI und Mortalität eine Kombination aus den individuellen Effekten der Indizes von Fettmasse und fettfreier Masse auf die Gesamtsterblichkeit widerspiegelt. Der BMI hatte außerdem einen geringeren Vorhersagewert für das Mortalitätsrisiko als einzelne Körperkompartimente. Diese Ergebnisse unterstreichen eindrucksvoll die wichtige

prognostische Bedeutung der Körperzusammensetzung, insbesondere von Fettmasse und fettfreier Masse, als unabhängige Risikofaktoren für die Sterblichkeit.

2.4.1 Vergleich mit früheren Studien

Eine Reihe von bereits publizierten Studien untersuchte die Assoziation zwischen Körperzusammensetzung und Sterblichkeit, doch kamen sie zu unterschiedlichen Ergebnissen. Etwa ein Viertel der früheren Studien unterstützt eine positive Beziehung (41, 73–76) oder ist konsistent mit einer j- oder u-förmigen Assoziation zwischen Fettmasse und Mortalität (39). Die übrigen Studien zeigen eine inverse Beziehung (77, 78) oder keine Assoziation (79–82). Die Datenlage bezüglich der Assoziation zwischen fettfreier Masse und Mortalität ist ebenfalls inkonsistent. Etwa ein Drittel der Studien fand eine inverse Beziehung zwischen fettfreier Masse und Mortalität (41, 73, 80, 82–84) oder die Studien sind konsistent mit einer inversen j- oder u-förmigen Beziehung (39, 76), während die übrigen Studien keine Assoziation beschreiben (75, 77–79, 81, 85). Etwa ein Viertel der Studien zeigt unterschiedliche Beziehungen zwischen Fettmasse oder fettfreier Masse und Mortalität, wenn die Analysen getrennt nach Geschlecht berechnet wurden (86–91).

Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Inkonsistenzen in der Literatur könnte in den verwendeten Methoden liegen. So wurden beispielsweise einige Studien nur in der älteren Bevölkerung durchgeführt (41, 77–82, 84–86, 89–91), hatten kurze Nachbeobachtungszeiträume (39, 74, 75, 77, 79–81, 83, 85, 86, 88, 89) oder kontrollierten in ihren Modellen nicht wechselseitig für Fettmasse und fettfreie Masse (82, 86, 87). Außerdem wurde in einigen Studien nur unzureichend für wichtige Confounder wie Rauchen (74, 77, 79, 80, 82, 84, 86), körperliche Aktivität (39, 74, 77, 80, 86, 89–91) und prävalente chronische Erkrankungen zu Studienbeginn (77, 80, 86) adjustiert. Weitere Studien konnten zudem die genaue Form des Zusammenhangs zwischen Körperzusammensetzung und Mortalität nicht ermitteln, da zu wenig Sterbefälle in der Studienpopulation auftraten und die Analysen somit unterpower waren (41, 77, 79, 82, 84–86, 89).

2.4.2 Einfluss möglicher Störgrößen

Eine Reihe von Studien fand heraus, dass das erhöhte Mortalitätsrisiko bei niedrigen BMI- oder FFMI-Werten durch Confounder wie Rauchen oder prävalente Erkrankungen erklärt werden kann (41, 44). Rauchen korreliert invers mit der

Muskelmasse, ist verantwortlich für Veränderungen in der Körperzusammensetzung und ist unbestreitbar ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität (48, 92). In der gepoolten Studienpopulation konnten Raucher*innen tendenziell eher in das niedrigste FFMI-Quartil eingeordnet werden, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass rauchende Personen weniger fettfreie Masse haben als Nichtraucher*innen (93, 94). Doch selbst nach der Berücksichtigung dieser möglichen Störgrößen zeigen Studien weiterhin eine j- oder u-förmige Beziehung (2, 95). In den Analysen wurden ebenfalls prävalente Erkrankungen ausgeschlossen und für Rauchstatus adjustiert, aber auch diese Ergebnisse zeigten eine j-förmige Assoziation zwischen Fettmasse und Mortalität und eine inverse Beziehung der fettfreien Masse mit Sterblichkeit. Dies unterstreicht die Bedeutung der Aufrechterhaltung einer normalen Körperfettmasse und einer hohen Muskelmasse. In einer Sensitivitätsanalyse wurden zudem die ersten vier Jahre des Follow-ups ausgeschlossen, aber die Ergebnisse blieben weitestgehend unverändert, was darauf hindeutet, dass die Ergebnisse nicht durch reverse Kausalität beeinflusst wurden.

2.4.3 Biologische Mechanismen

Obwohl der Body-Mass-Index ein mangelhaftes Maß für Adipositas ist, suggerieren einige Studien, dass Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung keine besseren Prädiktoren für die Sterblichkeit darstellen (87, 96). Allerdings haben konventionelle anthropometrische Maße eine begrenzte Sensitivität und sind daher weniger valide als Messungen der Körperzusammensetzung (97). Die Analyse von Körperkompartimenten ist eine geeignete Methode zur frühzeitigen Erkennung eines Verlusts an fettfreier Masse und somit eines Rückgangs an stoffwechselaktiven Muskelzellen (98). Darüber hinaus kann Muskelschwund, insbesondere bei adipösen Personen, durch herkömmliche anthropometrische Maße nicht erfasst werden. Adipositas und der damit einhergehende hohe Anteil an Fettmasse kann das Vorliegen einer Sarkopenie verschleiern, welche zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt (9, 99, 100). Es ist daher essenziell, zwischen Körperfettmasse und fettfreier Masse zu unterscheiden, um eine angemessene Risikobewertung und genaue Prognose zu ermöglichen, aber auch um adäquate zukünftige Interventionen zu entwickeln.

Erhöhte Körperfettwerte wurden mit einer Vielzahl an kardiometabolischen Störungen, wie beispielsweise einer erhöhten Insulinresistenz oder einem gesteigerten Risiko für

Atherosklerose und Diabetes mellitus, in Verbindung gebracht (101). Für ein besseres Verständnis der metabolischen Komplikationen im Zusammenhang mit Adipositas spielt die ektopische Körperfettverteilung, die Verteilung von subkutanem Fettgewebe und von viszeralem Fettgewebe eine wichtige Rolle. Insbesondere VAT korreliert stark mit Bluthochdruck, erhöhten Nüchternblutzucker- oder Gesamtcholesterin-Werten sowie einer ungünstigen Zusammensetzung des Blut-Lipid-Profiles (29). Als aktives endokrines Organ produziert VAT proinflammatorische Zytokine wie den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (102). TNF- α aktiviert die Lipolyse im viszeralen Fettgewebe, was mit einer vermehrten Freisetzung freier Fettsäuren über die Pfortader in die Leber einhergeht. Durch die verstärkte Bereitstellung von Glukose und den verminderten Abbau von Insulin kann es zu einer Hyperglykämie und einer Hyperinsulinämie kommen (103).

Ein möglicher Mechanismus, der den scheinbar protektiven Effekt einer hohen fettfreien Masse auf das Mortalitätsrisiko erklärt, ist die Fähigkeit menschlicher Skelettmuskelzellen, Myokine wie Myostatin, IL-6 (Interleukin-6), IL-7, IL-15, IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) oder Irisin zu produzieren, zu exprimieren und freizusetzen (104, 105). Diese Myokine haben sowohl systemische als auch lokale Effekte einschließlich endokriner, direkt entzündungshemmender und spezifischer Effekte auf das viszerale Fettgewebe. Außerdem werden Signalwege beeinflusst, die an der Fettoxidation und der Glukoseaufnahme beteiligt sind (106). Myokine sind in der Lage, Muskelwachstum und Hypertrophie zu stimulieren, die Fettoxidation und die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe hoch zu regulieren, die Insulinsensitivität über die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase zu verbessern sowie entzündungshemmende Wirkungen zu induzieren (105). Wie die vorliegenden Ergebnisse nahelegen, sind hohe Werte der fettfreien Masse, insbesondere bei älteren Menschen, mit einem reduzierten Sterberisiko assoziiert. Daher sollte regelmäßiges Training gefördert werden, um Muskelmasse aufzubauen oder zu erhalten und von der entzündungshemmenden Mikroumgebung zu profitieren, die durch die Muskeltätigkeit hervorgerufen wird (106, 107).

2.4.4 Stärken und Schwächen

In der vorliegenden Arbeit wurden methodische Einschränkungen systematisch adressiert, indem eine große Stichprobengröße mit einer breiten Altersspanne

aufgrund der gepoolten Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien einbezogen wurde. Auch die lange Nachbeobachtungszeit von 14,3 Jahren und die damit einhergehende hohe Anzahl an Todesfällen lässt zuverlässige statistische Schätzungen über den Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Mortalität über einen breiten Bereich an Werten der Fettmasse und der fettfreien Masse zu. Mögliche Verzerrungen durch reverse Kausalität wurden dadurch reduziert. Teilnehmende mit schweren chronischen Erkrankungen zu Studienbeginn wurden für die Analysen ausgeschlossen, um den Einfluss chronischer Erkrankungen auf die Körperzusammensetzung zu verringern. In Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss reverser Kausalität aufgrund nicht diagnostizierter chronischer Erkrankungen auf die Ergebnisse weiter minimiert, indem die ersten vier Jahre der Nachbeobachtung ausgeschlossen wurden und die Ergebnisse keinen relevanten Unterschied zeigten. Es wurde wechselseitig für die Körperkompartimente adjustiert, um unabhängige Assoziationen der Fettmasse und der fettfreien Masse auf das Sterberisiko herauszuarbeiten. Zudem wurden die Kovariablen Rauchen und körperliche Aktivität in die Cox Modelle eingeschlossen, da sie sowohl mit Veränderungen in der Körperzusammensetzung als auch mit der Sterblichkeit stark korrelieren. Residuales Confounding ist immer noch möglich, allerdings müsste ein nicht gemessener Störfaktor mit der Körperzusammensetzung und der Mortalität mit einem mehr als zweifach höheren Risiko, über die gemessenen Confounder hinaus, assoziiert sein, um die beobachteten Assoziationen zu erklären. Zum Beispiel ist Rauchen ein starker Einflussfaktor der Beziehung zwischen Adipositas und Mortalität und zeigte in den Analysen ein ähnliches HR von 2,4 für den Zusammenhang mit dem Sterberisiko. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse durch residuales Confounding beeinflusst wurden.

Eine mögliche Einschränkung der Arbeit ist die Verwendung verschiedener BIA-Geräte mit unterschiedlichen Gleichungen zur Prädiktion der Körperzusammensetzung in den verschiedenen Studien. Die Validität der bioelektrischen Impedanz kann durch den Hydratationsstatus, das Alter, das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit der Teilnehmenden beeinflusst werden. Die fettfreie Masse wird bei der Messung durch eine allgemeine Gleichung geschätzt, indem angenommen wird, dass das Gesamtkörperwasser konstant bei etwa 73 % gehalten wird. Die Tatsache, dass die Bestimmung von Fettmasse und fettfreier Masse durch bioelektrische Impedanz eine

fehleranfällige Schätzung zweiter Ordnung ist, muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Obwohl die möglichen Einflussfaktoren jeweils in den Gleichungen der einzelnen Studien berücksichtigt wurden, könnten die Werte für Fettmasse und fettfreie Masse über- oder unterschätzt worden sein. So zeigte eine Studie, dass die BIA die fettfreie Masse von 3,4 bis 8,3 kg überschätzt und die Fettmasse von 2,5 bis 5,7 kg im Vergleich zu Referenzmethoden wie die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) unterschätzt (108), dennoch liefert sie in großen Studien detailliertere Informationen zur Körperzusammensetzung als einfache anthropometrische Messungen. Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurde eine fixed-effects Meta-Analyse der Punktschätzer in den einzelnen Studien durchgeführt. Sowohl für den Zusammenhang zwischen FMI und Mortalität als auch für FFMI und Mortalität zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie im gepoolten Datensatz, was darauf hindeutet, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse in den einzelnen Studien vom verwendeten BIA-Gerät oder der Formel abhängig sind. Eine weitere mögliche Quelle für Confounding stellt die Verteilung von subkutanem und viszeralen Fettgewebe dar, welche in den Analysen nicht berücksichtigt wurde. Vor allem das viszerale Fettgewebe ist positiv mit der Mortalität assoziiert (109) und könnte beispielsweise durch die Berücksichtigung des Taillenumfangs in den Analysen kontrolliert werden. Die Ergebnisse wurden außerdem durch fehlende Daten zur Rauchintensität und -dauer eingeschränkt, obwohl keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Raucher*innen und Nichtraucher*innen festgestellt werden konnten.

2.4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Fettmasse und fettfreie Masse gegensätzliche Assoziationen zur Mortalität aufweisen. Übermäßige Fettmasse ist mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden, während viel fettfreie Masse das Mortalitätsrisiko senkt. Die Berücksichtigung der Körperzusammensetzung und die damit einhergehende Identifizierung der für die Mortalität relevanten Körperkompartimente ist für die Entwicklung gezielter und wirksamer Interventionen von entscheidender Bedeutung. Beispielsweise kann die Fettmasse durch eine hypokalorische Ernährung und Ausdauertraining verringert werden, während der Verlust an fettfreier Masse durch Widerstandstraining und Proteinergänzung reduziert oder verhindert werden kann. Die Ergebnisse unterstützen nachdrücklich die

Berücksichtigung der Körperzusammensetzung als Methode, um wichtige prognostische Informationen über das Mortalitätsrisiko einer Person zu erhalten, die nicht durch das relative Körpergewicht oder den Body-Mass-Index geliefert werden können.

3 Projekt B: Verschiedene Körperformen und das Risiko der Krebsentstehung (ShapeCancer)

Aufgrund der Möglichkeit einer Zusammenarbeit mit dem Nutrition, Cancer and Multimorbidity-Team der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon werden im Folgenden Ergebnisse aus dem gemeinsamen Projekt mit dem Titel ShapeCancer beschrieben. In dem Projekt wird der Einfluss neu abgeleiteter Körperformen auf das Gesamtkrebsrisiko sowie auf die Entstehung einzelner Krebsarten untersucht.

3.1 Einleitung

Übermäßiges Körpergewicht ist ein starker Risikofaktor für mehrere chronische Erkrankungen, darunter Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einige Krebsarten. Bisher wurde vor allem der Body-Mass-Index als Maß für den Grad der Adipositas verwendet und konnte mit mindestens zwölf verschiedenen Krebsarten in Verbindung gebracht werden. Darunter zählen Krebserkrankungen der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms, der Brust (nach der Menopause), des Corpus uteri, der Nieren, der Gallenblase, des Magens, der Leber, der Eierstöcke, der Prostata (in fortgeschrittenem Stadium) sowie Krebs im Mund- und Rachenraum (110).

Weitere aktuelle Studien sprechen dafür, dass es ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Indikatoren der Körperfettverteilung, wie beispielsweise des Taillen- oder Hüftumfangs (WC oder HC), des Taille-Hüft-Verhältnisses (WHR) oder des Verhältnisses von Taille zu Körpergröße, mit verschiedenen Krebssubtypen gibt (111). Auch die Körpergröße bei Erwachsenen wurde mit einem erhöhten Risiko für einige Krebsarten und für die Entstehung von Krebs im Allgemeinen in Verbindung gebracht (112–114).

Es gilt jedoch als umstritten, dass ein einzelnes oder eine Kombination aus zwei anthropometrischen Merkmalen, allen voran der BMI, spezifisch genug sind, um den komplexen Zusammenhang zwischen übermäßigem Körpergewicht und -fett und dem Risiko einer Krebserkrankung vollständig abzubilden (13). Vor allem die Verteilung und Art des Fettgewebes, insbesondere die Ansammlung von viszeralem Fettgewebe in der zentralen Bauchregion, ist nachweislich ein Risikofaktor für mehrere

nichtübertragbare Erkrankungen und ist zudem unabhängig von der allgemeinen Adipositas (29, 115).

Ein komplexer Phänotyp, wie die individuelle Körperform, kann nicht vollständig durch einzelne klassische anthropometrische Merkmale, wie Körpergröße und -gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang oder Taille-Hüft-Verhältnis, erfasst werden. Verschiedene Körperformen können dennoch unterschiedliche Auswirkungen auf die metabolische Gesundheit sowie das Krebsrisiko haben. Eine Meta-Analyse mit 65 Studien und mehr als 170 000 Individuen identifizierte anhand einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) mit mehreren anthropometrischen Merkmalen (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, WC, HC und WHR) vier Komponenten (PCs) für Körperformen, die zusammen mehr als 99 % der Varianz erklärten (116). Diese Komponenten wiesen eine hohe Übereinstimmung über die Studien hinweg und zwischen Männern und Frauen auf. In einer Subanalyse von Ried et al. zeigten die vier Körperform-Phänotypen unterschiedliche Assoziationen mit verschiedenen Indikatoren der metabolischen Gesundheit, wie erhöhten Blutfettwerten und Blutzuckerwerten, sowie eine verminderte Insulinsensitivität. Diese metabolischen Veränderungen gehören zu den Hauptfaktoren, die den Zusammenhang zwischen Adipositas und der Krebsentstehung beeinflussen (117).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, verschiedene Körperformen anhand einer Hauptkomponentenanalyse mit den anthropometrischen Merkmalen Körpergröße und -gewicht, BMI, WC, HC und WHR abzuleiten und diese mit dem Gesamtkrebsrisiko sowie verschiedenen Krebssubtypen in Verbindung zu bringen. Dazu werden Daten aus der EPIC-(European Investigation into Cancer and Nutrition) Studie verwendet.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Studienpopulation

Die folgenden Analysen beruhen auf Daten der EPIC-Studie, einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie, die dem Zusammenhang zwischen verschiedenen Lebensstilfaktoren und Krebs sowie anderen chronischen Erkrankungen nachging (118). Zwischen 1992 und 2000 wurden circa 520 000 Männer und Frauen im Alter von 35 bis 70 Jahren aus 23 Studienzentren in zehn verschiedenen europäischen Ländern (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, den Niederlanden, Norwegen, Spanien, Schweden und Großbritannien) untersucht. Die

Teilnehmenden wurden bis auf wenige Ausnahmen aus der Allgemeinbevölkerung ausgewählt: In Frankreich wurden Mitarbeiterinnen in staatlichen Schulen rekrutiert, in Utrecht (Niederlande) und Florenz (Italien) wurden Frauen eingeschlossen, die an einem Brustkrebs-Screening teilgenommen haben, und in einigen Zentren in Spanien und Italien wurden eingetragene Mitglieder aus Blutspende-Registern inkludiert. Die Kohorte in Oxford (Großbritannien) rekrutierte die Hälfte der Teilnehmenden aus Ovo-Lacto-Vegetariern und Veganern (118–120). Alle Teilnehmenden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und die Genehmigung für die Studie wurde von den ethischen Prüfungsgremien der IARC und von allen lokalen Institutionen eingeholt, in denen Probanden für die EPIC-Studie rekrutiert wurden. Bei der Rekrutierung wurden Informationen zu sozioökonomischen und Lebensstilfaktoren, zur medizinischen Vorgeschichte, zur körperlichen Aktivität sowie detaillierte Informationen zu Ernährungs- und Trinkgewohnheiten anhand von Fragebögen erhoben. Des Weiteren wurden anthropometrische Messungen durchgeführt und Blutproben entnommen, welche für die Langzeitlagerung in flüssigem Stickstoff aliquotiert wurden.

Für die vorliegenden Analysen wurden alle Teilnehmenden ausgeschlossen, die zu Beginn der Untersuchung Angaben zu einer prävalenten Krebserkrankung machten. Der Ausschluss erfolgte aufgrund der Angaben aus dem Lebensstil-Fragebogen oder aufgrund von Informationen aus den Krebsregistern. Außerdem wurden Probanden ausgeschlossen, wenn keine Follow-up-Informationen zum Vitalstatus oder fehlende oder unvollständige Werte zu Lebensstilfaktoren vorlagen. Um den Einfluss unplausibler Extremwerte zu reduzieren, wurden Teilnehmende ausgeschlossen, die in Bezug auf das Verhältnis von Energieaufnahme zu geschätztem Energiebedarf zu den untersten oder obersten 1 % gehörten (121). Probanden, bei denen Daten zu anthropometrischen Variablen oder anderen Kovariablen fehlten, das waren alle Studienteilnehmenden aus Norwegen und Umeå (Schweden) sowie einige Probanden aus Frankreich, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Nach dem weiteren Ausschluss von Griechenland (lieferte keine Daten für diese Studie) umfasste die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Personen 340 152 (118 218 Männer und 221 934 Frauen; Abbildung 7).

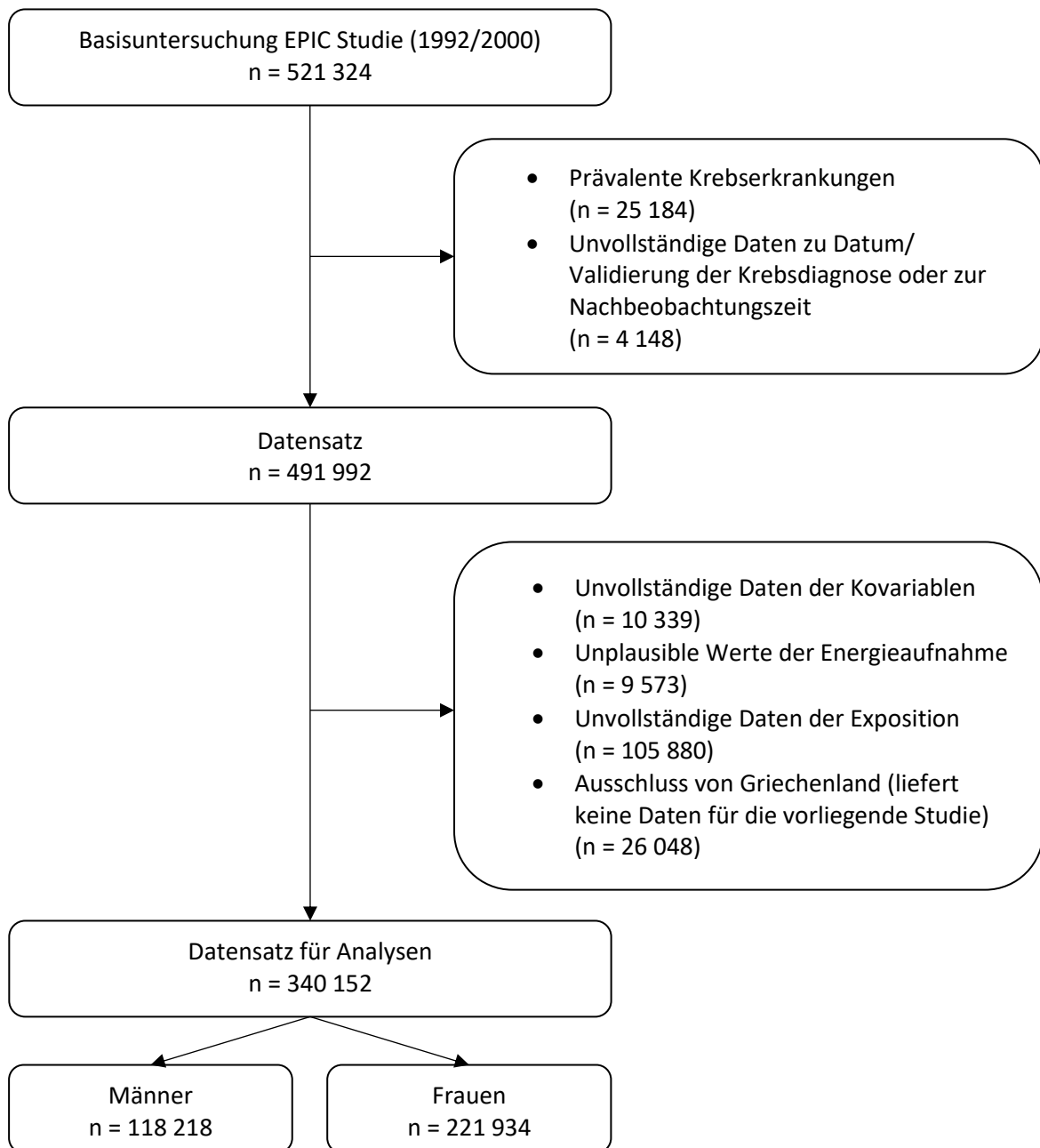


Abbildung 7: Zusammensetzung der Studienpopulation der EPIC-Studie.

3.2.2 Erhebung der anthropometrischen Maße

In allen Zentren erfolgten die Messungen der anthropometrischen Parameter nach standardisierten Vorgaben, außer in Frankreich, Norwegen und Oxford (Großbritannien), wo die Daten zum Körpergewicht der Teilnehmenden auf Selbstangaben basierten (122). Die Genauigkeit der selbstberichteten anthropometrischen Maße in der Oxford-Kohorte wurde durch die Verwendung von Vorhersagegleichungen verbessert, die von Teilnehmenden mit sowohl gemessenen als auch mit selbstberichteten Maßen zu Beginn der Studie abgeleitet wurden. Diese selbstberichteten anthropometrischen Maße haben sich als valide erwiesen, um Zusammenhänge in epidemiologischen Fragestellungen identifizieren zu können (123).

Das Körpergewicht wurde ohne Schuhe auf 0,1 kg genau und die Körpergröße auf 0,1 cm oder 0,5 cm genau gemessen. Der Body-Mass-Index wurde berechnet als Körpergewicht (Kilogramm) geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Der Taillenumfang wurde entweder am schmalsten Umfang des Torsos oder in der Mitte zwischen dem untersten Rippenbogen und dem höchstgelegenen Punkt des Beckenkamms gemessen. Der Hüftumfang wurde waagrecht auf Höhe der größten seitlichen Ausdehnung der Hüften oder über dem Gesäß ermittelt. Die Körperumfänge wurden auf den nächsten Zentimeter genau gerundet. Um Heterogenität aufgrund von Protokollunterschieden zwischen den Zentren zu reduzieren, wurden das Körpergewicht sowie der Taillen- und Hüftumfang jedes Teilnehmenden um die während der Messung getragene Kleidung korrigiert (12). Des Weiteren wurden für einige Personen, die weder selbstberichtete noch gemessene anthropometrische Daten hatten, zentrums-, alters- und geschlechtsspezifische Durchschnittswerte für Gewicht, Größe und Taillen- und Hüftumfang generiert. Das Taille-Hüft-Verhältnis wurde berechnet als Taillenumfang (cm) geteilt durch Hüftumfang (cm).

3.2.3 Bestimmung der Kovariablen

Zu Beginn der Studie wurden Angaben zu sozioökonomischen und Lebensstilfaktoren, zur Nahrungsaufnahme sowie medizinische Informationen anhand validierter Fragebögen erhoben (118). Außerdem konnten Informationen zur Bildung, zum Rauchstatus und zur Rauchintensität, zum Alkoholkonsum und zur Einnahme von

Hormonen (z.B. Menopausen-Status) gewonnen werden. Die körperliche Aktivität der Teilnehmenden wurde anhand von Fragen geschätzt, die sich auf die körperliche Aktivität im vergangenen Jahr in den Bereichen Beruf, Freizeit und Haushalt bezogen. Mit diesen Informationen konnte der bereits validierte Cambridge Physical Activity Index abgeleitet werden (124). Um Informationen zu den Essgewohnheiten der Probanden zu erhalten, wurden validierte länder- beziehungsweise zentrums-spezifische Ernährungsfragebögen verwendet. Daraus wurde der Mediterranean Diet Score, ein Indikator für die Qualität der Ernährung, abgeleitet (125). Mögliche Störgrößen wurden a priori anhand Directed Acyclic Graphs (DAGs) identifiziert. DAGs sind kausale Graphen, die Assoziationen zwischen der Exposition und dem Outcome visualisieren, um genaue Annahmen über kausale Zusammenhänge treffen zu können (126, 127). Für die Auswahl der Störgrößen wurde der DAG zu den vorliegenden Analysen anhand der Web-Anwendung DAGitty gezeichnet (128) (Abbildung 8).

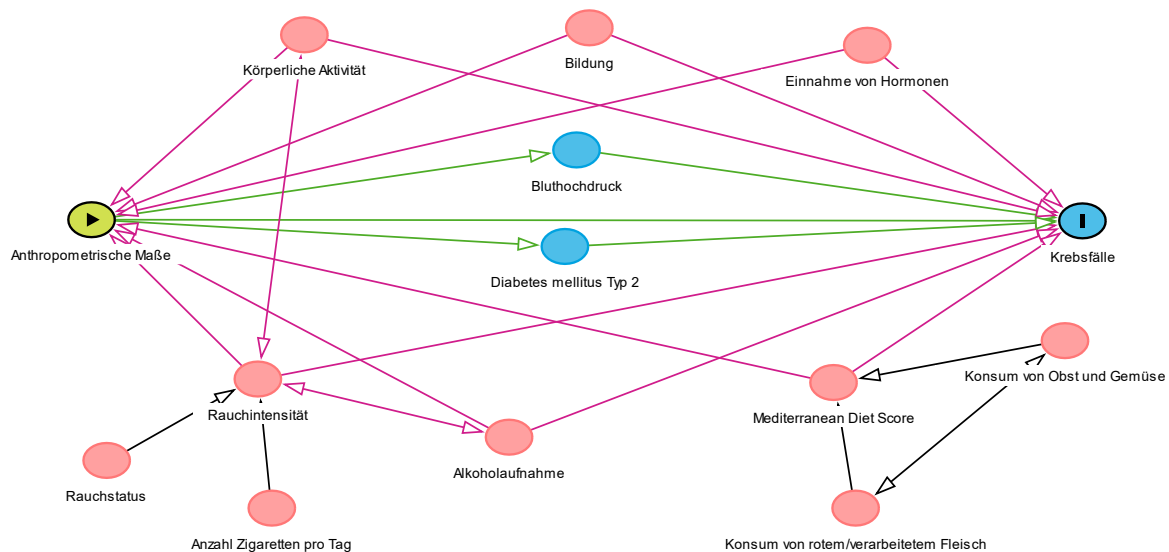


Abbildung 8: Directed Acyclic Graph.

