

Aus dem Robert Koch-Institut/ Berlin School of Public Health
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ausmaß der Übersterblichkeit von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes
im Vergleich zu Erwachsenen ohne Diabetes in Deutschland
und
Analyse möglicher Determinanten der Mortalität
bei bekanntem Typ 2 Diabetes**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Röckl

aus Viersen

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	viii
Abkürzungen	xvi
Zusammenfassung/ Abstract	xix
A) Einleitung	1
1. Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung des Diabetes	2
2. Die Erkrankung Diabetes	2
i. Typ 1 Diabetes (T1DM)	3
ii. Typ 2 Diabetes (T2DM)	3
iii. Gestations-Diabetes	4
iv. Andere Diabetes-Typen	5
3. Diabetes und Mortalität in Deutschland	5
4. Zielsetzung	6
i. Quantifizierung und Analyse der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit	6
ii. Analyse möglicher Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes	7
B) Methodik	9
1. Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98)	10
i. Bundes-Gesundheitssurvey 1998	10
ii. Mortalitäts-Follow up	11
2. Aufbereitung der Stichprobe	12
i. Diabetes-Definition	13
ii. Ausschlüsse	13
a. Ausschlüsse aufgrund fehlender Werte	13
b. Ausschluss Typ 1 Diabetes, Berücksichtigung Gestations-Diabetes und andere Diabetes-Typen	14
c. Analyse-Stichproben	15
iii. Weitere Variablen	16
a. Mortalitäts-Follow up	16
b. Soziodemographie	16
c. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren	17
d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren	19
e. Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen	20

f. Anthropometrie	21
g. Laborparameter	22
h. Arzneimittel.....	25
i. Diabetes-spezifische Variablen.....	26
3. Signifikanz und Software.....	26
4. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes.....	28
i. Deskriptive Analysen	29
ii. Sterberaten.....	30
a. Standardisierung nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung.....	30
b. Standardisierung nach fortlaufendem Alter	31
c. Standardisierung zum internationalen Vergleich	33
iii. Hazard Ratios aus Cox Regressionen	33
iv. Lebenserwartung	36
v. Überlebenskurven	39
5. Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus.....	40
i. Deskriptive Analysen	41
ii. Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes	41
C) Ergebnisse	45
1. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes.....	46
i. Deskriptive Analysen	48
a. Mortalitäts-Follow up.....	48
b. Soziodemographie.....	49
c. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren	51
d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren	53
Gesundheitsverhalten	53
Krankheitsferne Risikofaktoren	53
Krankheitsnahe Risikofaktoren.....	55
e. Komorbidität	57
f. Anthropometrie	58

g. Laborparameter	59
h. Arzneimittel.....	61
i. Kombinierte Behandlungsziele bei Diabetes	62
ii. Sterberaten.....	64
a. Analysen der BGS98-Stichprobe	64
b. Internationaler Vergleich.....	70
iii. Hazard Ratios aus Cox Regressionen.....	71
a. Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten	71
b. Diabetes vs. Kein Diabetes.....	72
c. Stratifizierung nach Geschlecht.....	74
d. Stratifizierung nach Alter bei Basisuntersuchung	75
e. Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	77
f. Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	80
g. Sensitivitätsanalysen	80
Gestations-Diabetes	80
Stratifizierung nach Armutsrisiko	81
Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen.....	81
Complete Case Analyse.....	82
Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert.....	83
h. Zusammenfassung der Ergebnisse der Cox Regressionen des ersten Teils der Analysen (Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit)	84
iv. Lebenserwartung	86
a. Ab 18 Jahren.....	86
Gesamt (Männer und Frauen).....	86
Nach Geschlecht.....	88
Nach Diagnose-Status	88
Sensitivitätsanalysen	90
b. Ab 65 Jahren.....	90
Gesamt (Männer und Frauen).....	91
Nach Geschlecht.....	93
v. Überlebenskurven.....	94

2.	Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus.....	98
i.	Deskriptive Analysen	99
a.	Mortalitäts-Follow up.....	99
b.	Soziodemographie.....	99
c.	Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren	100
d.	Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren	101
e.	Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen	103
f.	Anthropometrie	104
g.	Laborparameter	104
h.	Arzneimittel.....	105
i.	Weitere Diabetes-spezifische Aspekte	106
ii.	Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes	108
a.	Basale Variablen zur späteren Adjustierung/ Bildung.....	108
b.	Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren	111
c.	Risikofaktoren	114
d.	Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen	115
e.	Laborparameter	117
f.	Arzneimittel.....	118
g.	Weitere Diabetes-spezifische Aspekte	121
h.	Regionen/ Bevölkerungsdichte	125
i.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Cox Regressionen des zweiten Teils der Analysen (Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes).....	127
D)	Diskussion	131
1.	Einschränkungen	132
i.	Repräsentativität.....	132
a.	Verzerrung durch Nicht-Teilnahme und Korrektur durch Gewichtung.....	132
b.	In der Stichprobe fehlende Bevölkerungsgruppen.....	132
c.	Verzerrung durch Ausschlüsse.....	133
d.	Verzerrung durch fehlende Werte (Available Case vs. Complete Case Analyse)...	134

ii.	Definition und Klassifikation des Diabetes.....	135
a.	Misklassifikation des Diabetes-Status.....	135
	Selbstangabe.....	135
	Inzidenter Diabetes und Diabetes-Dauer.....	136
	Laborwert-Mitteilung an Personen mit unbekanntem Diabetes.....	136
b.	Andere Diabetes-Typen als T2DM.....	136
	T1DM.....	137
	Gestations-Diabetes.....	137
	Weitere Diabetes-Typen.....	137
iii.	Geringe Fallzahl.....	138
iv.	Fehlende Survey-Prozeduren und Gewichtungsfaktoren.....	138
v.	Fehlende Referenzdaten.....	138
2.	Zusammenfassende Diskussion des deskriptiven Vergleiches von Personen mit und ohne Diabetes.....	139
i.	Soziodemographie und Wohnsituation.....	139
ii.	Psychisches Wohlbefinden und Gesundheitszustand.....	139
iii.	Gesundheitsverhalten und Risikofaktoren.....	141
iv.	Erreichen von Versorgungszielen.....	143
3.	Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit.....	146
i.	Hauptergebnisse.....	146
ii.	Nationaler Vergleich der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit.....	148
iii.	Internationaler Vergleich der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit.....	152
iv.	Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Diagnose-Status.....	153
v.	Geschlechtsunterschiede in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit.....	154
vi.	Zusammenfassende Betrachtung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit nach Geschlecht und Diagnose-Status.....	159
vii.	Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Altersgruppen.....	160
viii.	Mediane Lebenserwartung von Personen mit und ohne Diabetes.....	163
ix.	Soziale Aspekte der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit.....	165
x.	Zeitliche Entwicklung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit.....	167

4.	Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes	170
i.	Deskriptive Unterschiede zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes	170
ii.	Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes.....	170
a.	Soziale Faktoren.....	170
b.	Gesundheitszustand und kardiovaskuläre Risikofaktoren	171
c.	Diabetes-spezifische Aspekte.....	173
Diabetes-Dauer.....		173
Diabetes-Selbstmanagement		173
HbA1c		174
d.	Arzneimittel.....	175
5.	Abschließende Zusammenfassung.....	177
E)	Literatur	179
F)	Anhang	189
1.	Anhänge zu ‚C.1.i. - Deskriptive Analysen‘	190
2.	Anhänge zu ‚C.1.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘	199
i.	Anhänge zu ‚C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘	199
ii.	Anhänge zu ‚C.1.iii.c. - Stratifizierung nach Geschlecht‘	203
iii.	Anhänge zu ‚C.1.iii.d. - Stratifizierung nach Alter bei Basisuntersuchung‘	208
iv.	Anhänge zu ‚C.1.iii.e. - Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes‘	217
v.	Anhänge zu ‚C.1.iii.f. - Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes‘	224
vi.	Anhänge zu ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘	231
Gestations-Diabetes.....		231
Stratifizierung nach Armutsrisiko		237
Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen		242
Complete Case Analyse		243
Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert		245
3.	Anhänge zu ‚C.1.iv. - Lebenserwartung‘	248
i.	Anhänge zu ‚C.1.iv.a. - Ab 18 Jahren‘	248
Gesamt (Männer und Frauen)		248
Nach Geschlecht.....		250
Nach Diagnose-Status		251

	Sensitivitätsanalysen	254
ii.	Anhänge zu ‚C.1.iv.b. - Ab 65 Jahren‘	258
	Gesamt (Männer und Frauen).....	258
	Nach Geschlecht.....	260
4.	Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes	261
G)	Eidesstattliche Versicherung	263
H)	Lebenslauf	267
I)	Publikationsliste	269
J)	Danksagung	271

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung B-1: Ausschlüsse und Diabetes-Definition.....	12
Abbildung C-1: Altersspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung.....	65
Abbildung C-2: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung.....	67
Abbildung C-3: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mittels verschiedener Methoden, ungewichtet.....	94
Abbildung C-4: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mit verschiedenen Methoden, nach Geschlecht stratifiziert, ungewichtet.....	95
Abbildung C-5: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mittels parametrischer Modelle, gewichtet und ungewichtet nach Geschlecht stratifiziert.....	96
Abbildung C-6: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mittels parametrischer Modelle.....	97

Tabellen

Tabelle B-1: Laborparameter – Messmethodik.....	23
Tabelle C-1: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Mortalitäts-Follow up.....	49
Tabelle C-2: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Soziodemographie.....	50
Tabelle C-3: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren.....	52
Tabelle C-4: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Gesundheitsverhalten.....	53
Tabelle C-5: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Krankheitsferne Risikofaktoren.....	54

Tabelle C-6: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Krankheitsnahe Risikofaktoren	56
Tabelle C-7: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Komorbidität.....	57
Tabelle C-8: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Anthropometrie.....	58
Tabelle C-9: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Laborparameter.....	60
Tabelle C-10: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Arzneimittel.....	62
Tabelle C-11: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter Diabetes – Kombinierte Behandlungsziele bei Diabetes	63
Tabelle C-12: Altersspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung	65
Tabelle C-13: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung	66
Tabelle C-14: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Fortlaufendes Alter	68
Tabelle C-15: Altersspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status für unbekannten und bekannten Diabetes mit Rate Ratios, gewichtet – Fortlaufendes Alter.....	69
Tabelle C-16: Sterberaten und Rate Ratios aus Deutschland und anderen Ländern.....	70
Tabelle C-17: Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten, gewichtet.....	71
Tabelle C-18: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes vs. Kein Diabetes, ohne und mit Geschlechtsstratifizierung	74
Tabelle C-19: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes vs. Kein Diabetes, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung	76
Tabelle C-20: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	79
Tabelle C-21: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	79
Tabelle C-22: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes- Status mit Differenz.....	87
Tabelle C-23: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes- Status mit Differenz – nach Geschlecht	88

Tabelle C-24: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – nach Diagnose-Status.....	89
Tabelle C-25: Mediane (verbleibende) Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz.....	92
Tabelle C-26: Mediane verbleibende Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – Nach Geschlecht, unadjustiert	93
Tabelle C-27: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Mortalitäts-Follow up.....	99
Tabelle C-28: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Soziodemographie.....	100
Tabelle C-29: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren.....	101
Tabelle C-30: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren	102
Tabelle C-31: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen	103
Tabelle C-32: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Anthropometrie	104
Tabelle C-33: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Laborparameter	105
Tabelle C-34: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Arzneimittel.....	106
Tabelle C-35: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Diabetes-spezifische Aspekte.....	106
Tabelle C-36: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Adjustierungs-Variablen und Bildung im ansonsten leeren Modell.....	108
Tabelle C-37: Hazard Ratios der Cox Regressionen – basale Adjustierungs-Modelle	110
Tabelle C-38: Hazard Ratios der Cox Regressionen – subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand und Psychosoziale Faktoren	112
Tabelle C-39: Hazard Ratios der Cox Regressionen – subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung.....	113
Tabelle C-40: Hazard Ratios der Cox Regressionen – psychisches Wohlbefinden, stratifiziert nach Geschlecht.....	113

Tabelle C-41: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Anzahl der Personen im Notfall, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung.....	113
Tabelle C-42: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Risikofaktoren.....	114
Tabelle C-43: Hazard Ratios der Cox Regressionen – wöchentliche Sportdauer, stratifiziert nach SES.....	115
Tabelle C-44: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Komorbidität und Diabetes-spezifische Komplikationen.....	116
Tabelle C-45: Hazard Ratios der Cox Regressionen – CVD, stratifiziert nach SES.....	116
Tabelle C-46: Hazard Ratios der Cox Regressionen – eingeschränkte Nierenfunktion, stratifiziert nach Diabetes-Dauer.....	117
Tabelle C-47: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Laborparameter.....	117
Tabelle C-48: Hazard Ratios der Cox Regressionen – hs-CRP in Kategorien.....	118
Tabelle C-49: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Arzneimittel.....	119
Tabelle C-50: Hazard Ratios der Cox Regressionen – ACE-Hemmer- oder ATR ₁ -Antagonisten- Einnahme, stratifiziert nach Diabetes-Dauer.....	120
Tabelle C-51: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Alter bei Erstdiagnose.....	121
Tabelle C-52: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Prozess-Indikatoren.....	122
Tabelle C-53: Hazard Ratios der Cox Regressionen –Blutzucker-Selbstkontrolle, stratifiziert nach Geschlecht.....	123
Tabelle C-54: Hazard Ratios der Cox Regressionen –Blutzucker-Selbstkontrolle, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung.....	123
Tabelle C-55: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Blutzucker-Selbstkontrolle in der Altersgruppe 65-79 Jahre bei Basisuntersuchung, stratifiziert nach Geschlecht.....	123
Tabelle C-56: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Gutes Diabetes-Management.....	124
Tabelle C-57: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Intermediäre Ergebnis-Indikatoren.....	125
Tabelle C-58: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Regionen/ Bevölkerungsdichte.....	126
Tabelle C-59: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Regionen, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung.....	126
Tabelle F-1: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Mortalitäts-Follow up.....	190
Tabelle F-2: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Soziodemographie.....	191

Tabelle F-3: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren	192
Tabelle F-4: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Gesundheitsverhalten	193
Tabelle F-5: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Krankheitsferne Risikofaktoren	194
Tabelle F-6: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Krankheitsnahe Risikofaktoren	195
Tabelle F-7: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Komorbidität	196
Tabelle F-8: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Anthropometrie	196
Tabelle F-9: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Laborparameter	197
Tabelle F-10: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Arzneimittel.....	198
Tabelle F-11: Hazard Ratios einzelner Lipid-Variablen.....	200
Tabelle F-12: Hazard Ratios der Cox Regressionen, gewichtet	201
Tabelle F-13: Hazard Ratios der Cox Regressionen, ungewichtet	202
Tabelle F-14: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, gewichtet – Frauen.....	203
Tabelle F-15: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, gewichtet – Männer.....	204
Tabelle F-16: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen...	205
Tabelle F-17: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, ungewichtet – Männer..	206
Tabelle F-18: Modell 1 mit Interaktion Diabetes-Status#Geschlecht, gewichtet	207
Tabelle F-19: Modell 1 mit Interaktion Diabetes-Status#Geschlecht, ungewichtet	207
Tabelle F-20: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 18 bis <45 Jahre	209
Tabelle F-21: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 45 bis <65 Jahre	210
Tabelle F-22: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 65 bis 79 Jahre	211
Tabelle F-23: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 18 bis <45 Jahre	212
Tabelle F-24: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 45 bis <65 Jahre	213
Tabelle F-25: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 65 bis 79 Jahre	214
Tabelle F-26: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet	215

Tabelle F-27: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet – Frauen.....	215
Tabelle F-28: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet – Männer	216
Tabelle F-29: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes, gewichtet.....	218
Tabelle F-30: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes, ungewichtet.....	219
Tabelle F-31: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Frauen.....	220
Tabelle F-32: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Männer	221
Tabelle F-33: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen.....	222
Tabelle F-34: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Männer	223
Tabelle F-35: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes, gewichtet.....	225
Tabelle F-36: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes, ungewichtet.....	226
Tabelle F-37: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Frauen.....	227
Tabelle F-38: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Männer	228
Tabelle F-39: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen.....	229
Tabelle F-40: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Männer	230
Tabelle F-41: Hazard Ratios der Cox Regressionen– Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet, Ausschluss bei Frauen.....	232
Tabelle F-42: Hazard Ratios der Cox Regressionen– Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet, Ausschl. bei Frauen & Männern	233
Tabelle F-43: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet – Frauen.....	234

Tabelle F-44: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet – Männer	235
Tabelle F-45: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, ungewichtet – Frauen	236
Tabelle F-46: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, ungewichtet – Männer	237
Tabelle F-47: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, gewichtet – Kein Armutsrisiko	238
Tabelle F-48: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, gewichtet – Armutsrisiko	239
Tabelle F-49: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, ungewichtet – Kein Armutsrisiko	240
Tabelle F-50: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, ungewichtet – Armutsrisiko	241
Tabelle F-51: Sensitivitätsanalysen zur Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen (gewichtet)	242
Tabelle F-52: Unadjustierte Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse und Available Case Analyse im Vergleich, gewichtet	243
Tabelle F-53: Unadjustierte Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse und Available Case Analyse im Vergleich, ungewichtet	244
Tabelle F-54: Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse – Männer und Altersgruppe 45 bis <65 Jahre bei Basisuntersuchung	245
Tabelle F-55: Charakterisierung von Personen ohne und mit HbA1c-Wert bei bekanntem und ohne bekannten Diabetes – ungewichtet	246
Tabelle F-56: Charakterisierung von Personen ohne und mit HbA1c-Wert bei bekanntem und ohne bekannten Diabetes – gewichtet	246
Tabelle F-57: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes mit Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert	247
Tabelle F-58: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet	249
Tabelle F-59: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Frauen	250
Tabelle F-60: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Männer	251

Tabelle F-61: Hazard Ratios der parametr. Regressionen f. Personen ab dem 18. LJ, gewichtet – Unbekannter vs. Kein Diabetes.....	252
Tabelle F-62: Hazard Ratios der parametr. Regressionen f. Personen ab dem 18. LJ, gewichtet – Bekannter vs. Kein Diabetes.....	253
Tabelle F-63: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Modell 2 stratifiziert nach Armutsrisiko	254
Tabelle F-64: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – nach Armutsrisiko.....	254
Tabelle F-65: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Strata-Option für Bildung.....	255
Tabelle F-66: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Strata-Option für BMI und Krebserkrankung	256
Tabelle F-67: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – Strata-Option für Bildung, BMI und Krebserkrankung.....	257
Tabelle F-68: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 65. Lebensjahr, gewichtet.....	259
Tabelle F-69: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 65. Lebensjahr, gewichtet – Nach Geschlecht, unadjustiert.....	260
Tabelle F-70: Deskription Diabetes-spezifischer Aspekte bei Personen mit bekanntem Diabetes	262

Abkürzungen

ACE	- angiotensin converting enzyme
AIC	- Akaike Information Criterion
ATC	- Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATR ₁	- Angiotensin-Rezeptor 1
BGS98	- Bundes-Gesundheitssurvey 1998
CAPI	- Computergestütztes persönliches Interview (Computer Assisted Personal Interview)
CASMIN	- Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations
CHOD	- Cholesterin-Oxidase
CRP	- C-reaktives Protein
CVD	- kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
DCCT	- Diabetes Control and Complications Trial
DDR	- Deutsche Demokratische Republik
DEGS1	- 1. Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMP	- strukturiertes Behandlungsprogramm (disease management program)
eGFR	- errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EHIS	- European Health Interview Survey
ERFORT	- Erfurter Männer-Kohorten-Studie
FB	- selbstständig auszufüllender persönlicher Fragebogen im BGS98
GAD	- Glutamat-Decarboxylase
GAD65	- Glutamat-Decarboxylase Unterform 65
GEDA	- Gesundheit in Deutschland aktuell (regelmäßige Gesundheitsbefragungen im Rahmen des Gesundheitsmonitoring am Robert Koch-Institut)
GPO	- Glycerinphosphat-Oxidase
HbA1c	- Glykohämoglobin A1c
HDL-Cholesterin	- high density lipoprotein-Cholesterin
HPLC	- high pressure liquid chromatography
HR	- Hazard Ratio
HRR	- Hazard Rate Ratio
hs-CRP	- hochsensitives C-reaktives Protein
IA-2 ^a	- Tyrosinphosphatase

IAA	- Insulin-Autoantikörper
ICA	- Inselzell-Antikörper (islet cell antibodies)
IFG	- abnorme Nüchtern glukose (impaired fasting glucose)
IGT	- gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
IQR	- Interquartilsabstand (interquartile range)
KHK	- koronare Herzkrankheit
KI	- 95%-Konfidenzintervall
KORA	- Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL-Cholesterin	- low density lipoprotein-Cholesterin
LE	- Lebenserwartung
LJ	- Lebensjahr
MEHM	- Minimum European Health Module
MHI-5	- Mental Health Inventory 5 screening test
MODY	- Maturity Onset Diabetes of the Young
MONICA	- Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Projekt
n	- Anzahl der Personen/ Stichprobengröße
NÄE	- Netto-Äquivalenzeinkommen
NGT	- normale Glukose-Toleranz
NHANES	- National Health and Nutrition Examination Survey
NHIS	- National Health Interview Survey
OGTT	- oraler Glukose-Toleranztest
OR	- Odds Ratio
PAP	- Phenol + Aminophenazon
pAVK	- periphere arterielle Verschlusskrankheit
RKI	- Robert Koch-Institut
SES	- sozioökonomischer Status (socioeconomic status)
SF-36	- Short Form 36-Questionnaire
SMR	- standardisiertes Mortalitätsverhältnis (standardized mortality ratio)
SNDR	- Schwedisches Nationales Diabetes Register
T1DM	- Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	- Typ 2 Diabetes mellitus
THIN	- The Health Improvement Network
UK	- Vereinigtes Königreich (United Kingdom)

US	- Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VK	- Variationskoeffizient
VLDL	- very low density lipoprotein
WHO	- World Health Organization
ZnT8	- Zink Transporter 8 der β -Zelle
†	- Anzahl der Todesfälle

Dezimaltrennzeichen: “.”

Tausendertrennzeichen: “,”

„Diabetes“ bezieht sich in dieser Arbeit stets auf „Diabetes mellitus“.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Reduktion von Übersterblichkeit ist ein prioritäres Ziel der Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. Ziele der vorliegenden Arbeit waren eine (1) Quantifizierung der Übersterblichkeit von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes (T2DM) in Deutschland, (2) Identifizierung möglicher Unterschiede zwischen Subgruppen, (3) Analyse zum Einfluss von Kovariablen, (4) Identifizierung von Determinanten der Mortalität innerhalb der Gruppe von Personen mit bekanntem T2DM.

Methodik: Grundlage der Analysen war die Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98, n=7124, Alter 18-79 Jahre, Response 61.4%), abzüglich Teilnehmender mit fehlendem Mortalitäts-Follow up, fehlender Information zu Diabetes-Anamnese oder mit Typ 1 Diabetes.

6550 Personen mit HbA1c-Wert (verwendet zur Identifikation von unbekanntem Diabetes) gingen in vergleichende Analysen zwischen Personen mit und ohne T2DM ein. Es wurden alters- und geschlechtsstandardisierte Sterberaten verglichen. Der Einfluss von Kovariablen (soziodemographische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbidität) wurde in mehreren Cox Regressionsmodellen unter schrittweiser Adjustierung analysiert. Unterschiede in der medianen Lebenserwartung wurden mittels parametrischer Regressionen berechnet. Soweit möglich wurde nach Geschlecht und Alter stratifiziert und zwischen unbekanntem und bekanntem Diabetes unterschieden. Die Analysen wurden auf die deutsche Bevölkerung gewichtet.

Bei 357 Personen mit bekanntem T2DM (mit oder ohne HbA1c-Wert) wurden bei Basisuntersuchung erhobene potentielle Mortalitäts-Determinanten in separaten ungewichteten Cox Regressionen, adjustiert für soziodemographische Faktoren, Diabetesdauer und gegebenenfalls Komorbidität, untersucht.

Ergebnisse: Während einer medianen Follow up-Zeit von 12.0 Jahren verstarben 73/245 Personen mit unbekanntem, 103/330 mit bekanntem und 425/5975 ohne Diabetes. Das Verhältnis alters- und geschlechtsstandardisierter Sterberaten für Personen mit und ohne T2DM betrug 2.12 [95%-Konfidenzintervall 1.59-2.81]. Für Frauen betrug das Verhältnis altersstandardisierter Sterberaten 1.63 [1.07-2.48], für Männer 2.21 [1.54-3.16]. Stratifizierte Cox-Regressionen zeigten, dass Geschlechtsunterschiede zuungunsten der Männer auf dem unbekanntem Diabetes beruhten. Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nahm mit zunehmendem Alter ab. Eine Adjustierung für Kovariablen führte insbesondere in der Altersgruppe 45-64 Jahre zu einer relevanten Reduktion der Übersterblichkeit. Die mediane Lebenserwartung von Frauen ab dem 18. bzw. 65. Lebensjahr war bei T2DM um 3.3 [-0.1-6.7] bzw. 2.5 [-0.3-5.4] Jahre verringert, bei Männern um 6.3 [3.5-9.1] bzw. 4.8 [2.6-6.9] Jahre.

Bei BGS98-Teilnehmenden mit bekanntem T2DM waren männliches Geschlecht, Komorbidität, C-reaktives Protein als Marker für unspezifische chronische Entzündung, Rauchen, schlechterer subjektiver Gesundheitszustand und geringe soziale Unterstützung mit höherem Sterberisiko assoziiert. Sozioökonomische Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen eines T2DM geht für Erwachsene in Deutschland mit einer Verdopplung der Sterberaten und Reduktion der medianen Lebenserwartung um etwa 5 Jahre einher. Übersterblichkeit ist besonders ausgeprägt bei Männern, jüngeren Menschen und unbekanntem Diabetes und wird insbesondere im mittleren Lebensalter substantiell durch Kovariablen erklärt. Ist ein T2DM bekannt, beeinflussen neben männlichem Geschlecht krankheitsbezogene und psychosoziale Faktoren die Mortalität.

ABSTRACT

Background: Reducing excess mortality is a priority goal of diabetes care. Objectives of this study were to (1) quantify excess mortality of adults with type 2 diabetes (T2DM) in Germany, (2) identify potential differences between subgroups, (3) analyze the influence of covariates, (4) identify possible determinants of mortality among persons with diagnosed T2DM.

Methods: Of 7124 participants of the German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES98) aged 18-79 years (response 61.4%), those with missing follow-up for all-cause mortality, missing information on diabetes history, or with type 1 diabetes were excluded.

6550 persons with information on HbA1c (used to identify undiagnosed diabetes) were available for comparative analyses between persons with and without T2DM. Age- and sex-standardized mortality rates were compared. The influence of covariates (sociodemographic factors, cardiovascular risk factors, comorbidity) was examined in several Cox regression models with progressive adjustment. Differences in median life expectancy were calculated using parametric regression. Analyses were stratified by sex and age and differentiated between undiagnosed and diagnosed diabetes where possible. Analyses were weighted to the German population.

Among 357 available persons with diagnosed T2DM (with or without HbA1c), potential determinants of mortality assessed at baseline were investigated in separate unweighted Cox regressions adjusted for sociodemographic factors, diabetes duration, and comorbidity as appropriate.

Results: Within a median follow-up time of 12.0 years, 73/245 persons with undiagnosed, 103/330 with diagnosed, and 425/5975 without diabetes died. The rate ratio of age- and sex-standardized mortality rates for persons with and without T2DM was 2.12 [95% confidence interval 1.59-2.81]. Rate ratios of age-standardized mortality rates were 1.63 [1.07-2.48] among women and 2.21 [1.54-3.16] among men. Stratified Cox regressions revealed that greater excess mortality among men was due to undiagnosed diabetes. Excess mortality decreased with increasing age. Adjustment for covariates was associated with relevant reduction of excess mortality particularly in the age group 45-64 years. Median life expectancy for persons ≥ 18 years was reduced in the case of diabetes by 3.3 [-0.1-6.7] years among women and 6.3 [3.5-9.1] among men, and for persons ≥ 65 years by 2.5 [-0.3-5.4] years among women and 4.8 [2.6-6.9] years among men.