3.2.4 Erfassung von Krebsfällen

In den meisten Ländern wurden Krebsfälle über bevölkerungsbezogene Krebsregister identifiziert. In Deutschland und Frankreich wurden die inzidenten Krebsfälle während der Nachbeobachtungszeit durch eine Kombination von Methoden, einschließlich Krankenversicherungsunterlagen, Krebs- und Pathologieregister und aktiver Nachbeobachtung durch die Teilnehmenden und deren nächste Angehörige ermittelt. Die Nachbeobachtung begann mit dem Rekrutierungsdatum und endete entweder mit der Krebsdiagnose, dem Tod oder dem Datum des letzten vollständigen Follow-ups, je nachdem, was zuerst eintrat. Der jeweilige Abschluss für die vollständige Nachbeobachtung aus den Krebsregistern lag zwischen Dezember 2009 und Dezember 2013.

Die aufgetretenen Krebsfälle wurden anhand der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) und der 3. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für Onkologie (ICD-O-3; maligne primäre Lokalisation) kodiert (129). Genauere Angaben zu Tumormorphologie und -histologie befinden sich im Anhang in Tabelle A 10. Die vorliegenden Analysen konzentrieren sich auf die erste primäre Tumorerkrankung. Teilnehmende, bei denen später eine zweite oder dritte Krebserkrankung auftrat, wurden zum Zeitpunkt der ersten Krebserkrankung gezählt. Als Endpunkt wurden sowohl alle Krebsarten zusammen als auch einzelne Krebssubtypen definiert. Tumorentitäten mit weniger als 100 Fällen wurden für die Analysen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Folgende Krebsarten dienten als Outcome: Bauchspeicheldrüse, Brust post- und prämenopausal, Corpus uteri, Dickdarm, Eierstock, Gallenblase, Gebärmutterhals, Gehirn und zentrales Nervensystem (ZNS), Harnblase, Kehlkopf, Leber, Lippen, Mundhöhle und Pharynx, Lunge, Magen (sowohl kardial als auch nicht kardial), malignes Melanom, Myelom, Niere, Prostata, Rektum, Schilddrüse und Speiseröhre (sowohl adeno als auch nicht adeno).

3.2.5 Statistische Analysen

Charakteristika der Studienpopulation zur Basisuntersuchung wurden nach geschlechtsspezifischen Quintilen der Ladungen der ersten Hauptkomponente berechnet. Die Hauptkomponentenanalyse erfolgte basierend auf den standardisierten Residuen der sechs anthropometrischen Merkmale Körpergröße, -gewicht, BMI,

Tailen- und Hüftumfang sowie Taille-Hüft-Verhältnis. Die Residuen wurden anhand einer Regression der sechs anthropometrischen Merkmale mit den Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Studienzentrum ermittelt. Anschließend wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, um im besten Fall die ersten vier Hauptkomponenten in Übereinstimmung mit Ried et al. (116) zu erhalten. Das Ergebnis der PCA ist ein Satz von sechs Hauptkomponenten, die orthogonale Linearkombinationen der sechs anthropometrischen Merkmale darstellen (130); das bedeutet, dass jede Komponente eine gewichtete Summe der sechs transformierten anthropometrischen Merkmale und unabhängig von den anderen Komponenten ist. Die Gewichte jedes Merkmals pro PC werden als Ladungen bezeichnet. Zur besseren Visualisierung der einzelnen Körperformen wurden die Mittelwerte des obersten und untersten 1 %-Anteils der jeweiligen Individuen für die einzelnen Hauptkomponenten berechnet und anhand des Onlineprogramms <https://bodyvisualizer.com/> dargestellt.

Um den Zusammenhang zwischen den verschiedenen ermittelten Körperformen und dem Risiko der Krebsentwicklung zu bestimmen, wurden Hazard Ratios (HR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) anhand von Cox Proportional Hazards Modellen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse berechnet. Es wurden die Hazard Ratios und 95 %-KIs pro 1 Standardabweichung (SD)-Inkrement der einzelnen Hauptkomponenten geschätzt, um die Vergleichbarkeit zwischen den Körperformen zu ermöglichen. Als Eintrittszeit wurde das Alter bei der Rekrutierung und als Austrittszeit das Alter bei der primären Krebsdiagnose, das Alter zum Ende der Nachuntersuchung, das Alter beim Loss-to-Follow-up oder das Alter zum Todeszeitpunkt, je nachdem, was zuerst eintrat, gewählt. Die multivariat adjustierten Modelle erfolgten stratifiziert nach Alter zur Rekrutierung (in 5-Jahres-Altersgruppen), Geschlecht (Männer, Frauen) und Studienzentrum (Île-de-France (Frankreich), Nordwesten von Frankreich, Nord-Ost-Frankreich, Rhône-Alpes/Auvergne (Frankreich), Provence/Languedoc (Frankreich), Südwest-Frankreich, Florenz, Varese, Ragusa, Turin, Neapel, Asturien, Granada, Murcia, Navarra, San Sebastián, Cambridge, Oxford, Bilthoven, Utrecht, Heidelberg, Potsdam, Malmö, Aarhus, Kopenhagen). Die Störgrößen Bildung (kein Schulabschluss, abgeschlossene Grundschule, Fach-/Berufsschule, weiterführende Schule, höherer Schulabschluss (inkl. Universitätsabschluss)), Rauchintensität (nie, vor ≤ 10 Jahren aufgehört, vor 11-20 Jahren aufgehört, vor >20 Jahren aufgehört, aktuell 1-15 Zigaretten/Tag, aktuell 16-

25 Zigaretten/Tag, aktuell ≥ 26 Zigaretten/Tag, aktuell Pfeife/Zigarre, gelegentlich), körperliche Aktivität (inaktiv, moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv), Alkoholkonsum (g/Tag) und gesunde Ernährung, welche durch den Mediterranean Diet Score (niedrig, mittel, hoch) abgebildet wird, konnten anhand eines DAGs identifiziert werden. Ein hoher Gesamtwert des Mediterranean Diet Scores spiegelt eine hohe Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters wider. Fehlende Werte im Datensatz wurden separaten Kategorien zugeordnet. Die einzelnen Hauptkomponenten sind nicht miteinander korreliert und wurden daher ebenfalls simultan mit in die Modelle integriert. Dadurch konnten unabhängige Assoziationen zwischen den einzelnen Körperformen und dem Krebsrisiko ermittelt werden. Die Modellauswahl erfolgte anhand des Akaike's Information Criteria. Die Überprüfung der Proportional-Hazards-Annahmen wurde mit skalierten Schoenfeld-Residuen vorgenommen. Für jede einzelne Kovariable des Modells wurde ein entsprechender Satz von skalierten Schoenfeld-Residuen korreliert, um auf Unabhängigkeit zwischen den Residuen und der Zeit zu testen (131). Alle Modelle wurden auf Nicht-Linearität überprüft und, falls nötig, anhand von Restricted Cubic Splines mit drei Knotenpunkten an der 10., 50. und 90. Perzentile modelliert (67).

Um mögliche Einflüsse von Ausreißern zu minimieren, wurden die Daten der Hauptkomponenten bei 1 % und 99 % winsorisiert. Außerdem wurden die Analysen unter Teilnehmenden wiederholt, die niemals geraucht hatten, um mögliches residuales Confounding durch die Effekte des Rauchens auf die Körperzusammensetzung zu berücksichtigen. Zudem wurde die Möglichkeit einer reversen Kausalität durch die Exklusion der ersten zwei Jahre Nachbeobachtungszeit in einer zusätzlichen Analyse adressiert.

Als weitere Zusatzanalyse wurden HRs und 95 %-KIs bezogen auf einen Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 in der gesamten Studienpopulation sowie unter Nierauchenden berechnet. Die einbezogenen Kovariablen waren dieselben wie in den Hauptanalysen mit dem Unterschied, dass anstatt der einzelnen Hauptkomponenten die Körpergröße mit in das Modell einbezogen wurde.

Um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber ungemessenem Confounding zu kontrollieren, wurde in einer Sensitivitätsanalyse der E-value für die Hazard Ratios und die entsprechenden KI-Grenzen berechnet. Der E-value beziffert eine Mindeststärke

des Zusammenhangs, die ein nicht gemessener Störfaktor mit der Exposition und dem Outcome haben müsste, um den beobachteten Zusammenhang zu erklären (72).

Alle statistischen Tests waren zweiseitig und P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen erfolgten mit der Programmiersprache R Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2020).

3.3 Ergebnisse

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,3 Jahren (Interquartilsabstand = 12,8 – 16,8 Jahre) und insgesamt 4 841 860 Personenjahren wurden 47 110 inzidente Krebsfälle diagnostiziert. Unter allen Teilnehmenden waren 65 % Frauen und das durchschnittliche Alter bei der Rekrutierung betrug für Frauen 50,9 Jahre (SD = $\pm 10,5$ Jahre) und für Männer 52,7 Jahre (SD = $\pm 9,6$ Jahre). Die anthropometrischen Maße sowie die Körperumfänge nahmen sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern mit steigenden PC1-Werten zu. So wiesen Männer in der höchsten Quintile einen durchschnittlichen BMI von $31,1 \text{ kg/m}^2$ und Frauen einen mittleren BMI von $31,5 \text{ kg/m}^2$ auf, was beides als Adipositas Grad I definiert ist (13) (Tabelle 3). Auch beim Taillenumfang hatten die Männer mit durchschnittlich 107,5 cm und die Frauen mit 95,0 cm ein deutlich erhöhtes Risiko für chronische Erkrankungen und metabolische Komplikationen (132). Die untersten 20 % der Studienpopulation konnten hingegen sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit einem mittleren BMI von $22,8 \text{ kg/m}^2$ beziehungsweise $21,1 \text{ kg/m}^2$ der Kategorie normalgewichtig zugeordnet werden. Männer und Frauen, die den unteren beiden PC1-Quintilen zugerechnet werden konnten, ernährten sich weniger gesund (geschätzt anhand des relativ niedrigen Ernährungs-Scores), hatten einen höheren Bildungsabschluss, waren körperlich aktiver, rauchten häufiger und konsumierten größere Mengen Alkohol im Vergleich zu den obersten 20 % der Studienpopulation in PC1. Zusätzliche Informationen zu geschlechts- und länderspezifischen Charakteristika befinden sich in Tabelle A 11 im Anhang.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quintilen der Ladungen der ersten Hauptkomponente in der EPIC-Studie¹.

	Männer (n=118 218)					Frauen (n=221 934)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
	MW (SD) oder %					MW (SD) oder %				
Anzahl	23 764	23 393	23 971	23 570	23 520	44 781	44 356	43 827	44 628	44 342
(%)	(20,1)	(19,8)	(20,3)	(19,9)	(19,9)	(20,2)	(20,0)	(19,7)	(20,1)	(20,0)
Alter zur Rekrutierung (Jahre)	53,8	52,9	52,3	52,2	52,6	51,5	50,0	49,9	50,9	52,1
(10,0)	(9,8)	(9,7)	(9,5)	(9,0)	(10,3)	(10,7)	(11,0)	(10,7)	(9,7)	
Mediane Follow-up Zeit (Jahre)	15,2	15,5	15,5	15,5	15,1	15,3	15,3	15,4	15,3	15,2
Anthropometrische Variablen										
Körpergewicht (kg)	67,3	74,7	79,7	85,5	97,6	54,1	59,8	64,3	69,9	83,1
(5,7)	(4,6)	(4,6)	(4,8)	(9,6)	(4,8)	(4,5)	(4,6)	(5,1)	(10,5)	
Körpergröße (kg)	172,0	173,8	175,0	176,0	177,3	160,2	161,9	162,6	162,8	162,6
(7,0)	(6,9)	(6,8)	(7,0)	(7,2)	(6,2)	(6,4)	(6,6)	(6,9)	(6,9)	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,8	24,8	26,1	27,7	31,1	21,1	22,9	24,4	26,5	31,5
(2,0)	(1,9)	(1,9)	(2,0)	(3,2)	(1,9)	(2,0)	(2,2)	(2,4)	(4,2)	
Taillenumfang (cm)	83,2	89,6	93,5	98,0	107,5	68,9	73,6	77,6	83,1	95,0
(5,8)	(4,9)	(5,0)	(5,3)	(8,1)	(4,8)	(5,2)	(5,8)	(6,4)	(9,7)	
Hüftumfang (cm)	93,9	97,9	100,2	102,8	108,5	92,1	96,2	99,3	103,1	112,4
(4,4)	(3,8)	(3,9)	(4,2)	(6,6)	(4,8)	(4,6)	(4,8)	(5,3)	(8,8)	
Taille-Hüft-Verhältnis	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,0)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	
Niedriger Mediterranean Diet Score (%)	35,1	32,5	32,5	34,8	40,6	24,1	21,4	21,4	23,3	28,2
Bildungsniveau (%)										
Kein Schulabschluss	3,6	3,7	3,8	3,7	3,3	2,8	3,4	4,2	5,7	7,7
Abgeschlossene Grundschule	27,2	26,6	27,9	30,1	32,9	23,5	22,2	23,5	27,3	32,9
Fach-/Berufsschule	24,6	25,1	24,5	25,3	26,8	27,0	25,3	24,8	24,6	25,5
Weiterführende Schule	12,3	12,1	12,0	11,8	10,9	18,5	18,8	18,7	17,6	14,7
Höherer Schulabschluss (inkl. Universitätsabschluss)	30,3	30,5	29,6	26,8	23,7	25,2	26,5	24,8	20,8	15,6
Unbekannt	2,1	2,1	2,2	2,3	2,3	2,9	3,8	3,9	4,0	3,7
Moderate körperliche Aktivität (%)	24,1	24,7	24,0	24,0	22,3	23,0	24,0	23,5	22,0	19,5

Projekt B: Ergebnisse

Rauchstatus (%)										
Nie	33,9	33,2	32,6	30,0	27,4	51,7	55,5	56,3	56,9	56,8
Früher	30,9	36,7	38,7	41,4	43,9	22,4	23,7	24,1	24,4	24,8
Aktuell	34,8	29,6	28,3	28,1	28,3	25,4	20,1	18,9	18,1	17,8
Unbekannt	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6
Alkoholaufnahme (g/d)	19,9	21,4	22,3	22,8	24,4	8,8	9,1	9,0	8,8	7,7
	(21,7)	(22,0)	(23,0)	(23,3)	(26,6)	(11,7)	(11,7)	(11,9)	(12,2)	(12,1)

EPIC: European Investigation into Cancer and Nutrition; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

¹ Geschlechtsspezifische Quintile der Ladungen der ersten Hauptkomponente wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (20. Quantil, 40. Quantil, 60. Quantil, 80. Quantil); für Männer: 20. Quantil=-0,73, 40. Quantil=-0,27, 60. Quantil=0,16, 80. Quantil=0,71; für Frauen: 20. Quantil=-0,82, 40. Quantil=-0,37, 60. Quantil=0,07, 80. Quantil=0,72.

3.3.1 Ableitung verschiedener Körperformen

Die PCA ergab, dass die ersten vier Hauptkomponenten zusammen 99,8 % der Varianz erklärten (Abbildung 9). Da die ersten vier PCs somit fast 100 % der erklärten Varianz aufwiesen, wurden alle Analysen auf diese vier PCs beschränkt. Jede Hauptkomponente wird durch eine spezifische Zusammensetzung der sechs anthropometrischen Maße charakterisiert und beschreibt als solche distinktive Körpermorphologien (Abbildung 10). Die Ladungen für die einzelnen anthropometrischen Merkmale befinden sich in Tabelle A 12 im Anhang. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit Ried et al. (116) zu erhalten, wurden die Vorzeichen für die vierte Hauptkomponente umgedreht.

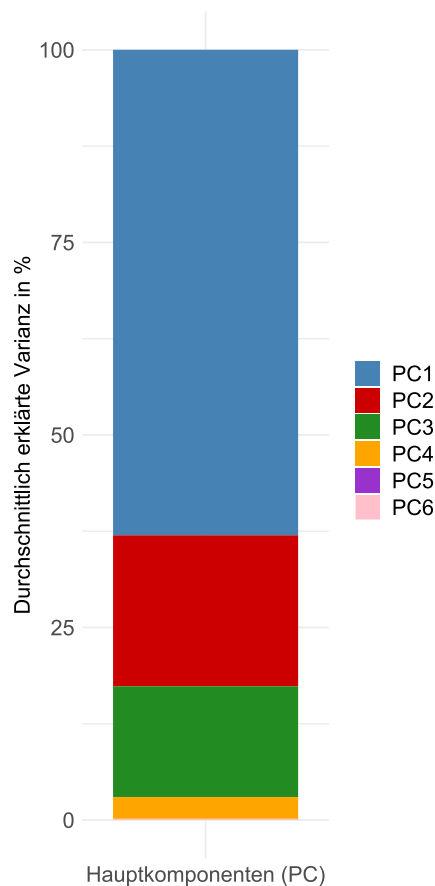


Abbildung 9: Durchschnittlich erklärte Varianz der einzelnen Hauptkomponenten in %.

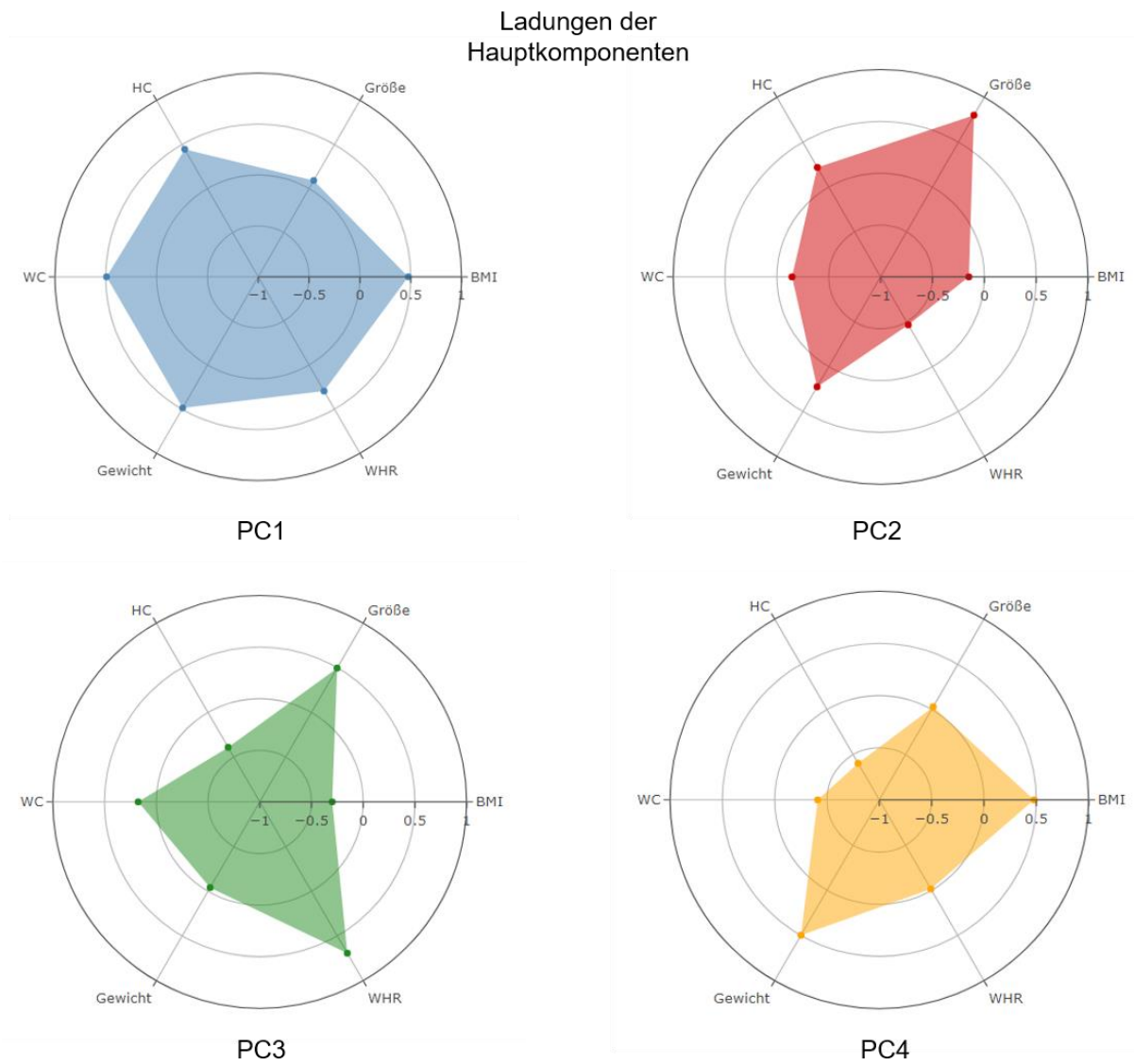


Abbildung 10: Ladungen der Hauptkomponenten für die vier verschiedenen Körperformen.

PC1: blau; PC2: rot; PC3: grün; PC4: orange.

BMI: Body-Mass-Index; HC: Hüftumfang; PC: Hauptkomponente; WC: Taillenumfang; WHR: Taille-Hüft-Verhältnis.

Die erste Hauptkomponente erklärte 63,0 % der Varianz und wies hohe Ladungen für alle anthropometrischen Maße, mit Ausnahme der Größe, auf (Abbildung 11). Alle Ladungen hatten dabei das gleiche Vorzeichen, was bedeutet, dass diese Komponente die Varianz entweder für erhöhte oder verringerte Werte des Gewichts, BMI, WHR, Taillen- und Hüftumfangs erfasst. Hohe Ladungen von PC1 beschreiben vor allem Personen, die durch eine allgemeine Adipositas charakterisiert waren.

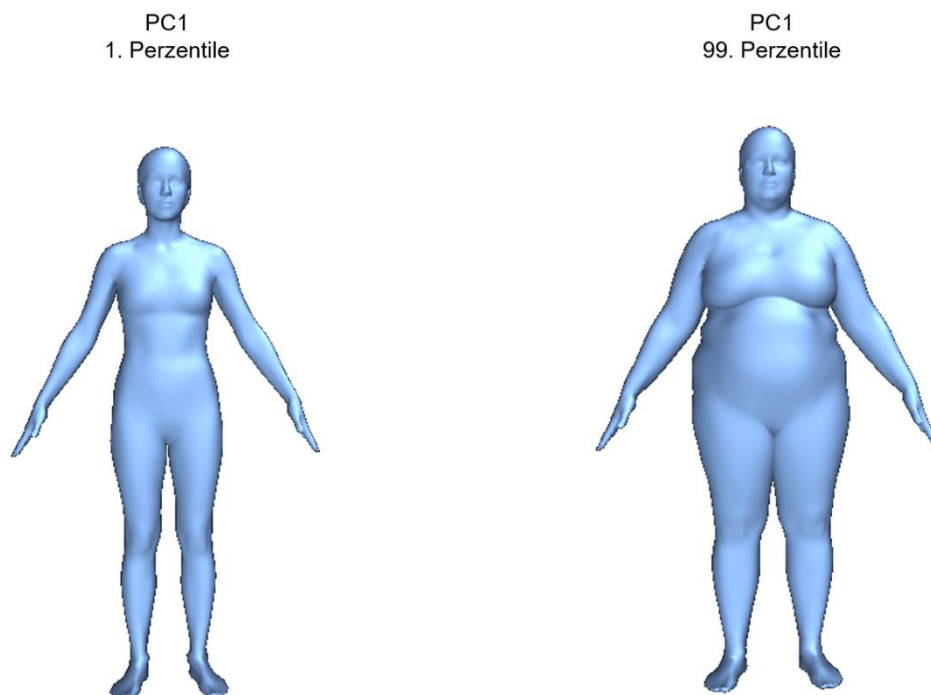


Abbildung 11: Visualisierung der Körperformen für die erste Hauptkomponente (PC1).

Für die Darstellung wurden die Mittelwerte des obersten und untersten 1 %-Anteils (1. vs. 99. Perzentile) für die erste Hauptkomponente in der EPIC-Studie berechnet (Beispiel: Frauen); <https://bodyvisualizer.com/>.

Die zweite Komponente, welche 19,6 % der Varianz erklärte, war durch hohe, aber entgegengesetzte Ladungen für Größe und WHR charakterisiert (Abbildung 12). PC2 bildet somit hauptsächlich große Individuen mit einem kleinen WHR oder umgekehrt kleine Individuen mit einem großen WHR ab.

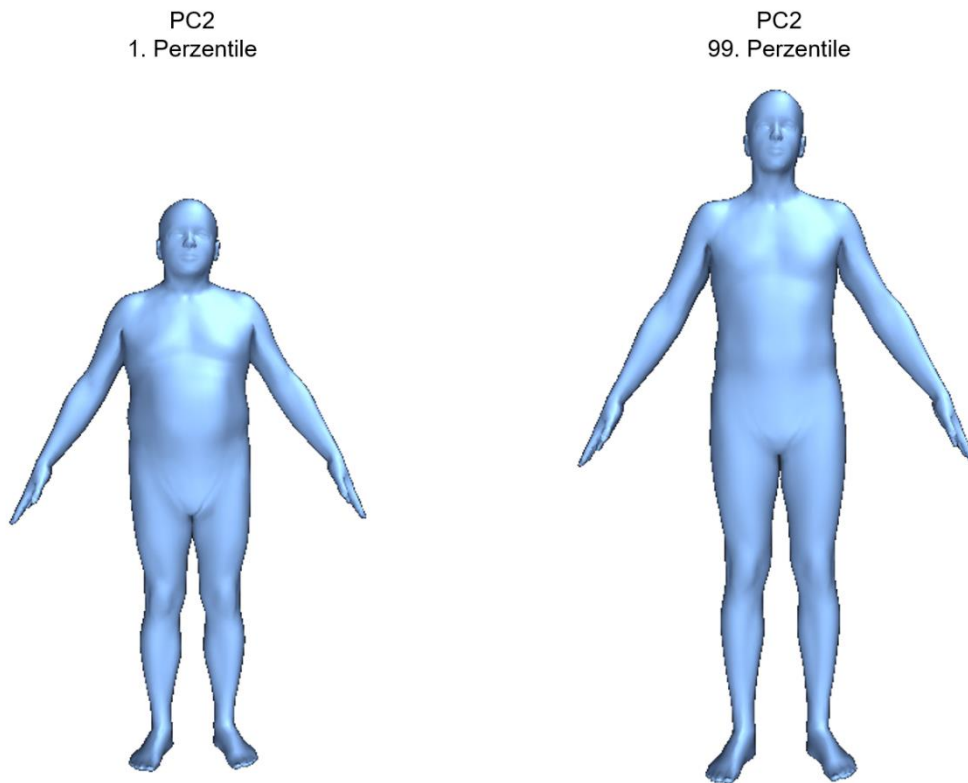


Abbildung 12: Visualisierung der Körperformen für die zweite Hauptkomponente (PC2).

Für die Darstellung wurden die Mittelwerte des obersten und untersten 1 %-Anteils (1. vs. 99. Perzentile) für die zweite Hauptkomponente in der EPIC-Studie berechnet (Beispiel: Männer); <https://bodyvisualizer.com/>.

Die dritte Komponente erklärte 14,4 % und war ebenfalls durch hohe Ladungen für Größe und WHR gekennzeichnet, diesmal allerdings in die gleiche Richtung (Abbildung 13). Der Hüftumfang hingegen wies Ladungen in der entgegengesetzten Richtung mit fast der gleichen Größenordnung auf. Somit beschreibt die dritte Hauptkomponente auf der einen Seite vor allem große Personen mit einem hohen Taille-Hüft-Quotient, allerdings einem geringen Hüftumfang, und auf der anderen Seite kleine Individuen mit einem niedrigen WHR, aber einem größeren Hüftumfang.

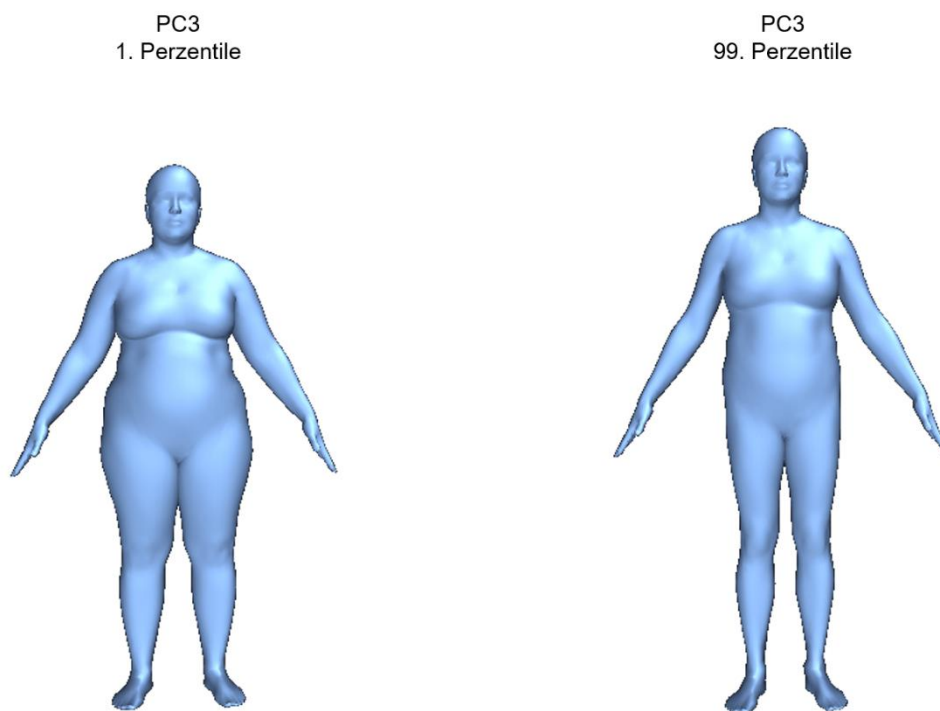


Abbildung 13: Visualisierung der Körperformen für die dritte Hauptkomponente (PC3).

Für die Darstellung wurden die Mittelwerte des obersten und untersten 1 %-Anteils (1. vs. 99. Perzentile) für die dritte Hauptkomponente in der EPIC-Studie berechnet (Beispiel: Frauen); <https://bodyvisualizer.com/>.

Die vierte Hauptkomponente erklärte 2,8 % der Varianz und wurde durch hohe Ladungen für Körpergewicht und BMI geprägt (Abbildung 14). Gleichzeitig wurde PC4 jedoch auch durch niedrige Ladungen für Hüft- und Taillenumfang charakterisiert. Diese Ergebnisse beschreiben Individuen, die einen hohen BMI und ein hohes Gewicht mit relativ geringem Taillen- und Hüftumfang auf der einen Seite und niedrigem BMI und niedrigem Gewicht, jedoch mit großem Taillen- und Hüftumfang auf der anderen Seite aufweisen.