Among persons with diagnosed T2DM, male sex, comorbidity, C-reactive protein as marker for unspecific chronic inflammation, smoking, poor self-rated health status and low social support were predictors of death. Socioeconomic factors showed no significant influence.

Conclusion: Among adults with T2DM in Germany, mortality was twice as high and median life expectancy reduced by approximately 5 years. Excess mortality was most pronounced in men, younger persons, and those with undiagnosed diabetes. Covariates substantially explained excess mortality especially in middle age. Among adults with diagnosed T2DM, male sex, morbidity-related and psychosocial factors predicted mortality.

A) EINLEITUNG

1. Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung des Diabetes

Diabetes ist eine der großen gesundheitlichen Herausforderungen unserer Gegenwart und Zukunft. Im Zeitraum 2008-2011 war in Deutschland bei 7.2% der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren ein Diabetes bekannt. Berücksichtigte man auch den unbekanntem Diabetes, bestand bei 9.2% der 18- bis 79-Jährigen ein Diabetes, in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen sogar bei knapp einem Viertel [1]. Weltweit lebten 2014 nach Schätzungen der World Health Organization (WHO) 422 Millionen Erwachsene mit einem Diabetes [2].

Für die Zukunft ist mit einem weiteren Anstieg der Diabetes-Prävalenz und der Anzahl der Personen mit Diabetes zu rechnen. Nach Modellierungen von Waldeyer et al. [3] könnte in Deutschland die Anzahl von Personen ab 40 Jahren mit bekanntem Diabetes von 2.8 Millionen im Jahr 2010 auf 4.6 Millionen im Jahr 2040 ansteigen, bei Hinzunahme des unbekanntem Diabetes sogar von 5.0 auf 8.1 Millionen. Damit einhergehend könnten die zusätzlichen jährlichen medizinischen Kosten, die in Deutschland direkt durch Typ 2 Diabetes (T2DM) verursacht werden, sich ebenfalls von 11.8 Milliarden € auf etwa 20 Milliarden € deutlich erhöhen. Die Prävalenz wird hierbei wesentlich durch die Inzidenz bestimmt, was die wichtige Rolle von Interventionen zur Krankheits-Prävention hervorhebt. Aber auch eine steigende Lebenserwartung trägt zu einer wachsenden Anzahl an Personen mit Diabetes bei, da aufgrund der längeren Lebenszeit zum einen mehr Personen an Diabetes erkranken und zum andern nach der Erkrankung länger leben können.

Vertreter europäischer Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen erkannten 1989 in der Deklaration von Saint Vincent [4] Diabetes als ein wesentliches und wachsendes europäisches Gesundheitsproblem mit einer hohen Krankheitslast und vorzeitigem Tod an und fassten unter anderem das Ziel einer normalen Lebenserwartung für Personen mit Diabetes. Eine Erkrankung an Diabetes ist jedoch weiterhin mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert [5-16] und nahm 2015 weltweit noch den 8. Rang auf der Liste der Todesursachen ein [17].

2. Die Erkrankung Diabetes

Der Erkrankung Diabetes liegt eine Störung des Glukosestoffwechsels mit einem konsekutiv erhöhten Blutzucker-Spiegel zugrunde. Langfristig kann es zu mikrovaskulären (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie), makrovaskulären (koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Insuffizienz) und weiteren (u.a. gastrointestinalen und urogenitalen) Komplikationen kommen, welche für einen großen Teil der

Diabetes-assoziierten Morbidität und Mortalität verantwortlich sind [18-20]. Ziel der Diabetes-Therapie ist daher neben der Vermeidung schwerer Stoffwechsellstörungen eine Verringerung des Risikos für diese Diabetes-assoziierten Komplikationen.

Neben dem Typ 2 Diabetes, welcher mit über 90% den Großteil der Diabetes-Erkrankungen ausmacht [21], unterscheidet man den Typ 1 Diabetes, Gestations-Diabetes sowie weitere spezifische Diabetes-Typen [22, 23].

i. Typ 1 Diabetes (T1DM)

Dem Typ 1 Diabetes (T1DM) liegt pathogenetisch eine Zerstörung der Insulin produzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zugrunde. Diese ist gewöhnlich autoimmunologisch bedingt und geht mit positiver Testung auf Auto-Antikörper gegen Inselzellen (Inselzell-Antikörper, ICA), Glutamat-Decarboxylase (GAD), Insulin (Insulin-Autoantikörper, IAA), Tyrosinphosphatase (IA-2^a) oder den Zink Transporter 8 der β -Zelle (ZnT8) einher. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel mit konsekutiv erhöhtem Blutzucker, der unbehandelt zur Ketoazidose und schließlich zum Tod führt.

T1DM tritt gehäuft im Kindes- bis zum jungen Erwachsenenalter auf. Die einzige therapeutische Möglichkeit ist eine lebenslange, die physiologische Insulinausschüttung möglichst genau imitierende Insulin-Substitution. Der Gold-Standard ist hierbei eine subkutane Insulingabe mittels Insulin-Pens nach dem Basis-Bolus-Prinzip oder mittels Insulinpumpe. Zur Bestimmung der Insulindosen sind mehrmals tägliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erforderlich.

[18, 20]

ii. Typ 2 Diabetes (T2DM)

Der Typ 2 Diabetes (T2DM) ist pathophysiologisch durch eine Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion, vermehrte hepatische Glukoseproduktion und einen abnormen Fettstoffwechsel gekennzeichnet. Er weist eine genetische Komponente auf, sein Auftreten wird aber auch wesentlich durch Umweltfaktoren wie Übergewicht, Ernährung und körperliche Aktivität beeinflusst und er ist häufig mit anderen Problemen des sogenannten metabolischen Syndroms (zentrales Übergewicht, Hyperglykämie, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie) assoziiert. Im Zentrum des T2DM steht die Insulinresistenz. Im Gegensatz zum T1DM besteht beim T2DM zumindest anfänglich kein absoluter sondern ein relativer Insulinmangel. Die Insulinresistenz kann zu Beginn der Erkrankung durch eine höhere Insulinsekretion der β -Zellen kompensiert

werden, sodass der Blutzucker häufig fast normal ist. Können die β -Zellen die Kompensation im Verlauf nicht mehr aufrechterhalten, kommt es über Vorstadien zum T2DM. Schwere hyperglykämische Stoffwechsellagen treten beim T2DM selten in Form einer Ketoazidose, sondern meist in Form eines hyperglykämischen hyperosmolaren Dehydratationssyndroms auf.

Der T2DM tritt überwiegend ab dem mittleren Erwachsenenalter auf, nimmt aber, insbesondere bei Adipositas, auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu. Er wird mittels Nüchtern-Plasmaglukose, oralem Glukose-Toleranztest (OGTT) und/ oder HbA1c diagnostiziert. Sind die Kriterien für einen Diabetes noch nicht erfüllt, der Glukosestoffwechsels jedoch schon beeinträchtigt, spricht man, je nach verwendeten Tests und Diagnosekriterien, von abnormer Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG), gestörter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) oder Prädiabetes. Lebensstil-Veränderungen wie Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität stellen eine kausale Therapie des T2DM dar und können die Progression von Vorstadien zum T2DM verhindern. Bei der medikamentösen Therapie des T2DM stehen zu Beginn der Erkrankung Antidiabetika, die beispielsweise Einfluss auf die Insulinresistenz oder -sekretion nehmen und meist oral verabreicht werden, im Vordergrund. Im Verlauf kann jedoch eine Therapie mit Insulin sinnvoll oder erforderlich sein.

Da ein T2DM aufgrund fehlender Symptome häufig erst spät im Krankheitsverlauf festgestellt wird, liegen nicht selten bereits bei Diagnosestellung Diabetes-Komplikationen vor. Aufgrund des häufig ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils bzw. der bereits vorhandenen kardiovaskulären Komorbidität ist die Rolle kardiovaskulärer Komplikationen beim T2DM besonders groß und ihre Therapie bzw. Prävention sind wesentlicher Therapie-Bestandteil.

[18, 19, 24]

iii. Gestations-Diabetes

Metabolische Veränderungen während der Schwangerschaft können über eine zunehmende Insulinresistenz bis zur gestörten Glukosetoleranz oder zum Gestations-Diabetes führen [18]. Meist normalisiert sich die Glukosetoleranz nach der Geburt, es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko, später an T2DM zu erkranken [25].

iv. Andere Diabetes-Typen

Der Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) bezeichnet eine Gruppe von Personen mit Diabetes, die pathogenetisch auf dem Spektrum zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes liegen. Sie zeigen (anfangs) überwiegend die Klinik eines T2DM, weisen jedoch Auto-Antikörper gegen Inselzell-Strukturen (ICA, GAD65) und genetische Aspekte von sowohl Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes auf. Nach Monaten bis Jahren kommt es dann zu einer Insulin-Abhängigkeit wie beim T1DM. Die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Ansprechens auf orale Antidiabetika, die Dauer bis zur Insulin-Abhängigkeit und das Risiko, Ketoazidosen zu entwickeln, scheinen mit dem Spiegel von GAD-Antikörpern oder ICA zu korrelieren.

Auf zellulärer Ebene gibt es genetische β -Zell-Defekte, die einen Diabetes hervorrufen und beispielsweise zu neonatalem Diabetes oder dem Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) führen. Auch genetische Defekte des Insulinrezeptors oder nachgeschalteter Signalwege können zu einem Diabetes führen. Auf Organebene können auch schwerwiegende Erkrankungen des exokrinen Pankreas wie beispielsweise Infektionen, Pankreatitis, Tumoren, zystische Fibrose, Hämochromatose oder auch eine traumatische Pankreasverletzung oder Pankreatektomie einen Diabetes verursachen. Endokrinopathien wie zum Beispiel Akromegalie, das Cushing-Syndrom oder Phäochromozytome können ebenfalls mit einem Diabetes einhergehen. Auch Toxine und Medikamente können einen Diabetes verursachen oder begünstigen. Ein Diabetes kann, etwa bei kongenitaler Rötelnkrankung oder bei Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus (CMV), auch Virus-assoziiert oder im Rahmen genetischer Syndrome wie beispielsweise dem Down-Syndrom auftreten.

[22, 23]

3. Diabetes und Mortalität in Deutschland

Für die Überwachung der epidemiologischen Entwicklung und Versorgungssituation des Diabetes sowie die Evaluation von Interventionen oder des Erreichens gesteckter Ziele ist eine kontinuierliche Surveillance der Erkrankung von großer Bedeutung [24]. Neben anderen Indikatoren, wie beispielsweise Prävalenz, Inzidenz und Versorgungsindikatoren, sind repräsentative Daten zur Diabetes-assoziierten Mortalität ein wichtiger Bestandteil der Surveillance. Diese können beispielsweise zur Quantifizierung der Krankheitslast auf gesellschaftlicher Ebene beitragen und eine Evaluation der Wirksamkeit getroffener Maßnahmen zur Bekämpfung der Diabetes-assoziierten Mortalität ermöglichen.

Personen mit Diabetes sterben meist nicht (mehr) an unmittelbaren Folgen der Erkrankung wie akuten Über- oder Unterzuckerungen, sondern in erster Linie an mikro- oder makrovaskulären Diabetes-Komplikationen wie beispielsweise Nierenversagen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Weiterhin ist die Kodierung auf Totenscheinen, insbesondere wenn es nicht um die unmittelbar zum Tode führende Erkrankung sondern, wie beim Diabetes meistens der Fall, um zugrunde liegende Erkrankungen handelt, nicht verlässlich [24]. Aus diesen Gründen ist die Übersterblichkeit von Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mittels der amtlichen Todesursachenstatistik nicht zuverlässig zu erfassen. Eine gute Möglichkeit zur Bestimmung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit bieten Diabetes-Register in Verbindung mit Sterberegistern. Diabetes-Register stehen jedoch in Deutschland nur eingeschränkt und nicht auf nationaler Ebene zur Verfügung, weshalb in Deutschland zur Ermittlung der Diabetes-assoziierten Mortalität auf andere Datenquellen, wie beispielsweise repräsentative Surveys zurückgegriffen werden muss.

4. Zielsetzung

Die Datenlage zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland ist begrenzt. Neuere Veröffentlichungen zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland beruhen auf regionalen oder national nicht repräsentativen Studien [5, 26] oder ihr Auswertungsschwerpunkt lag nicht auf einer national repräsentativen Quantifizierung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland [6].

Diese Arbeit möchte einen Beitrag zur Verbesserung der Datenlage zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland und zu einem besseren Verständnis von Determinanten der Mortalität bei Diabetes leisten. Da in den verwendeten Daten (Mortalitäts-Follow up des Bundes-Gesundheitssurveys 1998) eine Unterscheidung der verschiedenen Diabetes-Typen nur eingeschränkt möglich und lediglich Personen mit T2DM in einer für statistische Auswertungen ausreichenden Anzahl enthalten waren, beziehen sich die Analysen und Aussagen dieser Arbeit im Wesentlichen auf den T2DM.

i. Quantifizierung und Analyse der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Ziel des ersten Teiles der Analysen war es, die mit T2DM assoziierte Übersterblichkeit in Deutschland anhand verschiedener Methoden zu quantifizieren und analysieren.

Die vorliegende Arbeit möchte unter Nutzung der repräsentativen Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) und des dazugehörigen Mortalitäts-Follow ups dazu

beitragen, die Lücke repräsentativer Daten auf nationaler Ebene in Deutschland zu schließen. Hierzu sollte, nach (I) einem deskriptiven Vergleich von Personen mit und ohne Diabetes, (II) die Mortalität von Personen mit und ohne Diabetes anhand von standardisierten Sterberaten quantifiziert und ins Verhältnis gesetzt werden, (III) eine erwartete Erhöhung im Sterberisiko bei Diabetes anhand von Cox Regressionen untersucht und somit besonders gefährdete Gruppen identifiziert und der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit analysiert werden, (IV) die auf individueller Ebene durchschnittlich verlorenen Lebensjahre bei Vorliegen eines Diabetes modelliert, sowie (V) Mortalitätsunterschiede zwischen Personen mit und ohne Diabetes in Form von Überlebenskurven graphisch dargestellt werden.

ii. Analyse möglicher Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes

Ziel des zweiten Teils der Analysen war es, Faktoren, die bei Personen mit T2DM eine erhöhte Mortalität vorhersagen (Determinanten) und diese möglicherweise vermitteln (Mediatoren), zu untersuchen.

Hierzu sollte, wiederum unter Nutzung von Daten des BGS98 und des dazugehörigen Mortalitäts-Follow ups, nach (I) einem deskriptiven Vergleich von verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes, (II) anhand der Pathophysiologie des T2DM, der Literatur und der Ergebnisse der vorangegangenen Analysen dieser Arbeit Faktoren ausgewählt und in Cox Regressionen daraufhin untersucht werden, ob sie die Mortalität von Personen mit bekanntem Diabetes beeinflussen. Ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität würde die Bedeutung von Faktoren als Determinanten stützen, welche möglicherweise auch eine Rolle als Mediatoren oder protektive Faktoren spielen. Dies soll zu einem besseren Verständnis der Mortalität von Menschen mit T2DM beitragen und helfen, besonders gefährdete Personen mit T2DM und vielversprechende Interventionspunkte zu identifizieren.

B) METHODIK

1. Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98)

Für die Analysen wurde auf die Daten des vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) und des zugehörigen Mortalitäts-Follow ups, das im Rahmen der ebenfalls vom RKI durchgeführten 1. Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) durchgeführt wurde, zurückgegriffen.

i. Bundes-Gesundheitssurvey 1998

Der BGS98 ist ein repräsentativer Survey der Deutsch sprechenden, nicht institutionalisierten Wohnbevölkerung Deutschlands im Alter von 18 bis 79 Jahren. Er bestand aus einem Gesundheitssurvey als Kernsurvey, der durch zusätzliche Module ergänzt wurde. Bei der Stichprobenziehung wurden in einem sequentiellen Verfahren zunächst stratifiziert nach Gemeindegrößenklasse und Bundesland 120 Gemeinden (Sample Points) mit einer Wahrscheinlichkeit proportional zur Häufigkeit ihrer Größe gezogen. In einem zweiten Schritt wurden in den Gemeindeämtern der so ermittelten Gemeinden nach einem Zufallsverfahren Personenadressen nach Geschlecht in vorgegebenen Altersgruppen gezogen. Um stabile Aussagen bei der Analyse von Ost-West-Unterschieden erhalten zu können, wurde ein im Vergleich zur Bevölkerungszahl unproportional höherer Anteil an Personen aus den neuen Bundesländern gezogen. Personen mit unzureichenden Deutsch-Kenntnissen wurden ausgeschlossen. In 10 Sample Points fanden Nacherhebungen mit Personen, die während des ersten Erhebungszeitraumes aus zeitlichen oder anderen Gründen verhindert waren oder nur am Kernsurvey und nicht an bestimmten Modulen teilgenommen hatten, statt, um die angestrebte Teilnehmerzahl zu erreichen. Die Feldphase erstreckte sich von Oktober 1997 bis März 1999. Insgesamt wurden 130 Standorte in 113 Städten bzw. Gemeinden aufgesucht. [27-29]

Die Response betrug mit 7124 Teilnehmenden 61.4%. Ein Teil der Non-Responder konnte dazu gewonnen werden, einen Kurzfragebogen auszufüllen, anhand dessen sich Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern analysieren ließen. Es wurden Gewichtungsfaktoren erstellt, die Abweichungen der Stichprobe bezüglich Ost/ West, Bundesland, Gemeindegrößenklasse, Bildungsstand, Ausländerstatus, Geschlecht und Alter auf die Bevölkerungsstruktur des Jahres 1998 korrigieren, um repräsentative Aussagen für die deutsche Bevölkerung 1998 insgesamt sowie einen Ergebnisvergleich für die alten und neuen Bundesländer zu ermöglichen. [29, 30] Diese Gewichtung wurde unter Einbeziehung aller BGS98-Teilnehmenden erstellt. Spezifische Gewichtungen für Subgruppen wie z.B. Personen mit Diabetes bzw. Gewichtungen, die diese Subgruppen durch Stratifizierung berücksichtigen,

waren nicht verfügbar und konnten nicht erstellt werden, da für Personen mit Diabetes in Deutschland keine Referenzwerte vorlagen, auf die gewichtet werden könnte. Innerhalb von Subgruppen, wie z.B. Frauen mit Diabetes oder Altersstrata von Personen mit Diabetes, kann es daher durch die Gewichtung zu Verzerrungen gekommen sein. Der Median der Gewichtungvariable lag bei Männern mit Diabetes mit 0.75 und bei Frauen mit Diabetes mit 0.81 unter dem der gesamten BGS98-Stichprobe (0.91) während die Varianz bei Frauen mit Diabetes mit 0.40 höher war als in der gesamten BGS98-Stichprobe (0.32) oder bei Männern mit Diabetes (0.34). Graphisch wich die Form der Kurve des Kerndichteschätzers bei Männern und insbesondere bei Frauen mit Diabetes leicht von der Form bei Männern bzw. Frauen ohne Diabetes ab. Als Sensitivitätsanalyse wurden daher ausgewählte gewichtete Analysen auch ungewichtet berechnet.

Die Teilnahme am BGS98 beinhaltete einen selbstständig auszufüllenden persönlichen Fragebogen (FB), ein Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI) durch einen Arzt/eine Ärztin und einen Untersuchungsteil mit Blut- und Urinuntersuchungen sowie Anthropometrie [27, 31]. Im Rahmen des CAPI wurde zudem eine standardisierte Arzneimittelanamnese zur verordneten Medikation und Selbstmedikation durchgeführt. Die in den letzten 7 Tagen vor der Befragung eingenommenen Medikamente wurden vorzugsweise anhand mitgebrachter Medikamentenpackungen oder Packungsbeilagen mittels Pharmazentralnummer erfasst und in Anlehnung an das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem (ATC) [32] verschlüsselt. [33, 34]

ii. Mortalitäts-Follow up

Alle 7124 Teilnehmenden des BGS98, abzüglich 145 Personen, die keine weitere Kontaktierung gewünscht hatten, wurden zu einer Teilnahme am DEGS1, dem Nachfolge-Survey des BGS98, eingeladen und in diesem Rahmen ihr Vitalstatus ermittelt. Die Einladung erfolgte jeweils 5 Wochen vor Beginn der DEGS1-Untersuchungen am jeweiligen Studienort (Oktober 2008 bis Oktober 2011) [35, 36]. Vor Einladung wurde die Aktualität der Adressen über die Einwohnermeldeämter recherchiert und erhoben, ob eine Person verstorben war. Demnach liegen für 6979 der BGS98-Teilnehmenden (entspricht 98%) Informationen zum Vitalstatus vor [37].

Als Beginn der Follow up-Zeit wurde der Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung herangezogen. Als Ende der Follow up-Zeit wurde für verstorbene Personen das Sterbedatum und für überlebende Personen der Zeitpunkt der Zensur gewertet [38]. Die Zensur erfolgte zum

Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Als letzter Kontakt wurde für diejenigen, die am DEGS1-Untersuchungsteil teilnahmen, das Datum der Untersuchung gewertet. Bei DEGS1-Teilnehmenden, die nur telefonisch oder schriftlich befragt wurden, wurde das Datum des Telefon-Interviews bzw. das Rücksendedatum des Fragebogens gewertet. Bei Personen, die nicht am DEGS1 teilnahmen, wurde das Datum der letzten Abfrage beim Einwohnermeldeamt gewertet [37].

2. Aufbereitung der Stichprobe

Abbildung B-1: Ausschlüsse und Diabetes-Definition

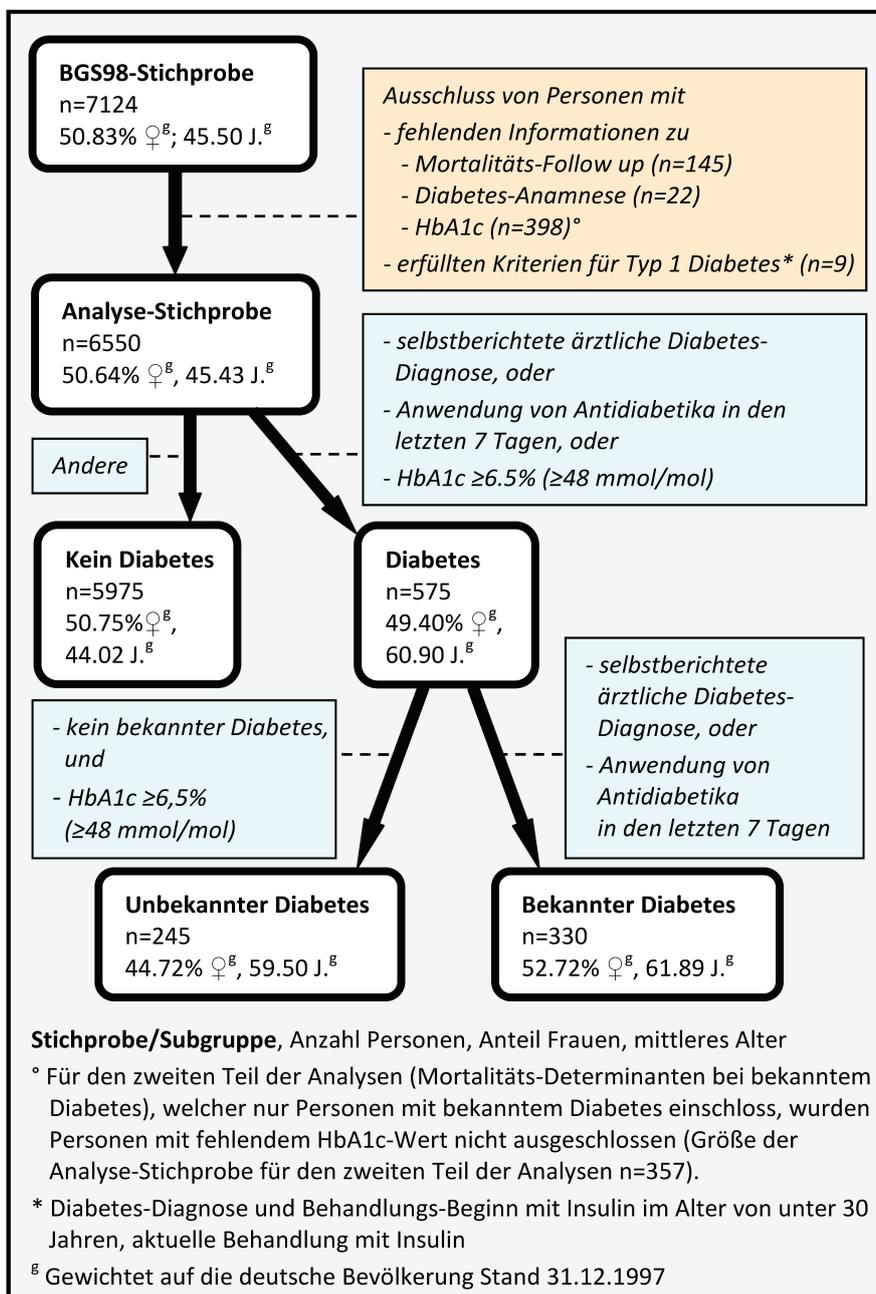


Abbildung B-1 zeigt schematisch den Prozess der Ausschlüsse und der Diabetes-Definition.

i. Diabetes-Definition

„Bekannter Diabetes“ wurde definiert als 1.) Bejahung der Frage im CAPI (ärztliches Interview), ob jemals ein Arzt eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) festgestellt habe, oder 2.) Anwendung von Insulin oder oralen Antidiabetika (ATC-Code A10A bzw. A10B) in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung [21]. Personen ohne bekannten Diabetes wurden entsprechend den Diagnosekriterien der American Diabetes Association [22], den Empfehlungen der WHO [39] und der nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2DM [19] der Gruppe „Unbekannter Diabetes“ zugeordnet, wenn das HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol) betrug. Bei einem HbA1c $< 6.5\%$ (< 48 mmol/mol) wurden Personen ohne bekannten Diabetes der Gruppe „Kein Diabetes“ zugeordnet.

Das CAPI beinhaltete keine Frage zum Diabetes-Typ, auf die zur weiteren Differenzierung von Personen mit bekanntem Diabetes nach Diabetes-Typen (z.B. Typ 1, Typ 2, Gestations-Diabetes, andere spezifische Diabetes-Typen) zurückgegriffen werden könnte. Als Personen mit T1DM wurden daher in Analogie zu Heidemann et al. 2013 [21] alle Personen mit bekanntem Diabetes definiert, die eine Diabetes-Diagnose sowie einen Behandlungs-Beginn mit Insulin im Alter von weniger als 30 Jahren berichteten und die auch zum Erhebungszeitpunkt mit Insulin behandelt wurden. Für eine ähnliche Diabetes-Definition (ohne Berücksichtigung des Alters bei Behandlungsbeginn mit Insulin) konnte anhand von Register-Daten eine sehr hohe Übereinstimmung (97%) mit dem tatsächlichen Vorliegen eines T1DM gezeigt werden [40]. Nach obiger Definition konnten in der BGS98-Stichprobe unter den Personen mit bekanntem Diabetes 10 Personen mit T1DM ermittelt werden, was 0.1% der BGS98-Stichprobe und, bei einer Gesamtzahl von 357 Personen mit bekanntem Diabetes, 2.8% der Personen mit bekanntem Diabetes entspricht. Die übrigen Personen mit bekanntem Diabetes wurden als Personen mit T2DM betrachtet. Für die 245 im Rahmen des Surveys mittels HbA1c ermittelten Personen mit unbekanntem Diabetes konnte keine Zuordnung zu einem Diabetes-Typ erfolgen.

ii. Ausschlüsse

a. Ausschlüsse aufgrund fehlender Werte

Personen mit fehlenden Daten zum Mortalitäts-Follow up (n=145 in der BGS98-Stichprobe) wurden von allen Analysen ausgeschlossen.

Personen mit fehlender Selbstangabe im CAPI zum Vorliegen eines Diabetes (n=25 in der BGS98-Stichprobe) wurden ebenfalls von allen Analysen ausgeschlossen, da 1.) im Falle eines

erhöhten HbA1c (n=3) nicht bekannt wäre, ob der Diabetes bekannt oder unbekannt ist und ob die Kriterien für einen T1DM erfüllt sind, und 2.) bei fehlendem HbA1c oder normalem HbA1c, welches sowohl bei fehlendem als auch behandeltem Diabetes vorkommen kann, keine Zuordnung des Diabetes-Status möglich wäre.