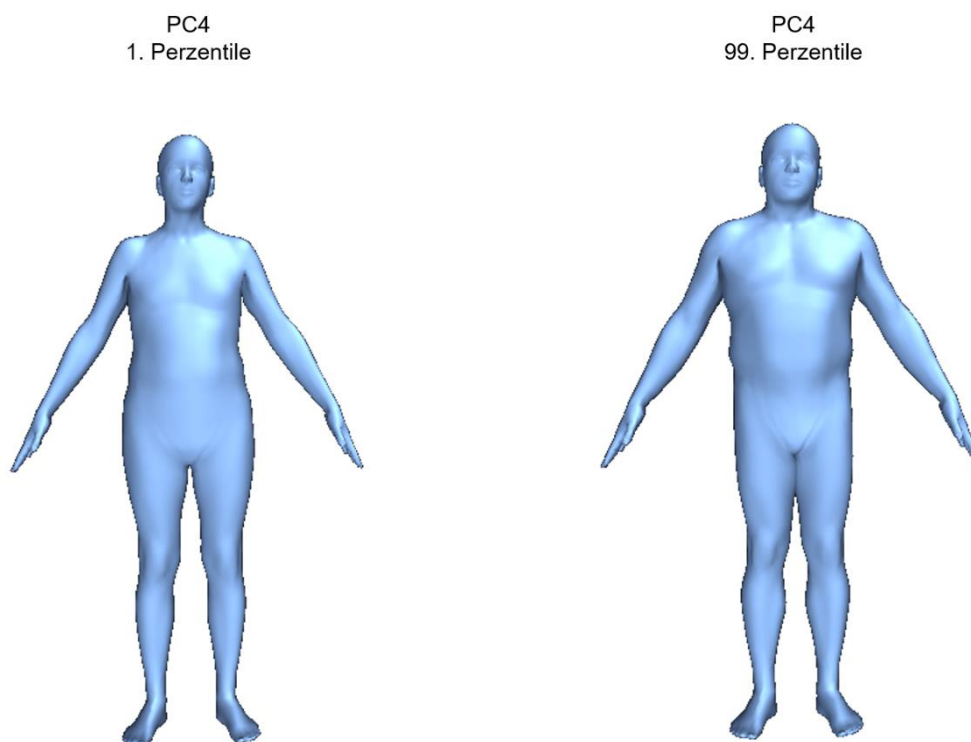


Abbildung 14: Visualisierung der Körperformen für die vierte Hauptkomponente (PC4).

Für die Darstellung wurden die Mittelwerte des obersten und untersten 1 %-Anteils (1. vs. 99. Perzentile) für die vierte Hauptkomponente in der EPIC-Studie berechnet (Beispiel: Männer); <https://bodyvisualizer.com/>.

3.3.2 Ergebnisse der ersten Hauptkomponente

Das HR für das Risiko von Gesamtkrebs pro 1 SD-Anstieg der ersten Hauptkomponente war 1,07 (95 %-KI = 1,05-1,08) (Abbildung 15)¹. Bei den krebsspezifischen Analysen konnte ein 1 SD-Anstieg von PC1 mit einem signifikant erhöhten Risiko vor allem für maligne Tumore des Corpus uteri (HR = 1,36; 95 %-KI = 1,30-1,42), der Speiseröhre (adeno) (1,35; 1,16-1,56), der Leber (1,33; 1,21-1,46), der Nieren (1,25; 1,18-1,34) der Gallenblase (1,21; 1,09-1,35), des Dickdarms (1,18; 1,14-1,23), der Bauchspeicheldrüse (1,12; 1,06-1,19), des Myeloms (1,12; 1,06-1,19), der Brust (postmenopausal) (1,10; 1,07-1,13) und des Rektums (1,08; 1,03-1,13) in Verbindung gebracht werden. Gleichzeitig wurde für die Risiken der beiden Krebsarten Prostata (0,95; 0,93-0,98) und Speiseröhre (nicht adeno) (0,85; 0,74-0,97) eine inverse Beziehung mit PC1 beobachtet. Nachdem die Analysen nur bei niemals rauchenden Personen wiederholt wurden, blieben die Schätzer für Corpus uteri (1,38; 1,31-1,46), Speiseröhre (adeno) (1,40; 1,18-1,67), Leber (1,34; 1,19-1,51); Niere (1,25; 1,13-1,39), Dickdarm (1,13; 1,07-1,19), Brust (postmenopausal) (1,07; 1,02-1,12) und Rektum (1,11; 1,03-1,20) weitestgehend unverändert. Für die Krebsarten Gallenblase (1,09; 0,92-1,30), Bauchspeicheldrüse (1,10; 0,99-1,21) und Myelom (1,08; 0,98-1,18) schloss das Konfidenzintervall den Nullwert von 1 mit ein. Bei den Krebsarten, die hauptsächlich mit Rauchen assoziiert sind, stieg der Punktschätzer an (Lippen, Mundhöhle, Pharynx: 1,13; 0,98-1,30) beziehungsweise tendierte in Richtung Nulleffekt (Lunge: 0,99; 0,88-1,12, Kehlkopf: 0,98; 0,58-1,68, Speiseröhre (nicht adeno): 0,97; 0,79-1,20).

¹ Anmerkungen für Abbildung 15 bis Abbildung 19: (1) Für jede Krebsart wurden separate Modelle angepasst und für Alter zur Rekrutierung, Geschlecht und Studienzentrum stratifiziert sowie für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten adjustiert. Das Alter diente als zugrunde liegende Zeitachse. (2) Die Krebsarten sind in absteigender Reihenfolge angeordnet. (3) Modelle für Eierstock-, Gebärmutterhals- und Corpus uteri-Krebs wurden nur bei Frauen, für Brustkrebs (prämenopausal) nur bei prämenopausalen Frauen, für Brustkrebs (postmenopausal) nur bei postmenopausalen Frauen und für Prostatakrebs nur bei Männern berechnet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PC: Hauptkomponente; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem.

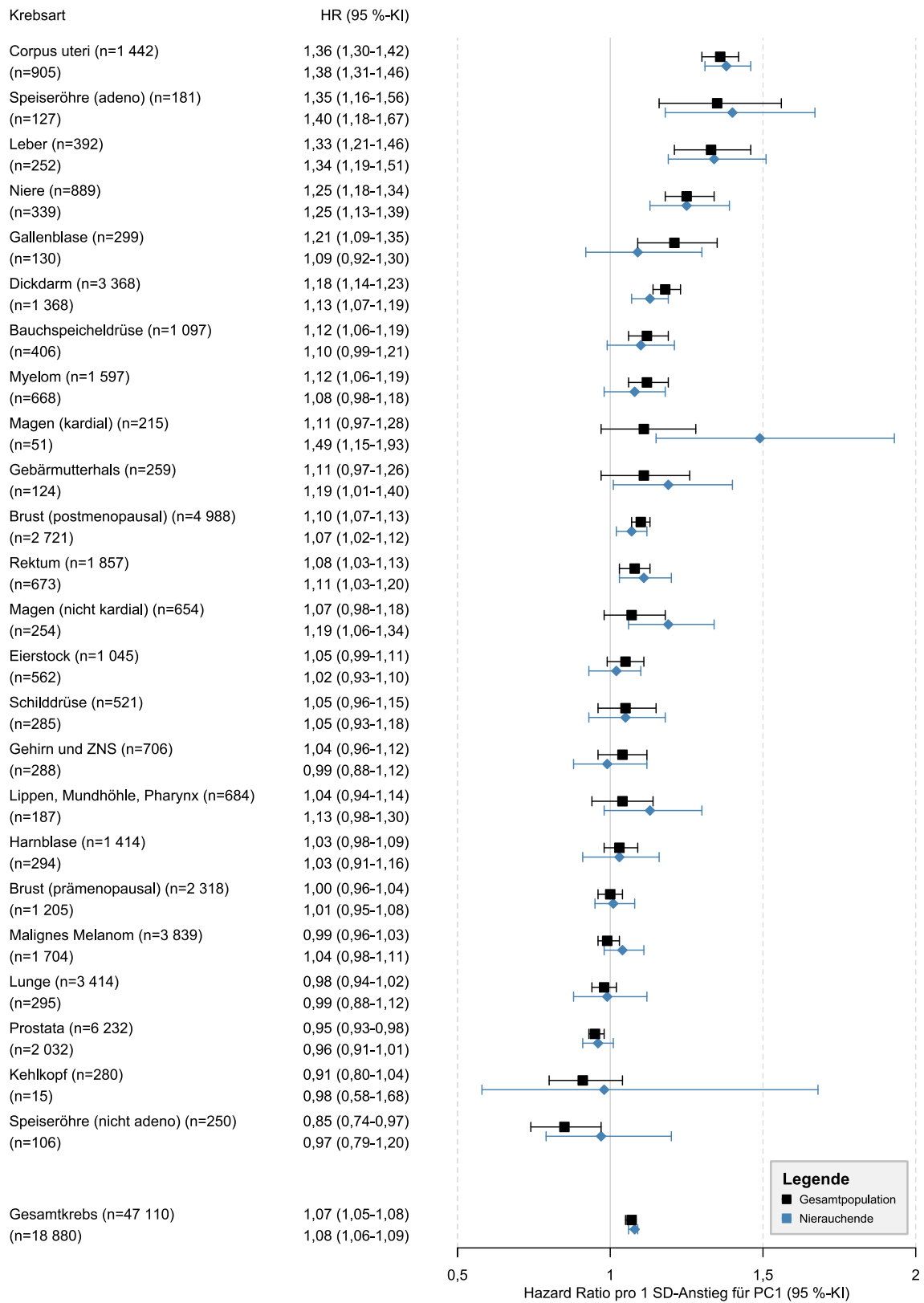


Abbildung 15: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der ersten Hauptkomponente (PC1) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.

3.3.3 Ergebnisse der zweiten Hauptkomponente

Die Assoziation zwischen PC2 und Gesamtkrebsrisiko zeigte ein leicht erhöhtes Risiko pro 1 SD-Anstieg (HR = 1,03; 95 %-KI = 1,02-1,04) (Abbildung 16)¹. Ein eindeutig positiver Zusammenhang konnte dabei für Schilddrüsen- (1,14; 1,05-1,25) und Brustkrebs (postmenopausal: 1,10; 1,07-1,13 und prämenopausal: 1,08; 1,03-1,12) sowie für malignes Melanom (1,09; 1,05-1,13) beobachtet werden. Für Tumore der Prostata (1,01; 0,98-1,03), des Corpus uteri (1,01; 0,96-1,06) und der Bauchspeicheldrüse (1,00; 0,94-1,06) konnte keine Assoziation nachgewiesen werden. Eine inverse Beziehung wurde für Tumore des Magens (nicht kardial: 0,91; 0,84-0,99), des Rektums (0,90; 0,86-0,94), der Leber (0,87; 0,79-0,96), des Kopf- und Halsbereichs (0,86; 0,80-0,93) und der Speiseröhre (adeno: 0,84; 0,73-0,97) ermittelt. Bei Wiederholung der Analysen unter niemals rauchenden Personen blieben die Punktschätzer weitestgehend gleich bis auf die Krebssubtypen Gehirn und ZNS (1,21; 1,07-1,36), Lunge (1,05; 0,93-1,18) und Lippen, Mundhöhle, Pharynx (1,04; 0,90-1,21), bei denen das Risiko anstieg. Bei Gebärmutterhalskrebs (0,91; 0,75-1,09), Kehlkopf- (0,64; 0,38-1,09) und Magenkrebs (nicht kardial: 0,69; 0,55-0,88) wurde ein inverser Zusammenhang bei Nichtrauchenden beobachtet.

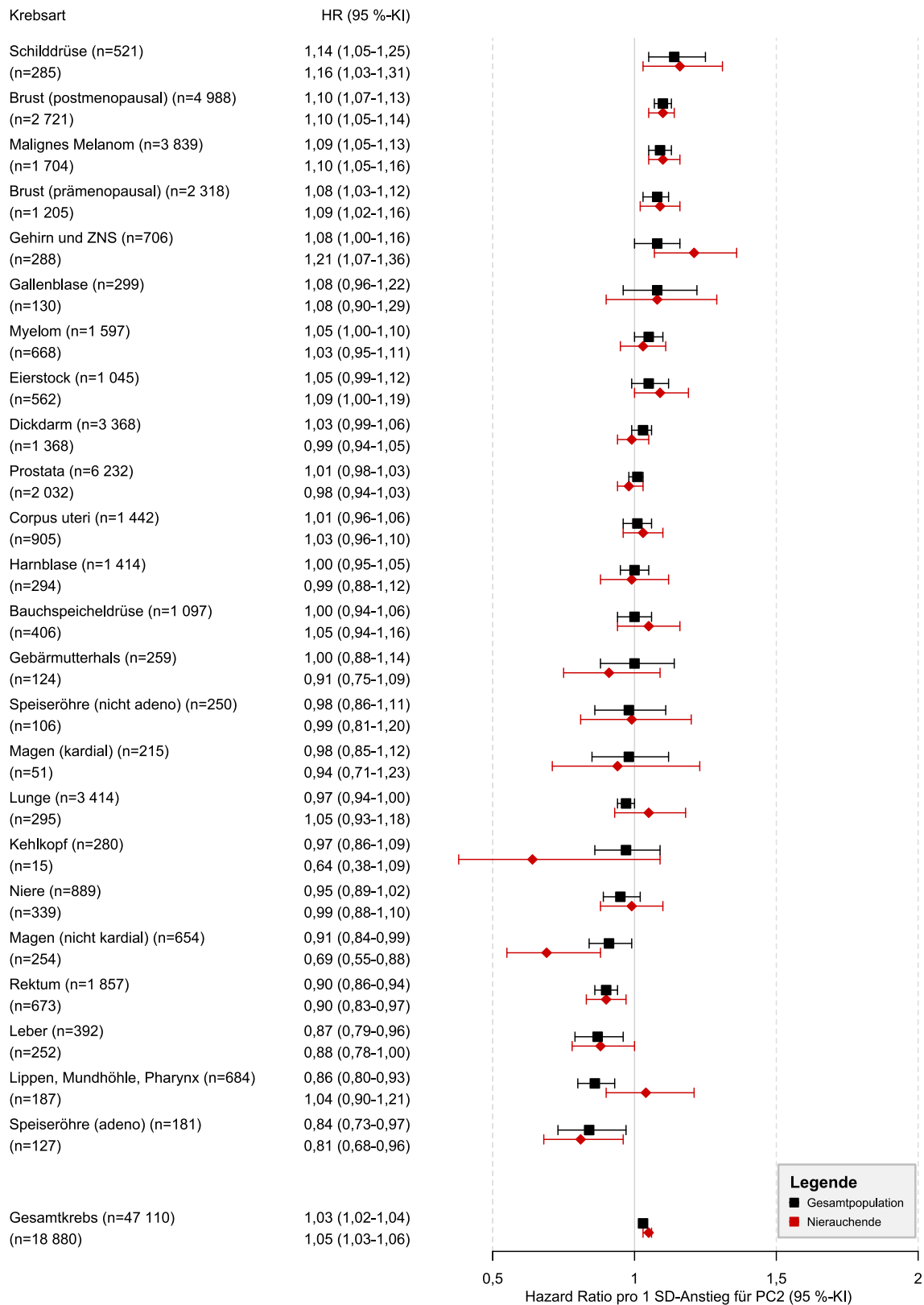


Abbildung 16: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der zweiten Hauptkomponente (PC2) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.

3.3.4 Ergebnisse der dritten Hauptkomponente

Die dritte Hauptkomponente war mit einem HR von 1,04 (95 %-KI = 1,03-1,04) mit dem Gesamtkrebsrisiko assoziiert (Abbildung 17)¹. Bei den Ergebnissen der einzelnen Krebssubtypen fiel vor allem die einzig inverse Assoziation für Corpus uteri (0,92; 0,87-0,97) auf. Ein positiver Zusammenhang konnte dagegen für 12 der 24 verschiedenen Krebsarten beobachtet werden. Hier waren vor allem Krebsarten vertreten, die hauptsächlich durch Rauchen verursacht werden: Kehlkopf (1,33; 1,16-1,51), Speiseröhre (nicht adeno: 1,27; 1,11-1,45), Kopf- und Halsbereich (1,16; 1,07-1,26) sowie Lunge (1,14; 1,10-1,18). Nach Ausschluss aller rauchenden Teilnehmenden verringerte sich das HR für Corpus uteri auf 0,83 (0,74-0,94). Bei den Krebsarten mit einem erhöhten Risiko wanderte der Punktschätzer Richtung Nullergebnis: Kehlkopf (1,04; 0,60-1,78), Speiseröhre (nicht adeno: 1,12; 0,91-1,37), Kopf- und Halsbereich (0,98; 0,85-1,12) sowie Lunge (1,06; 0,94-1,19).

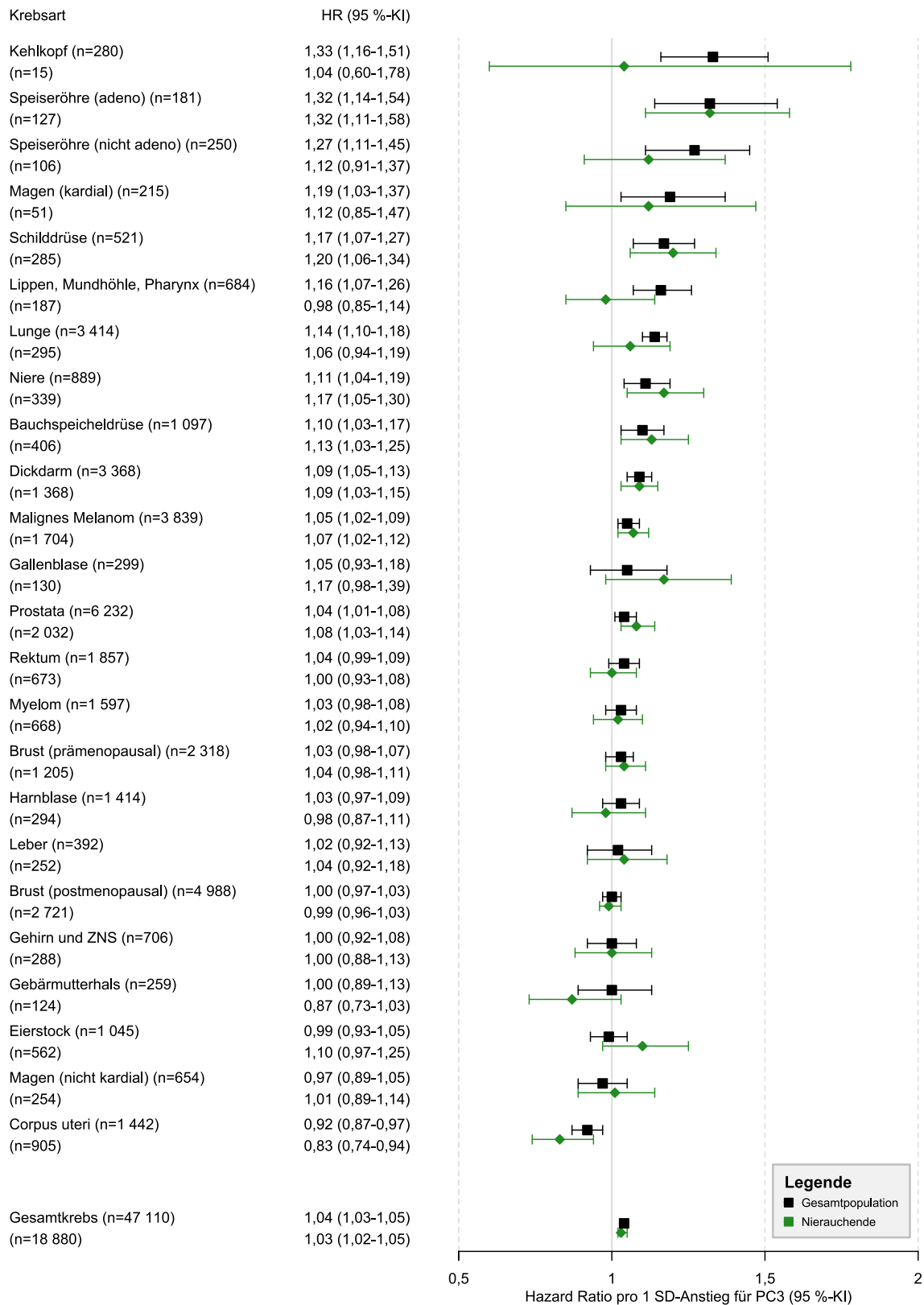


Abbildung 17: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der dritten Hauptkomponente (PC3) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.

3.3.5 Ergebnisse der vierten Hauptkomponente

Im Gegensatz zu PC3 konnte bei PC4 eine eher inverse Assoziation pro 1 SD-Anstieg mit den Krebsarten, die hauptsächlich durch Rauchen bedingt werden, beobachtet werden: Lunge (HR = 0,89; 95 %-KI = 0,85-0,92), Speiseröhre (nicht adeno: 0,93; 0,81-1,06), Kopf- und Halsbereich (0,93; 0,86-1,01) sowie Kehlkopf (0,94; 0,83-1,07) (Abbildung 18)¹. Ein tendenziell erhöhtes Risiko wurde vor allem für die häufigsten Krebsarten bei Frauen gesehen: Eierstöcke (1,11; 1,03-1,20), Corpus uteri (1,06; 1,00-1,11) und Gebärmutterhals (1,06; 0,94-1,21). Nach Beschränkung der Analysen auf niemals Rauchende bewegten sich die Schätzer für die Tabakrauch-assoziierten Krebsarten gegen 1: Lunge (0,94; 0,83-1,06), Speiseröhre (nicht adeno: 1,01; 0,83-1,23), Kopf- und Halsbereich (1,04; 0,90-1,20) und Kehlkopf (0,90; 0,53-1,54). Bei den Ergebnissen für Eierstockkrebs (1,03; 0,94-1,12) und Tumore des Corpus uteri (1,03; 0,96-1,10) konnte ebenfalls ein Nullergebnis festgestellt werden. Eine konträre Bewegung konnte für Gebärmutterhalskrebs beobachtet werden, bei dem das Krebsrisiko auf ein HR von 1,21 (1,03-1,42) anstieg. Es wurde kein Zusammenhang mit dem Gesamtkrebsrisiko gefunden (1,00; 0,99-1,01).

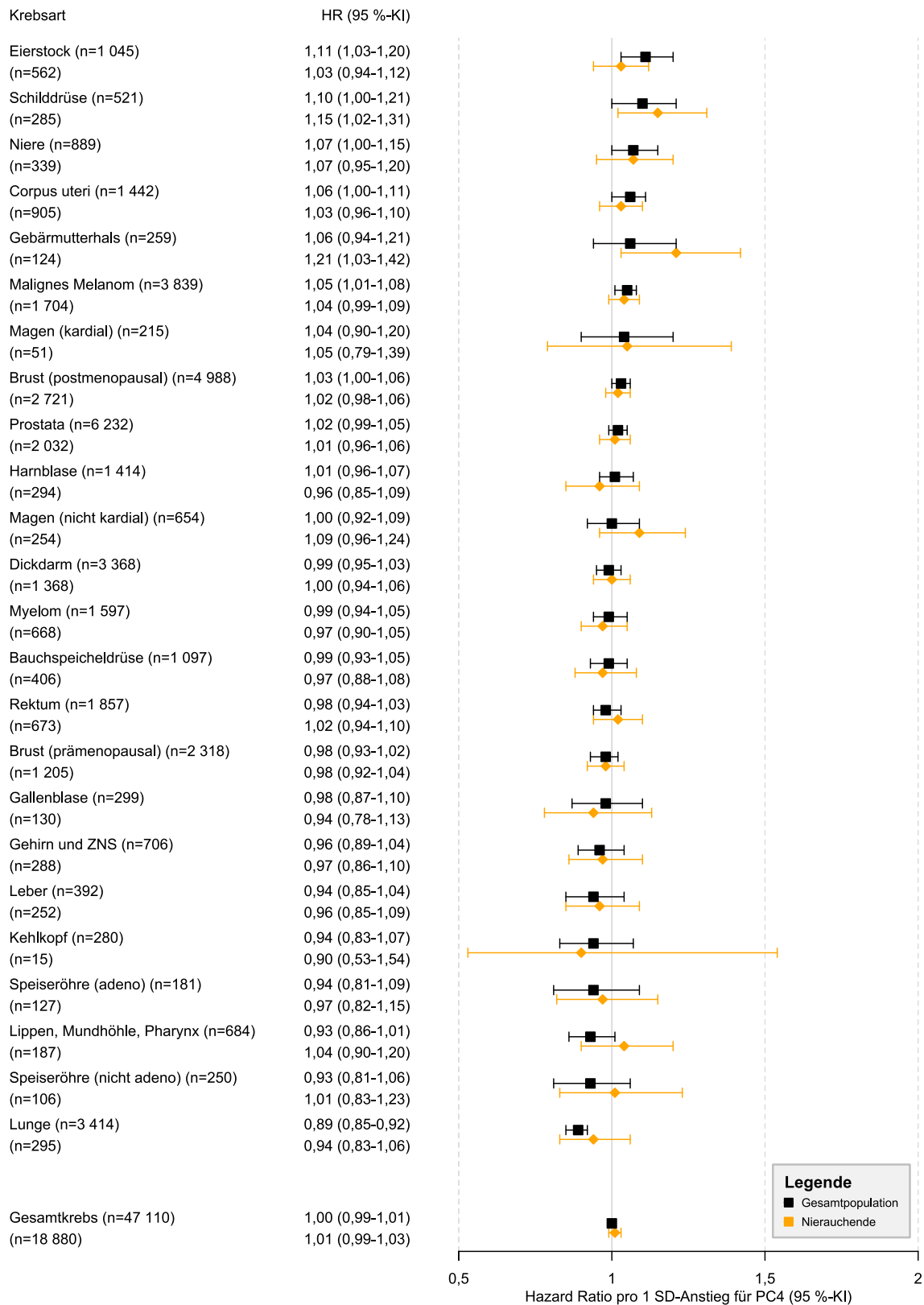


Abbildung 18: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten pro 1 SD-Anstieg der vierten Hauptkomponente (PC4) mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.

3.3.6 Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse zu evaluieren, wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Nach Ausschluss der ersten beiden Jahre der Nachbeobachtungszeit blieben die Punktschätzer für PC1, mit Ausnahme von Gebärmutterhalskrebs, bei welchem das HR von 1,11 (0,97-1,26) auf 0,99 (0,87-1,14) sank, weitestgehend unverändert (Tabelle A 13). Auch für PC2 zeigten sich, bis auf ein noch geringeres Risiko für Kehlkopfkrebs (0,78; 0,62-0,99), kaum Veränderungen (Tabelle A 14). Für die dritte und vierte Hauptkomponente konnten keine nennenswerten Veränderungen in den Assoziationen nach Ausschluss der ersten beiden Jahre der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden (Tabelle A 15 und Tabelle A 16).

Ein Anstieg des BMI um 5 kg/m² war positiv mit dem Risiko für Krebserkrankungen des Corpus uteri (HR = 1,50; 95 %-KI = 1,42-1,58), der Speiseröhre (adeno; 1,37; 1,13-1,65), der Nieren (1,31; 1,21-1,42), der Schilddrüse (1,30; 1,02-1,67), der Gallenblase (1,23; 1,07-1,41), der Brust (postmenopausal; 1,21; 1,12-1,31), des Dickdarms (1,16; 1,11-1,21), der Bauchspeicheldrüse (1,12; 1,03-1,21), des Rektums (1,10; 1,03-1,21) und des multiplen Myeloms (1,07; 1,01-1,15) assoziiert (Abbildung 19)¹. Erhöhte Risiken zeigten sich ebenfalls für Tumore des Magens (kardial; 1,13; 0,95-1,36) und der Eierstöcke (1,06; 0,99-1,15), jedoch schlossen die Konfidenzintervalle die 1 mit ein. Für sieben Krebssubtypen (Speiseröhre (nicht adeno), Gebärmutterhals, Lunge, Kopf- und Halsbereich, Magen (nicht kardial), Kehlkopf, malignes Melanom) konnte eine inverse Beziehung festgestellt werden. Nach Beschränkung der Analysen auf Nierauchende blieb der BMI nur noch mit dem Risiko für malignen Hautkrebs (0,83; 0,73-0,95) invers assoziiert.