Ein Ausschluss von Personen ohne HbA1c-Wert erfolgte für den ersten Teil der Analysen mit Vergleichen zwischen Personen mit und ohne Diabetes, da ohne HbA1c-Wert bei Personen ohne bekannten Diabetes nicht festgestellt werden könnte, ob es sich um eine Person ohne Diabetes oder mit unbekanntem Diabetes handelt. Personen ohne HbA1c-Wert unterschieden sich unter anderem bezüglich des Anteils während der Follow up-Zeit verstorbener Personen von Personen mit HbA1c-Wert (siehe Anhang Tabelle F-55 und Tabelle F-56 im Abschnitt „Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c“ unter ‚F.2.vi. - Anhänge zu ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘). Um Verzerrungen durch einen selektiven Ausschluss von Personen ohne HbA1c-Wert nur unter Personen ohne bekannten Diabetes zu vermeiden, wurden Personen ohne HbA1c-Wert (n=445 in der BGS98-Stichprobe) für den ersten Teil der Analysen (Abschnitt ‚C.1. - Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes‘) aus der gesamten Stichprobe, also auch bei bekanntem Diabetes, ausgeschlossen. Die Cox Regressionen, die Personen mit bekanntem Diabetes mit Personen ohne Diabetes verglichen, wurden als Sensitivitätsanalyse auch ohne Ausschluss von Personen ohne HbA1c-Wert unter den Personen mit bekanntem Diabetes durchgeführt. Für den zweiten Teil der Analysen, welcher nur Analysen innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes beinhaltete (Abschnitt ‚C.2. - Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus‘), wurden Personen mit fehlendem HbA1c-Wert nicht ausgeschlossen (n=27 in der Subgruppe der Personen mit bekanntem Diabetes nach Ausschlüssen für fehlendes Mortalitäts-Follow up und T1DM).

b. Ausschluss Typ 1 Diabetes, Berücksichtigung Gestations-Diabetes und andere Diabetes-Typen

Da es sich bei T1DM und T2DM um ätiologisch unterschiedliche Krankheitsbilder handelt, die sich in ihrem Krankheitsverlauf, ihrer Therapie, ihren Komorbiditäten und Komplikationen unterscheiden, sollten diese in Mortalitäts-Analysen getrennt betrachtet werden. Weil die Anzahl der in der BGS98-Stichprobe ermittelten Personen mit T1DM (n=10) für statistische Auswertungen zum T1DM zu klein war, wurden Personen mit T1DM von den Analysen ausgeschlossen, um Ergebnisse zu erhalten, die möglichst repräsentativ für T2DM sind.

Der Gestations-Diabetes ähnelt dem T2DM bezüglich Ätiologie und Risikofaktoren und erhöht das Risiko, später an T2DM zu erkranken, deutlich [25, 41]. Dennoch ist fraglich, ob ein Gestations-Diabetes, der nach der Schwangerschaft nicht als T2DM persistiert, die Mortalität in gleichem Ausmaß erhöht wie ein T2DM. Eine Identifizierung von und separate Mortalitäts-Analyse für Frauen mit Gestations-Diabetes wäre daher wünschenswert. Anhand der erhobenen Daten war eine klare Identifizierung von Frauen mit Gestations-Diabetes innerhalb der BGS98-Stichprobe jedoch nicht möglich. Keine der Frauen mit Diabetes (weder bekanntem, noch unbekanntem) gab zum Untersuchungszeitpunkt an, schwanger zu sein, sodass in der BGS98-Stichprobe keine Teilnehmerin mit aktuellem Gestations-Diabetes enthalten sein dürfte. Um Frauen zu identifizieren, die in der Vergangenheit einen Gestations-Diabetes gehabt haben könnten, ohne später an T2DM erkrankt zu sein, wurden verschiedene Bedingungen gestellt: 1.) der Diabetes musste erstmals im gebärfähigen Alter (<50 Jahre) ärztlich festgestellt worden sein, 2.) der Diabetes durfte in den letzten 4 Wochen vor der BGS98-Basisuntersuchung nicht mehr bestanden haben, 3.) das HbA1c durfte aktuell nicht erhöht sein und 4.) es durfte keine antidiabetische Medikation erfolgen. In Sensitivitätsanalysen wurden zunächst Frauen (n=16 in der Stichprobe für den ersten Teil der Analysen) und dann, um eine Verzerrung durch alleinigen Ausschluss von Frauen zu verhindern, Frauen und Männer (zusammen n=22 in der Stichprobe für den ersten Teil der Analysen), die diese Kriterien erfüllten, von einigen induktiven Analysen ausgeschlossen.

Neben Typ 1, Typ 2 und Gestations-Diabetes gibt es weitere spezifische Diabetes-Typen (siehe ‚A.2.iv - Andere Diabetes-Typen‘). Anhand der vorliegenden Informationen konnte jedoch nicht ermittelt werden, bei welchen BGS98-Teilnehmenden einer dieser anderen Diabetes-Typen vorlag. Ein Ausschluss dieser heterogenen Gruppe von den Analysen oder diesbezügliche Sensitivitätsanalysen waren daher nicht möglich.

c. Analyse-Stichproben

Nach Ausschlüssen umfasste die Analyse-Stichprobe für den ersten Teil der Analysen mit dem Ziel der Quantifizierung und Analyse der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit 6550 Personen mit unbekanntem, bekanntem oder ohne Diabetes (Abschnitt ‚C.1. - Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes‘).

Die Analyse-Stichprobe für den zweiten Teil der Analysen mit dem Ziel der Untersuchung von Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes umfasste 357 Personen mit bekanntem

Diabetes (Abschnitt ‚C.2. - Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus‘).

Die Anzahl der in die Analysen eingehenden Personen ist bei einigen Analysen aufgrund von fehlenden Werten für Kovariablen geringer als die der Personen in der jeweiligen Analyse-Stichprobe. Die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Personen (n) sowie ggf. der Todesfälle (†) wurde in den jeweiligen Ergebnis-Tabellen mit angegeben.

iii. Weitere Variablen

Im Folgenden werden weitere in den Analysen verwendete Variablen vorgestellt und Definitionen erläutert. Die meisten Variablen wurden für die gesamte Stichprobe erhoben bzw. generiert. Bei Personen, die im CAPI angaben, dass bei ihnen ärztlich ein Diabetes festgestellt worden sei, wurden zusätzliche krankheitsbezogene Fragen gestellt, sodass einige Diabetes-spezifische Variablen nur für Personen mit bekanntem Diabetes vorlagen.

a. Mortalitäts-Follow up

Betrachtet wurden die mediane Follow up-Zeit, die Summe der Follow up-Zeiten (beobachtete Personenjahre), die absolute Anzahl sowie der relative Anteil der Verstorbenen und das mediane Sterbealter.

b. Soziodemographie

Neben dem Alter und der Geschlechtsverteilung wurden Variablen zu Bildung, sozioökonomischem Status (socioeconomic status, SES), Armutsrisiko sowie Region und Bevölkerungsdichte des Wohnortes betrachtet.

Der Ermittlung des Bildungsstatus erfolgte mittels der CASMIN-Klassifikation (Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations). Nach der CASMIN-Klassifikation werden Personen anhand von schulischen und berufsqualifizierenden Abschlüssen einer von 9 Bildungsstufen zugeordnet [42, 43]. Die Stufen 1a-c, 2a-c sowie 3a-b wurden jeweils zu den Bildungs-Kategorien ‚einfache Bildung‘, ‚mittlere Bildung‘ und ‚höhere Bildung‘ zusammengefasst.

Die Zuordnung des SES erfolgte über einen mehrdimensionalen Index, in den zu gleichen Teilen Bildung, Beruf und Einkommen eingingen. Zur Ermittlung der Punktwerte der Einzeldimensionen wurden für die Bildung die CASMIN-Klassifikation, für den Berufsstatus der International Socio-Economic-Index of Occupational Status (ISEI) und für das Einkommen das

bedarfsgewichtete Haushaltsnettoeinkommen (Netto-Äquivalenzeinkommen, NÄE) herangezogen. War der Berufsstatus der oder des Hauptverdienenden im Haushalt höher als der Berufsstatus der oder des Teilnehmenden, so wurde der Berufsstatus der oder des Hauptverdienenden herangezogen. Die für die Einzeldimensionen vergebenen Punkte wurden zu einem Punktsommenscore addiert. Auf Basis der gewichteten Verteilung des Punktsommenscores in der Bevölkerung wurden Quintile gebildet und die ersten 20% (1. Quintil) der Kategorie ‚niedriger SES‘, die mittleren 60% (2.-4. Quintil) der Kategorie ‚mittlerer SES‘ und die oberen 20% (5. Quintil) der Kategorie ‚hoher SES‘ zugeordnet. [44, 45]

Armutrisiko wurde als ein Netto-Äquivalenzeinkommen (NÄE) <60% des Medians definiert [46, 47]. Es wurde für ungewichtete Analysen der ungewichtete Median und für gewichtete Analysen der gewichtete Median des NÄE der Analyse-Stichprobe herangezogen, um die Einteilung in Armutrisiko oder kein Armutrisiko vorzunehmen. Das Netto-Haushaltseinkommen wurde im BGS98 nicht kontinuierlich sondern stufenweise erfasst, sodass daraus abgeleitete Parameter (z.B. NÄE und Armutrisiko) nicht vergleichbar mit anderen Studien wie beispielsweise dem DEGS1 sind. Eine nicht vergleichende Verwendung der Parameter als Prognosefaktor in Deskription und Adjustierung ist jedoch möglich.

Für regionale Analysen wurde zum einen eine Variable betrachtet, die angibt ob Personen zur Zeit der BGS98-Basisuntersuchung im Gebiet der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) gemeldet waren. Zum anderen wurden die 16 deutschen Bundesländer in Analogie zu vorherigen Analysen [1, 48, 49] zu den 5 Regionen ‚Nordost‘ (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin), ‚Mitte-Ost‘ (Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen), ‚Nordwest‘ (Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen), ‚Mitte-West‘ (Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland) und ‚Süd‘ (Bayern, Baden-Württemberg) zusammengefasst. Weiterhin wurden Personen je nach Größe ihres Wohnortes anhand des BIK-Klassifikations-Systems [50] den Kategorien ‚ländlich (<5,000 Einwohner)‘, ‚kleinstädtisch (5,000 - <20,000 Einwohner)‘, ‚mittelstädtisch (20,000 - <100,000 Einwohner)‘ oder ‚größtstädtisch ($\geq 100,000$ Einwohner) zugeordnet.

c. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

Der subjektive allgemeine Gesundheitszustand wurde sowohl im FB als auch im CAPI abgefragt („Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?“). Im FB wurde die Frage als Bestandteil des Short Form 36-Questionnaire (SF-36) [51, 52] mit den Antwortmöglichkeiten „Ausgezeichnet“, „Sehr gut“, „Gut“, „Weniger gut“ und „Schlecht“

gestellt, welche für die Analysen in die Kategorien ‚Gut‘ („Ausgezeichnet“, „Sehr gut“, „Gut“) und ‚Schlecht‘ („Weniger gut“, „Schlecht“) dichotomisiert wurden. Die Antwortmöglichkeiten im CAPI waren in Anlehnung an das Minimum European Health Module (MEHM) „Sehr gut“, „Gut“, „Zufriedenstellend“, „Weniger gut“ und „Schlecht“ und wurden für die Analysen sowohl in die 3 Kategorien ‚Gut‘ („Sehr gut“, „Gut“), ‚Mittel‘ („Zufriedenstellend“) und ‚Schlecht‘ („Weniger gut“, „Schlecht“) zusammengefasst sowie zwei dichotome Variablen erstellt, bei denen die Antwort „Zufriedenstellend“ einmal der Kategorie ‚Gut‘ und einmal der Kategorie ‚Schlecht‘ zugeteilt wurde.

Das psychische Wohlbefinden wurde im FB mittels des Mental Health Inventory 5 (MHI-5) screening test beurteilt, der als Skala „psychisches Wohlbefinden“ im SF-36 enthalten war. Es wurde erfragt, wie oft eine Person in den vergangenen 4 Wochen jeweils „sehr nervös“, „so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte“, „ruhig und gelassen“, „entmutigt und traurig“ und „glücklich“ war (Antwortmöglichkeiten „Immer“, „Meistens“, „Ziemlich oft“, „Manchmal“, „Selten“ oder „nie“). Die Antworten wurden teilweise umcodiert, sodass höhere Punktwerte immer besseres psychisches Wohlbefinden anzeigen, und die Punktskale von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Punktzahlen ein höheres psychisches Wohlbefinden anzeigen. Der MHI-5/SF-36 wurde in Deutschland bereits wiederholt angewendet [51] und hat in einer deutschen Stichprobe eine gute Validität für die Detektion von affektiven Störungen in den letzten 4 Wochen gezeigt [53]. In der Analyse-Stichprobe für den ersten Teil der Analysen (Personen mit und ohne Diabetes) lagen sowohl ungewichtet als auch gewichtet der Mittelwert bei 72 und der Median bei 76 Punkten, in der Analyse-Stichprobe für den zweiten Teil der Analysen (Personen mit bekanntem Diabetes) waren Mittelwert und Median ungewichtet 69 und 72 Punkte und gewichtet 67 und 72 Punkte. Im Wertebereich von ≤ 50 gilt es als sehr wahrscheinlich, dass eine psychische Störung vorliegt [53, 54]. Vor diesem Hintergrund und in Anlehnung an andere Auswertungen von Studien des RKI [55, 56], wurde eine Variable zum psychischen Wohlbefinden mit den Kategorien ‚beeinträchtigt‘ (≤ 50 Punkte), ‚unterdurchschnittlich‘ (51-74 Punkte) und ‚mindestens durchschnittlich bis überdurchschnittlich‘ (≥ 75 Punkte) gebildet.

Aus dem sozialen Umfeld wurden das Zusammenleben mit einer Partnerin oder einem Partner sowie die Anzahl von Personen, auf deren Hilfe sich im Notfall verlassen werden kann („keine“, „eine“, „zwei oder mehr“), untersucht (Erhebung im FB).

d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren

Die Variable Beratung/ Kurs erfasst eine ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder eine jemals erfolgte Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung (Erhebung im FB).

An krankheitsfernen Risikofaktoren wurden die Straßenlage der Wohnung, Lärm von außerhalb der Wohnung oder des Hauses, Schicht- oder Nachtarbeit, Nachtarbeit, Rauchen, körperliche Aktivität, Ernährungsstatus und Gewichtsveränderung in den letzten 3 Jahren erfasst (Erhebung im FB, außer Ernährungsstatus (BMI aus Anthropometrie)).

Für die Straßenlage der Wohnung gab es 5 ordinal skalierte Antwortmöglichkeiten, die zu den drei Kategorien ‚Sehr wenig befahrene Straße‘ (Antwortmöglichkeit ‚sehr wenig befahrene Straße (Anliegerstraße, verkehrsberuhigte Zone)‘), ‚Nebenstraße‘ (Zusammenfassung der Antwortmöglichkeiten ‚mäßig befahrene Nebenstraße‘ und ‚beträchtlich befahrene Nebenstraße‘) und ‚Haupt- oder Durchgangsstraße‘ (Zusammenfassung der Antwortmöglichkeiten ‚stark befahrene Haupt- oder Durchgangsstraße‘ und ‚extrem stark befahrene Durchgangsstraße‘) zusammengefasst wurden.

Die Variable Schicht- oder Nachtarbeit gibt an, ob eine Person in Schicht- oder Nachtarbeit arbeitet, während die Variable Nachtarbeit nur Personen erfasst, die in Nachtarbeit arbeiten.

Der Rauch-Status wurde in die drei Kategorien ‚(Gelegenheits-)Raucher‘, ‚Exraucher‘ und ‚Nie geraucht‘ zusammengefasst.

Körperliche Aktivität wurde sowohl kategorial (Sport) als auch kontinuierlich (metabolischer Index) dargestellt. Die WHO empfiehlt für Personen über 18 Jahren pro Woche 150 Minuten moderate körperliche Aktivität, 75 Minuten starke körperliche Aktivität oder eine entsprechende Mischung der beiden [57]. Ob die WHO-Empfehlungen von den BGS98-Teilnehmenden erfüllt wurden, ließ sich anhand der erhobenen Daten nicht feststellen. Die kategoriale Variable Sportdauer bildet in Annäherung an die WHO-Empfehlungen eine Dauer von > 2 Stunden oder < 2 Stunden Sport pro Woche ab. In den metabolischen Index gehen die Dauer, die in verschiedenen körperlichen Aktivitäts-Stadien (Schlafen, Sitzen, leichte Tätigkeiten, mittelschwere Tätigkeiten, anstrengende Tätigkeiten) verbracht wird, sowie der Energieverbrauch der verschiedenen Stadien ein. Hierdurch wird auch körperliche Aktivität außerhalb des Sportes (z.B. bei der Arbeit, Fortbewegung, Haushalts-/ Gartenarbeit) erfasst und die Empfehlungen der WHO werden inhaltlich möglicherweise besser widerspiegelt. Der Parameter ist jedoch nicht etabliert und es gibt keine Richt- oder Grenzwerte.

Der Ernährungsstatus wurde nach dem im Untersuchungsteil ermittelten BMI in die drei Kategorien ‚Kein Übergewicht (BMI <25)‘, ‚Übergewicht (BMI 25 - <30)‘ und ‚Adipositas (BMI ≥30)‘ unterteilt. Die Veränderung des Körpergewichtes in den letzten drei Jahren (‚eher abgenommen‘, ‚gleich geblieben‘, ‚eher zugenommen‘) wurde im FB erhoben, die Angabe ‚weiß nicht‘ wurde als fehlender Wert kodiert.

Die Lebenszeitprävalenz der krankheitsnahen Risikofaktoren Hypertonie und Hyperlipidämie wurde im CAPI (‚Hat ein Arzt jemals eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsstörungen bei Ihnen festgestellt?‘) erfasst. Um den Gesundheitszustand zum Erhebungszeitpunkt widerzuspiegeln und Personen mit unbekannter Hypertonie zu erfassen, wurde zudem das Vorliegen einer aktuellen Hypertonie, definiert als erhöhter Blutdruck (>140mmHg systolisch oder >90mmHg diastolisch, Erhebung im Untersuchungsteil) oder eine Einnahme von Antihypertensiva in den letzten 7 Tagen bei ärztlich festgestellter Hypertonie (Erhebung im CAPI) [58], betrachtet. Um die aktuelle Situation des Fettstoffwechsels widerzuspiegeln, wurde das Vorliegen einer Hyperlipidämie im letzten Jahr (Erhebung im CAPI) betrachtet. Die Variable Dyslipidämie wurde definiert als Angabe einer Hyperlipidämie im CAPI oder ein Gesamt-Cholesterin ≥190mg/dl in den Laboruntersuchungen [59].

e. Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen

Eine Anamnese für Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit einschließlich Angina pectoris (KHK), Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Krebserkrankungen wurde im CAPI (‚Hat ein Arzt jemals eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsstörungen bei Ihnen festgestellt?‘) erhoben.

Unter ischämischer Herzkrankheit wurden Myokardinfarkt und KHK zusammengefasst, die Variable cardiovascular disease (CVD) schließt zusätzlich Herzinsuffizienz und Schlaganfall ein.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde als eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min pro 1.73m² definiert. Die eGFR wurde mittels der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [60] aus dem im Rahmen der Laboruntersuchungen bestimmten Serum-Kreatininwert berechnet.

Bei Personen mit bekanntem Diabetes wurde das Vorliegen von Diabetes-spezifischen Komplikationen abgefragt. Betrachtet wurden Diabetische Nephropathie, Diabetische Retinopathie, Diabetische Neuropathie, Diabetischer Fuß, Amputation(en), Sexualstörungen, sonstige Diabetes-spezifische Komplikationen (Herzkomplikationen, Infektanfälligkeit oder andere Komplikationen durch Diabetes) oder die Abwesenheit Diabetes-spezifischer

Komplikationen. Die Variable ‚Diabetisches Fuß-Syndrom‘ umfasst das Vorliegen eines Diabetischen Fußes oder einer Diabetes-assoziierten Amputation. Die Sammelvariable ‚Diabetes-spezifische Komplikation(en)‘ fasst in Analogie zu [49] das Vorliegen einer Diabetischen Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie oder eines Diabetischen Fuß-Syndroms zusammen. Die Variable ‚Diabetes-spezifische Komplikation(en) oder CVD‘ schließt zusätzlich Personen mit einer CVD ein. Zur Adjustierung in einigen Mortalitäts-Analysen wurde eine Variable erstellt, die das Ausmaß der Komorbidität und/ oder Komplikationen in vier Stufen widerspiegeln soll: keine Komorbidität/Komplikation (‚Stufe 1‘), aktuelle Hypertonie (Blutdruck >140/90mmHg oder antihypertensive Medikation bei ärztlich festgestellter Hypertonie) und/ oder Dyslipidämie (Gesamt-Cholesterin \geq 240mg/dl oder Anamnese einer Hyperlipidämie¹) (‚Stufe 2‘), Vorliegen einer Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation²) (‚Stufe 3‘), oder Vorliegen zwei oder mehrerer dieser Komorbiditäten/Komplikationen (‚Stufe 4‘).

f. Anthropometrie

Körpergewicht und -größe wurden am leicht bekleideten Teilnehmer (ohne Schuhe) mittels einer geeichten elektronischen Waage mit installierter Messlatte (SECA) auf 0.1 cm bzw. kg genau bestimmt. Bei Hausbesuchen erfolgte die Messung des Gewichtes mit einer transportablen Waage auf 0.5 kg genau und die Messung der Größe, ebenso wie bei einer Körpergröße von mehr als 200 cm, mit einem Maßstab und Winkelbrett als Kopfaufgabe. Aus gemessenem Gewicht und Größe wurde der BMI als Bruch aus Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern [kg/m²] errechnet. [61, 62]

Systolischer und diastolischer Blutdruck [Millimeter Quecksilber (mmHg)] wurden im BGS98 mittels eines Quecksilbermanometers (Erkameter 3000; Erka, Bad Tölz) und eines Glockenstethoskopes nach einem standardisierten Protokoll durch geschulte Untersucher auf 2 mmHg genau bestimmt. Es erfolgten drei Messungen am Oberarm im Sitzen mit dazwischenliegenden Pausen von mindestens drei Minuten. Für Systole und Diastole wurde jeweils der Mittelwert aus der zweiten und dritten Messung errechnet. [61, 63] Zur Herstellung der Vergleichbarkeit mit Blutdruck-Werten aus dem DEGS1, bei welchem der Blutdruck nach verändertem Protokoll und mit oszillometrischen Geräten gemessen wurde, waren die verwendeten Blutdruck-Werte aus dem BGS98 mittels einer Kalibrations-Formel, die anhand

¹ Aufgrund der hohen Prävalenz (82%) einer Dyslipidämie bei Verwendung des Grenzwertes von 190mg/dl Gesamt-Cholesterin, wurde hier im Gegensatz zu den übrigen Analysen ein Grenzwert von 240mg/dl Gesamt-Cholesterin zur Definition der Dyslipidämie herangezogen (Prävalenz hiermit 48%).

² Diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie oder Diabetisches Fuß-Syndrom

von Doppelmessungen nach BGS98- und DEGS1-Protokoll und linearen Regressions-Modellen entwickelt worden war, auf die Blutdruck-Werte des DEGS1 kalibriert worden [64].

g. Laborparameter

Alle verwendeten Laborwerte wurden im epidemiologischen Zentrallabor des Robert Koch-Institutes, Berlin, gemessen.

Tabelle B-1 listet die untersuchten Laborparameter mit den verwendeten Messmethoden auf.

Beim hochsensitiven C-reaktiven Protein (hs-CRP) wurden Werte verwendet, bei denen unterhalb des Messbereiches liegende Messwerte mittels Imputation ersetzt worden waren. Die Imputation war durch ein Auslaufen lassen des unteren Endes der Normalverteilung erfolgt, wofür die Kennwerte anhand der logarithmierten hs-CRP-Rohwerte ermittelt worden waren. [65] Zudem waren die Messwerte des hs-CRP mithilfe einer linearen Regression auf die Messmethodik des DEGS1 kalibriert worden [66]. Das hs-CRP wurde auch in die Kategorien ‚Nicht erhöht‘ (≤ 3.0 mg/l) und ‚Erhöht‘ (> 3.0 mg/l) unterteilt betrachtet. Der Grenzwert von 3.0 mg/l wurde gewählt, da er als Grenze zur Definition einer Hochrisiko-Gruppe bezüglich der Vorhersage des CVD-Risikos anhand des hs-CRP-Wertes gängig ist und auch in anderen epidemiologischen Studien verwendet wurde [67-69]. Da ein stark erhöhtes hs-CRP meist durch akute Erkrankungen verursacht ist und das hs-CRP in den Analysen in erster Linie als Indikator des kardiovaskulären Risikos untersucht werden sollte, wurden in Sensitivitätsanalysen Personen mit einem hs-CRP > 10 mg/l ausgeschlossen. Für die Untersuchung der Rolle des hs-CRP als Mortalitäts-Determinante bei bekanntem Diabetes wurde hs-CRP als Variable mit den 4 Kategorien ‚ < 1.0 mg/l‘, ‚1.0 bis 3.0 mg/l‘, ‚ > 3.0 bis 10.0 mg/l‘ und ‚ > 10.0 mg/l‘ betrachtet. Hs-CRP Werte von < 1.0 , 1.0 bis 3.0 und > 3.0 mg/l entsprechen Gruppen mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [67-69], die 4. Kategorie wurde zusätzlich abgegrenzt, weil > 10.0 mg/l erhöhte Werte für einen akuten inflammatorischen Prozess sprechen und weniger eine chronische Inflammation als kardiovaskulären Risikofaktor widerspiegeln.

Bei einigen Blut-Lipiden, insbesondere den Triglyzeriden und dem anhand der Friedewald-Formel [70] berechneten low density lipoprotein (LDL)-Cholesterin, beeinflusst die Nahrungsaufnahme die Werte bzw. die Formel zur Berechnung der Werte verliert an Genauigkeit und Reliabilität [72-74], sodass zur Standardisierung der Untersuchungsbedingungen häufig eine Abnahme im nüchternen Zustand (Fastenzeit von 8 Stunden) empfohlen wird. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme waren nur 26% der in die Auswertungen eingegangenen Personen mit oder ohne Diabetes mindestens 8 Stunden nüchtern.