Krebsart	HR (95 %-KI)
Corpus uteri (n=1 442)	1,50 (1,42-1,58)
(n=905)	1,52 (1,42-1,62)
Speiseröhre (adeno) (n=181)	1,37 (1,13-1,65)
(n=127)	1,43 (1,15-1,79)
Niere (n=889)	1,31 (1,21-1,42)
(n=339)	1,27 (1,11-1,44)
Schilddrüse (n=521)	1,30 (1,02-1,67)
(n=285)	1,00 (0,87-1,16)
Gallenblase (n=299)	1,23 (1,07-1,41)
(n=130)	1,05 (0,85-1,30)
Brust (postmenopausal) (n=4 988)	1,21 (1,12-1,31)
(n=2 721)	1,28 (1,16-1,43)
Dickdarm (n=3 368)	1,16 (1,11-1,21)
(n=1 368)	1,13 (1,05-1,20)
Magen (kardial) (n=215)	1,13 (0,95-1,36)
(n=51)	1,62 (1,17-2,23)
Bauchspeicheldrüse (n=1 097)	1,12 (1,03-1,21)
(n=406)	1,06 (0,94-1,20)
Rektum (n=1 857)	1,10 (1,03-1,17)
(n=673)	1,15 (1,04-1,26)
Myelom (n=1 597)	1,07 (1,01-1,15)
(n=668)	0,99 (0,90-1,10)
Eierstock (n=1 045)	1,06 (0,99-1,15)
(n=562)	1,02 (0,93-1,13)
Harnblase (n=1 414)	1,03 (0,96-1,11)
(n=294)	1,03 (0,89-1,21)
Gehirn und ZNS (n=706)	1,03 (0,93-1,13)
(n=288)	0,98 (0,84-1,14)
Prostata (n=6 232)	1,02 (0,94-1,11)
(n=2 032)	1,11 (0,95-1,30)
Leber (n=392)	0,99 (0,71-1,39)
(n=252)	0,89 (0,58-1,37)
Brust (prämenopausal) (n=2 318)	0,98 (0,93-1,03)
(n=1 205)	0,99 (0,92-1,07)
Malignes Melanom (n=3 839)	0,87 (0,80-0,96)
(n=1 704)	0,83 (0,73-0,95)
Kehlkopf (n=280)	0,84 (0,71-1,00)
(n=15)	0,95 (0,47-1,89)
Magen (nicht kardial) (n=654)	0,81 (0,64-1,04)
(n=254)	1,25 (1,08-1,46)
Lippen, Mundhöhle, Pharynx (n=684)	0,73 (0,58-0,91)
(n=187)	1,17 (0,98-1,40)
Lunge (n=3 414)	0,71 (0,65-0,78)
(n=295)	0,97 (0,83-1,12)
Gebärmutterhals (n=259)	0,70 (0,52-0,96)
(n=124)	0,76 (0,48-1,23)
Speiseröhre (nicht adeno) (n=250)	0,53 (0,39-0,73)
(n=106)	0,94 (0,72-1,22)
Gesamtkrebs (n=47 110)	0,99 (0,96-1,01)
(n=18 880)	1,08 (1,06-1,10)

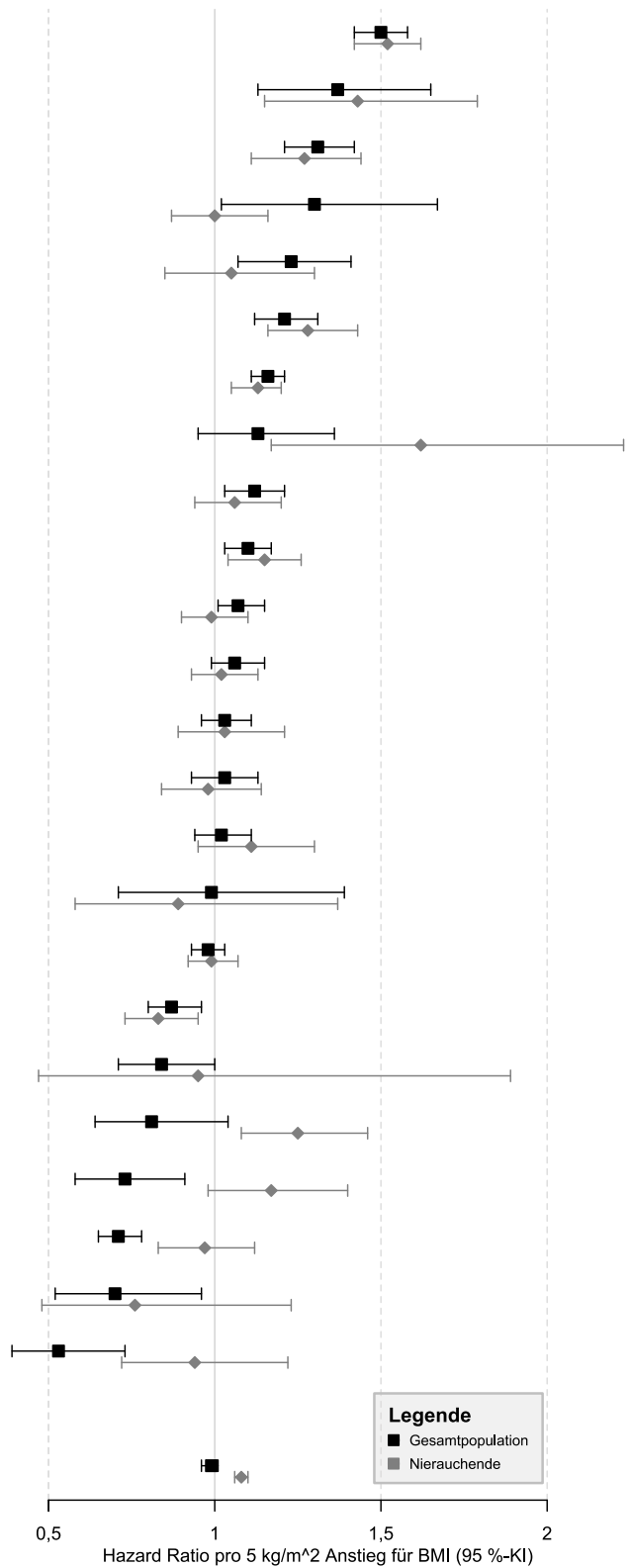


Abbildung 19: Forestplot der Hazard Ratios (HRs) für Gesamtkrebs sowie 24 Krebsarten in Bezug auf einen linearen Anstieg des Body-Mass-Index um 5 kg/m² mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) aus Cox Proportional Hazards Regressionen in der Gesamtpopulation und bei Nierauchenden.

Zusätzlich wurde der E-value als Maß für den Einfluss von nicht gemessenem Confounding berechnet. Für die erste Hauptkomponente müsste ein nicht gemessener Confounder sowohl mit PC1 als auch mit dem Krebsrisiko für Corpus uteri beziehungsweise der Speiseröhre (adeno) mit einem HR von 2,06 beziehungsweise 2,04 assoziiert sein, um das beobachtete HR von 1,36 beziehungsweise 1,35 zu erklären. Zudem müsste ein nicht berücksichtigter Störfaktor mit einem HR von 1,92 beziehungsweise 1,59 sowohl mit PC1 als auch dem Krebsrisiko für Corpus uteri beziehungsweise der Speiseröhre (adeno) zusammenhängen, um die unteren KI-Grenzen zu verschieben, sodass der Nullwert von 1 im Konfidenzintervall enthalten ist (Tabelle A 17). Für die nachfolgenden Hauptkomponenten waren die Zusammenhänge mit ungemessenem Confounding etwas schwächer. So wurde das größte HR für PC2 für die Krebsarten des Kopf- und Halsbereichs gefunden, bei denen ein ungemessener Störfaktor mit PC2 und der Krebsinzidenz mit einer Stärke von 1,60 assoziiert sein müsste, um das Ergebnis zu erklären. Damit das Konfidenzintervall nicht statistisch signifikant wird, reicht ein HR von 1,36 (Tabelle A 18). Für die Assoziationen zwischen PC3 und dem Risiko für verschiedene Krebssubtypen gab es einige Krebsarten, die relativ hohe Werte des E-values aufwiesen (Tabelle A 19). So müsste ein nicht berücksichtigter Störfaktor sowohl mit PC3 als auch mit Kehlkopfbeziehungsweise Speiseröhrenkrebs mit einer Stärke von 1,99 beziehungsweise 1,97 (adeno) und 1,86 (nicht adeno) assoziiert sein, um das gefundene Ergebnis zu erklären. Für die unteren KI-Limits müsste ein ungemessener Confounder ein HR von 1,59 beziehungsweise 1,54 (adeno) und 1,46 (nicht adeno) aufweisen, um den Nullwert von 1 in das Konfidenzintervall mit einzuschließen. Bei den Ergebnissen für PC4 zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für den Einfluss eines unbekanntem Störfaktors auf die Ergebnisse relativ hoch ist. Der stärkste Zusammenhang wurde für Lungenkrebs gesehen, bei dem ein nicht gemessener Confounder mit einem HR von 1,50 sowohl mit PC4 als auch mit Lungenkrebs assoziiert sein müsste, um das ermittelte HR von 0,89 zu erklären. Um das obere KI-Limit von 0,92 auf 1 zu setzen, müsste dieser Störfaktor mit einem HR von 1,39 mit der beobachteten Assoziation zusammenhängen (Tabelle A 20).

3.4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Hauptkomponenten der sechs inkludierten anthropometrischen Merkmale mit dem Gesamtkrebsrisiko und

dem Risiko für verschiedene Tumorentitäten assoziiert sind. Individuen können dadurch verschiedenen Körperformen zugeordnet werden, was die Möglichkeit bietet, die Assoziationen zwischen distinktiven Körpermorphologien und der Krebsentstehung genauer zu untersuchen. Insbesondere können die Erkenntnisse durch die abgeleiteten Körperformen potenziell neue Signalwege der Krebsentwicklung aufzeigen, die in den Analysen von einzelnen anthropometrischen Merkmalen unentdeckt geblieben wären.

3.4.1 Beschreibung der Körperformen

Es konnte anhand der vorliegenden Arbeit demonstriert werden, dass die Hauptkomponenten Kombinationen aus den sechs verschiedenen anthropometrischen Maßen darstellen und somit komplexere Körperform-Phänotypen abbilden als jedes einzelne Merkmal allein. Durch die Verwendung von anthropometrischen Merkmalen, die in vielen epidemiologischen Studien standardmäßig erhoben werden, konnten verschiedene Körperformen in ihrer mehrdimensionalen Struktur erfasst werden. Die zwei wichtigsten Körperformen wurden dabei hauptsächlich durch PC1, welche eine allgemeine Adipositas widerspiegelt, und PC2, welche die Körpergröße in Bezug auf das Taille-Hüft-Verhältnis repräsentiert, beschrieben. Beide zusammen erklären fast 83 % der Varianz. Speziellere Körperformtypen wurden durch PC3 und PC4 definiert, welche vor allem durch den Einfluss von Körpergröße und WHR (PC3) oder BMI sowie Taillen- und Hüftumfang (PC4) bestimmt werden. Diese Ergebnisse stehen in absoluter Übereinstimmung mit der Meta-Analyse von Ried et al. (116) und zeigen, dass die verschiedenen Körperformen anhand der Daten der EPIC-Studie bestätigt und reproduziert werden konnten. Auch die Ladungen der einzelnen PCs wiesen dabei bemerkenswert ähnliche Werte auf, was die Übertragbarkeit auf andere Studienpopulationen bekräftigt.

3.4.2 Relationen zwischen PC1 und dem Risiko der Krebsentstehung

Bislang besteht ausreichend Evidenz für eine Risikoerhöhung durch Übergewicht bei Krebserkrankungen des Dickdarms, der Speiseröhre (Subtyp des Adenokarzinoms), der Niere, der Brust (bei postmenopausalen Frauen) und des Corpus uteri (18). Darüber hinaus konnten weitere Krebsarten identifiziert werden, die ebenfalls durch das Vorhandensein von überschüssigem Fettgewebe das Risiko für

Krebserkrankungen des Magens (kardial), der Leber, der Gallenblase, der Bauchspeicheldrüse, der Eierstöcke, der Schilddrüse sowie für das multiple Myelom erhöhen (17, 18). Diese gefundenen Assoziationen sind ebenfalls kongruent mit diversen aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, die hauptsächlich einen erhöhten BMI als Risikofaktor betrachtet haben (17, 133–136). Die Ergebnisse der ersten Hauptkomponente, welche durch eine allgemeine Adipositas charakterisiert ist, bestätigten die bisher gewonnenen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen übermäßigem Körperfett und dem Risiko einer Krebserkrankung. In den vorliegenden Analysen konnten positive Assoziationen für alle zwölf oben genannten Adipositas-assoziierten Krebserkrankungen beobachtet werden, wobei die Punktschätzer für kardialen Magen-, Eierstock- und Schilddrüsenkrebs nicht signifikant waren. Auch die inversen Relationen für Lungen-, Kehlkopf- und Speiseröhrenkrebs (nicht adeno) stimmen mit einer aktuellen Studie in einer großen spanischen Kohorte überein (133). Bei Beschränkung der Analysen auf nichtrauchende Personen konnte ebenfalls eine Abschwächung der Risiken in Richtung Nullergebnis beobachtet werden.

Gleichzeitig wurden auch leichte Abweichungen zu bisher publizierten Ergebnissen festgestellt. So waren vor allem die Zusammenhänge zwischen der ersten Körperform und den Krebsarten, bei denen Tabakrauch den Hauptrisikofaktor darstellt, weniger stark durch Confounding beeinflusst als die Punktschätzer bei der Betrachtung des BMI. Dies könnte durch die komplexere Zusammensetzung der Körperformen gegenüber den klassischen anthropometrischen Maßen bedingt sein.

Die relativen Risikoschätzungen für den Körperform-Phänotyp der ersten Hauptkomponente waren über die verschiedenen Tumorentitäten weitestgehend vergleichbar mit den Analysen zu BMI und dem Risiko der Krebsentwicklung. Ein Unterschied konnte jedoch für maligne Neoplasien der Leber beobachtet werden, für welche ein sehr starker Zusammenhang von 1,33 mit PC1, jedoch keine Assoziation für BMI als Exposition gesehen wurde. Diese fehlende Assoziation konnte auch in einer weiteren Studie beobachtet werden (133). Die Schlussfolgerung lautet, dass die Körperfettverteilung und somit auch die Körperform präzisere Schätzungen zu Krebsrisiken liefert als der BMI allein und dass PC1 möglicherweise als unabhängiger Risikofaktor für Adipositas-assoziierte Krebserkrankungen angesehen werden kann.

3.4.3 Zusammenhänge zwischen PC2 und Krebsinzidenzen

Für die zweite Komponente gab es einige Überschneidungen mit der Literatur zu Körpergröße und verschiedenen Krebsarten. Vor allem die erhöhten Risiken für Brustkrebs und malignes Melanom standen im Einklang mit bisher publizierten Studien (113, 137–139). Der starke Zusammenhang zwischen der Körpergröße und Schilddrüsenkrebs wurde ebenfalls in einer großen Kohorte mit 23 Millionen koreanischen Erwachsenen gefunden (140).

Da Hirntumore und andere primäre Tumore des Zentralnervensystems eine Gruppe sehr heterogener Tumoren darstellen, ist auch die Interpretation nicht eindeutig. In den Analysen der EPIC-Studie schloss dieser Krebssubtyp eine Kombination aus Meningeomen und Gehirntumoren, die ihren Ursprung nicht in den Gehirnhäuten haben, ein. Für den häufigsten malignen Tumor des Gehirns, das Glioblastom, wurde ein möglicher Einfluss von anthropometrischen Faktoren berichtet. Insbesondere bei Personen, die männlich, älter, übergewichtig und/oder größer sind, konnte ein Zusammenhang festgestellt werden (141). Allerdings sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch nicht eindeutig geklärt. Für aussagekräftigere Analysen müsste dieser Krebssubtyp in spezifischere Gruppen unterteilt werden, was aufgrund der geringen statistischen Power nicht durchführbar war.

In den vorliegenden Ergebnissen wurde ein protektiver Zusammenhang für Leber- und Speiseröhrenkarzinome (adeno) beobachtet. In einer Mendelschen Randomisierungsanalyse konnte die inverse Assoziation für Karzinome der Speiseröhre bereits festgestellt werden, gleichzeitig war der Zusammenhang mit Leberkarzinomen schwach positiv (142). Einen großen Unterschied zur bisherigen Literatur stellt der gefundene inverse Zusammenhang zwischen PC2 und Rektumkarzinomen dar. Die bisher publizierten Studien beziehen sich häufig auf Kolorektalkrebs und kombinieren somit Dickdarm- mit Enddarmkarzinomen. Jedoch wurde selbst nach getrennter Betrachtung der beiden Subtypen ein positiver, wenn auch schwächerer Zusammenhang für Krebserkrankungen des Rektums gefunden (143).

Für den ätiologischen Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Körpergröße und höheren Krebsrisiken werden im Moment zwei Wirkungsweisen diskutiert: Zum einen spiegelt eine erhöhte Körpergröße eine Zunahme der Stammzellen wider. Diese haben

durch die vermehrte Anzahl auch ein gesteigertes Risiko für Mutationen während der Zellteilung. Zum anderen wirkt sich das Hormon IGF-1 sowohl auf das Krebsrisiko als auch auf die Körpergröße aus (144). Der IGF-1-Spiegel ist einer der wichtigsten Determinanten der Körpergröße und auch der Größe der Organe und steht mit einem erhöhten Risiko für eine Reihe von Krebsarten in Verbindung (145).

3.4.4 Assoziationen von PC3 und PC4 mit Krebsrisiken

Die Ergebnisse für die dritte und vierte Komponente wurden bislang in dieser Form noch nicht gesehen. Während bei PC3 die mit Tabakrauch assoziierten Krebsarten mit einem erhöhten Risiko pro 1 SD-Inkrement verbunden waren, konnten eben diese Krebsarten bei PC4 mit einem erniedrigten Krebsrisiko in Verbindung gebracht werden. Vor allem die Abschwächung der Zusammenhänge bei PC3 unter den nichtrauchenden Teilnehmenden wurde bislang in dieser Weise noch nicht dokumentiert. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre der noch bestehende Einfluss von residualem Confounding. Obwohl in den Regressionen sowohl für Rauchstatus als auch Rauchintensität kontrolliert wurde, ist es wahrscheinlich, dass der Einfluss von residualem Confounding für die Beziehung von PC3 mit den Rauch-assoziierten Krebsarten weiterhin besteht. Nachdem es bislang noch keine Möglichkeit gibt, den Einfluss von residualem Confounding einer adjustierten Variable auf die beobachtete Assoziation zu schätzen, wurde anhand der Berechnung des E-value versucht, zumindest ein Maß für ungemessenes Confounding abzuleiten. Dementsprechend müsste ein unbeobachteter Confounder sowohl mit PC3 als auch mit Kehlkopf- und Speiseröhrenkrebs (nicht adeno) mit einem fast zweifach höheren Risiko über die beobachteten Confounder hinaus assoziiert sein, um diese Relationen erklären zu können. In den Analysen zeigte sich, dass Rauchende (1-15 Zigaretten pro Tag) im Vergleich zu Nierauchenden ein HR von 9,9 für den Zusammenhang mit Kehlkopfkrebs beziehungsweise ein HR von 3,7 für Speiseröhrenkrebs (nicht adeno) aufwiesen. Auch wenn die wichtigsten Confounder anhand der kausalen Struktur des DAGs bereits identifiziert wurden, gibt es immer noch Bedenken über mögliche Verzerrungen durch ungemessenes Confounding. Die Existenz eines ungemessenen Confounders kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Da die Körperform der dritten Hauptkomponente hauptsächlich durch ein hohes WHR, geprägt durch einen hohen Taillenumfang bei gleichzeitig geringem Hüftumfang,

erklärt wird, steht sie eher für eine abdominale als eine allgemeine Adipositas. In einer Studie von 2015 konnte nachgewiesen werden, dass eine abdominale Adipositas ein starker und robuster Risikofaktor für Speiseröhren-Adenokarzinome ist (146), was in den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls sichtbar wird. Auffällig ist allerdings die inverse Assoziation zwischen PC3 und dem Krebsrisiko für Corpus uteri. Eine Hypothese für diese Beobachtung könnte in einer höheren gluteofemorale Fettakkumulation liegen, welche bereits in Studien mit einem vorteilhafteren Adipokinprofil und einer erhöhten Lipoproteinlipasen-Aktivität in Verbindung gebracht werden konnte (147).

Bei PC4 ist auffällig, dass insbesondere Krebsarten der Frauen mit einem erhöhten Risiko verbunden sind. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die vierte Körperform mit einer veränderten Konzentration an Sexualhormonen einhergeht. So konnten erhöhte Östrogen-Spiegel mit einem größeren Risiko für postmenopausalen Brustkrebs (148), Eierstockkrebs (149) und Neoplasien des Endometriums (150, 151) assoziiert werden. Um mögliche kausale Zusammenhänge zu validieren und in Zukunft neue ätiologische Pfade und biologische Mechanismen aufzuzeigen, die mit einem erhöhten oder verminderten Risiko für verschiedene Krebsarten verbunden sind, sind weiterführende Analysen nötig. Vor allem für die Körperformen PC3 und PC4 können zusätzliche Informationen über die metabolische Gesundheit, das Verhältnis von subkutanem zu viszeralem Fettgewebe sowie Mendelsche Randomisierungsanalysen neue Einblicke gewährleisten.

Die Ergebnisse tragen dazu bei, das derzeitige Wissen über den Zusammenhang zwischen Adipositas und verschiedenen Krebsentitäten zu erweitern und zu verbessern. Die Assoziation der Körperformen mit den verschiedenen Krebssubtypen könnte dazu führen, dass Beziehungen entdeckt werden, die bisher noch nicht mit Adipositas oder einzelnen anthropometrischen Markern in Verbindung gebracht worden sind. Erwähnenswert sind beispielsweise die Zusammenhänge zwischen PC3 und PC4 mit dem malignen Melanom. Einen etablierten Risikofaktor für diese Krebsart stellt die Körpergröße dar (139), welche jedoch keinen bedeutsamen Einfluss auf PC3 und insbesondere auf PC4 hat. Möglicherweise liegen diesem Zusammenhang andere Mechanismen zugrunde, die Bestandteil zukünftiger Forschung sein könnten.

3.4.5 Stärken und Schwächen

Nach dem bisherigen Kenntnisstand liefert die vorliegende Arbeit die ersten Ergebnisse zum Zusammenhang von zusammengesetzten Körperform-Phänotypen aus mehreren anthropometrischen Merkmalen auf das Krebsrisiko. Die ähnlichen Ergebnisse für PC1 und BMI beziehungsweise für PC2 und Körpergröße sind vielversprechend, um das Wissen über bestehende Zusammenhänge zu aktualisieren und zu ergänzen. Die Tatsache, dass die Körperformen aus Ried et al. (116) so gut repliziert werden konnten und die Ladungen der einzelnen Hauptkomponenten fast identisch sind, spricht für sehr robuste Ergebnisse und eine gute Übertragbarkeit auch auf andere Studienpopulationen. Eine weitere Stärke ist die große Stichprobengröße der multizentrischen EPIC-Studie, die Teilnehmende aus verschiedenen europäischen Ländern umfasst und durch die lange Nachbeobachtungszeit eine beachtliche Anzahl an Krebsfällen aufweist. Dies ermöglichte eine hohe statistische Power und valide Schätzungen für die Analysen vieler verschiedener Krebsarten. Zudem konnte in stratifizierten Analysen nach Rauchstatus der Einfluss von residualem Confounding durch Rauchen evaluiert werden. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden die ersten beiden Jahre der Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen, aber die Punktschätzer blieben im Wesentlichen unverändert. Dies deutet darauf hin, dass die Ergebnisse nicht durch reverse Kausalität bedingt sind.

Eine mögliche Einschränkung der vorliegenden Arbeit könnten die leichten Abweichungen in der Erhebung der einzelnen anthropometrischen Maße darstellen. Zwar wurde die Anthropometrie in den meisten Studienzentren von geschultem Studienpersonal vorgenommen, allerdings könnte nach wie vor eine Heterogenität zwischen den verschiedenen Zentren bestehen. Die Messwerte wurden jedoch systematisch für die getragene Kleidung während der Messung bereinigt, wodurch Ungenauigkeiten vor allem bei den selbstberichteten Werten weitgehend vermieden wurden. Trotz der Adjustierung für die wichtigsten Störfaktoren, nämlich Rauchstatus in Kombination mit Rauchintensität sowie körperliche Aktivität, kann eine Verzerrung der Risikoschätzungen durch residuales Confounding nicht ganz ausgeschlossen werden. Um dieses potenzielle Problem zu adressieren, wurden für alle Risikoschätzer E-values berechnet, die ein Maß für die Stärke der Assoziation angeben, die ein ungemessener Confounder haben müsste, um die beobachteten Ergebnisse zu erklären.

3.4.6 Zusammenfassung

Die Ableitung von Körperformen anhand von Hauptkomponentenanalysen ist ein neuer und vielversprechender Ansatz. In Bezug auf die Körperzusammensetzung und die Körperfettverteilung sind sie offensichtlich spezifischer als die klassischen anthropometrischen Maße allein und erlauben daher ein besseres Verständnis und eine genauere Beurteilung des Risikos für Krebserkrankungen. Die abgeleiteten Körperformen ermöglichen neue Einblicke in die Krebsentstehung und können in Kombination mit weiteren Informationen zu Biomarkern oder anhand Mendelscher Randomisierungsanalysen mögliche kausale Zusammenhänge aufdecken. Die Ergebnisse könnten in Zukunft politische Handlungsempfehlungen für die Förderung der öffentlichen Gesundheit untermauern und in die Entwicklung von individuellen Strategien zur Krebsprävention einfließen.

4 Projekt C: Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie

Im dritten Teil der Dissertation liegt der Schwerpunkt auf den verschiedenen anthropometrischen Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie. Insbesondere die Ultrasonographie als valide, nicht invasive und kosteneffiziente Messmethode hat sich in der Bestimmung der Körperfettkompartimente bewährt (152). Es sollen daher erste deskriptive Ergebnisse der Sonographie des Abdominalfettes dargestellt werden.

4.1 Einleitung

Es ist bekannt, dass nicht nur der Gesamtanteil des Körperfettes am Körpergewicht, sondern vor allem die anatomische und regionale Verteilung der Fettdepots eine zentrale Rolle bei der Entstehung von nichtübertragbaren Erkrankungen spielt (153). Einen wesentlichen Risikofaktor stellt die Körperfettverteilung dar, welche von Alter, Geschlecht und genetischen Faktoren abhängig ist. Dabei kann das Gesamtkörperfett in zwei Hauptkomponenten unterteilt werden: Das subkutane Fettgewebe, welches sich zwischen Haut und Muskulatur befindet, und das viszerale Fettgewebe, welches sich in den Körperhöhlen ansammelt (154). Vor allem das viszerale Fettgewebe gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung Adipositas-assoziiierter Erkrankungen und einiger Krebssubtypen (29, 112, 155, 156). VAT geht mit einer erhöhten Insulinresistenz, hohem C-reaktivem Protein, Hypertriglyceridämie und niedrigem High-Density-Lipoprotein einher (157). Hingegen weist das subkutane Fettgewebe einen antiatherogenen Effekt auf und ist mit einer erhöhten Insulinsensitivität sowie mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämien verknüpft. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Fettgewebsarten ist die Produktion und Ausschüttung von unterschiedlichen Hormonen und Zytokinen (32).

4.2 NAKO Gesundheitsstudie

Die NAKO Gesundheitsstudie ist die bislang größte populationsbasierte Kohortenstudie in Deutschland. Sie untersucht über 200 000 per Zufallsstichprobe ausgewählte Personen im Alter von 20 bis 69 Jahren hinsichtlich des Auftretens von häufigen chronischen Erkrankungen (158). An den insgesamt 18 Studienstandorten, welche über ganz Deutschland verteilt sind, durchlaufen die Teilnehmenden ein umfangreiches medizinisches Untersuchungsprogramm. Das Basisprogramm

beinhaltete standardisierte persönliche Interviews, fragebogengestützte Erhebungen, verschiedene körperliche Untersuchungen sowie die Sammlung einer Reihe von Bioproben. Im Basisuntersuchungsprogramm wurde auch bei allen Teilnehmenden Körpergröße, -gewicht, -umfänge und -zusammensetzung gemessen. Zusätzlich erhielten mehr als 20 % der Teilnehmenden ein umfassenderes Untersuchungsprogramm. Zu den zusätzlichen Modulen zählten beispielsweise die Messung der abdominalen Körperfettdepots mittels Ultraschall, das Elektrokardiogramm, die Echokardiographie, die Retinafotographie sowie erweiterte motorische, sensorische und kognitive Funktionstests. Zudem wurden venöses Blut, Urin, Speichel und Nasenabstriche sowie Stuhlproben gesammelt (159). Die Bioproben wurden aliquotiert und zwei Drittel davon in der zentralen Biobank der NAKO Gesundheitsstudie in München eingelagert, das restliche Drittel lagert dezentral in den einzelnen Studienzentren. In Zukunft sollen außerdem die Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten verknüpft und ergänzt werden (160). Damit die Daten und Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie auch international vergleichbar sind, wurde auf eine hohe Kompatibilität mit anderen europäischen Studien wie der UK Biobank geachtet (161).

Das Studienprotokoll, die Teilnehmerinformation und die Einwilligungserklärung wurden durch die lokalen Ethikkommissionen geprüft und von allen Teilnehmenden lagen schriftliche Einverständniserklärungen für die einzelnen Untersuchungsmodule vor (162).

4.3 Anthropometrische Erhebungsmethoden

Um die Körperzusammensetzung zu bestimmen sowie die Verteilung des Fettgewebes zu ermitteln und zu quantifizieren, standen in der NAKO Gesundheitsstudie eine Vielzahl an unterschiedlichen anthropometrischen Messungen zur Verfügung. Sie sind somit wesentliche Bestandteile der Untersuchung von Adipositas und vielen weiteren physiologischen und pathologischen Zuständen.

Die Untersuchungen umfassten neben den gängigen manuellen Messungen von Körpergewicht, Körpergröße und Körperumfängen auch erweiterte Messmethoden wie die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Sonographie des Abdominalfettes, den 3-D-Bodyscanner und die Magnetresonanztomographie (MRT).

4.3.1 Klassische anthropometrische Maße

Für alle anthropometrischen Messungen mussten die Studienteilnehmenden die Schuhe ausziehen und sich bis auf die Unterwäsche entkleiden. Die Körpergröße wurde anhand des Stadiometers 274 (seca GmbH & Co. KG, Hamburg) gemessen, wobei die Teilnehmenden möglichst aufrecht und mittig auf einer Plattform mit dem Rücken zur Messlatte standen. Die Rückseite des Kopfes, der Rücken, das Gesäß und die Fersen sollten dabei den Messstab berühren (36). Die Körpergröße wurde anhand eines Kopfschiebers erfasst und automatisiert an den medical Body Composition Analyzer (mBCA) 515 der Firma seca übertragen, mit welchem anschließend die Messung des Körpergewichts auf 50 g genau stattfand (163).

Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der untersten Rippe und der obersten Kante des Beckenkamms in der medialen Axillarlinie mit dem unelastischen Umfangsmessband 201 der Firma seca gemessen (164). Die Teilnehmenden standen dabei aufrecht und mit dem Rücken zu einem Ganzkörperspiegel, um die waagrechte Lage des Maßbands kontrollieren zu können. Die Messung des Hüftumfangs erfolgte an der weitesten Stelle des Gesäßes. Nachdem diese Messung kein Pflichtmodul war, wurde sie nur an sieben Studienzentren durchgeführt. Die Körperumfänge wurden auf 0,1 cm genau erfasst.

4.3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Für eine standardisierte Messung aller Studienteilnehmenden wurden alle Faktoren, die einen Einfluss auf die Messung haben konnten, weitgehend vereinheitlicht. So durfte kein metallischer Schmuck getragen werden, die Teilnehmenden sollten eine entleerte Blase haben und es durfte vor der BIA-Messung keine moderate oder erhöhte körperliche Aktivität ausgeübt worden sein. Gleichzeitig sollten die Probanden nicht frieren und durften sich zehn Minuten vor der Messung nicht hinlegen.

Die BIA-Messung erfolgte ebenfalls mittels mBCA 515 (seca GmbH & Co. KG, Hamburg) mit insgesamt vier Paar Elektroden für Hände und Füße und dauerte 75 Sekunden. Das Gerät kann Personen im Stehen vermessen, da es aus einer Plattform mit integrierter Waage und einem Handlaufsystem mit je sechs Elektroden an jeder Seite besteht, wovon jeweils ein Paar für die Hände ausgewählt wird. Durch die verschiedenen Positionen der Elektroden am Handlauf kann die individuelle Körpergröße der Teilnehmenden berücksichtigt werden (164). Die Impedanz wurde

mit einer Stromstärke von 100 μA und Frequenzen zwischen 1 und 1 000 kHz gemessen. Für die Prädiktion der fettfreien Masse wurden die gemessenen Werte der Resistanz und Reaktanz bei einer Frequenz von 50 kHz verwendet (163).

4.3.3 3-D-Bodyscanner

Ein 3-D-Bodyscan wurde in drei der 18 Studienzentren (Halle (Saale), Leipzig, Düsseldorf) als Ergänzung zum Untersuchungsprogramm durchgeführt. Die laserbasierte 3-D-Bodyscantechnologie erlaubt eine genaue dreidimensionale Abbildung des menschlichen Körpers und erhebt innerhalb einer Scanzeit von 12 Sekunden ungefähr 150 verschiedene Körpermaße (36). In der NAKO Gesundheitsstudie kam der Bodyscanner Vitus^{smart} XXL (Avalution GmbH, Kaiserslautern) zum Einsatz. Die Messung erfolgte entkleidet bis auf einen enganliegenden Slip und gegebenenfalls BH sowie ohne Schmuck. Bei der Vermessung des Kopfbereichs musste eine elastische Stoffkappe zum Bedecken des Haupthaars verwendet werden. Während des Scans standen die Studienteilnehmenden in einer aufrechten Haltung mit schulterbreit geöffneten Beinen, leicht angewinkelten, herabhängenden Armen und Händen zur Faust geballt mit dem Daumen außenanliegend (165).

4.3.4 Magnetresonanztomographie

Wegen des hohen zeitlichen Aufwands und der Belastung für die Teilnehmenden wurde die Ganzkörper-MRT-Untersuchung in der NAKO Gesundheitsstudie auf fünf Standorte (Augsburg, Berlin, Essen, Mannheim, Neubrandenburg) beschränkt (166).

Die MRT-Untersuchung konzentrierte sich hauptsächlich auf Aufnahmen des Kopfes, des muskuloskelettalen Systems, der Lunge, der Bauchorgane sowie auf Herz und Gefäße (166). Diese Sequenzen erlauben eine Quantifizierung des Fettgehalts der einzelnen Organe und können das viszerale und das subkutane Fettgewebe axial, aber auch ganzheitlich volumetrisch darstellen (30). Die einstündige Untersuchung wurde mittels 3-Tesla-MRT-Geräten (Magnetom Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen) in zwölf verschiedenen Sequenzen vorgenommen. Eine vollständige MRT-Untersuchung konnte bei mehr als 11 000 Probanden durchgeführt werden.

4.4 Ultraschall Abdominalfett

Aufgrund der Modulverantwortung für die Messung des subkutanen und viszeralen Bauchfettgewebes anhand der Ultrasonographie liegt der Fokus für die Dissertation auf den Ergebnissen für dieses Modul. Einige Inhalte entstanden in Kooperation mit der medizinischen Doktorandin Bettina Jobst.

Das Ziel des Moduls Ultraschall Abdominalfett ist es, bei den Teilnehmenden der NAKO Gesundheitsstudie die abdominalen Körperfettdepots mittels Ultraschall zu ermitteln, zu differenzieren und zu quantifizieren. Die Messung der abdominalen Körperfettdicken mittels Sonographie stellt eine Innovation dar und wurde bislang noch nicht in großen Kohortenstudien eingesetzt. Die bisherige Literatur zu SAT und VAT bezieht sich hauptsächlich auf die Auswertung von Schnittbildverfahren wie computertomographische (CT) oder MRT-Aufnahmen. Diese Untersuchungsmethoden dienen als Goldstandard zur Quantifizierung des Fettgewebes, doch sind sie aufgrund der Strahlenbelastung beim CT beziehungsweise des vergleichsweise größeren Aufwands und der hohen Kosten bei CT und MRT nur bedingt für bevölkerungsbasierte Studien geeignet. Durch den Einsatz der Ultrasonographie kann die Messung auch bei einer größeren Stichprobe in kurzer Zeit und für die Teilnehmenden wenig belastend in allen Studienzentren durchgeführt werden und bietet so die Möglichkeit, mit einfacheren Mitteln eine Risikoeinteilung vorzunehmen. Die gute Validität und die exzellente Reproduzierbarkeit der Ultraschall-Untersuchung wurden bereits im Pretest der NAKO Gesundheitsstudie dokumentiert (152). Diese bildgestützte Methode liefert somit Informationen über die Dicke der verschiedenen abdominalen Körperfettkompartimente und gilt zudem als valide Methode, die nicht invasiv, schmerzfrei und kosteneffizient ist.

Die Messung konnte anhand des Ultraschallgeräts Philips iE33 mit 1 bis 5 MHz Konvexschallköpfen (Philips GmbH, Hamburg) vorgenommen werden. Die Markierung des Messpunkts ergab sich bereits aus der Messung des Taillenumfangs: Am Schnittpunkt der Mittellinie zwischen unterstem Rippenbogen und höchstgelegenen Punkt des Beckenkamms wurde der Messpunkt am oberen Rand des Maßbands auf der Haut der Teilnehmenden platziert. Die Messung erfolgte, ohne mit dem Schallkopf Druck auf der Haut auszuüben, während sich die Teilnehmenden auf der Untersuchungsfläche in Rückenlage befanden. Der Schallkopf zeigte dabei senkrecht

zur Haut. SAT und VAT wurden am Ende einer gewöhnlichen Ausatmung bestimmt. Die Distanzmessung von SAT erfolgte von der Hautoberfläche bis zum oberen Rand der Linea alba, wobei die Linea alba eine senkrechte Bindegewebsnaht in der Mitte des Bauches ist. VAT wurde vom unteren Rand der Linea alba bis zur Vorderkante des Lendenwirbelkörpers ermittelt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Messungen der Schichtdicken des Bauchfettgewebes gut mit den gemessenen abdominalen Fettgewebisdicken aus der Computertomographie korrelieren (167). Sowohl für SAT als auch für VAT wurden zwei fixierte Bilder vermessen und gespeichert und aus diesen Doppelbestimmungen die Durchschnittswerte berechnet.

4.5 Qualitätssicherung im Modul Ultraschall Abdominalfett

Die Qualitätssicherung ist für das Modul ein zentraler Baustein für eine gute Datenqualität. Eine standardisierte Arbeitsanweisung fördert zudem ein einheitliches Vorgehen in allen Studienzentren. Um die Qualität der Erhebung von validen wissenschaftlichen Daten zu garantieren, ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Messung für SAT und VAT einheitlich vorgenommen wird. In diesem Zuge werden die Ultraschallbilder in wiederkehrenden Abständen überprüft. Gleichzeitig finden regelmäßige Trainerschulungen und Zertifizierungen der Untersucher*innen anhand bereits aufgenommener Bilder durch die Modulverantwortliche statt. Die Schulung der Untersucher*innen in den einzelnen Studienzentren erfolgt wiederum durch die zertifizierten Trainer*innen des jeweiligen Studienzentrums nach dem Train-the-Trainer-Prinzip. Der Stand der Schulung und Zertifizierung wird durch die studienzentrumsinterne Qualitätssicherung dokumentiert und an das zentrale Qualitätsmanagement übermittelt.

4.5.1 Kriterien für qualitativ hochwertige Bilder

Die Ultraschallaufnahmen des subkutanen und viszeralen Fettgewebes wurden im Hinblick auf Messrichtigkeit und Bildqualität bewertet und anschließend entsprechende Handlungs- und Verbesserungsempfehlungen ausgesprochen. Bei den Kriterien zur Messrichtigkeit spielten vor allem die Messlinie und das richtige Setzen der Messpunkte eine wichtige Rolle. Bei der Messlinie wurde darauf geachtet, dass sie senkrecht nach unten gelotet wurde und nur eine maximale Abweichung von 5° von der Senkrechten aufwies. Die Abweichung wurde mit Hilfe von extra dafür

erstellten Schablonen kontrolliert und am Bildschirmmonitor abgeglichen. Das Hauptaugenmerk wurde allerdings auf das richtige Setzen der Messpunkte gelegt. Dabei wurde kontrolliert, ob der obere Messpunkt des subkutanen Fettgewebes direkt an der Bauchhaut und der untere Messpunkt am Oberrand der Linea alba positioniert wurden. Für die Messpunkte des viszeralen Fettgewebes erfolgte die Punktevergabe für das richtige Setzen des oberen Messpunktes am Unterrand der Linea alba beziehungsweise des unteren Messpunktes an der Vorderkante des Wirbelkörpers (Abbildung 20).

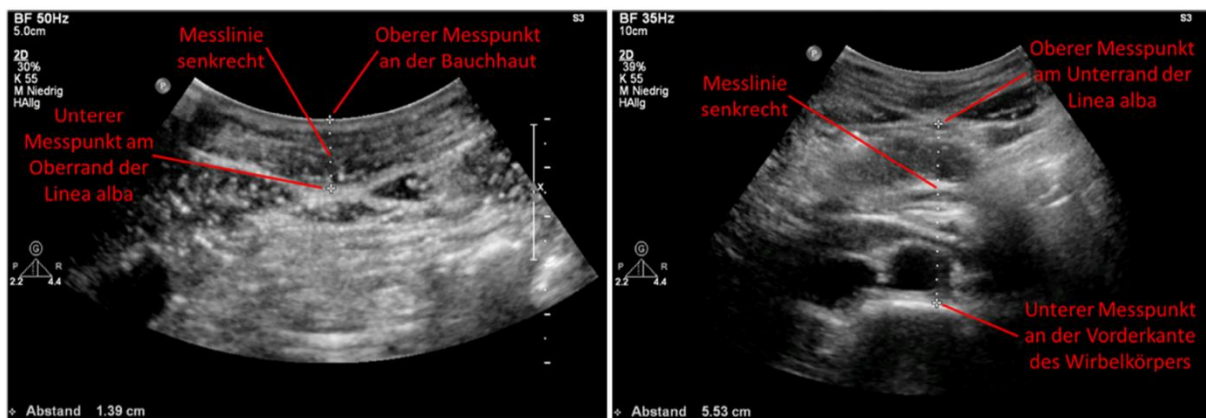


Abbildung 20: Beispielbilder zur Messrichtigkeit; links: Messung des subkutanen Fettgewebes; rechts: Messung des viszeralen Fettgewebes.

Die Bewertung der Bildqualität erfolgte anhand der Kriterien Helligkeit, Tiefeneinstellung und Positionierung der Linea alba. Im Optimalfall sollten die aufgenommenen Ultraschallbilder eine mittlere Helligkeit mit gleicher Helligkeit an der Oberfläche und in der Tiefe aufweisen. Für diese Einstellungen bietet das Ultraschallgerät die Möglichkeit der automatischen Bildoptimierung, der Kontrastverstärkung sowie der Einstellung des Bereichs der schärfsten Auflösung. Die Tiefeneinstellung sollte so gewählt werden, dass bei der Messung des subkutanen Fettgewebes die Linea alba im mittleren oder unteren Bilddrittel liegt und bei der Messung des viszeralen Fettgewebes die Vorderkante des Wirbelkörpers in der unteren Bildhälfte zu finden ist. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass sich die Linea alba mittig im Ultraschallbild befindet, um sicherzustellen, dass an der Mittellinie des Körpers gemessen wird (Abbildung 21).

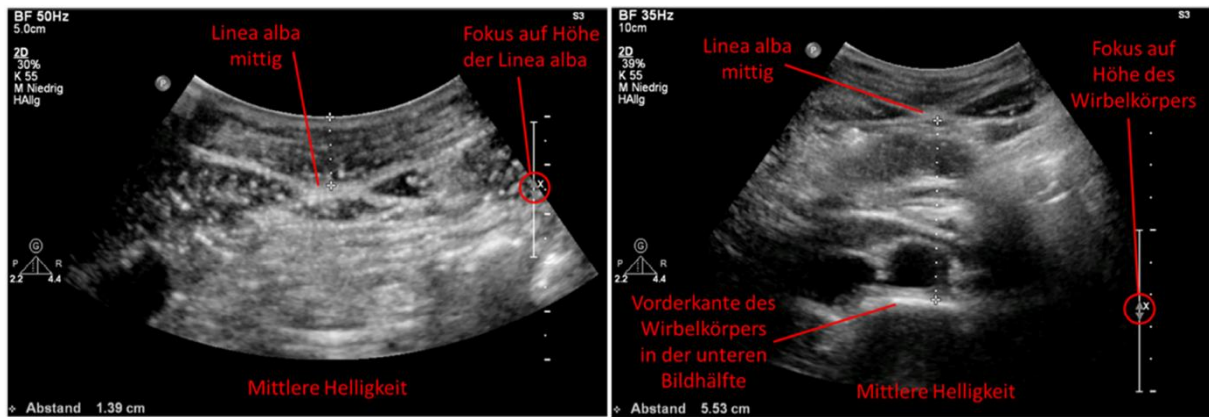


Abbildung 21: Beispielbilder zur Bildqualität; links: Messung des subkutanen Fettgewebes; rechts: Messung des viszeralen Fettgewebes.

Um eine objektive Bewertung der Ultraschallbilder zu gewährleisten, wurde auf Basis von bereits verfügbaren Bewertungskriterien für andere ähnliche Ultraschallmessungen (168) ein Qualitätsscore für die Bilddaten abgeleitet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kriterien für qualitativ hochwertige Ultraschallaufnahmen in der NAKO Gesundheitsstudie.

	Kriterien	Maximale Punktzahl
Messrichtigkeit	Messlinie senkrecht	4
	Messpunkte richtig gesetzt	8
Bildqualität	Mittlere Gesamthelligkeit	4
	Formatfüllende Aufnahme	4
	Linea alba mittig im Bild	4

Anhand des Qualitätsscores wurde das Erfüllen der oben beschriebenen Kriterien mit Hilfe einer Punkteskala überprüft. Insgesamt wurden zwei Aufnahmen des subkutanen und zwei Aufnahmen des viszeralen Fettgewebes betrachtet und die Punkte anschließend addiert. Für jedes richtig erfüllte Kriterium wurde ein Punkt vergeben, was bedeutet, dass die Punkteskala jeweils einen Bereich von 0 bis 12 Punkten für Messrichtigkeit und Bildqualität aufweisen konnte. Die Abstufung des Qualitätsscores wurde anhand von Schulnoten vorgenommen und umfasste einen Bereich von „sehr gut“, wenn mehr als 90 % der Kriterien erfüllt wurden, bis „mangelhaft“ bei Erfüllung von weniger als 50 % der Vorgaben. Sobald entweder bei der Messrichtigkeit oder bei der Bildqualität die Note „befriedigend“ oder schlechter auftauchte, wurde eine Nachschulung als Handlungsempfehlung ausgesprochen.

Als Hilfestellung für die Untersucher*innen wurde zudem ein Leitfaden erstellt, der noch einmal alle wichtigen Kriterien für eine korrekte und präzise Durchführung der Ultraschallmessung des Abdominalfettes aufgreift und erklärt. So soll sichergestellt werden, dass alle wichtigen Informationen zur Messung schnell nachgelesen werden können und auch eine kurze Anleitung für zukünftige Messungen verfügbar ist.

4.5.2 Schulungs- und Zertifizierungskonzept

In der Regel werden neue Untersucher*innen nach der Einarbeitungsphase und vor Beginn der Aufnahme der regulären Tätigkeiten durch die Modulverantwortliche zertifiziert. Für eine Zertifizierung als Untersucher*in werden erste Ultraschallbilder von zehn bereits geschallten Teilnehmenden per Zufallsstichprobe ausgewählt. Diese Aufnahmen müssen dabei einen durchschnittlichen Qualitätsscore von mehr als 10 Punkten in Messrichtigkeit und Bildqualität erreichen. Nur nach Erlangung der Zertifizierung sind angehende Untersucher*innen berechtigt, die Messungen des abdominalen Körperfettes eigenständig durchzuführen. Besonders erfahrene Untersucher*innen können sich im Rahmen einer zentralen Schulung, welche in der Regel alle zwei Jahre stattfindet, als Trainer*innen zertifizieren lassen. Für eine Zertifizierung als Trainer*in werden Bilder von 20 Teilnehmenden per Zufallsstichprobe ausgewählt und bewertet. Dabei müssen diese einen Qualitätsscore von mindestens 11 Punkten erreichen. Die Maßstäbe für eine Zertifizierung als Trainer*in liegen dabei etwas höher als bei den Untersucher*innen, da die Trainer*innen neu als Multiplikatoren in den jeweiligen Studienzentren auftreten. Sie haben zudem die Aufgabe, neue Untersucher*innen anzulernen und sollten daher die Untersuchung einwandfrei beherrschen.

Im Zuge der Schließung der Studienzentren während des ersten SARS-CoV-2 bedingten Lockdowns im Frühjahr und Sommer 2020 wurde eine umfassende Schulung und Zertifizierung aller aktuellen Untersucher*innen vorgenommen. Im Vorfeld wurden jeweils zehn Bilder von sämtlichen Untersucher*innen bewertet und positive Aspekte sowie Verbesserungsvorschläge herausgearbeitet. Die Schulungen erfolgten dann anschließend für jedes einzelne Studienzentrum separat anhand einer Videokonferenz. Nach einem Kurzvortrag über die wichtigsten Inhalte des Moduls und einer Wiederholung der wesentlichen Aspekte, die zu einer sicheren Durchführung der Messung von SAT und VAT beitragen, wurden alle noch offenen Fragen geklärt.

Anschließend fand eine Besprechung mit den einzelnen Untersucher*innen in einem geschützten Onlineraum statt, in welcher gezielt auf die individuellen Stärken und Schwächen der Untersucher*innen eingegangen werden konnte. Die Durchführung der Schulungen wurde von der externen Qualitätssicherung des Robert-Koch-Instituts als sehr positiv bewertet. Die Evaluation durch die interne Qualitätssicherung der NAKO Gesundheitsstudie wurde von allen Untersucher*innen ebenfalls als äußerst gelungen beurteilt. Anhand des Online-Formats war eine sehr persönliche und individuelle Schulung aller Untersucher*innen möglich, die in Zukunft zu einer noch höheren Qualität der aufgenommenen Bilder des Moduls Ultraschall Abdominalfett führen soll.

Einen Überblick über die Güte der bisher erhobenen Daten liefert der Qualitätsbericht, der bereits für die erste Hälfte der Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie angefertigt wurde. In diesem Bericht werden die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft, der Grund und die Art der fehlenden Werte ermittelt, die Verteilung der Werte betrachtet, eine interne Validierung vorgenommen sowie neue Variablen abgeleitet.

4.6 Verteilungen der Werte für subkutanes und viszerales Fettgewebe

Zur Halbzeit der Basiserhebung in der NAKO Gesundheitsstudie wurden erste Daten für die Qualitätssicherung zur Verfügung gestellt. Nach erfolgreicher Überprüfung auf Plausibilität und Korrektheit sowie Ableitung von neuen Variablen standen die Daten der ersten rund 100 000 Teilnehmenden für deskriptive Auswertungen zur Verfügung. Die folgenden Analysen beruhen auf 101 817 Teilnehmer*innen, die zwischen März 2014 und März 2017 untersucht worden sind.

Tabelle 5: Altersspezifische Verteilungen des subkutanen und viszeralen Fettgewebes bei Männern und Frauen in der NAKO Gesundheitsstudie.

Alter	Männer						Frauen					
	n	MW	SD	10. Perz	50. Perz	90. Perz	n	MW	SD	10. Perz	50. Perz	90. Perz
Subkutanes Fettgewebe in cm												
20-29	637	1,9	1,0	0,9	1,7	3,2	736	2,0	1,1	1,0	1,8	3,5
30-39	983	2,1	0,9	1,1	1,9	3,3	947	2,1	1,2	1,0	1,8	3,7
40-49	2 256	2,1	0,8	1,2	2,0	3,2	2 479	2,3	1,1	1,1	2,1	3,7
50-59	3 015	2,0	0,8	1,2	1,9	3,0	3 124	2,4	1,0	1,2	2,3	3,9
60-69	2 870	1,9	0,7	1,1	1,8	2,8	2 745	2,4	0,9	1,3	2,3	3,7
70-75	314	1,8	0,7	1,1	1,7	2,8	247	2,3	0,9	1,2	2,3	3,5
Gesamt	10 075	2,0	0,8	1,1	1,9	3,0	10 278	2,3	1,0	1,1	2,2	3,7
Viszerales Fettgewebe in cm												
20-29	632	5,9	1,7	4,0	5,6	7,9	731	4,4	1,3	3,0	4,2	6,1
30-39	977	6,6	2,0	4,3	6,5	9,2	934	4,7	1,7	3,0	4,4	7,0
40-49	2 243	7,5	2,3	4,7	7,3	10,4	2 450	5,3	2,0	3,3	4,9	8,0
50-59	2 982	8,0	2,5	5,0	7,8	11,4	3 078	6,0	2,2	3,7	5,6	9,0
60-69	2 821	8,4	2,6	5,2	8,2	11,8	2 709	6,5	2,3	3,8	6,1	9,7
70-75	306	8,3	2,5	5,1	8,1	11,7	245	6,7	2,4	4,0	6,4	9,8
Gesamt	9 961	7,8	2,5	4,7	7,5	11,1	10 147	5,8	2,2	3,4	5,3	8,9

MW: Mittelwert; n: Anzahl; Perz: Perzentile; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 5 sind die Verteilungen für subkutanes und viszerales Fettgewebe, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, aufgeführt sowie in Abbildung 22 graphisch dargestellt. Für diese kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen anhand der Statistiksoftware R Version 3.6.0 (2019, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) berechnet.

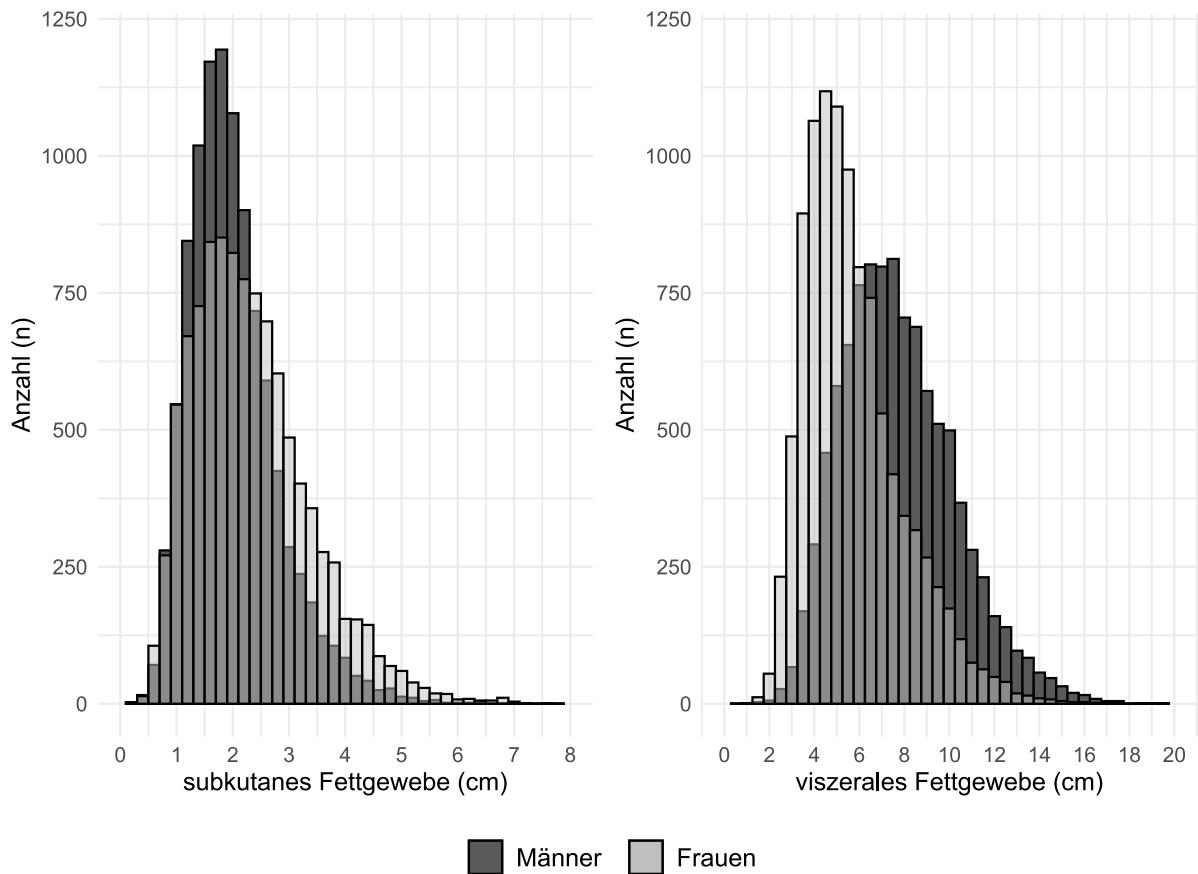


Abbildung 22: Verteilungen der subkutanen und viszeralen Fettgewebisdicken bei Männern (dunkelgrau) und Frauen (hellgrau) in der NAKO Gesundheitsstudie.

Es zeigte sich, dass Männer im Vergleich zu Frauen weniger subkutanes, jedoch mehr viszerales Fettgewebe aufweisen. Die Verteilung der abdominalen Fettgewebisdicken aus der Sonographie nach Alter und Geschlecht über alle Studienzentren hinweg macht deutlich, dass bei den Frauen die Mittelwerte des SAT in fast allen Altersgruppen über den entsprechenden mittleren Werten der Männer lagen. Die höchsten SAT-Werte wurden bei den Frauen über 50 Jahren mit 2,4 cm gemessen. Bei den Männern lag das Maximum für SAT in der Altersgruppe der 30- bis 49-Jährigen und nahm bei den über 50-Jährigen wieder ab. Die Mittelwerte des VAT lagen hingegen bei den männlichen Teilnehmern in allen Altersgruppen über den entsprechenden Werten der Frauen. Bei beiden Geschlechtern nahm das VAT mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu und erreichte einen maximalen Durchschnittswert von 8,4 cm bei den 60- bis 69-jährigen Männern beziehungsweise von 6,7 cm bei den Frauen über 70 Jahren.

Die vorliegenden Werte von SAT und VAT geben einen ersten Eindruck über die Verteilung der verschiedenen Fettdepots in der NAKO Gesundheitsstudie. Auch wenn noch keine langjährigen Zeitreihen vorliegen, könnte es sein, dass die Werte eine Fettumverteilung von SAT hin zu VAT widerspiegeln (14). Es konnte nachgewiesen werden, dass mit zunehmendem Alter eine verstärkte Ablagerung von VAT stattfindet, die mit einer Verschlechterung des kardiometabolischen Risikoprofils einhergeht (169).

5 Ausblick

Obwohl der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität in vielen Studien als j- oder u-förmig dokumentiert wird (2, 95), beschrieben einige Studien einen möglicherweise positiven Effekt von Übergewicht und Adipositas auf das Überleben (170, 171). Diese kontraintuitive Auffassung von gesundheitlichen Vorteilen der Adipositas verlangt nach sorgfältigen Überprüfungen von epidemiologischen Daten und möglichen Erklärungen. Ein wesentlicher Punkt zur Überprüfung dieser These ist unter anderem die Charakterisierung von verschiedenen metabolischen Phänotypen, bei denen beispielsweise trotz Vorliegen eines normalen BMIs ein metabolisch ungesundes Stoffwechselprofil und eine erhöhte Insulinresistenz vorhanden sein können. Eine Studie fand heraus, dass normalgewichtige Männer im oberen Terzil des Körperfettanteils ein viermal höheres Risiko für ein metabolisches Syndrom hatten und eine höhere Prävalenz für Dyslipidämien, Diabetes mellitus Typ 2, systemische Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen als diejenigen im untersten Terzil (172). Im Gegensatz dazu gibt es Übergewichtige, bei denen keine metabolischen Dysfunktionen oder kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten (173, 174). Auch wenn diese Ergebnisse noch nicht ganz geklärt sind, wird deutlich, dass normalgewichtige Personen, wie durch den BMI definiert, eine detaillierte Klassifizierung benötigen, um ihr Risiko für Adipositas-assoziierte Erkrankungen besser abschätzen zu können. Bislang existiert jedoch noch keine einheitliche Definition der verschiedenen metabolischen Phänotypen, welche allerdings für den klinischen Alltag und die Identifikation von Personen unter Risiko essenziell wäre (175). So könnten beispielsweise strengere Kriterien, wie das gleichzeitige Fehlen von Hypertonie, Dyslipidämie und Hyperglykämie, einen gutartigen adipösen Phänotyp identifizieren. Um das Konzept der metabolischen Phänotypen zu verifizieren, besteht allerdings ein Bedarf an weiteren Studien und systematischen Untersuchungen (176).

Auch wenn die NAKO Gesundheitsstudie nicht den Anspruch erhebt, repräsentative Daten für ganz Deutschland zu erheben und die Ergebnisse leicht verzerrt sein könnten, wäre die Ableitung von alters-, geschlechts- und zentrumsstandardisierten Werten der abdominalen Fettdicken ein erster Schritt, um die bislang erhobenen Daten besser einordnen zu können. In Kombination mit der Verknüpfung zu klinischen Endpunkten und einer gewichteten Anpassung der Werte an die Bevölkerungsstruktur

in Deutschland wäre es in Zukunft möglich, erste Referenzwerte für SAT und VAT abzuleiten. Da es bislang noch keine vergleichbaren Werte in der Literatur gibt, könnte die NAKO Gesundheitsstudie einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, anhand von Perzentilkurven der abdominalen Fettdicken Abweichungen von den Normwerten besser einschätzen zu können.