Tabelle B-1: Laborparameter – Messmethodik

Laborparameter	Material	Methodik	Gerät (Hersteller)	Reagenzien-Hersteller	Messbereich/ Nachweisgrenze	Interassay VK	Weiteres
hs-CRP [mg/l]	Serum	Immunturbidimetrisches Assay	Architect ci8200 (Abbott, Deutschland)	Abbott, Deutschland	0.1 - 160	bei 0.5: 5.6% bei 11.7: 2.7% bei 68.2: 2.9%	Imputation von Werten unterhalb des Messbereiches; Kalibrierung auf Methodik von DEGS1
HbA1c [%]	Vollblut	HPLC	Diamat (Bio-Rad Laboratories, München)	Recipe Chemicals and Instruments, München	n.v.	konzentrationsabhängig: 2.0% - 2.8%	zertifiziert durch das NGSP (Standardisierung der HbA1c-Test-Ergebnisse auf den DCCT); zusätzlich Umrechnung der Werte in mmol/mol
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	Serum	CHOD-PAP	MEGA (Merck, Deutschland)	Merck, Deutschland	0.1 - 16.8	konzentrationsabhängig: 1.3% - 3.6%	zusätzlich Umrechnung in mg/dl
HDL-Cholesterin [mmol/l]	Serum	homogener Test, direkte Bestimmung des HDL-Cholesterins mittels PAP-Methode nach Blockierung der LDL, VLDL und Chylomikronen durch Antikörper	MEGA (Merck, Deutschland)	WAKO, Japan	0.2 - 5.0	konzentrationsabhängig: 1.5% - 5.5%	zusätzlich Umrechnung der Werte in mg/dl
Non-HDL-Cholesterin [mmol/l]	berechnet aus Gesamt- und HDL-Cholesterin						zusätzlich Umrechnung der Werte in mg/dl
Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient	berechnet aus Gesamt- und HDL-Cholesterin						
LDL-Cholesterin [mmol/l]	berechnet anhand der Friedewald-Formel [70]						
Triglyzeride [mmol/l]	Serum	GPO-PAP	MEGA (Merck, Deutschland)	Merck, Deutschland	0.1 - 10.3	n.v.	
Lipoprotein A [mg/l]	Serum	Turbidimetrie	Cobas Mira plus (Roche, Deutschland)	Roche (ABX), Deutschland	50 - 2225	n.v.	
Kreatinin [µmol/l]	Serum	kinetisches Verfahren mit alkalischem Pikrat	Architect ci8200 (Abbott, Deutschland)	Abbott, Deutschland	Nachweisgrenze 4.5 Quantifizierungsgrenze 8.8	konzentrationsabhängig: 1.5% - 3.0%	Umrechnung in mg/dl zur eGFR-Berechnung

n.v. = nicht verfügbar

VK = Variationskoeffizient

hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein

HbA1c = Glykohämoglobin A1c

HDL = high density lipoprotein

LDL = low density lipoprotein

VLDL = very low density lipoprotein

HPLC = high pressure liquid chromatography

CHOD = Cholesterin-Oxidase

PAP = Phenol + Aminophenazon

GPO = Glycerinphosphat-Oxidase

DCCT = Diabetes Control and Complications Trial [71]

Es gibt jedoch Evidenz dafür, dass die Variation von Lipid-Mittelwerten in Abhängigkeit von der Fastendauer in der Normalbevölkerung gering ist [75]. Zudem scheinen nicht nüchterne Lipid-Werte nüchtern-Werten in der Vorhersage des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse mindestens ebenbürtig zu sein und den normalen metabolischen Zustand über den größten Teil des Tages und somit das kardiovaskuläre Risiko besser widerzuspiegeln [72, 75-77]. Für das Nicht-high density lipoprotein (Nicht-HDL)-Cholesterin und den Gesamt/HDL-Cholesterin-Quotienten wurde beschrieben, dass sie dem nach Friedwald-Formel berechneten LDL-Cholesterin in der Prädiktion des Risikos einer KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse überlegen sind [75, 78-81]. Diese beiden Parameter werden zudem aus dem Gesamt- und high density lipoprotein (HDL)-Cholesterin berechnet, für welche keine Bestimmung im nüchternen Zustand erforderlich ist [81, 82]. Aus diesen Gründen wurden die Lipid-Messwerte aller Personen, unabhängig vom Fasten-Status, in die Analysen einbezogen. Im Folgenden wird die Bildung kategorialer Variablen für Blut-Lipide unter Berücksichtigung gängiger Leitlinien beschrieben:

- (I) LDL-Cholesterin (berechnet anhand der Friedewald-Formel [70]): in Anlehnung an die Empfehlungen gängiger Leitlinien für Personen mit moderatem bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko [83] wurden zwei Variablen mit den Kategorien ‚Nicht stark erhöht ($< 3 \text{ mmol/l}$)‘/ ‚Stark erhöht ($\geq 3 \text{ mmol/l}$)‘ bzw. ‚Nicht erhöht ($< 2.5 \text{ mmol/l}$)‘/ ‚Erhöht ($\geq 2.5 \text{ mmol/l}$)‘ erstellt.
- (II) Gesamt-Cholesterin: In Analogie zum LDL-Cholesterin wurden zwei Variablen mit den Kategorien ‚Kein erhöhtes Gesamt-Cholesterin ($< 190 \text{ mg/dl}$)‘/ ‚Erhöhtes Gesamt-Cholesterin ($\geq 190 \text{ mg/dl}$)‘ bzw. ‚Kein stark erhöhtes Gesamt-Cholesterin ($< 240 \text{ mg/dl}$)‘/ ‚Stark erhöhtes Gesamt-Cholesterin ($\geq 240 \text{ mg/dl}$)‘ erstellt [59, 83].
- (III) Nicht-HDL-Cholesterin (Differenz aus Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin): gemäß der bei hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gültigen Grenzwerte von 130 mg/dl bzw. 100 mg/dl wurden zwei Variablen mit den Kategorien ‚Kein stark erhöhtes Nicht-HDL-Cholesterin ($< 130 \text{ mg/dl}$)‘/ ‚Stark erhöhtes Nicht-HDL-Cholesterin ($\geq 130 \text{ mg/dl}$)‘ bzw. ‚Kein erhöhtes Nicht-HDL-Cholesterin ($< 100 \text{ mg/dl}$)‘/ ‚Erhöhtes Nicht-HDL-Cholesterin ($\geq 100 \text{ mg/dl}$)‘ erstellt [84, 85].
- (IV) Der Quotient aus Gesamt- und HDL-Cholesterin ist ein guter Prädiktor für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen [84]. Es wurden zwei Variablen mit den Kategorien ‚Kein erhöhter Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient (< 4)‘/ ‚Erhöhter Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient (≥ 4)‘ bzw. ‚Kein stark erhöhter Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient (< 5)‘/ ‚Stark erhöhter Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient (≥ 5)‘ gebildet.

HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Lipoprotein a wurden nur als kontinuierliche Variablen betrachtet.

Für Personen mit Diabetes (bekannt oder unbekannt) wurden Variablen generiert, die das Unter- bzw. Überschreiten bestimmter HbA1c-Schwellenwerte ($<6.5\%$ (≤ 48 mmol/mol), $<7.0\%$ (<53 mmol/mol), $<7.5\%$ (<58 mmol/mol), $<8.0\%$ (<64 mmol/mol), $\geq 9.0\%$ (≥ 75 mmol/mol)) angeben. Um die zunehmend geforderte individuelle Anpassung von Ziel-HbA1c-Werten widerzuspiegeln, wurde in Analogie zu Du et al. [49] und Ali et al. [86] eine Variable ‚Individualisierter Ziel-HbA1c‘ erstellt. Für Personen unter 45 Jahren mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD wurde ein Ziel-HbA1c von $\leq 7.0\%$ (≤ 53 mmol/mol) festgelegt, ohne Komplikationen oder CVD ein Ziel-HbA1c von $\leq 6.5\%$ (≤ 48 mmol/mol). Für alle Personen ab 45 Jahren mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD wurde ein Ziel-HbA1c von $\leq 8.0\%$ (≤ 64 mmol/mol) festgelegt. Ohne Komplikationen oder CVD wurde für die 45- bis <65-Jährigen ein Ziel-HbA1c von $\leq 7.0\%$ (≤ 53 mmol/mol) und für die 65- und älter-Jährigen ein Ziel-HbA1c von $\leq 7.5\%$ (≤ 58 mmol/mol) festgelegt.

h. Arzneimittel

Die Variable Influenza-Impfung gibt an, ob vor dem letzten Winter eine Impfung gegen Influenza erfolgte (Erhebung im FB).

Analog zu Auswertungen des DEGS1 [34], wurde die Einnahme von 5 oder mehr Präparaten (Arznei- oder Nahrungsergänzungsmittel, verordnet oder Selbstmedikation) als Polypharmazie definiert.

In einer standardisierten Arzneimittelanamnese wurden die in den letzten 7 Tagen vor der Befragung eingenommenen Medikamente erhoben und in Anlehnung an das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem (ATC) [32] verschlüsselt (siehe ‚B.1.i. - Bundes-Gesundheitssurvey 1998‘). Den Variablen zur Arzneimittel-Anwendung wurden folgende ATC-Codes zugeordnet [34]:

Insulin: ATC-Code A10A

Metformin: ATC-Code A10BA02 (A10BD02, -03, -05, -07, -08, -10, -11, -13-18, -20 wurden ebenfalls als Metformin definiert, in der Stichprobe jedoch nicht eingenommen)

Lipidsenker: ATC-Code C10

Statine: ATC-Code C10AA, C10BA, C10BX

ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker: ATC-Code C09A, C09B oder C09C, C09D

i. Diabetes-spezifische Variablen

Neben dem Alter bei Diabetes-Erstdiagnose (Erhebung im CAPI) wurde die Diabetes-Dauer zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung, errechnet aus Alter bei Diabetes-Erstdiagnose und Alter bei BGS98-Basisuntersuchung, kontinuierlich und in den Kategorien ‚<5 Jahre‘, ‚5 bis <15 Jahre‘ und ‚≥15 Jahre‘ betrachtet.

Aus persönlichen Angaben zur Behandlungsart sowie Angaben aus dem Arzneimittelinterview zur Medikamenteneinnahme in den letzten 7 Tagen wurde eine Variable zur Art der aktuellen Diabetes-Behandlung generiert, die die Kategorien ‚Keine Behandlung‘, ‚Nur Diät‘, ‚Nur orale Antidiabetika (mit/ ohne Diät)‘, ‚Nur Insulin (mit/ ohne Diät)‘ und ‚Orale Antidiabetika und Insulin (mit/ ohne Diät)‘ beinhaltet.

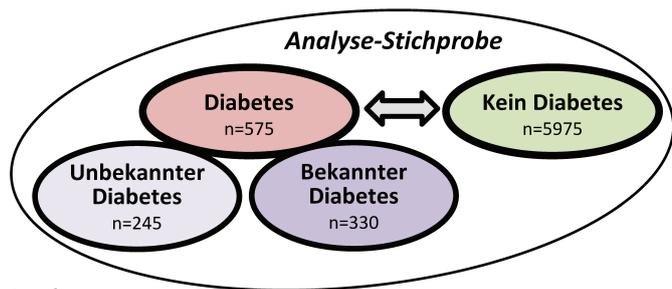
Aus dem Bereich des Diabetes-Managements wurden der Besitz eines Diabetikerpasses, die Inanspruchnahme einer Kontrolle des Augenhintergrundes im letzten Jahr sowie die Inanspruchnahme einer ärztlichen Fußkontrolle im letzten Jahr untersucht (Erhebung im CAPI). Weiter wurden Selbstkontrollen des Blut- und Urin-Zuckers untersucht (Erhebung im CAPI). Es wurde eine Sammelvariable für gutes Diabetes-Management erstellt. Personen mit bekanntem Diabetes wurden der Gruppe mit gutem Diabetes-Management zugeordnet, wenn sie alle der folgenden Bedingungen erfüllten: 1.) ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung, 2.) Besitz eines Diabetikerpasses, 3.) Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und 4.) Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung.

In Analogie zu Du et al. [49] wurden zwei kombinierte Therapieziele für Personen mit Diabetes definiert. Ziel 1: HbA1c <7.0% (≤ 53 mmol/mol), Blutdruck <130/80mmHg, Gesamt-Cholesterin <190mg/dl und aktuell Nichtraucher. Ziel 2: HbA1c <7.5% (≤ 58 mmol/mol), Blutdruck <140/90mmHg, Gesamt-Cholesterin <240mg/dl und aktuell Nichtraucher.

3. Signifikanz und Software

Die Analysen wurden mit der Software SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und Stata (Version 13.1 und 14.0, StataCorp, College Station, Texas, USA) durchgeführt. Soweit möglich wurden Survey-Prozeduren, welche das komplexe Studiendesign berücksichtigen, verwendet.

Soweit nicht anders angegeben, werden Ergebnisse mit einem p-Wert für zweiseitiges Testen <0.05 als statistisch signifikant bezeichnet [87].



4. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – **Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes**

Im Folgenden wird die Methodik für die Analysen beschrieben, die Personen mit und ohne Diabetes mit dem Ziel der Quantifizierung und Analyse der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit verglichen (erster Teil der Analysen).

i. Deskriptive Analysen

Zum einen wurde die Gesamtgruppe der Personen mit Diabetes mit Personen ohne Diabetes verglichen, zum anderen wurden die Gruppen Personen mit unbekanntem Diabetes, Personen mit bekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes auch getrennt miteinander verglichen.

Die Vergleiche wurden für Variablen der Bereiche Mortalitäts-Follow up, Soziodemographie, Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren, Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren, Komorbidität, Anthropometrie, Laborparameter und Arzneimittel durchgeführt. Personen mit unbekanntem und bekanntem Diabetes wurden zusätzlich bezüglich des Erreichens kombinierter Behandlungsziele bei Diabetes verglichen. Für die Gruppe der Personen mit bekanntem Diabetes wurden zusätzlich Diabetes-spezifische Komplikationen sowie Diabetes-spezifische Aspekte zu Krankheitsdauer, Diabetes-Behandlung und Diabetes-Management betrachtet.

Die deskriptiven Analysen wurden sowohl ungewichtet als auch gewichtet durchgeführt, um sowohl die vorliegende Stichprobe zu beschreiben als auch eine für Deutschland repräsentative Betrachtung zu ermöglichen. Die Berechnungen erfolgten mit Survey-Prozeduren in SAS.

Für kategoriale Variablen wurden relative Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert mit 95%-KI oder der Median mit Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) berechnet. Hierbei wurden für die Laborwerte hs-CRP, HDL-Cholesterin, Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient, Triglyzeride und Lipoprotein a aufgrund ihrer Verteilung geometrische Mittelwerte mittels natürlicher Logarithmierung berechnet. Für die nicht normalverteilten Variablen MHI-5-Punktwert, Diabetes-Dauer, Follow up-Zeit und Sterbealter wurde der Median berechnet. Für die übrigen kontinuierlichen Variablen wurden arithmetische Mittelwerte berechnet.

Gruppenunterschiede bei den kategorialen Variablen wurden mit dem nach Rao-Scott über die F-Verteilung korrigierten χ^2 -Test für komplexe Stichproben auf statistische Signifikanz getestet. Für die Mittelwerte kontinuierlicher Variablen wurde zum Test auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede eine Varianzanalyse mittels eines allgemeinen linearen Modells durchgeführt. Für die Mediane nicht normalverteilter kontinuierlicher Variablen wurde zur statistischen Signifikanztestung bei zwei Gruppen der Wilcoxon-Rangsummentest und bei drei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Bei den Vergleichen der drei Gruppen Unbekannter, Bekannter und Kein Diabetes wurde zusätzlich zum globalen p-Wert noch auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen getestet. Hierzu wurde für

die kategorialen Variablen jeweils eine Gruppe von der Analyse ausgeschlossen. Für die Mittelwerte erfolgte die Signifikanztestung der Subgruppen-Vergleiche mittels Kontrastanalyse.

Bei der Analyse der Häufigkeiten der Variablen ‚Personen im Notfall‘, ‚Jemals Schlaganfall‘ und ‚Kombinations-Ziel 1 erreicht‘ für die Subgruppen Bekannter, Unbekannter und Kein Diabetes enthielten beim χ^2 -Test mehr als ein Fünftel der Zellen erwartete Werte unter 5. Die Bedingungen für den Test waren somit nicht erfüllt und die Validität der Testergebnisse (p-Werte) eingeschränkt. Da ein exakter Test als Alternative für den χ^2 -Test mit den Survey-Prozeduren nicht durchgeführt werden konnte, wurden die p-Werte der χ^2 -Tests dennoch berichtet und entsprechend gekennzeichnet.

ii. Sterberaten

Rohe Gesamt-Sterberaten, stratifizierte Sterberaten und direkt standardisierte Sterberaten wurden in Todesfällen pro 1,000 Personen-Jahren nach Diabetes-Status getrennt berechnet und Rate Ratios gebildet [88].

In einer ersten Analyse wurde zur Altersstratifizierung das Alter bei BGS98-Basisuntersuchung verwendet und auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der gesamten BGS98-Stichprobe mit vollständigem Mortalitäts-Follow up standardisiert. In einer zweiten Analyse wurde zur Altersstratifizierung das fortlaufende (aktuelle) Alter verwendet und auf die offizielle Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung zum 31.12.1997 standardisiert.

Eine wesentliche Limitierung für die statistischen Analysen ist die insbesondere in den jüngeren geschlechtsstratifizierten Altersgruppen sehr niedrige Anzahl von Todesfällen, die eine hohe Varianz der errechneten Schätzer bedingte. Eine Unterscheidung tatsächlicher Unterschiede von zufälligen Fluktuationen ist in diesen Strata somit kaum möglich. Es wurde jedoch von einer noch größeren Altersspanne für die insbesondere zur Standardisierung schon weit gefasste unterste Altersgruppe abgesehen, da dies das Aufzeigen von Unterschieden innerhalb dieses Altersabschnittes unmöglich machen würde [89].

a. Standardisierung nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung

Unter Verwendung des Alters bei BGS98-Basisuntersuchung wurden, jeweils getrennt für Personen mit und ohne Diabetes, altersspezifische Sterberaten berechnet. Es wurde eine direkte Altersstandardisierung der Gesamt-Sterberate auf die Struktur der gesamten BGS98-Stichprobe mit vollständigem Mortalitäts-Follow up (n=6979) durchgeführt [90], die aufgrund einer Gewichtung auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung zum Stand

31.12.1997 als repräsentativ für Deutschland betrachtet werden kann. Die Berechnungen wurden auch getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, wobei für die geschlechtsspezifischen, direkt altersstandardisierten Sterberaten die Altersstruktur der gesamten Referenzpopulation und nicht nur der Männer oder nur der Frauen herangezogen wurde, um die standardisierten Sterberaten von Männern und Frauen miteinander vergleichbar zu machen [89]. Weiterhin wurden, wiederum unter Verwendung der gesamten BGS98-Stichprobe mit vollständigem Mortalitäts-Follow up als Referenz, alters- und geschlechtsstandardisierte Gesamt-Sterberaten für Personen mit und ohne Diabetes ermittelt. Als Schätzer für die relative Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit wurden die zugehörigen Rate Ratios (Diabetes vs. Kein Diabetes) berechnet.

Die jüngste Altersgruppe (18-39 Jahre, bzw. 18-49 bei Geschlechtsstandardisierung) wurde aufgrund der wenigen Todesfälle größer gewählt als die übrigen Altersgruppen (10-Jahres-Schritte). Die Personen-Jahre einer Person wurden komplett der Altersgruppe zugeteilt, der die Person zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung angehörte. Eine anteilige Aufteilung der Personen-Jahre einer Person in die entsprechenden Altersgruppen beim Wechsel von Altersgruppen im Laufe der Follow up-Zeit erfolgte in dieser Analyse nicht.

Die Analysen wurden gewichtet mit SAS durchgeführt [91]. Da die verwendete Prozedur (PROC STD RATE) nicht als Survey-Prozedur verfügbar war, wurde die Gewichtung vorgenommen, indem die der Analyse zugrundegelegten Anzahlen der Todesfälle und Personen-Jahre pro Stratum gewichtet erstellt wurden. Eine Korrektur der Varianz-Parameter für das komplexe Studiendesign erfolgte nicht.

b. Standardisierung nach fortlaufendem Alter

Mit fortlaufendem Alters ändert sich die Altersgruppen-Zugehörigkeit einer Person im Laufe des Beobachtungszeitraumes. Um dies in den Analysen zu berücksichtigen, wurden die Datensätze einer Person mittels einer Lexis-Expansion in die Zeitabschnitte aufgeteilt, in denen sie den verschiedenen Altersgruppen angehörte. Hieraus resultierten mehrere Datensätze pro Person mit jeweils unterschiedlichen Werten für die sich über die Zeit ändernde Variable der Altersgruppe nach fortlaufendem Alter. [92]

Die altersspezifischen Sterberaten in 10-Jahres-Strata des fortlaufenden Alters wurden nach Diabetes-Status getrennt berechnet. Dies erfolgte sowohl für Frauen und Männer getrennt als auch gemeinsam. In der geschlechtsstratifizierten Analyse wurden die zugehörigen Rate Ratios mittels maximum likelihood Schätzern ermittelt, in der gemeinsamen Analyse mittels Mantel-Haenszel-Schätzern, wobei hierdurch mittels Stratifizierung für das Geschlecht kontrolliert

wurde. Es wurde ein χ^2 -Test auf ungleiche Rate Ratios über die Strata durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Effekt von Diabetes auf die Mortalität über die Altersstrata variiert (Effekt-Modifikation). [93]

Es wurden eine direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Gesamt-Sterberate sowie direkt altersstandardisierte Gesamt-Sterberaten für Frauen und Männer separat berechnet [90, 91]. Als Referenzpopulation wurde die offizielle deutsche Bevölkerung zum 31.12.1997 des Statistischen Bundesamtes verwendet, um eine bestmögliche Repräsentativität der Ergebnisse für Deutschland zu erhalten. Die älteste BGS98-Teilnehmerin der Analyse-Stichprobe wurde im Alter von 91.7 Jahren zensiert. Da jedoch keine detaillierten Referenzdaten für das Alter von 90 Jahren und älter verfügbar waren, wurde die deutsche Bevölkerung im Alter von 85 bis 89 Jahren als Referenz für die älteste Altersgruppe (85 bis <92 Jahre fortlaufenden Alters) verwendet. Für die direkte Altersstandardisierung der geschlechtsspezifischen Sterberaten wurde die gesamte Referenzpopulation und nicht nur Männer bzw. Frauen der Referenzpopulation herangezogen, um die standardisierten Sterberaten von Männern und Frauen miteinander vergleichbar zu machen [89].

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Todesfällen in den jüngeren 10-Jahres Strata des fortlaufenden Alters, wurden für die Standardisierung Personen im fortlaufenden Alter von 18 bis <55 Jahren in eine Altersgruppe zusammengefasst.

Die Analysen wurden auch für den Vergleich von Personen mit unbekanntem Diabetes mit denen ohne Diabetes sowie von Personen mit bekanntem Diabetes mit denen ohne Diabetes durchgeführt. Hierbei war jedoch aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen keine separate Analyse für Männer und Frauen oder Geschlechtsstandardisierung möglich.

Die KI der rohen Sterberaten wurden mittels der Jackknife-Methode berechnet, um zu berücksichtigen, dass es bei den Analysen mit fortlaufendem Alter durch die Datensatz-Expansion zu einer Clusterung mehrerer Datensätze für eine Person kam [93, 94]. Für die standardisierten Sterberaten wurden Wald-KI und für die zugehörigen Rate Ratios lognormale Wald-KI berechnet.

Die Altersgruppen-Zuordnung für das fortlaufende Alter mittels Lexis-Expansion sowie die Berechnung der altersspezifischen und rohen Gesamt-Sterberaten mit den zugehörigen Rate Ratios erfolgte mit Stata (Version 14.0, StataCorp, College Station, Texas, USA) [92, 93]. Die Standardisierung der Sterberaten und Berechnung der zugehörigen Rate Ratios erfolgte mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) (PROC STD RATE) [91]. Die Analysen wurden gewichtet durchgeführt. Da die erforderlichen Prozeduren nicht als Survey-Prozeduren

zur Verfügung standen, konnte keine Korrektur der Varianz-Parameter für das komplexe Studiendesign erfolgen.

c. Standardisierung zum internationalen Vergleich

Aufgrund von Unterschieden in der Alters- und Geschlechts-Struktur ist die Vergleichbarkeit von Sterberaten und Rate Ratios aus unterschiedlichen Ländern eingeschränkt. Es wurden daher neben Sterberaten aus dem BGS98 auch altersspezifische Sterberaten, die für Personen mit und ohne Diabetes in Schweden, dem Vereinigte Königreich (UK) und Ontario, Kanada, publiziert worden waren [7, 8], auf die deutsche Bevölkerungsstruktur zum 31.12.1997 standardisiert, um die Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu verbessern.

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde die Altersspanne in den Original-Daten auf 18 bzw. 20 bis <75 Jahre eingeschränkt (Altersspanne Referenz-Datensätze 18 bis <75 Jahre). Bei den Analysen der BGS98-Daten wurde das fortlaufende Alter verwendet und Personen mit bekanntem Diabetes mit Personen ohne bekannten Diabetes (Kein Diabetes und Unbekannter Diabetes kombiniert) verglichen, um die Situation von Register- und Versorgungs-Datenbanken, die den Daten aus den anderen Ländern zugrunde lagen, bestmöglich abzubilden. Da die von Lind et al. [8] für das UK und Ontario publizierten altersspezifischen Sterberaten nicht für einen größeren Zeitabschnitt, sondern jährlich berechnet worden waren, wurden für das UK und Ontario zur Standardisierung die altersspezifischen Sterberaten von 1998, dem Jahr der BGS98-Basisuntersuchung, sowie die altersspezifischen arithmetischen Mittel der Sterberaten der Jahre 1998 bis 2009, welche in etwa die Zeitspanne des Mortalitäts-Follow ups im BGS98 widerspiegeln, herangezogen.

iii. Hazard Ratios aus Cox Regressionen

Mittels Cox proportional hazard Modellen wurden Hazard Ratios (HR) für den Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes bestimmt. Die Analysen wurden mit Stata (Version 13.1 und 14.0, StataCorp, College Station, Texas) und, wenn nicht anders angegeben, bei Gewichtung unter Verwendung von Survey-Prozeduren durchgeführt.

Als Zeitachse wurde das Alter gewählt und für den verspäteten Beobachtungsbeginn (Links-Trunkierung) adjustiert, da dies das Sterberisiko bei einer repräsentativen Beobachtungs-Survey am besten abbildet [95-97]. Die Links-Trunkierung wurde berücksichtigt, indem der Beobachtungsbeginn (Zeitpunkt, ab dem eine Beobachtung zur Population unter Risiko gezählt wird) auf den Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung festgesetzt wurde (in Stata: enter-Option

im stset-Befehl) [98-100]. Als Expositionsbeginn wurde das 18. Lebensjahr festgelegt, da dies das untere Ende der Alterspanne der BGS98-Stichprobe war. Eventuell vorliegende Kohorteneffekte wurden vernachlässigt.

Hypothesengeleitet wurden mehrere Modelle mit zunehmender Adjustierung für Störfaktoren und Mediatoren konzipiert:

- *unadjustiert*: alterskorrigiert durch die Zeitachse.
- *Modell 1*: adjustiert für Geschlecht.
- *Modell 2*: zusätzlich adjustiert für sozioökonomische Faktoren (Bildung¹, Armutsrisiko²).
- *Modell 3*: zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren (BMI, Sport³, Rauchen⁴, Dyslipidämie⁵, Hypertonie⁶).
- *Modell 4*: zusätzlich adjustiert für Mediatoren/ Komorbidität (hs-CRP, CVD⁷, Krebserkrankung⁸, eingeschränkte Nierenfunktion⁹).

¹ CASMIN in 3 Kategorien, ² NÄE <60% des Medians, ³ > oder < 2 h/Woche, ⁴ (Gelegenheits-)Raucher/ Exraucher/ nie geraucht, ⁵ erhöhte Blutfette in Anamnese oder Gesamt-Cholesterin ≥ 190 mg/dl, ⁶ Hypertonie in Anamnese und Antihypertensiva-Einnahme oder Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, ⁷ KHK (einschließlich Myokardinfarkt und Angina pectoris), Herzinsuffizienz oder Schlaganfall in der Anamnese, ⁸ Anamnese einer Krebserkrankung, ⁹ eGFR <60 ml/min pro 1.73m².

Da Alter als Zeitachse definiert wurde, wodurch für das Alter korrigiert wird, erübrigte sich eine Adjustierung für das Alter mittels Aufnahme des Alters als Kovariable in die Modelle.

Folgende stratifizierte Analysen bzw. Subgruppen-Analysen wurden durchgeführt:

- 1.) Stratifizierung nach Geschlecht.
- 2.) Stratifizierung nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung.
- 3.) Vergleiche Unbekannter vs. Kein Diabetes und Bekannter vs. Kein Diabetes (ohne und mit Geschlechtsstratifizierung).

Die funktionale Form der kontinuierlichen Kovariablen (BMI und hs-CRP) in den Cox Regressionen wurde mittels Martingale Residual Plots überprüft [98, 101, 102]. Da die Berechnung der Martingale Residuen nicht im Rahmen der Survey-Prozedur möglich war, wurden die Residuen unter Verwendung der Gewichtung und mit Standardfehler-Anpassung für die Korrelation von Teilnehmenden aus gleichen Sample Points im Rahmen der Standard-Prozedur für Cox proportional hazard Modelle berechnet. Aufgrund der Darstellung in den Plots wurde BMI ohne Transformation und hs-CRP natürlich logarithmiert in die Modelle aufgenommen.