Zukünftig ermöglicht der große Stichprobenumfang der NAKO Gesundheitsstudie, die Zusammenhänge von SAT und VAT mit klinischen Endpunkten zu erforschen. Vor allem die Verknüpfung der erhobenen Primärdaten mit verschiedenen Sekundär- und Registerdaten auf Individualniveau ermöglicht in Zukunft neue Auswerteprojekte (160). Epidemiologische und klinische Krebsregister liefern Informationen zu inzidenten Krebserkrankungen, ihrer Stadien, den Therapieverfahren und der Überlebenszeit. Die Tatsache, dass bislang 98 % der Teilnehmenden zustimmten, dass eine Nachbeobachtung von neu auftretenden Tumorerkrankungen mit Hilfe der Krebsregister durchgeführt werden darf, stimmt für zukünftige Auswertevorhaben zuversichtlich (162). Ein passives Morbiditäts-Follow-up wird zudem durch die Verlinkung mit gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen unterstützt.

Eine Idee für ein zukünftiges Auswerteprojekt wäre die Wiederholung der Hauptkomponentenanalyse mit erweiterten anthropometrischen Parametern. So könnten anhand von Körperzusammensetzungs- und Körperfettverteilungsmessungen wie SAT und VAT, fettfreier Masse und Fettmasse aus der BIA oder abgeleiteter Parameter aus Bildern des MRT neue Komponenten berechnet werden. Um zu beurteilen, ob die erweiterten Messungen der Körperzusammensetzung substanziell neue Informationen liefern, könnten die Hauptkomponenten anhand von bivariaten Korrelationsanalysen miteinander sowie in der Gesamtschau durch kanonische Korrespondenzanalysen verglichen werden. Eine noch differenziertere Betrachtung der neuen Hauptkomponenten und ihrer Körperformen in Kombination mit metabolischen Biomarkern könnte neue Wege in der Krebsforschung aufzeigen und somit zu einem genaueren Verständnis der Tumorentstehung führen.

Klassische anthropometrische Maße, wie BMI, Taillenumfang, Taille-Hüft-Verhältnis oder auch die bioelektrische Impedanzanalyse, werden aufgrund der einfachen und schnellen Erhebung, der geringen Kosten und der Vermeidung von Strahlenbelastung häufig für die Bestimmung der Körperzusammensetzung verwendet. Jedoch weisen

diese Methoden auch einige Einschränkungen auf. Die Präzision und Genauigkeit sind eher gering und der Grad der Unterscheidung zwischen verschiedenen Komponenten der Körpermasse ist schwierig (14). Aus diesen Gründen nehmen der Einsatz und die Implementierung bildgebender Verfahren im klinischen Alltag, aber auch in epidemiologischen Studien stetig zu. Die Ultrasonographie wird dabei vor allem zur Messung von abdominalen Körperfettdicken verwendet und ist eine kostengünstige Technik ohne Strahlenbelastung. Sie liefert exakte und reproduzierbare Werte und dient der schnellen Ermittlung und Beurteilung der subkutanen und viszeralen Fettkompartimente (34, 152). Nichtsdestotrotz muss die kostspielige Anschaffung eines Ultraschallgeräts berücksichtigt werden. Auch der Einsatz von MRT-Geräten ist mit hohen Kosten verbunden und erfordert eine klinische Umgebung mit einer umfassenden Infrastruktur und breitem Fachwissen. Daher ist die Verfügbarkeit in epidemiologischen Studien eher gering. Auch die hohe Belastung für die einzelne Person darf nicht vergessen werden. Jedoch liefert dieses Bildgebungsverfahren sehr exakte Informationen über den Körper, über inter- und intramuskuläres und viszerales Fett sowie die regionale Muskulatur (14). Die Implementierung von MRT-Untersuchungen in groß angelegten Studien erlaubt somit eine genaue Ermittlung von subklinischen Krankheitsstadien, was eine umfassendere Beurteilung von Krankheitszuständen und genauere Informationen zur Ausprägung diverser Erkrankungen ermöglicht (162, 166).

6 Zusammenfassung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt seit Jahren weltweit stetig zu und ist eines der offensichtlichsten, aber auch am meisten vernachlässigten Probleme der öffentlichen Gesundheit. Die Einschätzung für gesundheitliche Risiken wird oftmals anhand des Body-Mass-Index vorgenommen, welcher jedoch nur ein unzureichendes Maß für die Körperzusammensetzung und Körperfettverteilung darstellt. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Arbeit alternative anthropometrische Messmethoden herangezogen und deren Aussagekraft für Mortalität und die Entstehung verschiedener Krebsarten in den Fokus gestellt.

In einer gepoolten Analyse von sieben verschiedenen Kohortenstudien wurde der Einfluss der Körperzusammensetzung auf die Mortalität untersucht. Dazu wurden Daten der Fettmasse und fettfreien Masse von 16 155 Teilnehmenden, gemessen anhand bioelektrischer Impedanzanalysen, auf individueller Ebene zusammengefasst und der Fettmasse-Index sowie der Fettfreie-Masse-Index bestimmt. Um möglichst valide Schätzer zu erlangen, wurde für die wichtigsten Störgrößen und wechselseitig für die beiden Körperzusammensetzungs-Indizes kontrolliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Fettmasse eine j-förmige Beziehung mit der Mortalität aufwies und die Assoziation bei Teilnehmenden über 65 Jahren zunehmend linear verlief. Zusätzlich wies die Fettmasse einen besseren Vorhersagewert als der BMI auf. Auf der anderen Seite konnte eine inverse monotone Assoziation zwischen erhöhten Werten der fettfreien Masse und dem Mortalitätsrisiko ermittelt werden, die ebenfalls bei Teilnehmenden, die älter als 65 Jahre waren, stärker wurde. Durch Überlagerung der beiden ermittelten Kurven konnte schließlich die bekannte j-förmige BMI-Mortalitäts-Kurve rekonstruiert werden. Dabei erklärte vor allem der Einfluss der fettfreien Masse, also das Risiko einer geringen Muskelmasse, den linken Teil der Kurve und die Fettmasse, also die Gefahr einer übermäßigen Fettleibigkeit, die rechte Seite der Kurve. Die vorliegende Arbeit leistet einen wesentlichen Beitrag, um den Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem allgemeinen Sterberisiko besser einschätzen zu können.

Im zweiten Teil der Dissertation wurden verschiedene Körperformen anhand einer Hauptkomponentenanalyse mit den anthropometrischen Merkmalen Körpergröße und -gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang sowie Taille-Hüft-Verhältnis herausgearbeitet

und mit der Entstehung verschiedener Krebsarten assoziiert. Als Datengrundlage diente die große multizentrische EPIC-Studie. Die zwei wichtigsten Körperformen erklärten dabei gemeinsam fast 83 % der Varianz und spiegelten einerseits eine allgemeine Adipositas und andererseits die Körpergröße in Bezug auf das Taille-Hüft-Verhältnis wider. Spezifischere Körperformen wurden durch die dritte und vierte Hauptkomponente beschrieben, die hauptsächlich durch den Einfluss von Körpergröße und Taille-Hüft-Verhältnis oder BMI und Taillen- und Hüftumfang bestimmt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Körperformen distinktive Körpermorphologien beschreiben und sowohl mit dem Gesamtkrebsrisiko als auch mit dem Risiko für einzelne Krebssubtypen in Verbindung gebracht werden können. Der ganzheitlichere Ansatz der verschiedenen Körperformen könnte neue Einblicke in die biologischen Mechanismen erlauben, die der bemerkenswert heterogenen Ausprägung der Adipositas und ihren gesundheitlichen Folgen zugrunde liegen.

Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung nichtübertragbarer Erkrankungen spielt auch die anatomische und regionale Verteilung der Körperfettdepots. Die Unterteilung in subkutanes und viszerales Fettgewebe ist von besonderer Bedeutung, da vor allem das viszerale Fettgewebe als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung Adipositas-assoziiierter Erkrankungen gilt. Anhand der Ultrasonographie konnten die beiden Fettgewebsarten in der deutschlandweit durchgeführten NAKO Gesundheitsstudie zum ersten Mal in großem Umfang erhoben werden. Die ersten Daten zeigten, dass Männer im Vergleich zu Frauen mehr viszerales, jedoch weniger subkutanes Fettgewebe aufwiesen und die Werte bei beiden Geschlechtern eine Fettumverteilung mit zunehmendem Alter von subkutanem hin zu viszeralem Fettgewebe widerspiegeln. In Zukunft können diese Werte der abdominalen Körperfettdepots mit klinischen Endpunkten verknüpft werden und erlauben detailliertere Analysen in Bezug auf die Entstehung chronischer Krankheiten.

7 Anhang

Tabelle A 1: Anzahl der Teilnehmenden und der Sterbefälle, Personenjahre und mediane Follow-up Zeit in KORA 1994/1995, KORA 1999/2001, NHANES 1999/2000, NHANES 2001/2002, NHANES 2003/2004, SHIP-2 2008/2012 und SHIP-Trend 2008/2012.

Kohorte	Anzahl der Teilnehmenden (n)			Anzahl der Sterbefälle (n)			Personenjahre	Mediane Follow-up Zeit
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen		
KORA 1994/1995	3 446	1 736	1 710	701	444	257	66 918	21,0
KORA 1999/2001	3 697	1 805	1 892	409	247	162	55 630	15,7
NHANES 1999/2000	1 270	663	607	59	36	23	19 716	15,8
NHANES 2001/2002	1 477	781	696	79	49	30	20 200	14,0
NHANES 2003/2004	1 327	731	596	42	27	15	15 620	11,8
SHIP-2 2008/2012	1 522	697	825	29	21	8	4 491	3,0
SHIP-Trend 2008/2012	3 416	1 620	1 796	28	24	4	9 982	2,8
Gesamt	16 155	8 033	8 122	1 347	848	499	192 557	14,3

KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; NHANES: U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; SHIP: Study of Health in Pomerania.

Tabelle A 2: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in KORA 1994/1995 (n=3 446)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	864	865	857	860	869	860	858	859
(%)	(25,1)	(25,1)	(24,9)	(25,0)	(25,2)	(25,0)	(24,9)	(24,9)
Alter (Jahre)	39,3	47,7	51,6	54,4	43,7	47,7	50,1	51,6
	(11,3)	(13,4)	(12,8)	(12,2)	(14,1)	(13,8)	(13,3)	(12,1)
Geschlecht (%)								
Männer	54,2	50,7	51,9	50,4	51,8	50,3	50,3	51,7
Frauen	45,8	49,3	48,1	49,6	48,2	49,7	49,7	48,3
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	5,5	7,4	9,1	12,5	6,6	7,7	8,8	11,4
	(1,1)	(1,0)	(1,3)	(2,8)	(2,2)	(2,4)	(2,9)	(4,4)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	16,9	17,7	18,4	20,2	16,3	17,5	18,6	20,6
	(2,1)	(2,0)	(1,9)	(2,1)	(1,8)	(1,7)	(1,8)	(2,3)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,4	25,1	27,5	32,6	22,8	25,2	27,4	32,0
	(1,9)	(1,6)	(1,4)	(3,4)	(2,4)	(2,4)	(2,7)	(4,4)
Fettmasse (kg)	15,5	20,9	25,7	34,8	18,9	21,8	24,4	31,5
	(2,8)	(2,2)	(2,7)	(7,0)	(6,1)	(6,5)	(7,9)	(12,0)
Körpergewicht (kg)	63,9	71,3	78,6	91,9	66,2	72,1	77,0	89,2
	(9,4)	(9,7)	(9,3)	(12,2)	(11,0)	(11,3)	(12,2)	(15,6)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	47,8	55,0	61,1	68,9	48,3	54,3	62,4	68,7
Hoch	52,2	45,0	38,9	31,1	51,7	45,7	37,6	31,3
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	44,8	50,9	57,1	66,3	53,9	51,5	52,6	61,5
Körperlich aktiv	55,2	49,1	42,9	33,7	46,1	48,5	47,4	38,5
Rauchstatus (%)								
Nie	37,7	44,8	44,7	43,8	37,6	44,5	45,2	45,2
Früher	29,0	27,1	29,4	31,5	30,0	27,9	29,3	29,8
Aktuell	33,2	28,1	26,0	24,7	32,4	27,6	25,5	25,0
Alkoholaufnahme (g/d)	18,6	17,7	18,1	14,7	19,0	17,2	16,5	15,5
	(22,9)	(22,6)	(23,9)	(21,3)	(19,5)	(19,0)	(17,7)	(15,9)
Diabetes mellitus (%)	3,1	2,6	2,8	4,9	2,9	2,4	3,4	4,2

KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=5,94 kg/m², Median=7,22 kg/m², 75. Quantil=8,87 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=7,27 kg/m², Median=9,22 kg/m², 75. Quantil=11,58 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,57 kg/m², Median=19,64 kg/m², 75. Quantil=20,77 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=15,43 kg/m², Median=16,41 kg/m², 75. Quantil=17,69 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 3: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in KORA 1999/2001 (n=3 697)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	930	923	920	924	934	923	918	922
(%)	(25,2)	(25,0)	(24,9)	(25,0)	(25,3)	(25,0)	(24,8)	(24,9)
Alter (Jahre)	40,4	46,5	51,2	54,1	44,3	46,8	49,7	51,5
	(11,4)	(12,7)	(13,4)	(12,8)	(13,7)	(13,5)	(13,4)	(12,7)
Geschlecht (%)								
Männer	51,1	48,9	49,2	49,0	49,9	49,1	48,9	49,4
Frauen	48,9	51,1	50,8	51,0	50,1	50,9	51,1	50,6
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	5,6	7,6	9,4	12,9	6,6	7,8	9,1	11,9
	(1,1)	(1,0)	(1,4)	(2,8)	(1,6)	(1,9)	(2,1)	(3,4)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	16,6	17,5	18,4	20,2	16,1	17,4	18,5	20,6
	(2,1)	(2,0)	(1,9)	(2,1)	(1,7)	(1,6)	(1,6)	(1,9)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,2	25,1	27,9	33,1	22,7	25,3	27,6	32,6
	(1,9)	(1,5)	(1,5)	(3,5)	(2,0)	(1,8)	(1,9)	(3,8)
Fettmasse (kg)	15,8	21,4	26,7	36,1	19,0	22,3	25,3	33,1
	(2,8)	(2,2)	(3,1)	(7,3)	(4,7)	(5,2)	(5,7)	(9,2)
Körpergewicht (kg)	63,7	71,7	79,5	93,7	66,0	72,6	77,9	91,4
	(9,8)	(9,7)	(9,5)	(13,3)	(10,9)	(10,9)	(10,9)	(14,0)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	41,9	42,8	48,4	53,8	38,4	42,1	49,4	55,2
Hoch	58,1	57,2	51,6	46,2	61,6	57,9	50,6	44,8
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	42,3	45,1	51,9	61,7	47,1	46,4	50,3	57,1
Körperlich aktiv	57,7	54,9	48,1	38,3	52,9	53,6	49,7	42,9
Rauchstatus (%)								
Nie	40,0	41,5	41,0	42,4	39,9	40,4	42,1	42,7
Früher	26,8	31,7	32,6	34,1	28,5	33,4	31,1	32,9
Aktuell	33,2	26,8	26,4	23,5	31,7	26,2	26,7	24,4
Alkoholaufnahme (g/d)	15,5	15,9	16,9	15,1	15,8	16,8	16,5	15,3
	(19,8)	(18,9)	(22,9)	(23,0)	(20,6)	(20,5)	(22,1)	(22,2)
Diabetes mellitus (%)	1,2	1,6	2,7	5,6	0,5	2,8	2,5	5,7

KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=5,96 kg/m², Median=7,38 kg/m², 75. Quantil=8,97 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=7,45 kg/m², Median=9,45 kg/m², 75. Quantil=12,04 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,58 kg/m², Median=19,55 kg/m², 75. Quantil=20,70 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=15,31 kg/m², Median=16,36 kg/m², 75. Quantil=17,72 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 4: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in NHANES 1999/2000 (n=1 270)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	330	307	320	313	325	314	323	308
(%)	(26,0)	(24,2)	(25,2)	(24,6)	(25,6)	(24,7)	(25,4)	(24,3)
Alter (Jahre)	32,1	34,9	36,2	35,7	33,8	34,8	35,1	35,1
	(8,6)	(8,5)	(7,9)	(8,7)	(8,9)	(8,8)	(8,4)	(8,2)
Geschlecht (%)								
Männer	48,7	53,8	53,1	51,5	51,0	53,4	53,5	51,9
Frauen	51,3	46,2	46,9	48,5	49,0	46,6	46,5	48,1
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	5,4	7,5	9,6	13,8	7,3	8,0	9,3	11,6
	(2,0)	(2,0)	(2,6)	(3,9)	(2,7)	(3,1)	(3,9)	(5,2)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	17,0	17,6	18,5	20,7	15,0	17,3	19,2	22,6
	(3,3)	(3,2)	(3,2)	(3,0)	(1,8)	(2,0)	(2,1)	(2,4)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,5	25,0	28,2	34,5	22,3	25,2	28,5	34,3
	(2,7)	(2,6)	(3,1)	(4,7)	(2,6)	(2,7)	(3,4)	(4,9)
Fettmasse (kg)	14,9	20,9	26,8	39,3	20,6	22,3	25,9	32,6
	(5,2)	(4,6)	(5,7)	(10,6)	(7,3)	(8,1)	(10,4)	(14,6)
Körpergewicht (kg)	63,5	71,6	80,1	98,7	63,5	71,6	81,3	97,8
	(11,5)	(11,3)	(11,6)	(16,1)	(10,8)	(10,9)	(12,9)	(16,9)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	17,7	29,2	35,6	34,0	27,2	29,1	31,4	28,3
Mexikanische Amerikaner	7,5	6,0	9,3	5,5	5,1	7,4	9,8	6,9
Nicht-hispanische Schwarze	54,3	43,9	38,0	30,9	45,3	43,8	38,9	36,6
Andere Hispanoamerikaner	17,0	16,7	15,9	25,8	17,9	15,8	17,8	25,5
Andere ethnische Zugehörigkeit	3,5	4,2	1,3	3,8	4,5	3,8	2,2	2,6
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	46,2	49,7	53,1	52,9	47,9	49,8	52,1	53,0
Hoch	53,8	50,3	46,9	47,1	52,1	50,2	47,9	47,0
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	34,2	36,8	39,4	44,7	36,9	38,2	40,2	39,9
Körperlich aktiv	65,8	63,2	60,6	55,3	63,1	61,8	59,8	60,1
Rauchstatus (%)								
Nie	56,3	60,8	54,7	57,6	56,3	61,1	56,9	55,6
Früher	11,4	16,2	17,0	18,8	13,6	14,4	16,9	17,9
Aktuell	32,3	23,1	28,3	23,6	30,1	24,4	26,1	26,5
Alkoholaufnahme (g/d)	7,0	7,0	8,4	5,9	7,3	7,3	7,5	5,9
	(13,7)	(13,2)	(17,6)	(11,1)	(14,2)	(12,9)	(15,5)	(12,9)
Diabetes mellitus (%)	0,8	1,6	1,9	3,8	0,7	1,6	2,1	4,1

MW: Mittelwert; NHANES: U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; SD: Standardabweichung.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=4,80 kg/m², Median=6,40 kg/m², 75. Quantil=8,20 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=8,50 kg/m², Median=10,70 kg/m², 75. Quantil=14,05 kg/m².

Anhang

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,05 kg/m², Median=20,00 kg/m², 75. Quantil=22,10 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=14,40 kg/m², Median=16,00 kg/m², 75. Quantil=18,40 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 5: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in NHANES 2001/2002 (n=1 477)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	382	372	361	362	375	375	367	360
(%)	(25,9)	(25,2)	(24,4)	(24,5)	(25,4)	(25,4)	(24,8)	(24,4)
Alter (Jahre)	32,5	34,5	35,6	36,5	33,2	34,7	35,2	35,9
	(8,6)	(9,0)	(8,6)	(8,7)	(9,1)	(8,8)	(8,6)	(8,7)
Geschlecht (%)								
Männer	51,6	54,5	50,5	52,9	51,5	54,2	51,5	53,5
Frauen	48,4	45,5	49,5	47,1	48,5	45,8	48,5	46,5
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	4,8	7,2	9,6	13,6	7,4	8,0	8,9	10,7
	(1,7)	(1,8)	(2,4)	(3,7)	(2,6)	(3,4)	(3,8)	(5,3)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	17,9	17,8	18,6	20,2	15,1	17,5	19,2	22,7
	(3,6)	(3,3)	(3,2)	(3,2)	(1,9)	(2,1)	(2,0)	(2,4)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,7	25,0	28,2	33,8	22,5	25,5	28,1	33,5
	(2,8)	(2,8)	(3,0)	(4,9)	(2,8)	(3,1)	(3,3)	(5,0)
Fettmasse (kg)	13,3	20,3	26,8	39,1	21,4	22,8	24,8	29,9
	(4,7)	(4,1)	(5,0)	(9,5)	(7,3)	(9,4)	(10,5)	(14,7)
Körpergewicht (kg)	65,2	71,7	80,3	97,8	65,2	73,7	80,2	95,6
	(12,7)	(11,6)	(12,7)	(15,0)	(11,9)	(12,8)	(13,7)	(16,7)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	23,2	27,8	32,0	25,8	20,3	28,3	28,7	30,6
Mexikanische Amerikaner	3,4	3,5	4,2	4,7	4,0	2,1	4,9	4,3
Nicht-hispanische Schwarze	51,4	46,6	36,4	43,6	49,9	47,2	44,0	38,3
Andere Hispanoamerikaner	16,5	18,5	23,6	24,3	20,0	19,5	19,2	24,6
Andere ethnische Zugehörigkeit	5,5	3,7	3,7	1,6	5,8	3,0	3,2	2,3
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	48,9	52,7	50,6	47,9	45,8	48,1	51,5	55,0
Hoch	51,1	47,3	49,4	52,1	54,2	51,9	48,5	45,0
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	26,2	32,7	31,0	35,9	33,4	28,2	32,8	32,1
Körperlich aktiv	73,8	67,3	69,0	64,1	66,6	71,8	67,2	67,9
Rauchstatus (%)								
Nie	53,1	52,6	60,8	58,8	52,5	56,9	54,6	61,4
Früher	11,3	16,8	12,3	13,6	13,4	13,7	13,2	12,6
Aktuell	35,6	30,5	26,8	27,6	34,1	29,5	32,2	25,9
Alkoholaufnahme (g/d)	6,6	7,5	7,7	6,5	7,9	7,0	6,9	7,1
	(10,9)	(13,1)	(16,6)	(15,9)	(14,3)	(12,0)	(15,8)	(15,0)
Diabetes mellitus (%)	1,9	1,9	3,2	5,8	1,5	2,2	5,3	3,9

MW: Mittelwert; NHANES: U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; SD: Standardabweichung.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=4,60 kg/m², Median=6,50 kg/m², 75. Quantil=8,30 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=7,80 kg/m², Median=10,20 kg/m², 75. Quantil=13,60 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,20 kg/m², Median=20,10 kg/m², 75. Quantil=22,30 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=14,40 kg/m², Median=16,10 kg/m², 75. Quantil=18,60 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 6: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in NHANES 2003/2004 (n=1 327)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	339	334	327	327	335	337	326	329
(%)	(25,5)	(25,2)	(24,6)	(24,6)	(25,2)	(25,4)	(24,6)	(24,8)
Alter (Jahre)	31,5	33,7	36,0	34,9	32,6	34,0	34,2	35,2
	(8,4)	(8,5)	(9,1)	(8,7)	(8,8)	(8,9)	(8,8)	(8,6)
Geschlecht (%)								
Männer	53,0	56,3	54,6	55,9	55,2	55,9	54,5	55,9
Frauen	47,0	43,7	45,4	44,1	44,8	44,1	45,5	44,1
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	4,8	7,0	9,4	13,4	6,8	7,6	9,0	11,0
	(1,8)	(1,9)	(2,5)	(4,1)	(2,3)	(3,1)	(4,2)	(5,3)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	17,4	18,2	19,2	20,9	15,1	17,7	19,8	23,2
	(3,4)	(3,6)	(3,2)	(3,0)	(1,9)	(2,1)	(2,1)	(2,3)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,2	25,2	28,6	34,4	21,9	25,3	28,8	34,2
	(2,7)	(3,1)	(3,2)	(5,0)	(2,4)	(2,8)	(3,7)	(4,9)
Fettmasse (kg)	13,3	20,0	26,5	38,9	19,8	21,5	25,6	31,1
	(4,7)	(4,2)	(5,6)	(11,1)	(6,5)	(8,6)	(11,8)	(14,8)
Körpergewicht (kg)	64,0	73,0	82,0	99,8	64,3	72,9	83,5	98,0
	(11,4)	(12,7)	(11,9)	(15,3)	(11,1)	(11,6)	(14,2)	(16,3)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	15,0	21,3	26,8	23,9	16,1	26,4	19,2	23,0
Mexikanische Amerikaner	2,5	5,8	4,5	2,3	4,2	2,4	3,6	5,6
Nicht-hispanische Schwarze	55,1	53,0	43,8	38,8	54,4	49,2	48,8	38,6
Andere Hispanoamerikaner	19,9	14,9	21,1	31,4	18,1	16,6	25,0	28,5
Andere ethnische Zugehörigkeit	7,6	5,0	3,8	3,6	7,2	5,4	3,4	4,3
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	39,2	39,2	58,2	49,0	40,4	47,0	44,3	52,9
Hoch	60,8	60,8	41,8	51,0	59,6	53,0	55,7	47,1
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	23,7	25,6	37,8	35,5	31,7	33,1	25,3	31,8
Körperlich aktiv	76,3	74,4	62,2	64,5	68,3	66,9	74,7	68,2
Rauchstatus (%)								
Nie	53,5	55,0	54,7	56,4	48,9	57,9	58,0	55,0
Früher	13,1	17,0	12,8	11,6	12,8	13,3	13,9	13,9
Aktuell	33,4	28,0	32,6	32,0	38,3	28,8	28,1	31,1
Alkoholaufnahme (g/d)	8,9	6,3	8,8	6,5	8,0	7,8	6,9	7,5
	(18,1)	(13,3)	(16,2)	(12,0)	(13,7)	(16,1)	(11,3)	(16,5)
Diabetes mellitus (%)	0,7	1,2	3,3	6,4	2,3	1,2	3,0	5,4

MW: Mittelwert; NHANES: U.S. National Health and Nutrition Examination Survey; SD: Standardabweichung.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=4,40 kg/m², Median=6,40 kg/m², 75. Quantil=8,10 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=7,80 kg/m², Median=10,40 kg/m², 75. Quantil=14,00 kg/m².

Anhang

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=18,20 kg/m², Median=20,60 kg/m², 75. Quantil=22,60 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=14,40 kg/m², Median=16,40 kg/m², 75. Quantil=18,90 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 7: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in SHIP-2 2008/2012 (n=1 522)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	387	387	383	365	392	382	375	373
(%)	(25,4)	(25,4)	(25,2)	(24,0)	(25,8)	(25,1)	(24,6)	(24,5)
Alter (Jahre)	51,5	55,1	57,1	57,0	51,2	54,9	56,5	58,1
	(13,4)	(13,2)	(12,4)	(11,9)	(13,1)	(12,8)	(12,5)	(12,4)
Geschlecht (%)								
Männer	47,6	47,7	45,7	44,7	49,9	45,3	46,0	45,1
Frauen	52,4	52,3	54,3	55,3	50,1	54,7	54,0	54,9
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	5,1	7,0	9,0	12,7	6,3	7,4	8,7	11,5
	(1,1)	(1,0)	(1,5)	(3,1)	(1,7)	(2,1)	(2,6)	(4,0)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	18,2	18,8	19,8	21,5	17,2	18,8	20,1	22,3
	(2,5)	(2,5)	(2,4)	(2,4)	(1,8)	(1,9)	(2,0)	(2,3)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	23,3	25,9	28,9	34,2	23,5	26,1	28,8	33,9
	(2,3)	(2,0)	(2,0)	(3,5)	(2,2)	(2,4)	(2,5)	(3,9)
Fettmasse (kg)	14,4	20,1	25,6	35,9	18,3	21,0	24,7	32,1
	(2,9)	(2,1)	(3,4)	(7,6)	(5,0)	(6,0)	(7,3)	(10,5)
Körpergewicht (kg)	67,2	74,5	82,8	98,0	69,1	75,1	82,6	96,1
	(11,3)	(10,9)	(11,0)	(13,7)	(10,7)	(11,9)	(13,1)	(15,3)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	19,7	20,7	17,6	25,2	18,0	17,9	22,5	23,3
Hoch	80,3	79,3	82,4	74,8	82,0	82,1	77,5	76,7
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	28,9	28,6	30,2	39,0	31,4	28,2	30,7	35,8
Körperlich aktiv	71,1	71,4	69,8	61,0	68,6	71,8	69,3	64,2
Rauchstatus (%)								
Nie	40,3	34,6	39,0	37,4	34,7	41,5	38,9	35,9
Früher	34,3	38,9	38,7	43,4	41,2	34,8	36,0	44,4
Aktuell	25,4	26,5	22,3	19,2	24,1	23,7	25,1	19,7
Alkoholaufnahme (g/d)	9,4	9,8	9,1	9,0	10,1	9,0	9,3	8,9
	(13,1)	(13,8)	(12,2)	(15,1)	(15,0)	(12,8)	(13,5)	(13,5)
Diabetes mellitus (%)	7,8	9,5	11,5	19,4	5,8	8,9	12,8	20,5

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SHIP: Study of Health in Pomerania.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=5,40 kg/m², Median=6,80 kg/m², 75. Quantil=8,40 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=6,90 kg/m², Median=8,80 kg/m², 75. Quantil=11,80 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=20,00 kg/m², Median=21,50 kg/m², 75. Quantil=23,00 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=16,40 kg/m², Median=17,60 kg/m², 75. Quantil=19,10 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

Tabelle A 8: Altersstandardisierte Baseline-Charakteristika der Teilnehmenden nach geschlechtsspezifischen Quartilen des Fettmasse-Index und des Fettfreie-Masse-Index in SHIP-Trend 2008/2012 (n=3 416)¹.