In allen Modellen wurde durch Aufnahme multiplikativer Terme ins Modell auf Interaktionen zwischen den Kovariablen und dem Haupteffekt (Diabetes-Status) auf die Mortalität getestet [101, 103]. Auf der einen Seite wurde im Rahmen der Interaktions-Testung zwar multipel getestet, was für eine Anpassung (Erniedrigung) des p-Wertes als kritischen Wert spricht. Auf der anderen Seite wurde die Nullhypothese (Koeffizient des Interaktionsterms = 0) als wahr angenommen sofern sie nicht abgelehnt werden konnte, was für die Wahl eines höheren p-Wertes als Signifikanz-Grenze spricht. Interaktionen wurden daher ab einem p-Wert von <0.1 als statistisch signifikant gewertet. Bei statistisch signifikanten Interaktionen wurden stratifizierte Analysen durchgeführt.

Die Annahme proportionaler Hazards (proportional hazards assumption) wurde für den Haupteffekt sowie die Kovariablen überprüft. Durch Aufnahme der zu testenden Variable als zeitvariierende Kovariable wurde ihre Interaktion mit dem natürlichen Logarithmus der Analyse-Zeit getestet. Zudem erfolgte ein Test der Annahme proportionaler Hazards mittels Schoenfeld Residuen und skalierten Schoenfeld Residuen. [98, 104, 105] Als Signifikanzniveau wurde analog zur Testung der Interaktionen (s. o.) ein p-Wert von 0.1 herangezogen. Bei signifikanten Testergebnissen wurde die Proportionalität der entsprechenden Variable zusätzlich graphisch mittels Abbildung der skalierten Schoenfeld Residuen über die Zeit sowie mittels log-log Plots überprüft. Zur Erstellung der log-log Plots wurden kontinuierliche Variablen in ordinale Variablen transformiert. [98, 101, 104] Da weder die Aufnahme von zeitvariierenden Kovariablen ins Modell noch die Berechnung der (skalierten) Schoenfeld Residuen oder die Erstellung von log-log Plots im Rahmen der Survey-Prozedur verfügbar war, wurden die Analysen zur Überprüfung der Annahme proportionaler Hazards unter Verwendung der Gewichtung mit der Standard-Prozedur für Cox proportional hazard Modelle berechnet. Für die Verletzung der Proportionalitäts-Annahme durch den Haupteffekt (Diabetes-Status) wurden nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung stratifizierte Analysen und Analysen mit Follow up-Zeit als Zeitachse durchgeführt. Bei der Verletzung der Proportionalitäts-Annahme durch Kovariablen wurden die entsprechenden Variablen im jeweiligen Modell als Sensitivitätsanalyse in Stata strata-Option aufgenommen. Hierdurch wird eine nach den verschiedenen Kategorien der Variable(n) stratifizierte Analyse durchgeführt, bei welcher gleiche Koeffizienten über die Strata geschätzt werden, der baseline-hazard jedoch über die Strata variieren kann [98, 106].

Es wurde eine Available Case Analyse durchgeführt, was bedeutet, dass für die einzelnen Modelle jeweils alle Personen herangezogen wurden, für die vollständige Informationen zu den im jeweiligen Modell enthaltenen Variablen vorhanden waren. Hierdurch variierte die Anzahl der in die Analysen eingegangenen Personen zwischen den Modellen. Die Anzahl der in die

Analysen eingegangenen Personen (n) sowie Todesfälle (†) ist in den Ergebnis-Tabellen mit angegeben. Im Falle einer Available Case Analyse ist die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Modellen aufgrund der unterschiedlichen zugrunde liegenden Stichproben eingeschränkt. Deshalb wurden die unadjustierten Modelle als Sensitivitätsanalyse zusätzlich als Complete Case Analyse, das heißt nur mit Personen mit vollständigen Informationen zu allen in den verschiedenen Modellen verwendeten Variablen, berechnet, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Modell 4 (gleiche Stichprobe) hergestellt wurde. Bei wesentlichen Unterschieden zwischen dem HR aus Modell 4 und dem unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse wurden die verbleibenden Modelle ebenfalls als Complete Case Analyse berechnet, um zu analysieren, unter Hinzunahme welcher Kovariablen es zur Veränderung der HR für den Diabetes-Status kam. Wenn es unter Berücksichtigung der HR aus den Complete Case Analysen zu einer Änderung der Interpretation der Analyseergebnisse kam, ist dies im jeweiligen Abschnitt des Ergebnis- bzw. Diskussions-Teils erläutert. Es wurde zudem ein deskriptiver Vergleich zwischen Personen mit vollständigen Informationen für alle in die verschiedenen Modelle eingehenden Variablen und denen mit fehlenden Werten durchgeführt.

Um zu prüfen, ob es durch möglicherweise in der Stichprobe enthaltene Frauen mit Gestations-Diabetes zu einer Verzerrung der Ergebnisse kam, wurde die Hauptanalyse als Sensitivitätsanalyse auch ohne Frauen sowie ohne Frauen und Männer, die Kriterien für einen möglicherweise stattgehabten Gestations-Diabetes erfüllten (siehe ‚B.2.ii.b. - Ausschluss Typ 1 Diabetes, Berücksichtigung Gestations-Diabetes und andere Diabetes-Typen‘), berechnet. Die Berechnung erfolgte sowohl ohne als auch mit Geschlechtsstratifizierung.

Außer den nicht geschlechtsstratifizierten Sensitivitätsanalysen zum Gestations-Diabetes und den Sensitivitätsanalysen zur Verletzung der Proportionalitäts-Annahme durch Kovariablen, wurden alle Analysen als weitere Sensitivitätsanalyse auch ungewichtet berechnet.

iv. Lebenserwartung

Zur Ermittlung der Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr (unteres Ende der Altersspanne der BGS98-Stichprobe) und der verbleibenden Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr sowie zur Erstellung der Überlebenskurven wurden parametrische Regressionsmodelle erstellt. Die Analysen wurden mit Stata (Version 13.1, StataCorp, College Station, Texas) und, wenn nicht anders angegeben, gewichtet unter Verwendung von Survey-Prozeduren durchgeführt.

Exponential-, lognormale, loglogistische, Weibull-, Gompertz- und Gamma-Verteilung wurden in parametrischen Modellen mit einer Zeitachse und Adjustierung analog zu den Cox Modellen (siehe ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘) verglichen und für die weiteren Analysen aufgrund des niedrigsten Akaike Information Criterion (AIC) die Gompertz-Verteilung gewählt. [98, 107]

Zur Auswahl der Zeitachse bzw. Altersadjustierung für die parametrischen Regressionen wurden HR drei verschiedener parametrischer Modell-Varianten mit den HR der Cox Modelle verglichen. Die Adjustierung im parametrischen Modell entsprach hierbei jeweils der Adjustierung im entsprechenden Cox Modell und weiter waren die 3 Modell-Varianten gekennzeichnet durch: 1.) Alter als Zeitachse, 2.) Alter als Zeitachse und zusätzlich als Kovariable (zur einfachen Ermittlung der verbleibenden Lebenserwartung) oder 3.) Follow up-Zeit als Zeitachse und Alter (normal und quadriert, da höchste Linearität in Martingale Residual Plots) als Kovariable. Die HR der Variante 1.) lagen am nächsten an denen der Cox Regressionen, während die HR der Varianten 2.) und insbesondere 3.) höher waren. Es wurden daher die parametrischen Regressionen in Analogie zu den Cox Regressionen mit Alter als Zeitachse und ohne zusätzliche Aufnahme von Alter als Kovariable ins Modell durchgeführt. Hierdurch war eine Ermittlung der verbleibenden Lebenserwartung durch Fixierung des Alters als Wert einer Kovariablen nicht möglich, sondern es mussten andere Methoden zur Ermittlung der verbleibenden Lebenserwartung gewählt werden (s. unten).

Die Adjustierung der Modelle der parametrischen Regressionen entsprach der Adjustierung der Modelle aus den Cox Regressionen. Die Analysen wurden auch nach Geschlecht stratifiziert und für die Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr auch als Subgruppen-Analyse Unbekannter vs. Kein Diabetes und Bekannter vs. Kein Diabetes durchgeführt.

Die Überprüfung der funktionalen Form der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Plots der Martingale-ähnlichen Residuen [98, 101, 108]. Da die Berechnung der Martingale-ähnlichen Residuen nicht im Rahmen der Survey-Prozedur möglich war, wurden die Residuen unter Verwendung der Gewichtung und mit Standardfehler-Anpassung für die Korrelation von Teilnehmenden aus gleichen Sample Points im Rahmen der Standard-Prozedur für parametrische Regressionen berechnet. Aufgrund der Darstellung in den Plots der Martingale-ähnlichen Residuen wurden, wie bereits in den Modellen der Cox Regressionen, der BMI ohne Transformation und das hs-CRP natürlich logarithmiert in die Modelle aufgenommen.

Die Testung auf Interaktionen zwischen Kovariablen und Haupteffekt wurden nach derselben Methodik wie in den Cox Regressionen (siehe ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘) durchgeführt und als Signifikanzniveau ebenfalls ein p-Wert von 0.1 herangezogen.

Die Überprüfung der Annahme proportionaler Hazards wurde für den Haupteffekt sowie die Kovariablen überprüft, indem verschiedene Werte für den Form-Parameter (γ) der Gompertz-Verteilung für die verschiedenen Ausprägungen der zu testenden Variable zugelassen wurden [98]. Als Signifikanzniveau wurde wie für die Cox Regressionen dargelegt (siehe ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘) ein p-Wert von 0.1 herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Proportionalitäts-Annahme verletzende Kovariablen im jeweiligen Modell in Stata's strata-Option aufgenommen. Hierdurch wurde eine nach den verschiedenen Kategorien der Variable(n) stratifizierte Analyse durchgeführt, bei welcher gleiche Koeffizienten über die Strata geschätzt werden, der Schnittpunkt (Konstante) und der Form-Parameter (γ) jedoch über die Strata variieren können [98, 107].

Mittels der beschriebenen parametrischen Regressionen wurden die Modellparameter bestimmt und anschließend marginale vorhergesagte Werte berechnet, um die mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr zu ermitteln. Hierzu wurden zwei Methoden verglichen: In Methode 1a erfolgte die Berechnung mittels Schätzung des medianen Überlebens jeder einzelnen in der Stichprobe enthaltenen Beobachtung. Hierbei wurden die in der Stichprobe beobachteten Werte für die Kovariablen beibehalten und nur der Wert für den Diabetes-Status bei den Berechnungen je einmal für alle Beobachtungen auf ‚Diabetes‘ und ‚Kein Diabetes‘ gesetzt (Stata's Standardeinstellung im margins-Befehl). Methode 1b fixierte die Werte für die Kovariablen auf den Mittelwert der Stichprobe und führte die Berechnungen je einmal unter der Annahme ‚Diabetes‘ und ‚Kein Diabetes‘ durch (margins-Befehl mit atmeans-Option). [37, 98, 109, 110]

Zur Berechnung der medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr wurden in Methoden 1a und 1b alle bis zum 65. Lebensjahr verstorbenen oder zensierten Beobachtungen aus dem Datensatz entfernt ($n=2,353$ und $\dagger=456$ im reduzierten Datensatz). Beobachtungen wurden erst ab dem 65. Lebensjahr in den Analysen berücksichtigt, indem der Expositionsbeginn (Beginn des Risikos zu sterben) auf das 65. Lebensjahr festgelegt wurde (origin-Option im stset-Befehl [99]). Hierauf erfolgten die parametrischen Regressionen zur Bestimmung der Modellparameter sowie die Berechnung der vorhergesagten marginalen Werte analog zu den Berechnungen der medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Methoden 1a und 1b. In Methode 2a und 2b wurden die parametrischen Regressionen zur Berechnung der Modellparameter mit dem vollständigen Analyse-Datensatz durchgeführt und nur für die Berechnung der vorhergesagten marginalen Werte der reduzierte Datensatz ohne bis zum 65. Lebensjahr verstorbene oder zensierte Beobachtungen herangezogen. Auch hier wurden

die vorhergesagten marginalen Werte sowohl für die beobachteten Werte (Methode 2a) als auch für die Mittelwerte der Kovariablen durchgeführt (Methode 2b).

Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den Gruppen Personen mit Diabetes und Personen ohne Diabetes wurden mittels Kontrastanalyse auf Signifikanz getestet [109-111].

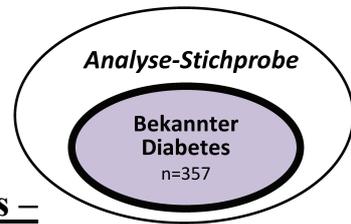
v. Überlebenskurven

Es wurden Überlebenskurven nach Diabetes-Status aus Kaplan-Meier-Schätzern, der unadjustierten Cox Regression und der unadjustierten parametrischen Regression gegenübergestellt. Dies wurde für beide Geschlechter kombiniert und getrennt für Frauen und Männer durchgeführt.

In einer weiteren Abbildung wurden Überlebenskurven aus dem gewichteten und ungewichteten unadjustierten parametrischen Modell für Männer und Frauen gegenübergestellt.

Zudem wurden zur graphischen Darstellung des Einflusses des Adjustierungs-Ausmaßes Überlebenskurven für Personen mit und ohne Diabetes für das unadjustierte Modell sowie Modell 2 und 4 der gewichteten und mit Berücksichtigung des komplexen Studiendesigns durchgeführten parametrischen Regressionen (siehe ‚B.4.iv. - Lebenserwartung‘) dargestellt.

Alle Überlebenskurven wurden für Cox Regressionen bzw. parametrischen Regressionen mit auf den Mittelwert gesetzten Kovariablen erstellt. [98, 112]



5. Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus

Im Folgenden wird die Methodik für die Analysen innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes beschrieben, die die Analyse von Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes zum Ziel hatten (zweiter Teil der Analysen).

i. Deskriptive Analysen

Die Analysen innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes wurden nur ungewichtet durchgeführt, da der Fokus nicht auf einer repräsentativen Beschreibung von Personen mit bekanntem Diabetes in Deutschland, sondern auf der Identifizierung und Analyse von Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes lag. Spezifische Gewichtungsfaktoren für diese Subgruppe wären zudem nicht verfügbar gewesen (siehe ‚B.1.i. - Bundes-Gesundheitssurvey 1998‘) und eine Verwendung der anhand der gesamten BGS98-Stichprobe erstellten Gewichtungsfaktoren hätte für die relativ kleine Subgruppe der Personen mit bekanntem Diabetes vermutlich zu Verzerrungen geführt.

Um Unterschiede zwischen bis zum Ende der Follow up-Zeit verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes aufzudecken wurden diese beiden Gruppen deskriptiv miteinander verglichen. Die Vergleiche wurden für Variablen aus den Bereichen Mortalitäts-Follow up, Soziodemographie, Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren, Risikofaktoren/ Gesundheitsverhalten, Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen, Anthropometrie, Laborparameter, Arzneimittel und Weitere Diabetes-spezifische Aspekte durchgeführt.

Die deskriptiven Analysen innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes erfolgten, abgesehen von der ausschließlich ungewichteten Berechnung, nach der gleichen Methodik wie die deskriptiven Vergleiche von Personen mit und ohne Diabetes (siehe ‚B.4.i. - Deskriptive Analysen‘).

Bei der Analyse der Häufigkeiten der Variablen ‚Schicht- oder Nachtarbeit‘, ‚Diabetische Nephropathie‘, ‚Amputation‘, ‚Sexualstörungen‘, ‚erhöhtes Nicht-HDL-Cholesterin ($\geq 100\text{mg/dl}$)‘ und ‚Kombinations-Ziel 1 erreicht‘ enthielten beim χ^2 -Test mehr als ein Fünftel der Zellen erwartete Werte unter 5. Die Bedingungen für den Test waren somit nicht erfüllt und die Validität der Testergebnisse (p-Werte) eingeschränkt. Die entsprechenden p-Werte wurden diesbezüglich gekennzeichnet.

ii. Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes

Um mögliche Determinanten und Mediatoren der erhöhten Mortalität bei Personen mit bekanntem Diabetes zu untersuchen, wurde der Einfluss von Faktoren aus verschiedenen Bereichen auf die Mortalität von BGS98-Teilnehmenden mit bekanntem Diabetes mittels ungewichteter Cox Regressionen untersucht.

Folgende Bereiche und Faktoren wurden untersucht:

- *Basale Variablen zur späteren Adjustierung/ Bildung:*
Geschlecht, Diabetes-Dauer¹, SES², Bildung³, Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen⁴
- *Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren:*
subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand⁵, psychisches Wohlbefinden⁶,
Zusammenleben mit einer Partnerin oder einem Partner, Anzahl der Personen im Notfall
- *Risikofaktoren:*
Ernährungsstatus⁷, Sport⁸, Rauchen⁹, Dyslipidämie¹⁰, aktuelle Hypertonie¹¹
- *Komorbiditäten/ Diabetes-spezifische Komplikationen:*
CVD¹², Krebserkrankung¹³, eingeschränkte Nierenfunktion¹⁴, Diabetes-spezifische
Komplikation¹⁵
- *Laborparameter:*
HbA1c, hs-CRP, Lipoprotein a
- *Arzneimittel:*
Polypharmazie¹⁶, Statin-Einnahme, Einnahme von ACE-Hemmer oder ATR₁-Antagonist,
Influenza-Impfung
- *Weitere Diabetes-spezifische Aspekte:*
Alter bei Erstdiagnose

¹ <5 Jahre, 5 bis <15 Jahre, ≥15 Jahre

² Niedrig, Mittel, Hoch

³ CASMIN in 3 Kategorien

⁴ Stufe 1: keine Komorbidität/Komplikation; Stufe 2: aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie; Stufe 3: 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); Stufe 4: ≥2 Komorbiditäten/Komplikationen.

⁵ Kategorien ‚gut‘, ‚mittel‘ und ‚schlecht‘ nach MEHM.

⁶ Kategorien ‚beeinträchtigt‘, ‚unterdurchschnittlich‘ und ‚mindestens durchschnittlich bis überdurchschnittlich‘ nach MHI-5.

⁷ Kein Übergewicht (BMI <25), Übergewicht (BMI 25 bis <30), Adipositas (BMI ≥30).

⁸ > oder < 2 h/Woche.

⁹ (Gelegenheits-)Raucher, Exraucher, nie geraucht.

¹⁰ Aufgrund der hohen Prävalenz (82%) einer Dyslipidämie bei Verwendung des Grenzwertes von 190 mg/dl Gesamt-Cholesterin, wurde hier im Gegensatz zu den übrigen Analysen ein Grenzwert von 240 mg/dl Gesamt-Cholesterin zur Definition der Dyslipidämie herangezogen (Prävalenz hiermit 48%).

¹¹ Hypertonie in Anamnese und Antihypertensiva-Einnahme oder Blutdruck ≥140/90 mmHg

¹² KHK (einschl. Myokardinfarkt und Angina pectoris), Herzinsuffizienz oder Schlaganfall in der Anamnese.

¹³ Anamnese einer Krebserkrankung

¹⁴ eGFR <60 ml/min pro 1.73m².

¹⁵ Diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie oder Diabetisches Fuß-Syndrom.

¹⁶ ≥5 Präparate

Prozess-Indikatoren: Beratung/ Kurs¹, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr, ärztliche Fußkontrolle im letzten Jahr, Blutzucker-Selbstkontrolle, Behandlung mit Insulin, Behandlung mit Metformin
Gutes Diabetes-Management²

Intermediäre Ergebnis-Indikatoren: HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol), Erreichen des individualisierten Ziel-HbA1c³, Erreichen des Kombinations-Zieles 2⁴

- *Regionen/ Bevölkerungsdichte:*
Ost/ West⁵, Region⁶, Gemeindegröße⁷

Es wurde ein Adjustierungs-Modell mit Alter als Zeitachse (vergleiche ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘) und basalen Variablen zur Adjustierung bei der Analyse der weiteren untersuchten Faktoren gebildet. Diese Adjustierung beinhaltete Geschlecht, Diabetes-Dauer (kontinuierlich in Jahren), SES (kontinuierlicher Score) und bei der Analyse der Variablen aus den Bereichen Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren und Arzneimittel sowie bei Alter bei Erstdiagnose und Gutem Diabetes-Management auch das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen (4 Stufen). In wenigen Fällen wurde aus inhaltlichen Gründen oder aufgrund einer geringen Anzahl an Todesfällen von dieser Adjustierung abgewichen.

Der Effekt der basalen Adjustierungs-Variablen auf das Überleben wurde einzeln im ansonsten leeren Modell sowie im Adjustierungs-Modell untersucht. Im Anschluss wurden die weiteren untersuchten Faktoren einzeln in das Adjustierungs-Modell aufgenommen, um ihre mögliche Rolle als Determinante oder Mediator zu untersuchen.

Die funktionale Form der kontinuierlichen Variablen wurde mittels Martingale Residual Plots [98, 101, 102] überprüft. Die Überprüfung erfolgte für die Adjustierungs-Variablen (Diabetes-

¹ Ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung.

² Ärztliche Beratung oder Kursteilnahme, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung.

³ <45 Jahre: $\leq 7.0\%$ (≤ 53 mmol/mol) mit Diabetes-spezifische Komplikationen oder CVD; $\leq 6.50\%$ (≤ 48 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD.
45 - <65 Jahre: $\leq 8.0\%$ (≤ 64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; $\leq 7.0\%$ (≤ 53 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD.
 ≥ 65 Jahre: $\leq 8.0\%$ (≤ 64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; $\leq 7.5\%$ (≤ 58 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD.

⁴ HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol), Blutdruck <140/90 mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl und aktuell Nichtraucher.

⁵ Ost bezeichnet die Gebiete der ehemaligen DDR

⁶ Nordost (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin), Mitte-Ost (Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen), Nordwest (Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen), Mitte-West (Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland) und Süd (Bayern, Baden-Württemberg).

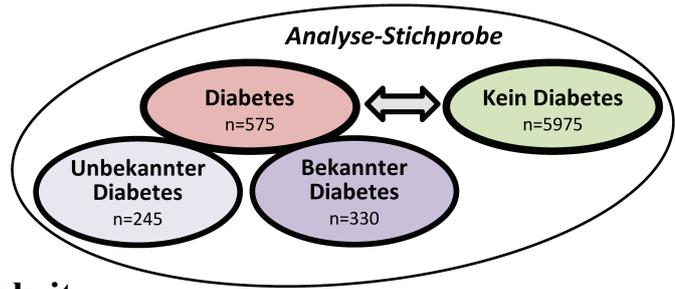
⁷ ländlich (<5,000 Einwohner), kleinstädtisch (5,000 - <20,000 Einwohner), mittelstädtisch (20,000 - <100,000 Einwohner), großstädtisch ($\geq 100,000$ Einwohner).

Dauer und SES) im Adjustierungs-Modell und für die weiteren untersuchten Faktoren (HbA1c, hs-CRP, Lipoprotein a, Alter bei Erstdiagnose) im jeweiligen Analyse-Modell. Aufgrund der Darstellung in den Plots gingen Diabetes-Dauer und SES unverändert in die Modelle ein. Alter bei Erstdiagnose und HbA1c wurden in unveränderter Form, hs-CRP und Lipoprotein a hingegen natürlich logarithmiert analysiert.

Auf Interaktionen zwischen den verschiedenen Adjustierungs-Variablen wurde mittels Aufnahme multiplikativer Interaktions-Terme für die zu testenden Variablen [101, 103] in das Adjustierungs-Modell und likelihood-ratio Tests zwischen den Modellen ohne und mit Interaktions-Term getestet. Die weiteren untersuchten Faktoren wurden ebenfalls durch Aufnahme multiplikativer Interaktions-Terme und likelihood-ratio Tests auf Interaktionen mit den Adjustierungs-Variablen getestet. Bei signifikanten Interaktionen (Signifikanzniveau $p < 0.1$) wurde bei ausreichender Anzahl an Todesfällen je nach Interaktion eine nach Geschlecht, Diabetes-Dauer als kategoriale Variable (< 5 , 5 bis < 15 oder ≥ 15 Jahre) oder Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen stratifizierte Analyse durchgeführt.

Auf eine Verletzung der Annahme proportionaler Hazards (proportional hazards assumption) durch die Adjustierungs-Variablen wurde mittels Aufnahme der zu testenden Variable als zeitvariierende Kovariable in das Adjustierungs-Modell und damit Testung ihrer Interaktion mit dem natürlichen Logarithmus der Analyse-Zeit geprüft [98, 104, 105]. Die weiteren untersuchten Faktoren wurden zur Testung als zeitvariierende Kovariable in das jeweilige Analyse-Modell aufgenommen. Bei Verletzung der Annahme proportionaler Hazards (Signifikanzniveau $p < 0.1$) wurde eine, je nach Anzahl der Todesfälle adjustierte oder unadjustierte, nach Alter bei Basisuntersuchung stratifizierte Analyse durchgeführt.

C) ERGEBNISSE



1. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit – **Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes**

Ziel des Vergleiches von Menschen mit und ohne Diabetes (erster Teil der Analysen) war es, die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit zu quantifizieren und näher zu analysieren. Im Folgenden werden Ergebnisse aus deskriptiven Vergleichen, Sterberaten, HR aus Cox Regressionen, Berechnungen der Unterschiede in der Lebenserwartung sowie Überlebenskurven dargestellt.

Während 75,994 Personen-Jahren (mediane Follow up-Zeit 12.0 (Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) 11.0-12.8) Jahre) verstarben 601 von 6550 Personen, darunter 73 von 245 Personen mit unbekanntem, 103 von 330 Personen mit bekanntem und 425 von 5975 Personen ohne Diabetes. Das Alter bei BGS98-Basisuntersuchung betrug 18-79 Jahre. Die erste Person verstarb im Alter von 21.3 Jahren, die letzte wurde im Alter von 91.7 Jahren zensiert.

In gewichteter Berechnung betrug die Prävalenz eines Diabetes in der Analyse-Stichprobe 8.4% (KI 7.4-9.4). Der Diabetes war bei 58.5% (KI 52.9-63.8) der Personen mit Diabetes bekannt, bei 41.5% (KI 36.2-47.1) war er unbekannt. Unter den Frauen betrug die Diabetes-Prävalenz 8.2% (KI 7.0-9.5) und die Erkrankung war bei 62.4% (KI 54.9-69.4) bekannt (Anteil Unbekannter Diabetes 37.6% (KI 30.6-45.1)). Die Diabetes-Prävalenz unter den Männern war mit 8.6% (KI 7.4-9.9) vergleichbar zu der der Frauen, allerdings war der Diabetes bei den Männern mit 54.7% (KI 48.0-61.1) seltener bekannt und der Anteil des unbekanntem Diabetes mit 45.3% (KI 38.9-52.0) höher als bei den Frauen. Ungewichtet lag die Diabetes-Prävalenz mit 8.8% (KI 8.1-9.5) minimal höher und der Anteil des bekannten Diabetes war mit 57.4% (KI 53.3-61.4) minimal niedriger als in der gewichteten Analyse (Anteil Unbekannter Diabetes 42.6% (KI 38.6-46.7)). Der Geschlechtsunterschied war in der ungewichteten Analyse mit einer Diabetes-Prävalenz von 8.2% (KI 7.3-9.1) bei den Frauen und 9.4% (KI 8.5-10.5) bei den Männern etwas deutlicher ausgeprägt, wobei jedoch die KI weiterhin deutlich überlappten und sich bei der Verteilung des Diagnose-Status (Bekannter/ Unbekannter Diabetes) keine wesentlichen Änderungen ergaben.

i. Deskriptive Analysen

In den deskriptiven Analysen des ersten Teils der Analysen wurden BGS98-Teilnehmende mit und ohne Diabetes, auch unterteilt in BGS98-Teilnehmende mit unbekanntem, bekanntem und ohne Diabetes, miteinander verglichen. Neben den später in den Cox Regressionen und parametrischen Regressionen verwendeten Variablen wurden weitere im Kontext mit Diabetes relevante Variablen betrachtet, um die Stichprobe bezüglich dieser zu charakterisieren und deskriptiv zu analysieren.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gegliedert in die Bereiche Mortalitäts-Follow up, Soziodemographie, Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren, Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren, Komorbidität, Anthropometrie, Laborparameter, Arzneimittel und Kombinierte Behandlungsziele bei Diabetes.

Im Ergebnis-Teil sind nur Tabellen dargestellt, die Personen mit unbekanntem, bekanntem und ohne Diabetes vergleichen. Die Tabellen, die Personen mit Diabetes (bekannt oder unbekannt) mit Personen ohne Diabetes vergleichen, befinden sich im Anhang (siehe Tabelle F-1 bis Tabelle F-10 unter ‚F.1. - Anhänge zu ‚C.1.i. - Deskriptive Analysen‘‘). Ebenso befindet sich im Anhang eine Tabelle, die Personen mit bekanntem Diabetes bezüglich Diabetes-spezifischer Aspekte charakterisiert, für welche die Information nur bei Personen mit bekanntem Diabetes erhoben wurden und daher kein Vergleich mit Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes möglich war (siehe Tabelle F-70 unter ‚F.4. - Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes‘).

a. Mortalitäts-Follow up

Der Anteil der Verstorbenen war bei Personen mit Diabetes mit 30% ca. 4 mal so hoch wie bei Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-1). Auch war die mediane Follow up-Zeit mit einer Differenz von 9.6 Monaten (11.4 vs. 12.0 Jahre) bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant kürzer. Das mediane Alter zum Sterbezeitpunkt hingegen war mit einer Differenz von 2.7 Jahren (73.3 vs. 76.0 Jahre) bei Personen ohne Diabetes niedriger als bei Personen mit Diabetes. Eine weitere Differenzierung der Personen mit Diabetes in unbekanntem und bekanntem Diabetes zeigte, dass das mediane Alter zum Sterbezeitpunkt bei Personen mit bekanntem Diabetes sogar 4.2 Jahre über dem von Personen ohne Diabetes lag, sich Personen mit unbekanntem Diabetes jedoch im medianen Sterbealter nicht von Personen ohne Diabetes unterschieden (siehe Tabelle C-1).

Es ist zu beachten, dass bei diesen unadjustierten deskriptiven Vergleichen das bei Basisuntersuchung durchschnittlich ca. 17 Jahre höhere Alter der Personen mit Diabetes unberücksichtigt blieb.

Tabelle C-1: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Mortalitäts-Follow up

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
mediane Follow up- Zeit [Jahre]	11.39 (IQR 10.00-12.59)	0	11.35 (IQR 10.14-12.60)	0	12.02 (IQR 11.07-12.87)	0	<0.0001 ^b
Summe Follow up- Zeit [Jahre]	2526.91	0	3435.33	0	70031.59	0	
absolute Anzahl Verstorbener	73	0	103	0	425	0	
Anteil verstorben	29.80% (24.40-35.82) 28.22% (22.50-34.75)	0	31.21% (26.44-36.42) 31.62% (25.26-28.28)	0	7.11% (6.49-7.79) 7.33% (6.52-8.24)	0	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
medianes Sterbe- alter [Jahre]	73.41 (IQR 65.25-78.87)	0	77.45 (IQR 70.39-81.53)	0	73.30 (IQR 63.31-79.49)	0	0.0002 ^d

Angegeben sind Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

Subgruppen-Vergleich:

° kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

b. Soziodemographie

Zwischen Personen mit und ohne Diabetes zeigte sich sowohl in ungewichteter als auch in gewichteter Analyse ein statistisch signifikanter Altersunterschied von gewichtet im Mittel 16.9 Jahren (60.9 vs. 44.0 Jahre) (siehe Tabelle F-2). Auch zwischen dem mittleren Alter von Personen mit unbekanntem und bekanntem Diabetes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von gewichtet 2.4 Jahren (59.5 vs. 61.9 Jahren) (siehe Tabelle C-2).

Ungewichtet war der Anteil an Frauen bei Personen mit unbekanntem Diabetes im Vergleich zu Personen mit bekanntem sowie Personen ohne Diabetes statistisch signifikant niedriger. Dieser Unterschied war jedoch bei Gewichtung der Daten nicht mehr statistisch signifikant.

Personen mit Diabetes hatten sowohl in ungewichteter als auch in gewichteter Analyse eine statistisch signifikant niedrigere Bildung und einen statistisch signifikant niedrigeren SES als Personen ohne Diabetes. In gewichteter Analyse hatten drei Viertel der Personen mit Diabetes nur eine einfache Bildung, während dies auf weniger als die Hälfte der Personen ohne Diabetes zutraf. Der Anteil von Personen mit mittlerer oder höherer Bildung war bei Personen ohne

Tabelle C-2: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Soziodemographie

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Alter [Jahre]	60.08 (58.66-61.49) 59.50 (57.78-61.22)	0	62.15 (60.97-63.32) 61.89 (60.33-63.45)	0	44.14 (43.75-44.53) 44.02 (43.36-44.69)	0	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
Anteil Frauen	42.86% (36.80-49.14) 44.72% (37.60-52.06)	0	51.52% (46.12-56.87) 52.72% (46.84-58.53)	0	51.82% (50.55-53.08) 50.75% (49.43-52.06)	0	0.0228 ^c / 0.1980 ^o
CASMIN-Score		6		18		143	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
einfache Bildung	68.62% (62.46-74.19) 72.63% (65.52-78.75)		70.51% (65.21-75.31) 77.46% (71.97-82.14)		41.65% (40.39-42.92) 47.05% (44.28-49.84)		
mittlere Bildung	22.59% (17.73-28.33) 20.94% (15.50-27.68)		21.47% (17.27-26.38) 16.57% (12.72-21.30)		43.88% (42.61-45.16) 40.57% (38.46-42.71)		
höhere Bildung	8.79% (5.80-13.10) 6.43% (3.96-10.25)		8.01% (5.47-11.59) 5.98% (3.66-9.61)		14.47% (13.59-15.40) 12.38% (10.97-13.94)		
Sozioökonomischer Status		5		18		134	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
niedriger SES	25.42% (20.31-31.31) 29.25% (21.86-37.92)		26.28% (21.70-31.45) 30.41% (24.02-37.66)		16.35% (15.42-17.32) 18.33% (16.56-20.25)		
mittlerer SES	61.67% (55.36-67.61) 60.36% (52.04-68.12)		61.54% (56.02-66.78) 59.45% (52.99-65.60)		61.63% (60.38-62.87) 61.12% (59.44-62.78)		
hoher SES	12.92% (9.23-17.78) 10.39% (6.57-16.07)		12.18% (8.99-16.30) 10.14% (7.03-14.40)		22.02% (20.97-23.10) 20.55% (18.57-22.69)		
SES [kontinuierlicher Score]	9.71 (9.31-10.10) 9.39 (8.84-9.93)	5	9.82 (9.46-10.19) 9.44 (8.94-9.95)	18	11.03 (10.94-11.12) 10.84 (10.62-11.05)	134	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Armutrisiko (NÄE < 60% des Median)	16.73% (12.56-21.94) 17.34% (11.82-24.72)	0	11.82% (8.75-15.77) 12.29% (8.77-16.97)	0	14.08% (13.22-14.98) 14.54% (13.17-16.02)	0	0.2437 ^o / 0.3594 ^o
Anteil aus Gebieten der ehem. DDR	47.35% (41.17-53.61) 30.17% (20.04-42.68)	0	43.64% (38.38-49.04) 27.78% (19.62-37.72)	0	33.21% (32.02-34.41) 20.23% (14.59-27.34)	0	<0.0001 ^b / 0.0003 ^b
Gemeindegröße (Einw.)		0		0		0	0.0081 ^e / 0.3112 ^o
ländlich (<5,000)	32.65% (27.07-38.77) 26.96% (16.38-41.03)		25.76% (21.33-30.75) 21.13% (13.25-31.96)		22.96% (21.91-24.05) 19.62% (13.19-28.18)		
kleinstädtisch (5,000 - <20,000)	20.41% (15.82-25.92) 17.00% (9.41-28.78)		22.73% (18.52-27.56) 20.81% (13.06-31.50)		21.26% (20.24-22.31) 19.77% (13.29-28.38)		
mittelstädtisch (20,000 - <100,000)	21.63% (16.92-27.23) 25.55% (16.34-37.61)		26.97% (22.46-32.02) 31.40% (21.72-43.02)		25.61% (24.52-26.73) 27.85% (20.08-37.22)		
großstädtisch (≥100,000)	25.31% (20.25-31.13) 30.49% (19.38-44.46)		24.55% (20.20-29.48) 26.66% (18.21-37.25)		30.18% (29.02-31.35) 32.76% (24.36-42.43)		

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. CASMIN= Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations; SES= Sozioökonomischer Status; NÄE=Netto-Äquivalenzeinkommen; DDR= Deutsche Demokratische Republik.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

Diabetes rund doppelt so hoch wie bei denen mit Diabetes. Ein hoher SES war bei Personen ohne Diabetes mit 21% etwa doppelt so häufig wie bei Personen mit Diabetes, während diese

häufiger einen niedrigen SES aufwiesen (30% vs. 18%). Zwischen unbekanntem Diabetes und bekanntem Diabetes bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Bildung oder SES. Für das Armutsrisiko zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Anteil der Personen, die in Gebieten der ehemaligen DDR lebten, war bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant höher als bei Personen ohne Diabetes (29% vs. 20% in gewichteter Analyse). Ferner zeigte sich in ungewichteter Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Personen mit und ohne Diabetes bezüglich der Größe der Gemeinde in der sie lebten, der in gewichteter Analyse jedoch nicht mehr statistisch signifikant war.

c. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

In beiden Erhebungsmodulen (SF-36 und MEHM) schätzten Personen mit Diabetes ihren Gesundheitszustand statistisch signifikant schlechter ein als Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-3). So bezeichneten Personen mit Diabetes ihren Gesundheitszustand ungefähr doppelt so häufig als ‚Weniger gut‘ oder ‚Schlecht‘. Während ca. zwei Drittel der Personen ohne Diabetes ihren Gesundheitszustand im MEHM als ‚Gut‘ oder ‚Sehr gut‘ einschätzten, traf dies nur auf ca. 40% der Personen mit Diabetes zu. Bei Differenzierung nach Diagnose-Status des Diabetes lag die Selbsteinschätzung von Personen mit unbekanntem Diabetes zwischen der von Personen ohne Diabetes und mit bekanntem Diabetes (siehe Tabelle C-3).

Auch in ihrem psychischen Wohlbefinden waren Personen mit Diabetes häufiger beeinträchtigt als Personen ohne Diabetes. Der Median des MHI-5-Punktwertes unterschied sich zwar zwischen Personen mit und ohne Diabetes nicht, der Anteil anhand des MHI-5 psychisch beeinträchtigter Personen war jedoch unter Personen mit Diabetes statistisch signifikant häufiger als unter Personen ohne Diabetes (17% vs. 12% in gewichteter Analyse). Der Median des MHI-5-Punktwertes von Personen mit bekanntem Diabetes lag statistisch signifikant unter dem von Personen mit unbekanntem Diabetes, deren Median sogar über dem von Personen ohne Diabetes lag. Personen mit bekanntem Diabetes waren ca. doppelt so häufig in ihrem psychischen Wohlbefinden beeinträchtigt (22% in gewichteter Analyse) wie Personen ohne oder mit unbekanntem Diabetes, welche sich diesbezüglich nicht voneinander unterschieden.

Bezüglich des Zusammenlebens mit einer Partnerin oder einem Partner bestand zwischen den untersuchten Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings in der Anzahl der im Notfall zur Verfügung stehenden Personen. Hier hatten Personen mit Diabetes häufiger niemanden oder nur eine Person, auf die sie sich im Notfall verlassen können, als Personen ohne

Diabetes, die häufiger mindestens zwei Personen hatten. Innerhalb der Personen mit Diabetes bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Personen im Notfall.

Tabelle C-3: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand							
SF-36 (2 Kategorien)		6		15		122	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
schlecht	25.52% (20.40-31.43) 24.91% (19.22-31.64)		47.62% (42.15-53.14) 49.60% (42.80-56.42)		15.67% (14.76-16.62) 16.40% (15.15-17.73)		
MEHM (3 Kategorien)		0		0		0	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
gut	55.10% (48.82-61.22) 53.82% (47.05-60.44)		29.70% (25.01-34.85) 30.08% (24.09-36.84)		68.13% (66.94-69.30) 67.27% (65.50-69.00)		
mittel	32.24% (26.69-38.35) 35.23% (28.65-42.42)		41.82% (36.61-47.22) 40.83% (35.52-46.36)		21.42% (20.40-22.48) 21.42% (19.96-22.96)		
schlecht	12.65% (9.04-17.43) 10.96% (7.54-15.65)		28.48% (23.87-33.59) 40.83% (35.52-46.36)		10.44% (9.69-11.25) 11.31% (10.22-12.50)		
MEHM (2 Kategorien)		0		0		0	<0.0001 ^d / <0.0001 ^d
schlecht (ohne "zufriedenstellend")	12.65% (9.04-17.43) 10.96% (7.54-15.65)		28.48% (23.87-33.59) 29.09% (23.69-35.15)		10.44% (9.69-11.25) 11.31% (10.22-12.50)		
MEHM (2 Kategorien)		0		0		0	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
schlecht (inkl. "zufriedenstellend")	44.90% (38.78-51.18) 46.18% (39.56-52.95)		70.30% (65.15-74.99) 69.92% (63.16-75.91)		31.87% (30.70-33.06) 32.73% (31.00-34.50)		
Psychisches Wohlbefinden							
MHI-5 [Punkte]		7		16		138	<0.0001 ^a / ^z
	80 (IQR 68-88) 80 (IQR 68-88)		72 (IQR 56-84) 68 (IQR 52-80)		76 (IQR 64-84) 76 (IQR 64-84)		
MHI-5		7		16		138	<0.0001 ^d / <0.0001 ^d
beeinträchtigt (≤50 Punkte)	9.24% (6.16-13.64) 10.17% (6.16-16.33)		20.06% (16.00-24.86) 22.41% (16.16-30.20)		10.86% (10.09-11.69) 11.59% (10.58)12.69		
unterdurchschnittlich (51-74 Punkte)	28.99% (23.58-35.08) 27.44% (20.66-35.45)		35.03% (29.95-40.47) 35.33% (29.20-41.99)		34.62% (33.41-35.85) 34.57% (33.31-35.86)		
mind. durchschnittl. bis überdurchschnittl. (≥75 P.)	61.76% (55.43-67.72) 62.40% (55.04-69.23)		44.90% (39.49-50.45) 42.26% (35.44-49.39)		54.51% (53.23-55.79) 53.84% (52.31-55.36)		
Soziale Faktoren							
Zusammenleben mit Partnerin oder Partner		10		18		164	0.3568 ^o / 0.7887 ^o
	77.87% (72.11-82.73) 73.64% (62.91-82.14)		77.56% (72.60-81.85) 76.26% (68.62-82.52)		74.93% (73.80-76.03) 73.58% (71.73-75.36)		
Personen im Notfall		6		19		154	<0.0001 ^x / 0.0012 ^b
keine	2.51% (1.13-5.48) 3.19% (1.37-7.25)		2.57% (1.29-5.06) 2.94% (1.03-8.08)		1.41% (1.14-1.75) 1.64% (1.27-2.11)		
eine	10.46% (7.17-15.02) 10.57% (6.62-16.45)		12.22% (9.02-16.35) 11.56% (8.07-16.29)		5.69% (5.12-6.31) 5.87% (5.21-6.61)		
zwei oder mehr	87.03% (82.14-90.73) 86.24% (80.24-90.64)		85.21% (80.81-88.74) 85.50% (80.20-89.57)		92.91% (92.22-93.54) 92.49% (91.65-93.25)		

Angegeben sind Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. ^z Wilcoxon-Rangsummentest gewichtet nicht verfügbar.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. SF-36=Short Form 36-Questionnaire; MEHM=Minimum European Health Module; MHI-5=Mental Health Inventory 5 screening test.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

^x 2 Zellen (22%) enthalten erwartete Werte <5

d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren

Gesundheitsverhalten

Personen mit Diabetes hatten statistisch signifikant häufiger als Personen ohne Diabetes eine ärztliche Beratung oder einen Kurs zu Ernährung, Gewicht, körperlicher Aktivität oder Rauchen erhalten (41% vs. 27% in gewichteter Analyse, siehe Tabelle F-4). Dies wurde jedoch überwiegend durch Personen mit bekanntem Diabetes bedingt. Personen mit unbekanntem Diabetes ähnelten diesbezüglich Personen ohne Diabetes: Ein Unterschied von 6% zwischen diesen beiden Gruppen war zwar in der ungewichteten Analyse statistisch signifikant, nicht jedoch in der gewichteten Analyse. Der Unterschied von Personen mit unbekanntem Diabetes zu Personen mit bekanntem Diabetes hingegen betrug 15% und war sowohl in der ungewichteten als auch gewichteten Analyse statistisch signifikant (siehe Tabelle C-4).

Tabelle C-4: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Gesundheitsverhalten

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Beratung/ Kurs zu Ernährung, Gewicht, Sport, Rauchen	34.18% 32.95%	(28.42-40.45) (25.05-41.94)	49.36% 47.55%	(43.86-54.88) (40.67-54.53)	27.76% 27.22%	(26.63-28.93) (25.62-28.88)	<0.0001 ^a / <0.0001 ^d

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

Beratung/ Kurs: Ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

Krankheitsferne Risikofaktoren

Personen mit Diabetes lebten seltener an sehr wenig befahrenen Straßen als Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-5). Dieser Unterschied war in gewichteter Analyse für Personen mit bekanntem Diabetes signifikant, nicht jedoch für Personen mit unbekanntem Diabetes (siehe Tabelle C-5). Bezüglich der Lärmbelastung von außerhalb der Wohnung oder des Hauses bestand zwischen keiner der Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied, ebenso wenig für das Arbeiten in der Nacht oder im Schichtbetrieb. Fehlende Angaben zu Schicht- oder Nachtarbeit aufgrund fehlender Berufstätigkeit waren insbesondere bei den im Schnitt älteren

Tabelle C-5: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Krankheitsferne Risikofaktoren

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Straßenlage d. Wohnung		8		19		176	0.0490 ^f / 0.0826 ^f
sehr wenig befahrene Straße	31.22% (25.65-37.41)		29.26% (24.47-34.56)		36.59% (35.36-37.84)		
Nebenstraße	33.70% (26.55-41.69)		28.52% (22.71-35.14)		37.05% (34.68-39.50)		
Haupt- oder Durchgangsstraße	43.04% (36.88-49.42)		44.69% (39.25-50.26)		39.25% (38.00-40.51)		
	41.36% (33.39-49.81)		46.19% (39.27-53.26)		38.33% (36.14-40.56)		
	25.74% (20.57-31.68)		26.05% (21.47-31.21)		24.16% (23.07-25.28)		
	24.94% (19.30-31.57)		25.29% (19.54-32.06)		24.62% (22.54-26.82)		
Lärm von außerhalb der Wohnung/ des Hauses		6		18		138	0.5182 ^o / 0.4992 ^o
	33.47% (27.78-39.70)		38.14% (32.91-43.66)		36.56% (35.33-37.80)		
	32.77% (26.47-39.76)		34.20% (28.74-40.12)		36.28% (33.79-38.85)		
Schicht- oder Nachtarbeit		171		255		2602	0.6938 ^o / 0.9844 ^o
	13.51% (7.43-23.33)		18.67% (11.38-29.10)		16.13% (14.92-17.41)		
	16.99% (8.48-31.14)		17.45% (9.70-29.37)		17.86% (16.14-19.71)		
Nachtarbeit		172		260		2658	0.7288 ^o / 0.5037 ^o
	10.96% (5.57-20.42)		7.14% (3.00-16.04)		9.50% (8.54-10.54)		
	13.65% (6.06-27.93)		6.46% (2.47-15.83)		10.33% (8.93-11.92)		
Rauchen		5		15		125	<0.0001 ^d / 0.0007 ^d
(Gelegenheits-) Raucher	30.00% (24.54-36.10)		20.32% (16.23-25.12)		33.62% (32.42-34.85)		
Extraucher	30.80% (24.88-37.43)		21.03% (16.12-26.96)		34.23% (32.51-36.00)		
nie geraucht	27.50% (22.22-33.49)		27.30% (22.67-32.49)		21.28% (20.25-22.35)		
	26.90% (20.00-35.13)		25.58% (20.59-31.30)		21.08% (19.91-22.31)		
	42.50% (36.39-48.84)		52.38% (46.86-57.85)		45.09% (43.82-46.37)		
	42.30% (33.87-51.21)		53.39% (47.14-59.53)		44.68% (43.05-46.32)		
Sportdauer > 2 h pro Woche		6		17		150	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
	7.95% (5.13-12.13)		7.03% (4.67-10.44)		19.88% (18.87-20.92)		
	7.05% (3.92-12.35)		8.05% (5.07-12.56)		20.25% (18.79-21.81)		
metabolischer Index der körperlichen Aktivität		6		17		178	<0.0001 ^a <0.0001 ^d
	47.97 (46.53-49.40)		45.52 (44.36-46.68)		49.47 (49.18-49.76)		
	48.14 (46.68-49.60)		45.32 (43.93-46.71)		49.24 (48.73-49.76)		
Ernährungsstatus		1		4		23	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
kein Übergewicht (BMI <25)	13.11% (9.43-17.96)		14.72% (11.28-19.00)		42.12% (40.87-43.38)		
Übergewicht (BMI 25 - <30)	12.59% (8.63-18.01)		13.79% (10.08-18.59)		41.69% (39.83-43.57)		
Adipositas (BMI ≥ 30)	38.93% (33.02-45.20)		44.48% (39.17-49.92)		38.89% (37.66-40.14)		
	39.16% (31.62-47.25)		47.00% (41.10-52.99)		39.14% (37.69-40.61)		
	47.95% (41.75-54.22)		40.80% (35.59-46.22)		18.99% (18.01-20.00)		
	48.25% (39.50-57.10)		39.20% (33.51-45.21)		19.18% (17.77-20.67)		
Gewichtsveränderung letzte 3 Jahre		11		22		257	<0.0001 ^d / 0.0007 ^d
eher abgenommen	12.82% (9.11-17.75)		26.30% (21.68-31.50)		13.24% (12.38-14.14)		
	14.88% (9.89-21.77)		28.57% (22.86-35.05)		13.85% (12.68-15.12)		
gleich geblieben	57.69% (51.27-63.87)		52.92% (47.33-58.44)		51.70% (50.40-52.99)		
	56.98% (48.41-65.16)		50.24% (44.00-56.47)		51.89% (50.35-53.43)		
eher zugenommen	29.49% (24.00-35.65)		20.78% (16.61-25.67)		35.06% (33.84-36.31)		
	28.14% (21.99-35.23)		21.19% (16.98-26.12)		34.25% (32.80-35.74)		

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. BMI=Body-Mass-Index.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

Personen mit Diabetes häufig (Schicht od. Nacht/ Nacht: Unbekannter Diabetes 70%/ 70%, Bekannter Diabetes 77%/ 79%, Kein Diabetes 44%/ 44%).

Personen mit Diabetes rauchten statistisch signifikant seltener als Personen ohne Diabetes. Bei Differenzierung nach Diagnose-Status des Diabetes fiel auf, dass diese Beobachtung in besonderem Maße auf Personen mit bekanntem Diabetes zutraf. Personen mit bekanntem Diabetes hatten im Vergleich zu Personen ohne Diabetes häufiger ehemals und insbesondere nie geraucht. Personen mit unbekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes unterschieden sich bezüglich des Rauchverhaltens nicht statistisch signifikant voneinander.

Personen mit Diabetes waren statistisch signifikant weniger körperlich aktiv als Personen ohne Diabetes. Während ein Fünftel der Personen ohne Diabetes mindestens 2 Stunden Sport pro Woche trieb, traf dies nur auf 7-8% der Personen mit bekanntem oder unbekanntem Diabetes zu. Der Metabolische Index war bei Personen mit bekanntem Diabetes statistisch signifikant niedriger als bei Personen ohne Diabetes (45.3 vs. 49.2 in gewichteter Analyse). Personen mit unbekanntem Diabetes unterschieden sich in der gewichteten Analyse bezüglich des metabolischen Index nicht statistisch signifikant von Personen ohne Diabetes.

Der Anteil an Übergewicht und Adipositas war bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant höher als bei Personen ohne Diabetes. So waren mehr als doppelt so viele Personen mit Diabetes adipös als Personen ohne Diabetes (42.98% vs. 19.18% in gewichteter Analyse) und nicht einmal jede 7. Person mit Diabetes war normalgewichtig. Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes unterschieden sich im Ernährungsstatus nicht statistisch signifikant voneinander. Auch bezüglich der Gewichtsveränderung in den letzten 3 Jahren unterschieden sich Personen mit und ohne Diabetes statistisch signifikant voneinander. Der Unterschied wurde hierbei von den Personen mit bekanntem Diabetes verursacht, Personen mit unbekanntem Diabetes unterschieden sich nicht statistisch signifikant von Personen ohne Diabetes. Im Vergleich zu Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes gaben Personen mit bekanntem Diabetes mit 29% (gewichtete Analyse) doppelt so häufig an, in den vergangenen 3 Jahren an Gewicht abgenommen zu haben. Eine Gewichtszunahme war im Gegenzug bei Personen mit unbekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes häufiger.

Krankheitsnahe Risikofaktoren

Sowohl Hypertonie als auch Hyperlipidämie waren bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant mindestens doppelt so häufig wie bei Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-6). Dies galt sowohl für die im CAPI erfragte Lebenszeitprävalenz (Jemals Hypertonie bzw. Jemals Hyperlipidämie) als auch für die aktuelle Prävalenz. Als aktuelle Prävalenz wurde für die

Hyperlipidämie die 1-Jahres-Prävalenz herangezogen (Hyperlipidämie im letzten Jahr) und für die Hypertonie eine Kombinationsvariable (Aktuelle Hypertonie), die eine Anamnese für Hypertonie mit aktueller antihypertensiver Medikation oder auf >140/90 mmHg erhöhte Blutdruckwerte erfasste. Durch die Erfassung von Personen mit unbekannter Hypertonie in der Blutdruckmessung war die Prävalenz der aktuellen Hypertonie höher als die erfragte Lebenszeitprävalenz, wobei bei erhöhten Blutdruckwerten keine Bestätigung der Werte durch eine Kontrollmessung zu einem zweiten Zeitpunkt erfolgte. Auch eine Dyslipidämie (Angabe einer Hyperlipidämie oder Gesamt-Cholesterin ≥ 190 mg/dl) war bei Personen mit Diabetes häufiger als bei Personen ohne Diabetes.

Tabelle C-6: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Krankheitsnahe Risikofaktoren

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Jemals Hypertonie	50.61% (44.37-56.83) 47.41% (40.42-54.51)	0	62.42% (57.07-67.49) 60.53% (54.33-66.41)	0	20.32% (19.32-21.36) 19.29% (18.08-20.57)	0	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
Aktuelle Hypertonie	62.45% (56.22-68.29) 58.67% (51.75-65.27)	0	65.65% (60.36-70.59) 63.40% (57.10-69.26)	1	25.09% (24.00-26.21) 24.00% (22.41-25.66)	16	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Blutdruck <130/80 mmHg	28.16% (22.88-34.12) 31.66% (24.15-40.26)	0	31.31% (26.52-36.52) 32.49% (26.69-38.87)	1	56.49% (55.22-57.74) 57.82% (55.85-59.77)	16	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Blutdruck <140/90 mmHg	49.39% (43.17-55.63) 52.34% (45.10-59.47)	0	56.84% (51.43-62.09) 58.54% (51.74-65.02)	1	79.91% (78.88-80.91) 80.68% (79.10-82.17)	16	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Jemals Hyperlipidämie	41.63% (35.62-47.91) 44.89% (37.52-52.50)	0	42.42% (37.20-47.83) 40.29% (33.65-47.31)	0	20.28% (19.28-21.32) 20.94% (19.50-22.45)	0	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Hyperlipidämie im letzten Jahr	29.96% (24.35-36.23) 31.31% (24.58-38.94)	18	27.97% (23.27-33.22) 26.79% (21.03-33.46)	19	12.74% (11.90-13.62) 13.67% (12.50-14.92)	180	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Dyslipidämie	97.14% (94.13-98.63) 95.30% (89.28-98.01)	0	90.91% (87.29-93.57) 89.45% (84.54-92.93)	0	80.90% (79.88-81.88) 80.50% (79.22-81.72)	1	<0.0001 ^a / <0.0001 ^b

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

BMI=Body-Mass-Index.

Aktuelle Hypertonie: Blutdruck >140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich festgestellter Hypertonie.

Dyslipidämie: erhöhte Blutfette in Anamnese oder Gesamt-Cholesterin ≥ 190 mg/dl.