	Fettmasse-Index				Fettfreie-Masse-Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	MW (SD) oder %				MW (SD) oder %			
Anzahl	878	851	843	844	879	839	870	828
(%)	(25,7)	(24,9)	(24,7)	(24,7)	(25,7)	(24,6)	(25,5)	(24,2)
Alter (Jahre)	42,4	48,5	52,1	53,6	43,1	47,8	51,3	54,4
	(14,0)	(14,2)	(14,3)	(13,4)	(14,4)	(14,6)	(14,2)	(12,7)
Geschlecht (%)								
Männer	48,6	47,0	48,0	48,2	48,5	46,7	46,6	49,3
Frauen	51,4	53,0	52,0	51,8	51,5	53,3	53,4	50,7
Anthropometrische Variablen								
Fettmasse-Index (kg/m ²)	4,8	6,9	8,9	12,6	6,1	7,3	8,6	11,4
	(1,1)	(1,1)	(1,6)	(3,2)	(1,8)	(2,2)	(2,7)	(4,1)
Fettfreie-Masse-Index (kg/m ²)	18,0	18,7	19,7	21,5	16,9	18,6	19,9	22,4
	(2,5)	(2,4)	(2,5)	(2,5)	(1,7)	(1,9)	(2,0)	(2,3)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,8	25,6	28,5	34,0	23,0	25,9	28,5	33,8
	(2,3)	(1,9)	(2,0)	(3,7)	(2,3)	(2,3)	(2,5)	(4,0)
Fettmasse (kg)	13,9	20,0	25,7	36,3	17,7	21,2	24,5	32,4
	(2,9)	(2,6)	(3,6)	(8,6)	(5,5)	(6,4)	(7,6)	(11,4)
Körpergewicht (kg)	66,7	74,8	83,5	99,3	67,9	76,0	82,7	97,6
	(11,0)	(10,8)	(10,9)	(14,2)	(10,9)	(12,4)	(12,4)	(15,9)
Ethnische Zugehörigkeit (%)								
Nicht-hispanische Weiße	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Bildungsniveau (%)²								
Niedrig	13,8	11,4	17,4	20,8	14,1	13,4	15,1	22,0
Hoch	86,2	88,6	82,6	79,2	85,9	86,6	84,9	78,0
Körperliche Aktivität (%)								
Nicht körperlich aktiv	27,7	27,2	31,3	40,1	31,8	27,2	30,6	37,0
Körperlich aktiv	72,3	72,8	68,7	59,9	68,2	72,8	69,4	63,0
Rauchstatus (%)								
Nie	37,0	36,6	36,8	34,8	35,9	37,3	35,5	34,3
Früher	29,8	34,2	34,6	37,1	31,1	33,3	35,3	36,5
Aktuell	33,2	29,2	28,6	28,1	33,1	29,5	29,2	29,2
Alkoholaufnahme (g/d)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	(0,4)	(0,5)	(0,5)	(0,4)	(0,4)	(0,5)	(0,4)	(0,5)
Diabetes mellitus (%)	4,7	5,1	8,6	15,9	3,5	6,1	8,0	16,1

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SHIP: Study of Health in Pomerania.

¹ Die Altersstandardisierung erfolgte durch direkte Standardisierung auf die Baseline-Altersverteilung der gepoolten Studienpopulation. Geschlechtsspezifische Quartile des Fettmasse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=5,10 kg/m², Median=6,50 kg/m², 75. Quantil=8,20 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=6,70 kg/m², Median=8,90 kg/m², 75. Quantil=11,70 kg/m².

Geschlechtsspezifische Quartile des Fettfreie-Masse-Index wurden aufgrund der Werteverteilungen definiert (25. Quantil, Median, 75. Quantil); für Männer: 25. Quantil=19,70 kg/m², Median=21,20 kg/m², 75. Quantil=22,80 kg/m²; für Frauen: 25. Quantil=16,20 kg/m², Median=17,40 kg/m², 75. Quantil=18,90 kg/m².

² Niedriges Bildungsniveau wurde als ≤10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „<9. Klasse/9.-11. Klasse/High-School-Abschluss/GED oder gleichwertig“ für NHANES definiert. Hohes Bildungsniveau wurde als >10 Jahre Bildung für KORA und SHIP oder „College oder AA-Abschluss/Hochschulabschluss oder höher“ für NHANES definiert.

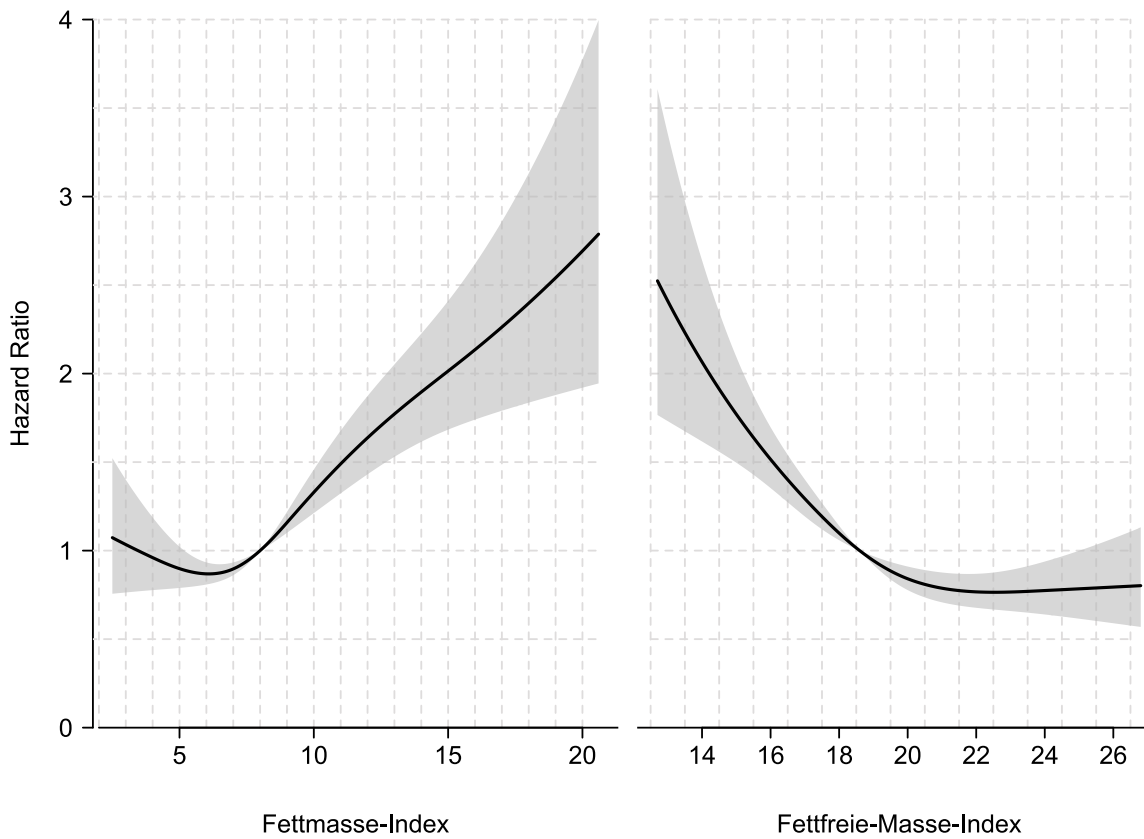


Abbildung A 1: Spline-Funktionen mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen aus Cox Proportional Hazards Regressionen für die Zusammenhänge zwischen Fettmasse-Index (kg/m^2) und Fettfreie-Masse-Index (kg/m^2) zur Gesamtmortalität nach der chained-equation multiplen Imputation ($n=24\,471$).

Tabelle A 9: Zusammenhang zwischen Fettmasse-Index und Fettfreie-Masse-Index und Gesamtmortalität im gepoolten Datensatz (n=16 155) und nach der chained-equation multiplen Imputation (n=24 471)¹.

	Gesamtmortalität Gepoolter Datensatz		Gesamtmortalität Sensitivitätsanalyse: Multiple Imputation	
	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
Fettmasse-Index [kg/m²]				
5,2	1,08 (0,96-1,20)	162	0,97 (0,87-1,07)	181
7,3 ²	1	266	1	292
9,2	1,18 (1,07-1,29)	378	1,30 (1,19-1,42)	414
13,0	1,56 (1,30-1,87)	541	1,93 (1,62-2,28)	569
<i>Gesamt-P-Wert</i>	<0,001		<0,001	
Fettfreie-Masse-Index [kg/m²]				
16,1 ²	1	338	1	358
17,8	0,83 (0,76-0,91)	384	0,76 (0,70-0,82)	404
19,2	0,73 (0,63-0,85)	356	0,62 (0,54-0,71)	388
21,9	0,70 (0,56-0,87)	269	0,51 (0,42-0,63)	306
<i>Gesamt-P-Wert</i>	<0,001		<0,001	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Sterbefälle in jedem geschlechtsspezifischen Quartil.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Adjustiert für Geschlecht; ethnische Zugehörigkeit; Kohorte; prävalenter Diabetes mellitus zur Baseline; Bildungsniveau; Rauchstatus; körperliche Aktivität; und Alkoholkonsum. Für den Fettmasse-Index und den Fettfreie-Masse-Index wurde wechselseitig adjustiert.

² Die Referenzgruppen für den Fettmasse-Index=7,3 kg/m² und den Fettfreie-Masse-Index=16,1 kg/m² wurden aufgrund der geschätzten Spline-Funktionen festgelegt. Die Messpunkte für den Fettmasse-Index und den Fettfreie-Masse-Index wurden anhand der Mittelwerte der geschlechtsspezifischen Quartile ausgewählt.

Tabelle A 10: Auflistung der Krebscodierungen gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD-O-3).

Krebsart	Topographie nach ICD-O-3
Bauchspeicheldrüse	C25
Brust (postmenopausal)	C50
Brust (prämenopausal)	C50
Corpus uteri	C54-C55
Dickdarm	C18
Eierstock	C56
Gallenblase	C23-C24
Gebärmutterhals	C53
Gehirn und ZNS	C70-C72
Harnblase	C65-C68
Kehlkopf	C32
Leber	C22
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	C00-C14
Lunge	C33-C34
Magen (kardial)	C16.0
Magen (nicht kardial)	C16.1-C16.9
Malignes Melanom	C44
Myelom	C42
Niere	C64
Prostata	C61
Rektum	C19-C20
Schilddrüse	C73
Speiseröhre (adeno)	C15
Speiseröhre (nicht adeno)	C15

ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anhang

Tabelle A 11: Geschlechts- und länderspezifische Charakteristika der Teilnehmenden der EPIC-Studie.

Land	Anzahl (n)	Krebsfälle (n)	Alter (Jahre)	Mediane Follow-up Zeit (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (kg)	Body-Mass-Index (kg/m ²)	Taillenumfang (cm)	Hüftumfang (cm)	Taille-Hüft-Verhältnis
Männer (MW und SD)										
Italien	14 010	1 706	50,2 (7,5)	14,7	77,7 (11,0)	171,7 (6,7)	26,4 (3,3)	92,5 (9,0)	99,3 (6,4)	0,9 (0,1)
Spanien	15 059	2 313	50,7 (7,2)	16,8	81,2 (10,8)	169,0 (6,3)	28,4 (3,4)	99,4 (9,0)	105,0 (6,6)	0,9 (0,1)
Großbritannien	21 895	3 383	52,7 (13,7)	15,8	78,1 (11,6)	175,5 (6,8)	25,4 (3,4)	90,9 (9,2)	99,5 (5,8)	0,9 (0,1)
Niederlande	9 592	853	43,2 (11,0)	15,2	81,1 (12,1)	178,5 (7,3)	25,5 (3,5)	90,5 (10,8)	99,4 (6,6)	0,9 (0,1)
Deutschland	21 168	2 420	52,4 (7,6)	11,6	83,0 (12,1)	175,4 (6,7)	27,0 (3,6)	95,5 (10,2)	101,1 (6,8)	0,9 (0,1)
Schweden	10 241	3 072	59,0 (7,0)	18,4	80,8 (12,1)	176,4 (6,6)	25,9 (3,4)	93,7 (10,0)	99,2 (7,0)	0,9 (0,1)
Dänemark	26 253	5 844	56,6 (4,4)	16,2	83,0 (12,3)	176,7 (6,5)	26,6 (3,6)	96,0 (9,9)	100,4 (6,7)	1,0 (0,1)
Gesamt	118 218	19 591	52,7 (9,6)	15,4	80,9 (12,0)	174,8 (7,2)	26,5 (3,6)	94,3 (10,1)	100,6 (6,8)	0,9 (0,1)
Frauen (MW und SD)										
Frankreich	19 029	2 179	52,8 (6,5)	14,8	60,4 (10,1)	160,8 (5,8)	23,4 (3,7)	76,6 (9,5)	98,3 (8,2)	0,8 (0,1)
Italien	30 466	3 323	50,6 (8,1)	15,1	64,4 (11,0)	158,5 (6,1)	25,7 (4,3)	80,0 (10,6)	100,4 (8,7)	0,8 (0,1)
Spanien	24 657	2 130	48,3 (8,4)	16,7	69,0 (11,3)	156,8 (5,8)	28,1 (4,7)	87,3 (11,2)	105,8 (9,5)	0,8 (0,1)
Großbritannien	50 916	5 867	47,4 (14,3)	16,1	64,4 (11,3)	163,3 (6,2)	24,2 (4,2)	74,7 (9,4)	97,9 (8,0)	0,8 (0,1)
Niederlande	26 753	3 407	51,0 (11,6)	15,0	68,3 (11,5)	164,9 (6,4)	25,1 (4,1)	80,7 (10,6)	102,2 (8,5)	0,8 (0,1)
Deutschland	27 365	2 180	49,1 (9,0)	11,5	68,2 (12,5)	163,3 (6,2)	25,6 (4,6)	80,8 (11,6)	101,4 (9,3)	0,8 (0,1)
Schweden	14 070	2 970	57,3 (7,9)	18,3	67,0 (11,5)	163,6 (6,1)	25,0 (4,2)	77,8 (10,4)	97,9 (9,5)	0,8 (0,1)
Dänemark	28 678	5 463	56,7 (4,4)	16,4	68,8 (12,1)	164,2 (6,0)	25,6 (4,4)	82,0 (11,2)	101,7 (8,8)	0,8 (0,1)
Gesamt	221 934	27 519	50,9 (10,5)	15,3	66,2 (11,7)	162,0 (6,7)	25,3 (4,5)	79,6 (11,2)	100,6 (9,1)	0,8 (0,1)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle A 12: Ladungen und erklärte Varianz der einzelnen Hauptkomponenten (PC).

Anthropometrische Variablen	PC1	PC2	PC3	PC4¹	PC5	PC6
Körpergröße	0,092	0,801	0,497	0,029	0,262	-0,183
Körpergewicht	0,487	0,224	-0,042	0,497	-0,557	0,394
Body-Mass-Index	0,476	-0,149	-0,299	0,479	0,539	-0,377
Hüftumfang	0,446	0,219	-0,389	-0,595	0,272	0,417
Taillenumfang	0,493	-0,146	0,175	-0,411	-0,428	-0,594
Taille-Hüft-Verhältnis	0,295	-0,466	0,693	-0,015	0,272	0,377
Erklärte Varianz [%]	63,04	19,60	14,39	2,81	0,11	0,06

¹ Die Ladungen für PC4 wurden umgekehrt.

Tabelle A 13: Zusammenhang zwischen der ersten Hauptkomponente (PC1) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und nach weiterem Ausschluss der ersten zwei Jahre Follow-up (n=334 605)¹.

1. Hauptkomponente (PC1)	Krebsinzidenz Gesamter Datensatz		Krebsinzidenz Sensitivitätsanalyse: Follow-up Zeit > 2 Jahre	
	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
Bauchspeicheldrüse	1,12 (1,06-1,19)	1 097	1,13 (1,07-1,21)	1 024
Brust (postmenopausal)	1,10 (1,07-1,13)	4 988	1,11 (1,08-1,14)	4 442
Brust (prämenopausal)	1,00 (0,96-1,04)	2 318	1,00 (0,95-1,05)	2 097
Corpus uteri	1,36 (1,30-1,42)	1 442	1,38 (1,32-1,45)	1 300
Dickdarm	1,18 (1,14-1,23)	3 368	1,16 (1,12-1,20)	3 140
Eierstock	1,05 (0,99-1,11)	1 045	1,07 (1,00-1,14)	923
Gallenblase	1,21 (1,09-1,35)	299	1,21 (1,08-1,36)	272
Gebärmutterhals	1,11 (0,97-1,26)	259	0,99 (0,87-1,14)	210
Gehirn und ZNS	1,04 (0,96-1,12)	706	1,05 (0,97-1,14)	633
Harnblase	1,03 (0,98-1,09)	1 414	1,03 (0,97-1,09)	1 327
Kehlkopf	0,91 (0,80-1,04)	280	0,90 (0,78-1,03)	247
Leber	1,33 (1,21-1,46)	392	1,35 (1,22-1,48)	364
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	1,04 (0,94-1,14)	684	1,06 (0,96-1,16)	612
Lunge	0,98 (0,94-1,02)	3 414	0,99 (0,95-1,04)	3 174
Magen (kardial)	1,11 (0,97-1,28)	215	1,16 (1,00-1,33)	199
Magen (nicht kardial)	1,07 (0,98-1,18)	654	1,04 (0,95-1,13)	601
Malignes Melanom	0,99 (0,96-1,03)	3 839	0,99 (0,96-1,03)	3 585
Myelom	1,12 (1,06-1,19)	1 597	1,10 (1,04-1,16)	1 454
Niere	1,25 (1,18-1,34)	889	1,29 (1,20-1,38)	792
Prostata	0,95 (0,93-0,98)	6 232	0,92 (0,89-0,96)	5 971
Rektum	1,08 (1,03-1,13)	1 857	1,09 (1,04-1,15)	1 697
Schilddrüse	1,05 (0,96-1,15)	521	1,06 (0,97-1,16)	472
Speiseröhre (adeno)	1,35 (1,16-1,56)	181	1,37 (1,17-1,60)	163
Speiseröhre (nicht adeno)	0,85 (0,74-0,97)	250	0,89 (0,77-1,03)	222
Gesamtkrebs	1,07 (1,05-1,08)	47 110	1,07 (1,06-1,08)	43 165

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Krebsfälle; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 14: Zusammenhang zwischen der zweiten Hauptkomponente (PC2) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und nach weiterem Ausschluss der ersten zwei Jahre Follow-up (n=334 605)¹.

2. Hauptkomponente (PC2)	Krebsinzidenz Gesamter Datensatz		Krebsinzidenz Sensitivitätsanalyse: Follow-up Zeit > 2 Jahre	
	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
Bauchspeicheldrüse	1,00 (0,94-1,06)	1 097	0,99 (0,93-1,05)	1 024
Brust (postmenopausal)	1,10 (1,07-1,13)	4 988	1,10 (1,07-1,14)	4 442
Brust (prämenopausal)	1,08 (1,03-1,12)	2 318	1,07 (1,02-1,12)	2 097
Corpus uteri	1,01 (0,96-1,06)	1 442	1,02 (0,96-1,08)	1 300
Dickdarm	1,03 (0,99-1,06)	3 368	1,02 (0,99-1,06)	3 140
Eierstock	1,05 (0,99-1,12)	1 045	1,04 (0,97-1,12)	923
Gallenblase	1,08 (0,96-1,22)	299	1,13 (1,00-1,27)	272
Gebärmutterhals	1,00 (0,88-1,14)	259	0,98 (0,85-1,13)	210
Gehirn und ZNS	1,08 (1,00-1,16)	706	1,06 (0,98-1,15)	633
Harnblase	1,00 (0,95-1,05)	1 414	1,00 (0,95-1,06)	1 327
Kehlkopf	0,97 (0,86-1,09)	280	0,78 (0,62-0,99)	247
Leber	0,87 (0,79-0,96)	392	0,89 (0,80-0,98)	364
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	0,86 (0,80-0,93)	684	0,87 (0,80-0,94)	612
Lunge	0,97 (0,94-1,00)	3 414	0,97 (0,94-1,01)	3 174
Magen (kardial)	0,98 (0,85-1,12)	215	0,95 (0,83-1,09)	199
Magen (nicht kardial)	0,91 (0,84-0,99)	654	0,89 (0,82-0,97)	601
Malignes Melanom	1,09 (1,05-1,13)	3 839	1,14 (1,09-1,19)	3 585
Myelom	1,05 (1,00-1,10)	1 597	1,04 (0,98-1,09)	1 454
Niere	0,95 (0,89-1,02)	889	0,96 (0,90-1,03)	792
Prostata	1,01 (0,98-1,03)	6 232	1,01 (0,98-1,04)	5 971
Rektum	0,90 (0,86-0,94)	1 857	0,90 (0,86-0,95)	1 697
Schilddrüse	1,14 (1,05-1,25)	521	1,13 (1,03-1,24)	472
Speiseröhre (adeno)	0,84 (0,73-0,97)	181	0,86 (0,74-1,00)	163
Speiseröhre (nicht adeno)	0,98 (0,86-1,11)	250	1,03 (0,90-1,18)	222
Gesamtkrebs	1,03 (1,02-1,04)	47 110	1,03 (1,02-1,04)	43 165

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Krebsfälle; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 15: Zusammenhang zwischen der dritten Hauptkomponente (PC3) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und nach weiterem Ausschluss der ersten zwei Jahre Follow-up (n=334 605)¹.

3. Hauptkomponente (PC3)	Krebsinzidenz Gesamter Datensatz		Krebsinzidenz Sensitivitätsanalyse: Follow-up Zeit > 2 Jahre	
	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
Bauchspeicheldrüse	1,10 (1,03-1,17)	1 097	1,10 (1,03-1,17)	1 024
Brust (postmenopausal)	1,00 (0,97-1,03)	4 988	1,00 (0,97-1,03)	4 442
Brust (prämenopausal)	1,03 (0,98-1,07)	2 318	1,02 (0,97-1,06)	2 097
Corpus uteri	0,92 (0,87-0,97)	1 442	0,92 (0,87-0,97)	1 300
Dickdarm	1,09 (1,05-1,13)	3 368	1,08 (1,04-1,12)	3 140
Eierstock	0,99 (0,93-1,05)	1 045	0,98 (0,92-1,05)	923
Gallenblase	1,05 (0,93-1,18)	299	1,06 (0,94-1,20)	272
Gebärmutterhals	1,00 (0,89-1,13)	259	0,97 (0,84-1,10)	210
Gehirn und ZNS	1,00 (0,92-1,08)	706	1,00 (0,92-1,09)	633
Harnblase	1,03 (0,97-1,09)	1 414	1,02 (0,96-1,08)	1 327
Kehlkopf	1,33 (1,16-1,51)	280	1,35 (1,17-1,55)	247
Leber	1,02 (0,92-1,13)	392	1,03 (0,93-1,14)	364
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	1,16 (1,07-1,26)	684	1,12 (1,02-1,22)	612
Lunge	1,14 (1,10-1,18)	3 414	1,12 (1,08-1,17)	3 174
Magen (kardial)	1,19 (1,03-1,37)	215	1,17 (1,00-1,35)	199
Magen (nicht kardial)	0,97 (0,89-1,05)	654	0,95 (0,87-1,04)	601
Malignes Melanom	1,05 (1,02-1,09)	3 839	1,06 (1,02-1,10)	3 585
Myelom	1,03 (0,98-1,08)	1 597	1,02 (0,97-1,08)	1 454
Niere	1,11 (1,04-1,19)	889	1,09 (1,01-1,17)	792
Prostata	1,04 (1,01-1,08)	6 232	1,04 (1,01-1,07)	5 971
Rektum	1,04 (0,99-1,09)	1 857	1,04 (0,99-1,09)	1 697
Schilddrüse	1,17 (1,07-1,27)	521	1,15 (1,05-1,26)	472
Speiseröhre (adeno)	1,32 (1,14-1,54)	181	1,35 (1,15-1,58)	163
Speiseröhre (nicht adeno)	1,27 (1,11-1,45)	250	1,27 (1,10-1,47)	222
Gesamtkrebs	1,04 (1,03-1,05)	47 110	1,04 (1,03-1,05)	43 165

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Krebsfälle; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 16: Zusammenhang zwischen der vierten Hauptkomponente (PC4) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und nach weiterem Ausschluss der ersten zwei Jahre Follow-up (n=334 605)¹.

4. Hauptkomponente (PC4)	Krebsinzidenz Gesamter Datensatz		Krebsinzidenz Sensitivitätsanalyse: Follow-up Zeit > 2 Jahre	
	HR (95 %-KI)	n	HR (95 %-KI)	n
Bauchspeicheldrüse	0,99 (0,93-1,05)	1 097	0,99 (0,93-1,06)	1 024
Brust (postmenopausal)	1,03 (1,00-1,06)	4 988	1,04 (1,00-1,07)	4 442
Brust (prämenopausal)	0,98 (0,93-1,02)	2 318	0,98 (0,94-1,03)	2 097
Corpus uteri	1,06 (1,00-1,11)	1 442	1,06 (1,01-1,12)	1 300
Dickdarm	0,99 (0,95-1,03)	3 368	0,98 (0,95-1,02)	3 140
Eierstock	1,11 (1,03-1,20)	1 045	1,10 (1,01-1,19)	923
Gallenblase	0,98 (0,87-1,10)	299	0,96 (0,85-1,10)	272
Gebärmutterhals	1,06 (0,94-1,21)	259	1,13 (0,99-1,30)	210
Gehirn und ZNS	0,96 (0,89-1,04)	706	0,97 (0,89-1,05)	633
Harnblase	1,01 (0,96-1,07)	1 414	1,02 (0,96-1,08)	1 327
Kehlkopf	0,94 (0,83-1,07)	280	0,97 (0,85-1,11)	247
Leber	0,94 (0,85-1,04)	392	0,96 (0,86-1,06)	364
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	0,93 (0,86-1,01)	684	0,94 (0,86-1,02)	612
Lunge	0,89 (0,85-0,92)	3 414	0,89 (0,85-0,92)	3 174
Magen (kardial)	1,04 (0,90-1,20)	215	1,03 (0,89-1,20)	199
Magen (nicht kardial)	1,00 (0,92-1,09)	654	1,00 (0,91-1,09)	601
Malignes Melanom	1,05 (1,01-1,08)	3 839	1,04 (1,01-1,08)	3 585
Myelom	0,99 (0,94-1,05)	1 597	0,99 (0,94-1,05)	1 454
Niere	1,07 (1,00-1,15)	889	1,07 (1,00-1,16)	792
Prostata	1,02 (0,99-1,05)	6 232	1,03 (1,00-1,06)	5 971
Rektum	0,98 (0,94-1,03)	1 857	0,92 (0,85-0,99)	1 697
Schilddrüse	1,10 (1,00-1,21)	521	1,12 (1,01-1,23)	472
Speiseröhre (adeno)	0,94 (0,81-1,09)	181	0,92 (0,79-1,07)	163
Speiseröhre (nicht adeno)	0,93 (0,81-1,06)	250	0,93 (0,81-1,07)	222
Gesamtkrebs	1,00 (0,99-1,01)	47 110	1,00 (0,99-1,01)	43 165

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Krebsfälle; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 17: Zusammenhang zwischen der ersten Hauptkomponente (PC1) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und E-values für die berechneten Hazard Ratios¹.

1. Hauptkomponente (PC1)	Krebsinzidenz	
	HR (95 %-KI)	E-value (unteres/oberes KI Limit)
Bauchspeicheldrüse	1,12 (1,06-1,19)	1,49 (1,31)
Brust (postmenopausal)	1,10 (1,07-1,13)	1,43 (1,34)
Brust (prämenopausal)	1,00 (0,96-1,04)	1,00 (1,00)
Corpus uteri	1,36 (1,30-1,42)	2,06 (1,92)
Dickdarm	1,18 (1,14-1,23)	1,64 (1,54)
Eierstock	1,05 (0,99-1,11)	1,28 (1,00)
Gallenblase	1,21 (1,09-1,35)	1,71 (1,40)
Gebärmutterhals	1,11 (0,97-1,26)	1,46 (1,00)
Gehirn und ZNS	1,04 (0,96-1,12)	1,24 (1,00)
Harnblase	1,03 (0,98-1,09)	1,21 (1,00)
Kehlkopf	0,91 (0,80-1,04)	1,43 (1,00)
Leber	1,33 (1,21-1,46)	1,99 (1,71)
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	1,04 (0,94-1,14)	1,24 (1,00)
Lunge	0,98 (0,94-1,02)	1,17 (1,00)
Magen (kardial)	1,11 (0,97-1,28)	1,46 (1,00)
Magen (nicht kardial)	1,07 (0,98-1,18)	1,34 (1,00)
Malignes Melanom	0,99 (0,96-1,03)	1,11 (1,00)
Myelom	1,12 (1,06-1,19)	1,49 (1,31)
Niere	1,25 (1,18-1,34)	1,81 (1,64)
Prostata	0,95 (0,93-0,98)	1,29 (1,17)
Rektum	1,08 (1,03-1,13)	1,37 (1,21)
Schilddrüse	1,05 (0,96-1,15)	1,28 (1,00)
Speiseröhre (adeno)	1,35 (1,16-1,56)	2,04 (1,59)
Speiseröhre (nicht adeno)	0,85 (0,74-0,97)	1,63 (1,21)
Gesamtkrebs	1,07 (1,05-1,08)	1,34 (1,28)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 18: Zusammenhang zwischen der zweiten Hauptkomponente (PC2) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und E-values für die berechneten Hazard Ratios¹.