Subgruppen-Vergleich:

° kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

Blutdruckziele von <130/80 bzw. <140/90 mmHg wurden von Personen mit Diabetes statistisch signifikant seltener erreicht als von Personen ohne Diabetes, wobei sich Personen mit

bekanntem und unbekanntem Diabetes nicht signifikant voneinander unterschieden (siehe Tabelle C-6).

e. Komorbidität

Sämtliche Komorbiditäten waren bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant häufiger als bei Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-7). Hierbei ließ sich, mit Ausnahme der Krebserkrankungen, eine ansteigende Häufigkeit von keinem Diabetes über unbekanntem Diabetes bis bekanntem Diabetes erkennen (siehe Tabelle C-7). Der Unterschied zwischen unbekanntem und bekanntem Diabetes war jedoch für ischämische Herzkrankheit,

Tabelle C-7: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Komorbidität

	Unbekannter Diabetes (n=245)			Bekannter Diabetes (n=330)			Kein Diabetes (n=5975)			p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		
CVD	26.94% (21.75-32.84) 25.88% (19.79-33.07)	0		38.18% (33.09-43.54) 38.26% (32.36-44.52)	0		6.16% (5.58-6.80) 6.41% (5.58-7.36)	0		<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
isch. Herzkrankheit	22.04% (17.29-27.67) 25.88% (19.79-33.07)	0		27.88% (23.31-32.96) 26.06% (20.69-32.26)	0		4.38% (3.89-4.93) 4.50% (3.81-5.31)	0		<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
jemals Myokard- infarkt	9.39% (6.32-13.73) 7.96% (4.96-12.51)	0		9.39% (6.68-13.05) 9.09% (6.09-13.34)	0		1.52% (1.24-1.87) 1.56% (1.19-2.03)	0		<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
jemals KHK	18.78% (14.36-24.16) 17.53% (12.64-23.80)	0		26.67% (22.17-31.70) 24.83% (19.63-30.88)	0		4.05% (3.58-4.58) 4.16% (3.53-4.89)	0		<0.0001 ^a / <0.0001 ^b
jemals Herzinsuffizienz	8.98% (5.98-13.26) 9.22% (5.65-14.71)	0		16.06% (12.48-20.43) 18.39% (13.94-23.87)	0		2.21% (1.87-2.61) 2.46% (1.97-3.06)	0		<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
jemals Schlaganfall	3.27% (1.64-6.39) 2.89% (1.32-6.19)	0		7.88% (5.42-11.32) 7.69% (4.93-11.82)	0		0.90% (0.69-1.18) 0.88% (0.66-1.18)	0		<0.0001 ^{x a} / <0.0001 ^{x a}
eingeschr. Nierenfunktion (anhand eGFR)	9.86% (6.52-14.65) 10.63% (6.56-16.76)	32		14.47% (10.95-18.89) 13.83% (9.80-19.16)	26		3.40% (2.96-3.91) 3.46% (2.92-4.10)	388		<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
jemals Krebserkrankung	3.27% (1.64-3.39) 2.41% (1.03-5.54)	0		6.97% (4.67-10.27) 8.82% (5.44-13.99)	0		3.31% (2.89-3.80) 3.27% (2.85-3.74)	0		0.0020 ^f / <0.0001 ^d

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

CVD= cardio-vascular disease; isch. Herzkrankheit= ischämische Herzkrankheit; KHK=koronare Herzkrankheit, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

^x 2 Zellen (33%) enthalten erwartete Werte <5

Myokardinfarkt und eingeschränkte Nierenfunktion nicht statistisch signifikant. Eine Anamnese für eine Krebserkrankung war bei Personen mit bekanntem Diabetes mehr als doppelt so häufig wie bei Personen ohne Diabetes, während sich Personen mit unbekanntem Diabetes nicht von Personen ohne Diabetes unterschieden.

Informationen zu Diabetes-spezifischen Komplikationen lagen nur für Personen mit bekanntem Diabetes vor, sodass hierzu kein Vergleich mit Personen mit unbekanntem und ohne Diabetes sondern lediglich eine Charakterisierung der Personen mit bekanntem Diabetes möglich war, welche im Anhang dargestellt ist (siehe Tabelle F-70 unter ‚F.4. - Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes‘).

f. Anthropometrie

BMI und Blutdruckwerte waren bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant höher als bei Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-8). Hierbei stiegen die Werte von keinem Diabetes über bekannten Diabetes bis zu unbekanntem Diabetes an (siehe Tabelle C-8). Beim BMI war der Unterschied zwischen Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle C-8: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Anthropometrie

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
BMI [kg/m ²]		1		4		23	
	30.52 (29.81-31.24)		29.72 (29.17-30.27)		26.39 (26.28-26.51)		<0.0001 ^b
	30.56 (29.68-31.45)		29.80 (29.11-30.49)		26.42 (26.24-26.61)		<0.0001 ^b
Blutdruck [mmHg]		0		1		16	
systolisch	141.42 (139.13-143.72)		137.39 (135.58-139.19)		127.83 (127.43-128.24)		<0.0001 ^a
	140.03 (137.18-142.88)		136.60 (134.07-139.14)		127.33 (126.62-128.05)		<0.0001 ^a
diastolisch	84.37 (83.08-85.67)		80.67 (79.74-81.60)		77.91 (77.68-78.15)		<0.0001 ^a
	83.25 (81.43-85.07)		80.17 (78.97-81.37)		77.59 (77.14-78.03)		<0.0001 ^a

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

BMI=Body-Mass-Index.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied (p<0.05) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied (p<0.05) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied (p<0.05) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied (p<0.05) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied (p<0.05) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied (p<0.05) bekannter / kein Diabetes

g. Laborparameter

Sämtliche Laborparameter fielen bei Personen mit Diabetes statistisch signifikant pathologischer aus als bei Personen ohne Diabetes (siehe Tabelle F-9).

Das durchschnittliche HbA1c war bei Personen mit unbekanntem Diabetes statistisch signifikant niedriger als bei Personen mit bekanntem Diabetes (7.3% vs. 7.7% in gewichteter Analyse) (siehe Tabelle C-9). Das intensive Einstellungsziel eines HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol) konnte von Personen mit unbekanntem Diabetes aufgrund der Definition des unbekanntem Diabetes anhand eines HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol) definitionsgemäß nicht erreicht werden. Die Verteilung oberhalb der 6.5% (48 mmol/mol) zeigte jedoch niedrigere HbA1c-Werte bei Personen mit unbekanntem Diabetes als bei Personen mit bekanntem Diabetes. Insbesondere war ein HbA1c $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol) bei Personen mit bekanntem Diabetes (23% in gewichteter Analyse) mehr als doppelt so häufig als bei Personen mit unbekanntem Diabetes. Ein individualisierter Ziel-HbA1c, welcher das Alter und Vorliegen von Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD berücksichtigte, konnte nur für Personen mit bekanntem Diabetes ermittelt werden und wurde bei diesen von der Hälfte erreicht (siehe Anhang, Tabelle F-70 unter ‚F.4. - Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes‘). Beim HDL-Cholesterin und den Triglyzeriden bestand zwischen Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Mittelwerte der übrigen Laborparameter fielen bei Personen mit unbekanntem Diabetes alle pathologischer aus als bei Personen mit bekanntem Diabetes.

Personen mit unbekanntem Diabetes fielen auch häufiger als Personen mit bekanntem Diabetes in die anhand von Grenzwerten aus Leitlinien erstellten Kategorien für erhöhtes hs-CRP sowie erhöhte oder stark erhöhte Lipid-Parameter. Allerdings erreichte dieser Unterschied zwischen Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes für einen erhöhten bzw. stark erhöhten Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotienten keine statistische Signifikanz.

In einer Sensitivitätsanalyse, die Personen mit einem hs-CRP über 10 mg/l ausschloss, sank der Anteil der Personen mit einem erhöhten hs-CRP bei Personen mit Diabetes zwar stärker als bei Personen ohne Diabetes, der Unterschied zuungunsten der Personen mit Diabetes blieb aber weiterhin deutlich und statistisch signifikant (32.99 (KI 27.62-38.84)% vs. 19.57 (KI 18.31-20.88)% in gewichteter Analyse). Bei Differenzierung nach Diagnose-Status des Diabetes hatten Personen mit unbekanntem Diabetes weiterhin häufiger ein erhöhtes hs-CRP als Personen mit bekanntem Diabetes (42.61 (KI 33.85-51.86)% vs. 26.48 (KI 20.93-32.90)% in gewichteter Analyse) und alle Gruppenunterschiede blieben statistisch signifikant.

Tabelle C-9: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Laborparameter

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
hs-CRP [mg/l]	2.67 ^g 2.81 ^g	32 (2.32-3.07) ^g (2.35-3.37) ^g	2.10 ^g 2.13 ^g	29 (1.86-2.38) ^g (1.82-2.50) ^g	1.25 ^g 1.24 ^g	403 (1.21-1.29) ^g (1.18-1.29) ^g	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
erhöhtes hs-CRP (>3mg/l)	44.13% 48.11%	32 (37.60-50.87) (39.73-56.60)	35.22% 35.27%	29 (30.02-40.78) (28.81-42.32)	22.58% 22.92%	403 (21.50-23.69) (21.63-24.25)	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
HbA1c [%] ([mmol/mol])	7.11 7.26	0 (6.97-7.25) (7.04-7.49)	7.67 7.67	0 (7.49-7.85) (7.44-7.89)	5.42 5.40	0 (5.40-5.43) (5.37-5.43)	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol)	0.00% 0.00%	0	28.18% 28.05%	0 (23.58-33.29) (22.52-34.33)	- -	-	
HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol)	69.39% 63.51%	0 (63.32-74.85) (55.18-71.11)	37.27% 37.67%	0 (32.21-42.64) (31.96-43.74)	- -	-	<0.0001 / <0.0001
HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol)	84.90% 78.79%	0 (79.83-88.87) (69.84-85.63)	50.61% 48.62%	0 (45.21-55.99) (42.64-54.65)	- -	-	<0.0001 / <0.0001
HbA1c <8.0% (<64 mmol/mol)	90.20% 87.48%	0 (85.79-93.36) (80.84-92.05)	59.70% 57.90%	0 (54.30-64.87) (52.10-63.50)	- -	-	<0.0001 / <0.0001
HbA1c ≥9.0% (≥75 mmol/mol)	6.53% 8.59%	0 (4.03-10.41) (5.02-14.33)	22.42% 22.68%	0 (18.23-27.26) (17.41-29.00)	- -	-	<0.0001 / 0.0012
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	6.75 6.76	0 (6.60-6.90) (6.58-6.94)	6.23 6.18	0 (6.09-6.37) (6.03-6.33)	5.98 5.97	1 (5.95-6.01) (5.93-6.01)	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	261.11 261.34	0 (255.37-266.85) (254.28-268.41)	241.01 238.92	0 (235.61-246.40) (233.17-232.42)	231.11 230.77	1 (229.88-232.34) (229.12-232.42)	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
erhöhtes Gesamt- Chol. (≥190mg/dl)	95.92% 94.69%	0 (92.58-97.79) (88.99-97.52)	87.88% 86.72%	0 (83.89-90.98) (81.55-90.61)	80.11% 79.68%	1 (79.08-81.11) (78.41-80.89)	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
stark erhöhtes Gesamt-Chol. (≥240mg/dl)	66.53% 68.25%	0 (60.39-72.16) (60.43-75.16)	49.39% 47.64%	0 (44.03-54.78) (41.02-54.35)	40.36% 39.92%	1 (39.12-41.61) (38.22-41.64)	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1.26 ^g 1.24 ^g	1 (1.22-1.31) ^g (1.18-1.30) ^g	1.24 ^g 1.25 ^g	0 (1.20-1.28) ^g (1.20-1.30) ^g	1.44 ^g 1.42 ^g	2 (1.42-1.45) ^g (1.40-1.44) ^g	<0.0001 ^b <0.0001 ^b
HDL-Cholesterin [mg/dl]	48.81 ^g 48.03 ^g	1 (47.00-50.69) ^g (45.73-50.44) ^g	47.88 ^g 48.25 ^g	0 (46.32-49.49) ^g (46.42-50.16) ^g	55.50 ^g 54.88 ^g	2 (55.06-55.95) ^g (54.21-55.56) ^g	<0.0001 ^b <0.0001 ^b
Nicht-HDL-Cholesterin [mmol/l]	5.42 5.45	1 (5.27-5.57) (5.27-5.63)	4.93 4.87	0 (4.79-5.07) (4.73-5.01)	4.47 4.47	2 (4.44-4.50) (4.43-4.52)	<0.0001 ^a <0.0001 ^a

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Nicht-HDL-Cholesterin [mg/dl]	209.66 210.83	(203.88-215.45) (203.90-217.75)	190.79 188.45	(185.41-196.18) (183.01-193.89)	172.78 173.02	(171.56-174.01) (171.45-174.59)	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
erhöhtes Nicht- HDL-Chol. (≥100mg/dl)	100.00% 100.00%		98.18% 98.38%	(96.01-99.18) (96.23-99.32)	95.75% 95.82%	(95.21-96.23) (95.16-96.39)	^{yf} / ^{yf}
stark erhöhtes Nicht-HDL-Chol. (≥130mg/dl)	97.13% 95.89%	(94.10-98.63) (89.92-98.39)	91.82% 92.30%	(88.33-94.33) (88.68-94.84)	80.68% 80.81%	(79.66-81.66) (79.41-82.15)	<0.0001 ^a / <0.0001 ^b
Gesamt-/HDL- Cholesterin-Quotient	5.26 ^g 5.34 ^g	(5.05-5.48) ^g (5.08-5.62) ^g	4.93 ^g 4.85 ^g	(4.75-5.11) ^g (4.68-5.04) ^g	4.07 ^g 4.11 ^g	(4.04-4.11) ^g (4.06-4.16) ^g	<0.0001 ^a <0.0001 ^a
erhöhter Gesamt-/ HDL-Cholesterin- Quotient (≥4)	78.28% 78.66%	(72.66-83.01) (71.33-84.52)	72.73% 71.42%	(67.67-77.26) (65.12-76.99)	50.11% 51.51%	(48.84-51.38) (49.68-53.34)	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
stark erhöhter Gesamt-/HDL- Chol.-Quotient (≥5)	55.74% 58.34%	(49.45-61.85) (50.31-65.96)	50.91% 48.59%	(45.52-56.27) (42.83-54.39)	27.21% 28.16%	(26.09-28.35) (26.65-29.73)	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
LDL-Chol. - n. n. [mmol/l]	4.36 4.37	(4.22-4.49) (4.21-4.53)	3.85 3.83	(3.73-3.96) (3.70-3.97)	3.74 3.75	(3.72-3.77) (3.71-3.78)	<0.0001 ^c <0.0001 ^c
erhöhtes LDL-C. - n. n. (≥2.5mmol/l)	98.14% 96.63%	(95.15-99.30) (89.52-98.97)	91.38% 91.41%	(87.55-94.11) (86.85-94.49)	89.47% 89.53%	(88.65-90.23) (88.49-90.49)	0.0001 ^c / 0.0476 ^e
stark erhöh. LDL-C. - n. n. (≥3mmol/l)	91.16% 91.77%	(86.56-94.29) (85.91-95.33)	78.28% 79.85%	(73.16-82.65) (74.30-84.46)	74.69% 74.61%	(73.56-75.79) (73.21-75.95)	<0.0001 ^c / <0.0001 ^c
Triglyzeride [mmol/l]	2.09 ^g 2.15 ^g	(1.93-2.26) ^g (1.92-2.41) ^g	2.09 ^g 1.96 ^g	(1.95-2.23) ^g (1.80-2.13) ^g	1.37 ^g 1.37 ^g	(1.35-1.39) ^g (1.34-1.40) ^g	<0.0001 ^b <0.0001 ^b
Lipoprotein a [mg/l]	248.24 ^g 274.96 ^g	(216.06-285.20) ^g (231.82-326.12) ^g	222.07 ^g 211.79 ^g	(197.79-249.33) ^g (179.06-250.50) ^g	161.46 ^g 167.19 ^g	(157.03-166.00) ^g (161.15-173.45) ^g	<0.0001 ^b <0.0001 ^a

Angegeben sind Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen; ^g geometrischer Mittelwert (ermittelt über natürliche Logarithmierung); ohne Kennzeichnung: arithmetischer Mittelwert. Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein; HbA1c=Glykohämoglobin A1c; HDL=High-Density-Lipoprotein; LDL-C.=Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n. n.: nicht nüchtern.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

^y p-Wert von χ^2 -Test für Vergleich aller 3 Subgruppen nicht verfügbar, da leere Zellen (unbekannter Diabetes ohne erhöhtes Non-HDL-Cholesterin). p-Werte von χ^2 -Test für Vergleich zwischen bekanntem und keinem Diabetes 0.0305 / 0.0205 (ungewichtet/gewichtet).

h. Arzneimittel

Weniger als ein Drittel der Personen mit Diabetes gaben an, vor dem letzten Winter eine Impfung gegen Influenza erhalten zu haben (siehe Tabelle F-10). Bei Personen mit bekanntem Diabetes lag der Anteil nur knapp über einem Drittel (siehe Tabelle C-10).

Alle untersuchten Arzneimittel-Gruppen wurden bei Vorliegen eines Diabetes häufiger eingenommen und eine Polypharmazie war bei Personen mit Diabetes mit 40% beinahe viermal so häufig wie bei Personen ohne Diabetes. Für alle untersuchten Arzneimittel sowie die Polypharmazie zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit von keinem Diabetes über unbekanntem Diabetes bis zu bekanntem Diabetes. Der Unterschied zwischen Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes war jedoch für Lipid-Senker und Statine statistisch nicht signifikant.

Tabelle C-10: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter vs. Kein Diabetes – Arzneimittel

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Influenza-Impfung	24.17% (19.17-29.99) 21.91% (16.47-28.53)	5	39.62% (34.34-45.14) 36.78% (30.69-43.32)	17	13.17% (12.33-14.06) 11.84% (10.48-13.34)	129	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
Polypharmazie (≥5 Präparate)	27.76% (22.51-33.69) 26.20% (19.69-33.95)	0	53.94% (48.54-59.25) 49.54% (43.06-56.03)	0	11.00% (10.23-11.81) 10.72% (9.57-12.00)	0	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a
Lipid-Senker	13.47% (9.74-18.34) 11.57% (7.83-16.77)	0	18.18% (14.38-22.72) 17.44% (13.17-22.73)	0	4.27% (3.78-4.81) 4.16% (3.66-4.72)	0	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
Statin	7.76% (5.00-11.84) 6.32% (3.88-10.15)	0	11.52% (8.49-15.43) 11.00% (7.90-15.12)	0	2.41% (2.05-2.83) 2.38% (1.98-2.85)	0	<0.0001 ^b / <0.0001 ^b
ACE-Hemmer oder ATR ₁ -Antagonist	20.82% (16.18-26.36) 17.95% (13.11-24.09)	0	33.33% (28.45-38.60) 30.89% (25.40-36.99)	0	5.09% (4.56-5.68) 4.75% (4.13-5.45)	0	<0.0001 ^a / <0.0001 ^a

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

ACE: angiotensin converting enzyme; ATR₁: Angiotensin-Rezeptor 1.

Subgruppen-Vergleich:

^o kein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen

^a signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen allen Subgruppen

^b signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, bekannter / kein Diabetes

^c signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes, unbekannter / bekannter Diabetes

^d signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes, bekannter / unbekannter Diabetes

^e signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) unbekannter / kein Diabetes

^f signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) bekannter / kein Diabetes

i. Kombinierte Behandlungsziele bei Diabetes

Das strengere kombinierte Behandlungsziel (HbA_{1c} <7.0% (<53 mmol/mol), Blutdruck <130/80 mmHg, Gesamt-Cholesterin <190 mg/dl, aktuell Nichtraucher) erreichten nicht einmal 2% der Personen mit bekanntem Diabetes, das weniger strenge kombinierte Behandlungsziel (HbA_{1c} <7.5% (<58 mmol/mol), Blutdruck <140/90 mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl, aktuell Nichtraucher) auch nur 12% (siehe Tabelle C-11). Personen mit unbekanntem Diabetes unterschieden sich in der Erfüllung der Kriterien für die kombinierten Behandlungsziele nicht von Personen mit bekanntem Diabetes. Zwar ergab die gewichtete Analyse einen statistisch

knapp signifikanten Unterschied ($p=0.0479$) bezüglich des Erreichens des ersten Kombinationszieles. Da jedoch die Bedingungen für den Signifikanztest nicht erfüllt waren (50% der Zellen enthielten erwartete Werte <5), es sich zudem um kleine Subgruppen handelte, die durch die auf die gesamte BGS98-Stichprobe angepasste Gewichtung womöglich verzerrt wurden, und der p-Wert der ungewichteten Analyse fern des Signifikanzniveaus lag, wurde hier nicht von einem wesentlichen Unterschied zwischen bekanntem und unbekanntem Diabetes ausgegangen.

Tabelle C-11: Deskriptiver Vergleich Unbekannter vs. Bekannter Diabetes – Kombinierte Behandlungsziele bei Diabetes

	Unbekannter Diabetes (n=245)		Bekannter Diabetes (n=330)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Kombinations-Ziel 1 erreicht [%]	0.41% 0.22%	0 (0.06-2.85) (0.03-1.56)	1.52% 1.47%	0 (0.63-3.60) (0.53-4.02)	0.1970 ^x / 0.0479 ^x
Kombinations-Ziel 2 erreicht [%]	12.30% 11.02%	1 (8.72-17.06) (6.96-17.04)	11.32% 11.99%	3 (8.30-15.24) (8.40-16.83)	0.7190 / 0.7698

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Kombinationsziel 1: HbA1c $<7.0\%$ (<53 mmol/mol), Blutdruck $<130/80$ mmHg, Gesamt-Cholesterin <190 mg/dl und aktuell Nichtraucher;

Kombinationsziel 2: HbA1c $<7.5\%$ (<58 mmol/mol), Blutdruck $<140/90$ mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl und aktuell Nichtraucher.

^x 2 Zellen (50%) enthalten erwartete Werte <5

Im Anhang befindet sich eine Charakterisierung der Personen mit bekanntem Diabetes bezüglich weiterer Diabetes-spezifischer Aspekte, für welche die Informationen nur bei Personen mit bekanntem Diabetes vorlagen und daher kein Vergleich mit anderen Gruppen möglich war (siehe Tabelle F-70 unter ‚F.4. - Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes‘).

ii. Sterberaten

Es werden zuerst die mittels verschiedener Methoden anhand der BGS98-Stichprobe berechneten Sterberaten und Rate Ratios dargestellt. Darauf folgt ein Vergleich internationaler Sterberaten und Rate Ratios, welche auf die gleiche Referenz-Population standardisiert wurden.

a. Analysen der BGS98-Stichprobe

Tabelle C-12 und Abbildung C-1 zeigen die altersspezifischen Sterberaten, rohen Gesamt-Sterberaten und altersstandardisierten Sterberaten für Personen mit und ohne Diabetes und die dazugehörigen Quotienten (Rate Ratios) bei Stratifizierung nach dem Alter bei Basisuntersuchung und Standardisierung auf die Struktur der für Deutschland repräsentativen BGS98-Stichprobe. Tabelle C-13 und Abbildung C-2 zeigen die entsprechenden Schätzer für eine zusätzliche Stratifizierung und Standardisierung nach Geschlecht.

Tabelle C-14 zeigt Sterberaten mit Alters- und Geschlechtsstratifizierung sowie -Standardisierung anhand des fortlaufenden Alters sowie die zugehörigen Rate Ratios. Zur Standardisierung wurde die offizielle deutsche Bevölkerungsstruktur vom 31.12.1997 als Referenzpopulation verwendet, um eine bestmögliche Repräsentativität der Ergebnisse für Deutschland zu erhalten. Tabelle C-15 zeigt die Schätzer getrennt für Personen mit bekanntem und Personen mit unbekanntem Diabetes.

Über 4-fach höhere rohe Sterberaten für Personen mit Diabetes als für Personen ohne Diabetes sanken durch Standardisierung für Alter bzw. Alter und Geschlecht erheblich. Dennoch blieben die Sterberaten für Personen mit Diabetes auch nach Standardisierung noch ungefähr doppelt so hoch wie für Personen ohne Diabetes.

Die geringe Anzahl an Todesfällen, insbesondere in den jüngeren Altersstrata, ging mit einer weiten Varianz der Schätzer einher und schränkte die statistische Aussagekraft der Analysen insbesondere bezüglich Subgruppen-Unterschieden ein. Die standardisierten Rate Ratios für Männer lagen über denen für Frauen und die standardisierten Rate Ratios für den unbekanntem Diabetes über denen für den bekannten Diabetes, die Konfidenzintervalle überlappten jedoch in beiden Fällen.

Ein für die Analysen mit fortlaufendem Alter durchgeführter χ^2 -Test auf ungleiche Rate Ratios (Effekt-Modifikation) über die Strata war für Männer, Frauen und Männer kombiniert sowie für Personen mit unbekanntem Diabetes statistisch signifikant, was für einen mit dem Alter abnehmenden Effekt des Diabetes auf die Mortalität in zumindest diesen Subgruppen spricht.

Tabelle C-12: Altersspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung

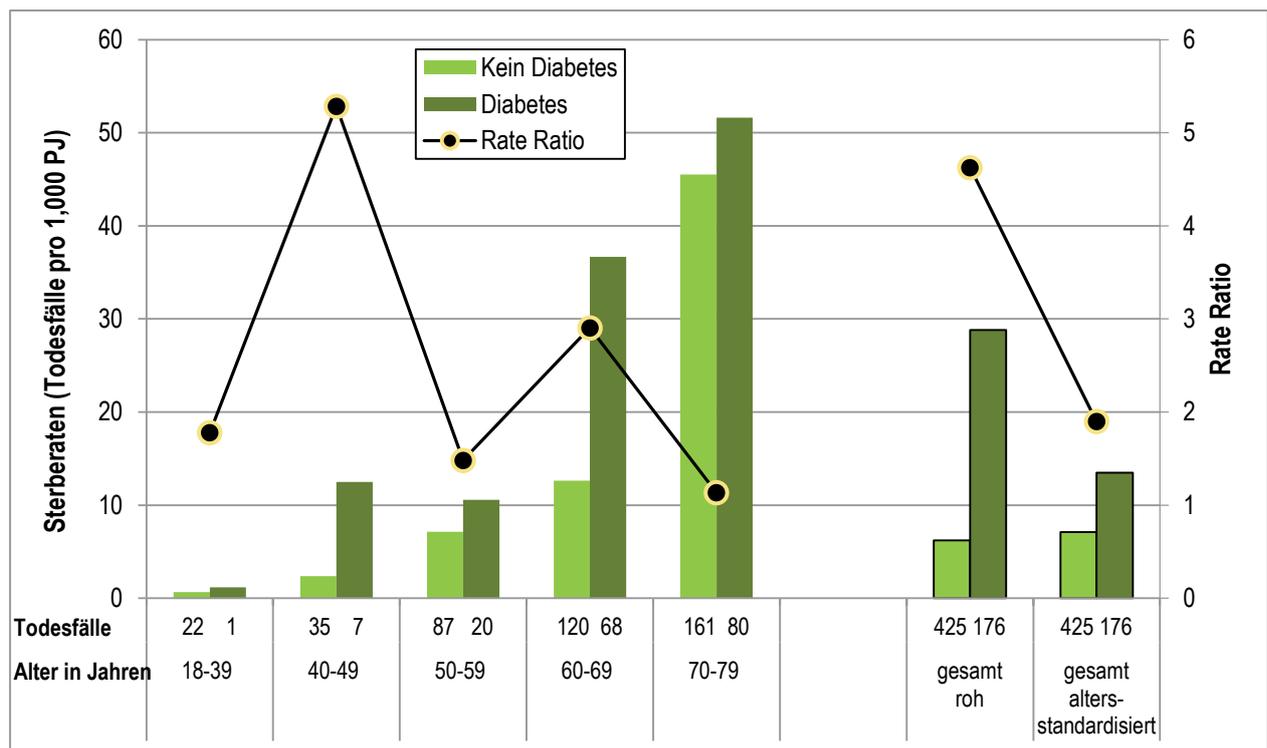
	Diabetes		Kein Diabetes		Rate Ratio (95%-KI)
	Sterberate (95%-KI)	† / n	Sterberate (95%-KI)	† / n	
nach Alter, roh					
18-39 J.	1.16 (0.00-4.26)	1 / 32	0.65 (0.37-0.93)	22 / 2578	1.78 (0.12-26.82)
40-49 J.	12.50 (3.38-21.62)	7 / 53	2.36 (1.55-3.18)	35 / 1161	5.28 (2.36-11.85)
50-59 J.	10.56 (5.14-15.98)	20 / 134	7.13 (5.58-8.67)	87 / 1142	1.48 (0.85-2.59)
60-69 J.	36.66 (28.04-45.28)	68 / 207	12.62 (10.22-15.02)	120 / 741	2.90 (2.15-3.93)
70-79 J.	51.61 (39.82-63.39)	80 / 149	45.52 (39.18-51.86)	161 / 353	1.13 (0.87-1.48)
gesamt, roh	28.82	176 / 575	6.23	425 / 5975	4.63
altersstandardisiert*	13.50 (10.73-16.27)	176 / 575	7.11 (6.44-7.78)	425 / 5975	1.90 (1.51-2.38), p<0.0001

Angegeben sind Sterberaten in Todesfällen pro 1,000 Personenjahren (95%-KI, nicht für komplexes Studiendesign adjustiert), gewichtet auf deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997;

* Standardisierung auf BGS98-Stichprobe (Alter bei Basisuntersuchung);

† = absolute Anzahl der Todesfälle (ungewichtet); n = absolute Anzahl der Personen (ungewichtet).