2. Hauptkomponente (PC2)	Krebsinzidenz	
	HR (95 %-KI)	E-value (unteres/oberes KI Limit)
Bauchspeicheldrüse	1,00 (0,94-1,06)	1,00 (1,00)
Brust (postmenopausal)	1,10 (1,07-1,13)	1,43 (1,34)
Brust (prämenopausal)	1,08 (1,03-1,12)	1,37 (1,21)
Corpus uteri	1,01 (0,96-1,06)	1,11 (1,00)
Dickdarm	1,03 (0,99-1,06)	1,21 (1,00)
Eierstock	1,05 (0,99-1,12)	1,28 (1,00)
Gallenblase	1,08 (0,96-1,22)	1,37 (1,00)
Gebärmutterhals	1,00 (0,88-1,14)	1,00 (1,00)
Gehirn und ZNS	1,08 (1,00-1,16)	1,37 (1,00)
Harnblase	1,00 (0,95-1,05)	1,00 (1,00)
Kehlkopf	0,97 (0,86-1,09)	1,21 (1,00)
Leber	0,87 (0,79-0,96)	1,56 (1,25)
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	0,86 (0,80-0,93)	1,60 (1,36)
Lunge	0,97 (0,94-1,00)	1,21 (1,00)
Magen (kardial)	0,98 (0,85-1,12)	1,17 (1,00)
Magen (nicht kardial)	0,91 (0,84-0,99)	1,43 (1,11)
Malignes Melanom	1,09 (1,05-1,13)	1,40 (1,28)
Myelom	1,05 (1,00-1,10)	1,28 (1,00)
Niere	0,95 (0,89-1,02)	1,29 (1,00)
Prostata	1,01 (0,98-1,03)	1,11 (1,00)
Rektum	0,90 (0,86-0,94)	1,46 (1,32)
Schilddrüse	1,14 (1,05-1,25)	1,54 (1,28)
Speiseröhre (adeno)	0,84 (0,73-0,97)	1,67 (1,21)
Speiseröhre (nicht adeno)	0,98 (0,86-1,11)	1,17 (1,00)
Gesamtkrebs	1,03 (1,02-1,04)	1,21 (1,16)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 19: Zusammenhang zwischen der dritten Hauptkomponente (PC3) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und E-values für die berechneten Hazard Ratios¹.

3. Hauptkomponente (PC3)	Krebsinzidenz	
	HR (95 %-KI)	E-value (unteres/oberes KI Limit)
Bauchspeicheldrüse	1,10 (1,03-1,17)	1,43 (1,21)
Brust (postmenopausal)	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (1,00)
Brust (prämenopausal)	1,03 (0,98-1,07)	1,21 (1,00)
Corpus uteri	0,92 (0,87-0,97)	1,39 (1,21)
Dickdarm	1,09 (1,05-1,13)	1,40 (1,28)
Eierstock	0,99 (0,93-1,05)	1,11 (1,00)
Gallenblase	1,05 (0,93-1,18)	1,28 (1,00)
Gebärmutterhals	1,00 (0,89-1,13)	1,00 (1,00)
Gehirn und ZNS	1,00 (0,92-1,08)	1,00 (1,00)
Harnblase	1,03 (0,97-1,09)	1,21 (1,00)
Kehlkopf	1,33 (1,16-1,51)	1,99 (1,59)
Leber	1,02 (0,92-1,13)	1,16 (1,00)
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	1,16 (1,07-1,26)	1,59 (1,34)
Lunge	1,14 (1,10-1,18)	1,54 (1,43)
Magen (kardial)	1,19 (1,03-1,37)	1,67 (1,21)
Magen (nicht kardial)	0,97 (0,89-1,05)	1,21 (1,00)
Malignes Melanom	1,05 (1,02-1,09)	1,28 (1,16)
Myelom	1,03 (0,98-1,08)	1,21 (1,00)
Niere	1,11 (1,04-1,19)	1,46 (1,24)
Prostata	1,04 (1,01-1,08)	1,24 (1,11)
Rektum	1,04 (0,99-1,09)	1,24 (1,00)
Schilddrüse	1,17 (1,07-1,27)	1,62 (1,34)
Speiseröhre (adeno)	1,32 (1,14-1,54)	1,97 (1,54)
Speiseröhre (nicht adeno)	1,27 (1,11-1,45)	1,86 (1,46)
Gesamtkrebs	1,04 (1,03-1,05)	1,24 (1,21)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

Tabelle A 20: Zusammenhang zwischen der vierten Hauptkomponente (PC4) und Krebsinzidenz im Gesamtdatensatz (n=340 152) und E-values für die berechneten Hazard Ratios¹.

4. Hauptkomponente (PC4)	Krebsinzidenz	
	HR (95 %-KI)	E-value (unteres/oberes KI Limit)
Bauchspeicheldrüse	0,99 (0,93-1,05)	1,11 (1,00)
Brust (postmenopausal)	1,03 (1,00-1,06)	1,21 (1,00)
Brust (prämenopausal)	0,98 (0,93-1,02)	1,17 (1,00)
Corpus uteri	1,06 (1,00-1,11)	1,31 (1,00)
Dickdarm	0,99 (0,95-1,03)	1,11 (1,00)
Eierstock	1,11 (1,03-1,20)	1,46 (1,21)
Gallenblase	0,98 (0,87-1,10)	1,17 (1,00)
Gebärmutterhals	1,06 (0,94-1,21)	1,31 (1,00)
Gehirn und ZNS	0,96 (0,89-1,04)	1,25 (1,00)
Harnblase	1,01 (0,96-1,07)	1,11 (1,00)
Kehlkopf	0,94 (0,83-1,07)	1,32 (1,00)
Leber	0,94 (0,85-1,04)	1,32 (1,00)
Lippen, Mundhöhle, Pharynx	0,93 (0,86-1,01)	1,36 (1,00)
Lunge	0,89 (0,85-0,92)	1,50 (1,39)
Magen (kardial)	1,04 (0,90-1,20)	1,24 (1,00)
Magen (nicht kardial)	1,00 (0,92-1,09)	1,00 (1,00)
Malignes Melanom	1,05 (1,01-1,08)	1,28 (1,11)
Myelom	0,99 (0,94-1,05)	1,11 (1,00)
Niere	1,07 (1,00-1,15)	1,34 (1,00)
Prostata	1,02 (0,99-1,05)	1,16 (1,00)
Rektum	0,98 (0,94-1,03)	1,16 (1,00)
Schilddrüse	1,10 (1,00-1,21)	1,43 (1,00)
Speiseröhre (adeno)	0,94 (0,81-1,09)	1,32 (1,00)
Speiseröhre (nicht adeno)	0,93 (0,81-1,06)	1,36 (1,00)
Gesamtkrebs	1,00 (0,99-1,01)	1,00 (1,00)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ZNS: Zentrales Nervensystem.

¹ Hazard Ratios aus Cox Proportional Hazards Regressionen mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitachse. Stratifiziert nach Geschlecht, Alter in 5-Jahres-Altersgruppen und Studienzentrum. Adjustiert für Bildung, Rauchintensität, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Mediterranean Diet Score und für die jeweils anderen Hauptkomponenten.

8 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Obesity and overweight; 2021 [cited 2021 Mar 10]. Available from: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S et al. Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016; 388(10046):776–86.
3. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016; 353:i2156.
4. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117(13):1658–67.
5. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(1):13–27.
6. Romieu I, Dossus L, Willett W, editors. Energy balance and obesity. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017. (IARC Working Group Reports; vol 10).
7. Weiderpass E, editor. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France; 2020.
8. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1):71–82.
9. Lee DH, Giovannucci EL. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(3):175–81.
10. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(9):56.

11. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322(13):882–9.
12. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359(20):2105–20.
13. World Health Organization. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=284780>.
14. Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Front Endocrinol* 2020; 10(861):1–17.
15. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7):1793–801.
16. World Health Organization. Global Cancer Observatory; 2021 [cited 2021 Mar 10]. Available from: URL: <https://gco.iarc.fr/>.
17. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. in Continuous Update Project Expert Report 2018.
18. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375(8):794–8.
19. Ahima RS, Lazar MA. The Health Risk of Obesity - Better Metrics Imperative. *Science* 2013; 341(6148):856–8.
20. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism* 2015; 64(8):862–71.
21. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001; 50(12):1499–504.

22. Karelis AD, Faraj M, Bastard J-P, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4145–50.
23. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124(18):1996–2019.
24. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4(1):20–34.
25. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72(3):1150–62.
26. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(3):E657-63.
27. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1):39–48.
28. Schlecht I, Gronwald W, Behrens G, Baumeister SE, Hertel J, Hochrein J et al. Visceral adipose tissue but not subcutaneous adipose tissue is associated with urine and serum metabolites. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175133.
29. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 2018; 131(6):684-692.e12.
30. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012; 85(1009):1–10.
31. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(2):81–7.

32. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11(1):11–8.
33. Eloi JC, Epifanio M, Gonçalves MM de, Pellicoli A, Vieira PFG, Dias HB et al. Quantification of Abdominal Fat in Obese and Healthy Adolescents Using 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging and Free Software for Image Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1):e0167625.
34. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Sassi C, Salizzoni E, Battista G et al. Accuracy, reproducibility and repeatability of ultrasonography in the assessment of abdominal adiposity. *Acad Radiol* 2011; 18(9):1133–43.
35. Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, Fischer B, Thorand B, Ittermann T et al. Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2021; 113:639–46.
36. Fischer B, Sedlmeier AM, Hartwig S, Schlett CL, Ahrens W, Bamberg F et al. Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; (63):290–300.
37. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1990; 52(6):953–9.
38. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. *Nutrition* 2003; 19(7-8):597–604.
39. Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL et al. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. *Obes Res* 2004; 12(7):1042–9.
40. Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. *Int J Obes* 2005; 29(7):778–84.
41. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger B-M, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(1):33–7.

42. Zhu S. Associations of Body Mass Index and Anthropometric Indicators of Fat Mass and Fat Free Mass with All-cause Mortality among Women in the First and Second National Health and Nutrition Examination Surveys Follow-up Studies. *Annals of Epidemiology* 2003; 13(4):286–93.
43. Sørensen TIA, Frederiksen P, Heitmann BL. Levels and changes in body mass index decomposed into fat and fat-free mass index: relation to long-term all-cause mortality in the general population. *Int J Obes* 2020; 44:2092–100.
44. Allison DB, Faith MS, Heo M, Kotler DP. Hypothesis Concerning the U-shaped Relation between Body Mass Index and Mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 146(4):339–49.
45. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human Body Composition and the Epidemiology of Chronic Disease. *Obes Res* 1995; 3(1):73–95.
46. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J* 2008; 7(26):1–7.
47. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition* 2001; 17(3):248–53.
48. Lee DH, Giovannucci EL. Body composition and mortality in the general population: A review of epidemiologic studies. *Exp Biol Med* 2018; 243(17-18):1275–85.
49. Bosy-Westphal A, Braun W, Geisler C, Norman K, Müller MJ. Body composition and cardiometabolic health: the need for novel concepts. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(5):638–44.
50. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity* 2019; 27(1):7–9.
51. Thorand B, Schneider A, Baumert J, Döring A, Marowsky-Köpl M, Heier M et al. Fall-Kohorten-Studien: Ein effektives Design zur Untersuchung von Biomarkern als Risikofaktoren für chronische Krankheiten -- Darstellung am Beispiel der MONICA/KORA Augsburg Fall-Kohorten-Studie 1984-2002. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1:S98-102.

52. Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann HE. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1:S19-25.
53. Hense H-W, Gneiting B, Muscholl M, Broeckel U, Kuch B, Doering A et al. The associations of body size and body composition with left ventricular mass: Impacts for indexation in adults. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32(2):451–7.
54. Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011; 40(2):294–307.
55. Völzke H. Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7):790–4.
56. National Center for Health Statistics. The Linkage of National Center for Health Statistics Survey Data to the National Death Index – 2015 Linked Mortality File (LMF): Methodology Overview and Analytic Considerations. Hyattsville, MD. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data-linkage/mortality-methods.htm>.
57. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey Overview.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Questionnaires, Datasets, and Related Documentation: U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS), Centers for Disease Control and Prevention; 1999-2000 [cited 2021 Apr 3]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Questionnaires, Datasets, and Related Documentation: U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS), Centers for Disease Control and Prevention; 2001-2002 [cited 2021 Apr 3]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data.

Questionnaires, Datasets, and Related Documentation: U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS), Centers for Disease Control and Prevention; 2003-2004 [cited 2021 Apr 3]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm.

61. Markus MRP, Werner N, Schipf S, Siewert-Markus U, Bahls M, Baumeister SE et al. Changes in Body Weight and Composition Are Associated With Changes in Left Ventricular Geometry and Function in the General Population: SHIP (Study of Health in Pomerania). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(3):e005544.

62. Bera TK. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *J Med Eng* 2014; 2014:381251.

63. Baumeister SE, Finger JD, Gläser S, Dörr M, Markus MR, Ewert R et al. Alcohol consumption and cardiorespiratory fitness in five population-based studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(2):164–72.

64. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Doring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(6):1186–92.

65. Autenrieth CS, Baumert J, Baumeister SE, Fischer B, Peters A, Doring A et al. Association between domains of physical activity and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(2):91–9.

66. VanderWeele TJ, Shpitser I. A new criterion for confounder selection. *Biometrics* 2011; 67(4):1406–13.

67. Harrell JFE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2nd ed. 2015. s.l.: Springer-Verlag; 2015. (Springer Series in Statistics). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7>.

68. Salkind N. *Encyclopedia of Research Design*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc; 2010.

69. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21(11):1539–58.

70. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Soft.* 2011; 45(3).
71. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011; 30(4):377–99.
72. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* 2017; 167(4):268–74.
73. Allison DB, Zhu SK, Plankey M, Faith MS, Heo M. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(3):410–6.
74. Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016; 164(8):532–41.
75. Zong G, Zhang Z, Yang Q, Wu H, Hu FB, Sun Q. Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity* 2016; 24(11):2414–21.
76. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: Prospective US cohort study. *BMJ* 2018; 362:k2575.
77. Auyeung TW, Lee JSW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Survival in older men may benefit from being slightly overweight and centrally obese--a 5-year follow-up study in 4,000 older adults using DXA. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65(1):99–104.
78. Rolland Y, Gallini A, Cristini C, Schott A-M, Blain H, Beauchet O et al. Body-composition predictors of mortality in women aged ≥ 75 y: data from a large population-based cohort study with a 17-y follow-up. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(5):1352–60.
79. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(3):377–84.

80. Bunout D, La Maza MP de, Barrera G, Leiva L, Hirsch S. Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australas J Ageing* 2011; 30(2):89–92.
81. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5):1339–46.
82. Genton L, Graf CE, Karsegard VL, Kyle UG, Pichard C. Low fat-free mass as a marker of mortality in community-dwelling healthy elderly subjects. *Age Ageing* 2013; 42(1):33–9.
83. Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. *PLoS One* 2018; 13(4):e0194697.
84. Metter EJ, Talbot LA, Schragger M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(10):B359-65.
85. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(1):72–7.
86. Toss F, Wiklund P, Nordström P, Nordström A. Body composition and mortality risk in later life. *Age Ageing* 2012; 41(5):677–81.
87. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG, English DR. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity* 2007; 15(4):994–1003.
88. Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(11):2077–84.
89. Wijnhoven HAH, Snijder MB, van Bokhorst-de Schueren MAE, Deeg DJH, Visser M. Region-specific fat mass and muscle mass and mortality in community-dwelling older men and women. *Gerontology* 2012; 58(1):32–40.

90. Graf CE, Karsegard VL, Spoerri A, Makhlof A-M, Ho S, Herrmann FR et al. Body composition and all-cause mortality in subjects older than 65 y. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(4):760–7.
91. Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(9):1001–7.
92. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE et al. Body Weight and Mortality among Women. *N Engl J Med* 1995; 333(11):677–685.
93. van den Borst B, Koster A, Yu B, Gosker HR, Meibohm B, Bauer DC et al. Is age-related decline in lean mass and physical function accelerated by obstructive lung disease or smoking? *Thorax* 2011; 66(11):961–9.
94. Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees HWH. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: From evidence to mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(6):620–5.
95. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363(23):2211–9.
96. Dolan CM, Kraemer H, Browner W, Ensrud K, Kelsey JL. Associations between body composition, anthropometry, and mortality in women aged 65 years and older. *Am J Public Health* 2007; 97(5):913–8.
97. Bohm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 Suppl 1:S79-85.
98. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: Why, when and for who? *Clin Nutr* 2012; 31(4):435–47.
99. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412–23.
100. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: A useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab* 2012; 60(1):6–16.

101. Cartwright MJ, Tchkonina T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* 2007; 42(6):463–71.
102. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145(5):2273–82.
103. Luca C de, Olefsky JM. Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2006; 12(1):41-2.
104. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88(4):1379–406.
105. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8):457–65.
106. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:520258.
107. Rotella CM, Dicembrini I. Measurement of body composition as a surrogate evaluation of energy balance in obese patients. *World J Methodol* 2015; 5(1):1–9.
108. Achamrah N, Colange G, Delay J, Rimbert A, Folope V, Petit A et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One* 2018; 13(7):e0200465.
109. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity* 2006; 14(2):336–41.
110. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective: a summary of the Third expert report. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
111. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Energy balance and body fatness. in Continuous Update Project Expert Report 2018.
112. Bandera EV, Fay SH, Giovannucci E, Leitzmann MF, Marklew R, McTiernan A et al. The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: A

perspective from the world cancer research fund international continuous update project. *Int J Cancer* 2016; 139(11):2391–7.

113. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet Oncology* 2011; 12(8):785–94.

114. Choi YJ, Lee DH, Han K-D, Yoon H, Shin CM, Park YS et al. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of 22,809,722 Korean adults. *Br J Cancer* 2019; 120(6):668–74.

115. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(9):715–25.

116. Ried JS, Jeff M J, Chu AY, Bragg-Gresham JL, van Dongen J, Huffman JE et al. A principal component meta-analysis on multiple anthropometric traits identifies novel loci for body shape. *Nat Commun* 2016; 7:13357.

117. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(8):455–65.

118. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5(6B):1113–24.

119. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1:S6-14.

120. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault M-C, Pischon T, Mazuir M et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12):2398–407.

121. Ferrari P, Slimani N, Ciampi A, Trichopoulou A, Naska A, Lauria C et al. Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in

the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002; 5(6B):1329–45.

122. Vergnaud A-C, Norat T, Romaguera D, Mouw T, May AM, Romieu I et al. Fruit and vegetable consumption and prospective weight change in participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home, and Obesity study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(1):184–93.

123. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr* 2002; 5(4):561–5.

124. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 2003; 6(4):407–13.

125. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011; 104(9):1493–9.

126. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology* 2004; 15(5):615–25.

127. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999; 10(1):37–48.

128. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol* 2016; 45(6):1887–94.

129. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O): First Revision. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. (Nonserial Publications).

130. Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. *WIREs Comp Stat* 2010; 2(4):433–59.

131. Moore DF. Applied survival analysis Using R. Switzerland: Springer; 2016. (Use R!).

132. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011.
133. Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, Leitzmann M, Romieu I, Freisling H et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med* 2021; 19(1):10.
134. Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Boonpor J, Gray SR, Pell JP, Celis-Morales C et al. Combined association of general and central obesity with incidence and mortality of cancers in 22 sites. *Am J Clin Nutr* 2021; 113:401–9.
135. Barberio AM, Alareeki A, Viner B, Pader J, Vena JE, Arora P et al. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size. *Nat Commun* 2019; 10(1):383.
136. Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I, O'Doherty MG, Ordóñez-Mena JM, Bamia C et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer* 2017; 116(11):1486–97.
137. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Height and birthweight and the risk of cancer. in Continuous Update Project Expert Report 2018.
138. Pierce BL, Kraft P, Zhang C. Mendelian randomization studies of cancer risk: a literature review. *Curr Epidemiol Rep* 2018; 5(2):184–96.
139. Dusingize JC, Olsen CM, An J, Pandeya N, Law MH, Thompson BS et al. Body mass index and height and risk of cutaneous melanoma: Mendelian randomization analyses. *Int J Epidemiol* 2020; 49(4):1236–45.
140. Sado J, Kitamura T, Sobue T, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S et al. Risk of thyroid cancer in relation to height, weight, and body mass index in Japanese individuals: a population-based cohort study. *Cancer Med* 2018; 7(5):2200–10.
141. Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, Fabiańska M, Gutowska I et al. Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Brain Sci* 2021; 11(116):1–14.

142. Thrift AP, Risch HA, Onstad L, Shaheen NJ, Casson AG, Bernstein L et al. Risk of esophageal adenocarcinoma decreases with height, based on consortium analysis and confirmed by Mendelian randomization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(10):1667-76.e1.
143. Khankari NK, Shu X-O, Wen W, Kraft P, Lindström S, Peters U et al. Association between Adult Height and Risk of Colorectal, Lung, and Prostate Cancer: Results from Meta-analyses of Prospective Studies and Mendelian Randomization Analyses. *PLoS Med* 2016; 13(9):e1002118.
144. Nunney L. Size matters: height, cell number and a person's risk of cancer. *Proc Biol Sci* 2018; 285:20181743.
145. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35(11-12):694–704.
146. Steffen A, Huerta J-M, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HBA, May AM, Siersema PD et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015; 137(3):646–57.
147. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* 2010; 34(6):949–59.
148. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009; 150(6):2537–42.
149. Ho S-M. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1(73):1–8.
150. Rižner TL. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 381(1-2):124–39.
151. Marquardt RM, Kim TH, Shin J-H, Jeong J-W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci* 2019; 20(3822):1–28.
152. Schlecht I, Wiggermann P, Behrens G, Fischer B, Koch M, Freese J et al. Reproducibility and validity of ultrasound for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissues. *Metabolism* 2014; 63(12):1512–9.

153. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5):999–1005.
154. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: A proposed classification. *Obes Res* 2003; 11(1):5–16.
155. Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, Deeb A-P, Sharma A, Fleming FJ et al. Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg* 2013; 17(1):133-43.
156. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006; 14 Suppl 1:16S-19S.
157. Azzi AJ, Lafrenière A-S, Gilardino M, Hemmerling T. Ultrasonography Technique in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue Measurement: A Systematic Review. *J Ultrasound Med* 2019; 38(4):877–88.
158. Ahrens W, Pigeot I, Pischon T. Was macht krank, was hält uns gesund? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; (63):251–3.
159. Wichmann H-E, Kaaks R, Hoffmann W, Jöckel K-H, Greiser KH, Linseisen J. Die Nationale Kohorte. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7):781–7.
160. Stallmann C, Ahrens W, Kaaks R, Pigeot I, Swart E, Jacobs S. Individuelle Datenverknüpfung von Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten in Kohortenstudien: Potenziale und Verfahrensvorschläge. *Gesundheitswesen* 2015; 77(2):e37-42.
161. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015; 12(3):e1001779.
162. Schipf S, Schöne G, Schmidt B, Günther K, Stübs G, Greiser KH et al. Die Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie: Teilnahme an den Untersuchungsmodulen, Qualitätssicherung und Nutzung von Sekundärdaten.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; (63):254–66.

163. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 Suppl 1:S14-21.

164. Bosy-Westphal A, Jensen B, Braun W, Pourhassan M, Gallagher D, Müller MJ. Quantification of whole-body and segmental skeletal muscle mass using phase-sensitive 8-electrode medical bioelectrical impedance devices. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(9):1061–7.

165. Kuehnappel A, Ahnert P, Loeffler M, Broda A, Scholz M. Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry. *Sci Rep* 2016; 6:26672.

166. Bamberg F, Kauczor H-U, Weckbach S, Schlett CL, Forsting M, Ladd SC et al. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology* 2015; 277(1):206–20.

167. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(6):1545–53.

168. Delorme S, Debus J, Jenderka K-V. *Sonografie*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).

169. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1471–8.

170. Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Bias in Hazard Ratios Arising From Misclassification According to Self-Reported Weight and Height in Observational Studies of Body Mass Index and Mortality. *Am J Epidemiol* 2018; 187(1):125–34.

171. Carnethon MR, Chavez PJD de, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012; 308(6):581–90.

172. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; 31(6):737–46.
173. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1617–24.
174. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1609–16.
175. Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. It is time to define metabolically obese but normal-weight (MONW) individuals. *Clin Endocrinol* 2013; 79(3):314–5.
176. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(9):956–66.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation fachlich begleitet und ideell unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann für die intensive Betreuung, die wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge und für die Möglichkeit eines Aufenthaltes bei und der Zusammenarbeit mit der International Agency for Research on Cancer in Lyon.

Ebenfalls sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Mentoren Prof. Dr. Sebastian Baumeister und Prof. Dr. Thomas Loew für die hilfreiche Unterstützung und die konstruktiven Gespräche sowie bei PD Dr. Tilman Kühn und Prof. Dr. Sabine Rohrmann für die Bereitschaft, sich intensiv mit der Thematik der Dissertation auseinanderzusetzen.

Ein großes Merci gebührt außerdem Dr. Heinz Freisling für seinen bereichernden Input und sein stets offenes Ohr für Fragen und Belange aller Art sowie dem gesamten Nutrition, Cancer and Multimorbidity-Team der International Agency for Research on Cancer für die konstruktive Arbeitsatmosphäre.

Zudem möchte ich Andrea Weber, meiner Freundin und Kollegin danken, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und wir vieles gemeinsam diskutieren und lösen konnten.

Ein herzliches Danke geht an meine Kolleginnen und Kollegen vom Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin der Universität Regensburg, Beate Fischer, Carmen Jochem, Alexandra Sauter, Magdalena Rohr, Sylvia Pietsch, Christine Töpfer, Hansjörg Baurecht und an das gesamte Team des NAKO-Studienzentrums Regensburg für die gute Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung sowie den anregenden Gedankenaustausch.

Nicht zuletzt gilt mein innigster Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihr Verständnis, ihre Geduld und Unterstützung, insbesondere meinem Partner, der mich in all den Jahren mit seiner positiven Einstellung immer wieder inspiriert und motiviert hat.

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Anja Sedlmeier

*20.04.1991, Regensburg

Ledig

Berufserfahrung

Seit 01/2017

Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg

Projektverantwortung innerhalb der NAKO Gesundheitsstudie für das Untersuchungsmodul Sonographie Abdominalfett (Qualitätssicherung der Daten, Überprüfung der sonographischen Bilddateien, Durchführung von Supervisionen, Schulung von Mitarbeiter*innen), Lehrtätigkeiten im Studiengang Humanmedizin, Betreuung von Abschlussarbeiten

02/2020

Forschungsaufenthalt bei der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon

Mitarbeit im Nutrition, Cancer and Multimorbidity-Team zur Implementierung von Überlebenszeitanalysen in großen prospektiven Kohortenstudien

06/2016 – 11/2016

Technische Mitarbeiterin im Fachgebiet für Obstbau der Technischen Universität München am Wissenschaftszentrum Weihenstephan

Mitarbeit bei der Erstellung der Vorlesungsreihe „Secondary Plant Metabolites and Human Health“, Durchführung eines Belichtungsversuchs im Rahmen des Rasenprojekts mit dem FC Bayern München

05/2014 – 05/2016

Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Dateneingabe, -kontrolle und -korrektur im Rahmen des Regionalen Herzinfarktregisters Sachsen-Anhalt (RHESA), Anonymisierung von Patientenunterlagen, Mitarbeit bei der Erstellung von Meldeberichten

Ausbildung

Seit 01/2018

Promotion zum Doktor der Humanwissenschaften Dr. sc. hum., Universität Regensburg

Thema: Anthropometrische Messmethoden in epidemiologischen Studien und ihr Zusammenhang mit Krebs und Mortalität

10/2013 – 06/2016

M.Sc. Ernährungswissenschaften, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Masterarbeit: Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und Serum-Metaboliten in der Allgemeinbevölkerung. Ergebnisse der CARLA-Studie

10/2010 – 08/2013	B.Sc. Ernährungswissenschaften, Technische Universität München Bachelorarbeit: Ernährungsverhalten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach einer Ernährungsberatung im Vergleich zu Personen ohne Diabetes
09/2001 – 07/2010	Von-Müller-Gymnasium, Regensburg

Weiterbildung

05/2017 – 08/2020	Erlangung des Zertifikats „Hochschullehre an Bayerischen Universitäten“ in fünf Themenfeldern (Lehrkompetenz, Präsentation und Kommunikation, Prüfen, Evaluation und Beratung)
08/2017 und 08/2018	Teilnahme an Short Intensive Courses an der Berlin School of Public Health der Charité Berlin zu dem Thema „Advanced Epidemiologic Methods“
Seit 01/2017	Regelmäßige Weiterbildung anhand EdX Harvard Kursen zum Thema „Causal Inference“ und „Data Science with R“

Wissenschaftliche Publikationen

Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, Fischer B, Thorand B, Ittermann T et al.: Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 2021; 113: 639-46.

Biller VS, Leitzmann MF, **Sedlmeier AM**, Berger FF, Ortmann O & Jochem C: Sedentary behaviour in relation to ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 2021 (Online ahead of print).

Fischer B, **Sedlmeier AM**, Hartwig S, Schlett CL, Ahrens W, Bamberg F et al.: Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2020; 63: 290-300.

Hillreiner A, Baumeister SE, **Sedlmeier AM**, Finger JD, Schlitt HJ & Leitzmann MF: Association between cardiorespiratory fitness and colorectal cancer in the UK Biobank. *European Journal of Epidemiology* 2020; 35(10): 961-973.

Karrasch S, Peters A, Meisinger C, Ferland M, Jaeschke L, Pischon T et al.: Lungenfunktion in der NAKO Gesundheitsstudie: Methoden und erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2020; 63: 322-331.

Berger FF, Leitzmann MF, Hillreiner A, **Sedlmeier AM**, Prokopidi-Danisch ME, Burger M et al.: Sedentary Behavior and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Cancer Prevention Research* 2019; 12(10): 675-88.

Sedlmeier A, Kluttig A, Giegling I, Prehn C, Adamski J, Kastenmüller G & Lacruz ME: The human metabolic profile reflects macro- and micronutrient intake distinctly according to fasting time. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 12262.

Gutachtertätigkeit

2019	Journal of Human Nutrition and Dietetics
2018	Experimental Biology and Medicine

11 Selbstständigkeitserklärung

“Ich, Anja Sedlmeier, geboren am 20.04.1991 in Regensburg, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.“

Regensburg, April 2021

Anja Sedlmeier

Relevante Originalarbeiten im Zusammenhang mit der Dissertation

Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, Fischer B, Thorand B, Ittermann T et al.: Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. American Journal of Clinical Nutrition 2021; 113: 639-46; <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa339>.

Fischer B¹, **Sedlmeier AM**¹, Hartwig S, Schlett CL, Ahrens W, Bamberg F et al.: Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2020; 63: 290-300; <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03096-w>.

¹ Geteilte Erstautorenschaft.