Abbildung C-1: Altersspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung



Standardisierung auf BGS98-Stichprobe (Alter bei Basisuntersuchung), gewichtet auf deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; PJ = Personenjahre; Todesfälle = absolute Anzahl der Todesfälle (ungewichtet).

Tabelle C-13: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung

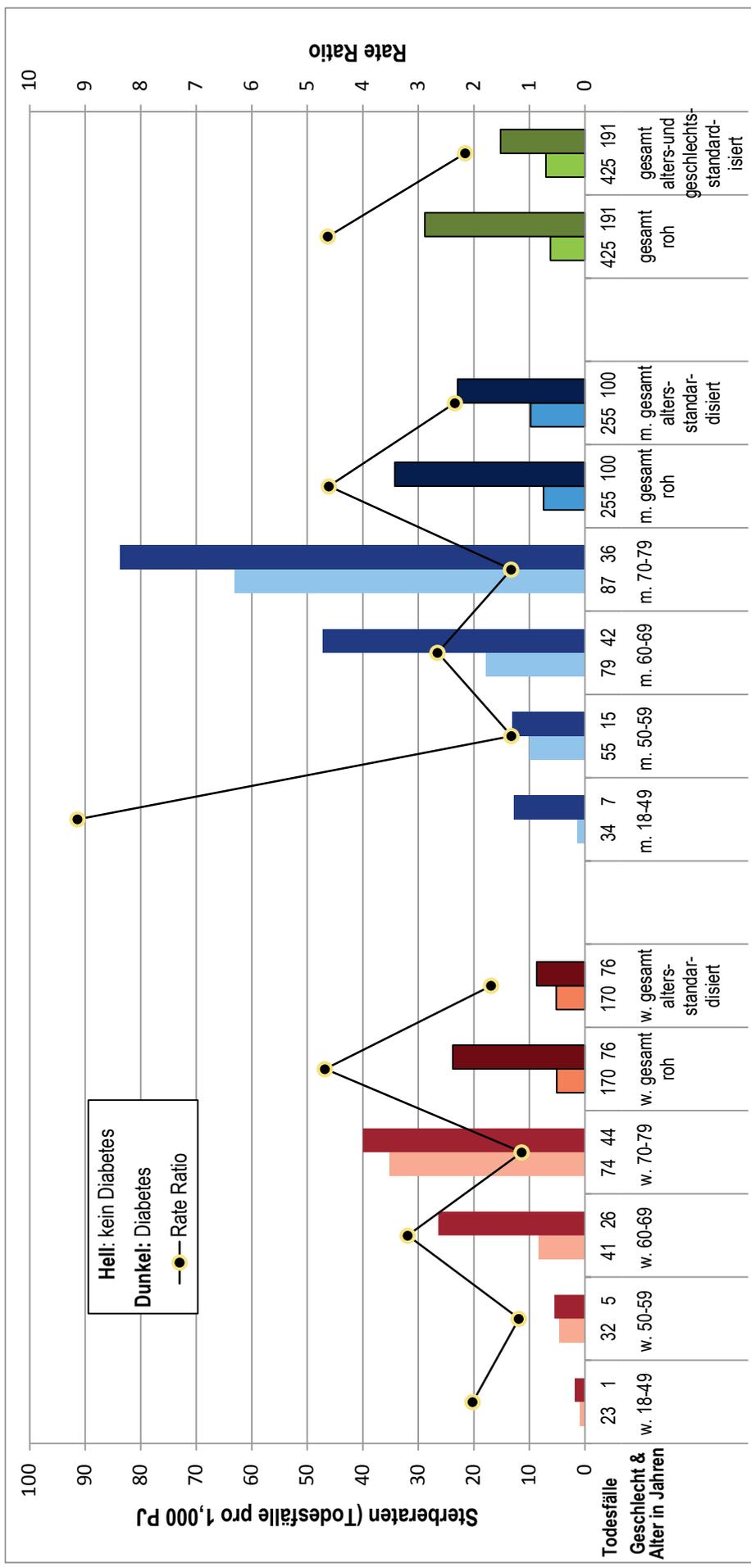
	Diabetes		Kein Diabetes		Rate Ratio (95%-KI)
	Sterberate (95%-KI)	† / n	Sterberate (95%-KI)	† / n	
Frauen					
<i>nach Alter, roh</i>					
18-49 J.	1.83 (0.00-5.57)	1 / 35	0.91 (0.51-1.30)	23 / 1908	2.02 (0.25-16.35)
50-59 J.	5.48 (0.00-12.20)	5 / 49	4.61 (2.91-6.32)	32 / 598	1.19 (0.33-4.27)
60-69 J.	26.41 (16.14-36.68)	26 / 96	8.28 (5.65-10.91)	41 / 397	3.19 (1.93-5.27)
70-79 J.	39.99 (27.89-52.10)	44 / 95	35.20 (28.18-42.22)	74 / 193	1.14 (0.79-1.63)
gesamt, roh	23.77	76 / 275	5.08	170 / 3096	4.68
alters- standardisiert*	8.69 (5.62-11.77)	76 / 275	5.16 (4.41-5.90)	170 / 3096	1.69 (1.15-2.47), p=0.0074
Männer					
<i>nach Alter, roh</i>					
18-49 J.	12.71 (3.18-22.24)	7 / 50	1.39 (0.92-1.87)	34 / 1831	9.13 (4.01-20.82)
50-59 J.	13.16 (5.72-20.60)	15 / 85	9.97 (7.30-12.64)	55 / 544	1.32 (0.71-2.47)
60-69 J.	47.25 (33.29-61.21)	42 / 111	17.83 (13.60-22.05)	79 / 344	2.65 (1.81-3.87)
70-79 J.	83.70 (54.59-112.81)	36 / 54	63.18 (50.88-75.48)	87 / 160	1.32 (0.89-1.97)
gesamt, roh	34.26	100 / 300	7.43	255 / 2879	4.61
alters- standardisiert*	22.91 (16.19-29.64)	100 / 300	9.79 (8.56-11.02)	†=255	2.34 (1.70-3.22), p<0.0001
Gesamt					
gesamt, roh	28.82	176 / 575	6.23	425 / 5975	4.63
alters- & geschlechts- standardisiert*	15.17 (11.51-18.83)	176 / 575	7.04 (6.38-7.71)	425 / 5975	2.15 (1.66-2.79), p<0.0001

Angegeben sind Sterberaten in Todesfällen pro 1,000 Personenjahren (95%-KI, nicht für komplexes Studiendesign adjustiert), gewichtet auf deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997;

* Standardisierung auf BGS98-Stichprobe (Alter bei Basisuntersuchung);

† = absolute Anzahl der Todesfälle (ungewichtet); n = absolute Anzahl der Personen (ungewichtet).

Abbildung C-2: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Alter bei BGS98-Basisuntersuchung



Standardisierung auf BGS98-Stichprobe (Alter bei Basisuntersuchung), gewichtet auf deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; PJ = Personenjahre; w. = weiblich; m. = männlich; Todesfälle = absolute Anzahl der Todesfälle (ungewichtet).

Tabelle C-14: Alters- und geschlechtsspezifische sowie -standardisierte Sterberaten nach Diabetes-Status mit Rate Ratios, gewichtet – Fortlaufendes Alter

Alter	Frauen				Männer				Gesamt						
	Diabetes		Kein Diabetes		Diabetes		Kein Diabetes		Diabetes		Kein Diabetes		Rate Ratio [#] [95%-KI]		
	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	t/ n	Sterberate [95%-KI]	Rate Ratio [#] [95%-KI]
18 - <25	0/ 1	0,00 -	0/ 304	0,00 -	0/ 0	0,42 *	1/ 347	0,42 *	0/ 1	0,00 -	1/ 661	0,21 *	0/ 1	0,21	
25 - <35	0/ 7	0,00 -	2/ 922	0,33 [0,07-3,30]	0/ 6	0,00 -	3/ 923	0,39 [0,12-2,07]	0/ 13	0,00 -	5/ 1845	0,36 [0,15-1,10]	0/ 13	0,00 -	0,00 -
35 - <45	0/ 21	0,00 -	3/ 1383	0,44 [0,11-3,47]	1/ 30	3,85 *	8/ 1314	0,99 [0,47-2,44]	1/ 51	3,90 [0,23-65,19]	11/ 2697	0,73 [0,39-1,54]	1/ 51	1,69 *	2,48 [0,15-40,15]
45 - <55	1/ 50	3,75 * [1,78-18,56]	13/ 1380	1,49 [0,85-2,88]	5/ 72	17,25 [7,21-52,05]	18/ 1286	2,40 [1,45-4,25]	6/ 122	7,19 [2,81-18,40]	31/ 2666	1,95 [1,34-2,96]	6/ 122	11,58 [5,19-31,39]	5,73 [2,45-13,37]
55 - <65	4/ 108	4,95 [1,78-18,56]	31/ 1245	4,48 [3,06-6,83]	13/ 172	11,69 [6,46-23,06]	42/ 1121	7,76 [5,55-11,20]	17/ 280	9,31 [5,57-16,64]	73/ 2366	6,04 [4,68-7,92]	17/ 280	9,31 [5,57-16,64]	1,40 [0,76-2,60]
65 - <75	17/ 189	17,13 [10,06-31,42]	34/ 946	5,99 [4,11-9,06]	39/ 202	40,28 [27,95-59,91]	76/ 830	16,16 [12,58-21,08]	56/ 391	29,00 [21,40-40,18]	110/ 1776	10,61 [8,61-13,23]	56/ 391	29,00 [21,40-40,18]	2,59 [1,86-3,60]
75 - <85	42/ 154	36,95 [26,10-53,25]	70/ 415	30,73 [23,69-40,42]	39/ 101	92,77 [65,60-133,24]	94/ 328	56,29 [45,76-69,78]	81/ 255	52,94 [41,01-68,88]	164/ 743	40,56 [34,32-48,18]	81/ 255	52,94 [41,01-68,88]	1,40 [1,07-1,84]
85 - <92	12/ 42	113,61 [65,46-209,30]	17/ 80	73,85 [42,56-135,88]	3/ 12	114,42 [36,84-533,56]	13/ 43	156,31 [94,39-273,44]	15/ 54	113,71 [69,13-196,44]	30/ 123	96,07 [64,77-146,60]	15/ 54	113,71 [69,13-196,44]	1,32 [0,74-2,35]
Gesamt roh	23,77 [18,64-30,70]	5,08 [4,29-6,07]	170/ 3096	5,00° [4,23-5,77]	34,26 [27,44-43,16]	7,43 [6,49-8,55]	255/ 2879	9,97° [8,45-11,49]	28,82 [24,44-34,15]	4,61 [3,64-5,84]	6,23 [5,60-6,95]	425/ 5975	6,23 [5,60-6,95]	28,82 [24,44-34,15]	4,63 [3,87-5,53]
standardisiert	8,17° [4,99-11,35]	5,00° [4,23-5,77]	3096	5,00° [4,23-5,77]	21,98° [14,84-29,12]	9,97° [8,45-11,49]	2879	9,97° [8,45-11,49]	14,31° [10,53-18,09]	2,21° [1,54-3,16]	6,77° [6,06-7,47]	5975	6,77° [6,06-7,47]	14,31° [10,53-18,09]	2,12° [1,59-2,81]

Sterberaten in Todesfällen pro 1,000 Personen-Jahren mit zugehörigen Rate Ratios. Rohe Sterberaten mit Jackknife-KI, standardisierte Sterberaten mit Wald-KI, Rate Ratios der standardisierten Sterberaten mit lognormalen Wald-KI. Abbildung mit logarithmischer Skalierung.

t = Anzahl der Todesfälle (ungewichtet); n = Anzahl der Personen (ungewichtet); KI = Konfidenzintervall. n. v. = Schätzer aufgrund zu geringer Anzahl an Personen und Todesfällen nicht verfügbar.

* Jackknife-KI fehlt, da ≤ 1 Todesfall im Stratum.

+ Maximum likelihood Schätzer des Rate Ratios; # Mantel-Haenszel Schätzer des Rate Ratios mit Kontrolle für das Geschlecht.

° direkt altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; °° direkt alters- und geschlechtsstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; ° & °°: Altersgruppen für die Standardisierung: 18 - <55, 55 - <65, 65 - <75, 75 - <85, 85 - <92 Jahre. Als Referenz-Gewicht für die Altersgruppe 85 - <92 Jahre wurde die deutsche Bevölkerung im Alter von 85-89 Jahren verwendet.

Alle Daten außer t und n gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997.

b. Internationaler Vergleich

Tancredi et al. [7] beobachteten in der Zeitspanne von 1998 bis 2011, die mit der Follow up-Zeit des BGS98 korrespondiert, 435,369 Personen ab 18 Jahren mit T2D aus dem Schwedischen Nationalen Diabetes Register (SNDR) und verglichen ihre Mortalität mit der von Kontrollen aus der schwedischen Allgemeinbevölkerung. Anhand von Versicherungsdaten für Ontario, Kanada, und des The Health Improvement Network (THIN), einem auf die ambulante Grundversorgung basierten Forschungsnetzwerk im UK, berechneten Lind et al. [8] jährliche Sterberaten von 1996 bis 2009 für Personen ab 20 Jahren mit und ohne Diabetes.

Für die Berechnung der in Tabelle C-16 gezeigten Sterberaten wurden die von Tancredi et al. und Lind et al. veröffentlichten altersspezifischen Sterberaten sowie anhand von BGS98-Teilnehmenden mit bekanntem Diabetes und ohne bekannten Diabetes (ohne Diabetes oder mit unbekanntem Diabetes) berechnete altersspezifische Sterberaten zur Verbesserung der Vergleichbarkeit alle auf den Altersbereich 18- bzw. 20- bis <75 Jahre beschränkt und auf die deutsche Bevölkerungsstruktur zum 31.12.1997 standardisiert.

Der Rate Ratio aus dem BGS98 für Deutschland war hierbei fast identisch mit dem für Schweden. Die Rate Ratios der anderen Länder aus dem korrespondierenden Zeitraum lagen etwas über dem deutschen und schwedischen, wobei die KI noch weit überlappten. Die standardisierten Sterberaten lagen im BGS98 insbesondere für Personen mit Diabetes deutlich unter denen der anderen Länder.

Tabelle C-16: Sterberaten und Rate Ratios aus Deutschland und anderen Ländern

Datenquelle, Region (Zeitraum)	Sterberate* [95%-KI]		Rate Ratio [95%-KI]
	Diabetes	Kein Diabetes	
SNDR, Schweden (1998-2011)	12.01 [7.90-16.13]	6.79 [3.93-9.64]	1.77 [1.03-3.04]
KV-D., Ontario, Kanada (1998)	10.62 [7.18-14.06]	3.97 [2.05-5.89]	2.67 [1.49-4.78]
KV-D., Ontario, Kanada (Ø 1998-2009°)	8.46 [5.38-11.54]	3.52 [1.70-5.34]	2.41 [1.28-4.53]
THIN, UK (1998)	17.58 [13.02-22.13]	5.31 [3.05-7.57]	3.31 [2.01-5.45]
THIN, UK (Ø 1998-2009°)	11.54 [7.88-15.19]	4.31 [2.26-6.36]	2.68 [1.51-4.74]
BGS98, Deutschland (1998-2011)*	6.01 [2.87-9.16]	3.39 [2.96-3.81]	1.78 [1.04-3.04]

Altersstandardisierung der BGS98-Daten und Daten von Tancredi et al. [7] und Lind et al. [8] auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997.

Altersgruppen in Original- / Referenz-Daten:

Schweden: 18 - <55, 55 - <65, 65 - <75 / 18 - <55, 55 - <65, 65 - <75

Ontario/UK: 20 - 44, 45 - 64, 65 - 74 / 18 - 44, 45 - 64, 65 - 74

Deutschland: 18 - <55, 55 - <65, 65 - <75, 75 - <75 / 18 - <55, 55 - <65, 65 - <75

SNDR= Nationales Diabetes Register; KV-D.= Krankenversicherungs-Daten; THIN= The Health Improvement Network.

* Todesfälle pro 1,000 Personen für Ontario; Todesfälle pro 1,000 Personen-Jahre für andere Regionen.

° Standardisierung der altersspezifischen arithmetischen Mittel der jährlichen Sterberaten der Jahre 1998-2009

+ Bekannter Diabetes vs. Kein bekannter Diabetes (Kein Diabetes oder Unbekannter Diabetes), fortlaufendes Alter, gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997.

iii. Hazard Ratios aus Cox Regressionen

Nach einem deskriptiven Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten für in die Cox Regressionen eingehende Variablen werden die Ergebnisse der Cox Regressionen zum Vergleich der Mortalität von Personen mit und ohne Diabetes vorgestellt und abschließend zusammengefasst.

Die Tabellen im Ergebnis-Teil zeigen der Übersichtlichkeit halber nur die HR für den Haupteffekt Diabetes aus der unstratifizierten, den stratifizierten und den nach Diagnose-Status differenzierten Analysen. Tabellen mit allen HR, einschließlich derer für die Adjustierungs-Variablen, zu diesen Analysen sowie die Tabellen zu den Sensitivität-Analysen befinden sich im Anhang (siehe Tabelle F-12 bis Tabelle F-57 unter ‚F.2. - ‚Anhänge zu ‚C.1.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘).

a. Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten

Tabelle C-17 vergleicht Personen ohne fehlende Werte mit Personen mit fehlenden Werten für eine oder mehrere der in die Cox Regressionen eingehenden Variablen.

Tabelle C-17: Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten, gewichtet

	Personen ohne fehlende Werte (n=5872)	Personen mit fehlenden Werten (n=678)	fehlende Werte*	p-Wert
Alter [Jahre]	45.08 (44.41-45.75)	48.43 (46.93-49.92)	0	<0.0001
Diabetes	7.80% (6.90-8.80)	13.19% (10.26-16.79)	0	0.0001
Anteil Frauen	49.41% (48.08-50.74)	60.98% (56.34-65.42)	0	<0.0001
Bildung (CASMIN-Score)			167	
Anteil mit Armutsrisiko	14.37% (12.99-15.87)	15.81% (12.74-19.46)	0	0.3659
BMI			28	
Rauch-Status			145	
Sportdauer >2 h pro Woche			173	
Dyslipidämie			1	
aktuelle Hypertonie			17	
hs-CRP			464	
CVD	8.02% (7.07-9.08)	13.97% (11.24-17.23)	0	<0.0001
jemals Krebserkrankung	3.29% (2.81-3.84)	5.38% (3.73-7.69)	0	0.0241
eingeschr. Nierenfunktion (eGFR<60)			446	

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

CASMIN=Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations; BMI=Body-Mass-Index; hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein; CVD=cardio-vascular disease; eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

* für die einzelnen Variablen.

Für die einzelnen in die Modelle eingehenden Variablen wurde angegeben, bei wie vielen Personen für die jeweilige Variable Werte fehlten. Für Variablen, für die alle Personen Werte aufwiesen, erfolgte ein Vergleich der Gruppen von Personen ohne und mit fehlenden Werten. Hierbei war die Gruppe der Personen mit fehlenden Werten für eine oder mehrere der in die Cox Regressionen eingehenden Variablen durch ein höheres Alter und einen höheren Anteil an Frauen, Personen mit Diabetes sowie Komorbiditäten charakterisiert.

Es fiel eine hohe Anzahl an fehlenden Werten für das hs-CRP sowie die eingeschränkte Nierenfunktion, welcher die eGFR uns somit der Laborparameter Kreatinin zugrunde liegt, auf. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Bestimmung von hs-CRP und Kreatinin erst im Jahr 2013 aus Rückstellproben erfolgte. Für die Personen mit fehlenden Werten für diese Variablen waren vermutlich keine Rückstellproben verfügbar, was möglicherweise auf eine schwierigere Blutentnahme mit Gewinnung einer geringeren Menge an Blutmaterial zurückzuführen ist.

b. Diabetes vs. Kein Diabetes

Die Cox Regression zeigten sowohl im unadjustierten als auch über alle vier adjustierten Modelle ein deutlich erhöhtes Mortalitäts-Risiko für Personen mit Diabetes gegenüber Personen ohne Diabetes.

In der gewichteten Analyse (siehe Tabelle C-18 und Tabelle F-12) erhöhte sich der unadjustierte Hazard Ratio (HR) von 1.62 (KI 1.25-2.09) nach Adjustierung für Geschlecht (Modell 1) leicht auf 1.67 (KI 1.32-2.13). Eine Ergänzung der Adjustierung um Bildung und Armutsrisiko (Modell 2) veränderte den Haupteffekt nicht wesentlich (HR 1.67 (KI 1.31-2.14)). Das Armutsrisiko zeigte hierbei einen vom Diabetes-Status und der Bildung unabhängigen signifikanten Effekt auf das Überleben. Eine weitere Adjustierung für zunächst kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 3) und weiter Mediatoren/ Komorbidität (Modell 4) führte zu einer schrittweisen Reduktion der HR (HR 1.61 (KI 1.28-2.03) und 1.55 (KI 1.22-1.96)).

In der ungewichteten Analyse (siehe Tabelle C-18 und Tabelle F-13) verhielten sich die HR mit zunehmender Adjustierung vergleichbar. Die HR im unadjustierten Modell und in Modell 1 und 2 lagen minimal höher als in der gewichteten Analyse (HR 1.65 (KI 1.37-1.98), 1.69 (KI 1.41-2.02) und 1.68 (KI 1.39-2.03)). Die Reduktion der HR mit zunehmender Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität war in der ungewichteten Analyse stärker als in der gewichteten (HR Modell 3 und 4: 1.59 (KI 1.31-1.92) und 1.44 (KI 1.17-1.78)).

In Modell 2 bestanden auf dem 90%-Signifikanzniveau signifikante Interaktionen zwischen Diabetes und Geschlecht ($p=0.054$) sowie zwischen Diabetes und dem Armutsrisiko-Status

($p=0.055$). Die Ergebnisse nach Geschlecht stratifizierter Analysen sind im nachfolgenden Abschnitt ‚C.1.iii.c. - Stratifizierung nach Geschlecht‘ dargestellt. Die HR aus einer Berechnung von Modell 1 mit einem multiplikativen Interaktions-Term für Diabetes-Status und Geschlecht sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle F-18 und Tabelle F-19). Auch wenn die Aussagekraft der Variable Armutsrisiko-Status aus methodischen Gründen eingeschränkt ist (siehe ‚B.2.iii.b. - Soziodemographie‘), wurden aufgrund der Interaktion als Sensitivitätsanalyse auch nach Armutsrisiko-Status stratifizierte Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt ‚Stratifizierung nach Armutsrisiko‘ in ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘).

Der Haupteffekt (Diabetes-Status) verletzte die Proportionalitäts-Annahme in allen Modellen. In Abschnitt ‚C.1.iii.d. - Stratifizierung nach Alter bei Basisuntersuchung‘ wurde die Veränderung des Effektes von Diabetes auf die Mortalität über das Lebensalter mittels Stratifizierung nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung näher untersucht. Dort sowie im Anhang (siehe Tabelle F-26 bis Tabelle F-28) werden auch die Ergebnisse eines Cox proportional hazards Modelles mit Follow up-Zeit als Zeitachse und einer Interaktion zwischen Diabetes-Status und Alter vorgestellt.

In Modell 2 und 3 verletzte beim Bildungs-Status (Basis Einfache Bildung) die Mittlere Bildung die Proportionalitäts-Annahme in den auf die skalierten Schoenfeld Residuen basierten Tests ($p<0.05$), wobei die Verletzung graphisch gering war. In Modell 4 verletzten Mittlere Bildung und die Kovariable Krebserkrankung die Proportionalitäts-Annahme in den auf die skalierten Schoenfeld Residuen basierten Tests ($p<0.05$) und die Kovariable Krebserkrankung zeigte auch eine signifikante Interaktion mit dem natürlichen Logarithmus der Analyse-Zeit. Graphisch wurde die Proportionalitäts-Annahme insbesondere bei der Kovariablen Krebserkrankung ebenfalls verletzt. Die Kovariablen BMI und Sport verletzten die Proportionalitäts-Annahme in Modell 4 ebenfalls ($0.1>p>0.05$). Graphisch wich insbesondere im jüngeren Lebensalter die Kategorie ‚nicht erhöhter BMI‘ von den Kategorien ‚Übergewicht‘ und ‚Adipositas‘ ab. Bei der Kovariable Sport war die Verletzung der Proportionalitäts-Annahme graphisch gering. Als Konsequenz dieser Verletzungen der Annahme proportionaler Hazards wurden die betroffenen Kovariablen in Sensitivitätsanalysen in den entsprechenden Modellen in die strata-Option aufgenommen (siehe Abschnitt ‚Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen‘ in ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘).

Es entsprach nicht den Erwartungen, dass unter den Adjustierungs-Variablen die krankheitsnahen Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie nicht mit einem eindeutig erhöhten Sterberisiko assoziiert waren. Um auszuschließen, dass ein Effekt auf das Überleben aufgrund einer mangelhaften Operationalisierung dieser Risikofaktoren oder einem zu strengen

Grenzwert für eine Dyslipidämie (Anamnese für Hyperlipidämie oder Gesamt-Cholesterin $\geq 190\text{mg/dl}$) nicht erfasst wurde, wurden Variablen mit alternativen Operationalisierungen von Hypertonie und Dyslipidämie untersucht. Hierbei ergab sich kein Hinweis darauf, dass das Ausbleiben der erwarteten Effekte auf eine mangelhafte Operationalisierung von Hypertonie und/ oder Dyslipidämie zurückzuführen ist. Bei Anwendung eines weniger strengen Grenzwertes zur Dyslipidämie-Definition (Anamnese für Hyperlipidämie oder Gesamt-Cholesterin $\geq 240\text{mg/dl}$) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt einer Dyslipidämie auf das Überleben. Eine detaillierte Beschreibung der Analysen zu alternativen Operationalisierungen von Hypertonie und Dyslipidämie befindet sich im Anhang (siehe ‚F.2.i. - Anhänge zu ‚C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘).

Tabelle C-18: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes vs. Kein Diabetes, ohne und mit Geschlechtsstratifizierung

	Gesamt ungewichtet/ gewichtet			Frauen ungewichtet/ gewichtet			Männer ungewichtet/ gewichtet		
unadjustiert	(n=6550; †=601)			(n=3371; †=246)			(n=3179; †=355)		
	1.65	(1.37-1.98)	<0.001	1.53	(1.15-2.04)	0.003	1.79	(1.41-2.27)	<0.001
	1.62	(1.25-2.09)	<0.001	1.39	(0.96-2.01)	0.085	1.96	(1.49-2.58)	<0.001
Modell 1	(n=6550; †=601)								
	1.69	(1.41-2.02)	<0.001	-			-		
	1.67	(1.32-2.13)	<0.001	-			-		
Modell 2	(n=6383; †=563)			(n=3283; †=224)			(n=3100; †=339)		
	1.68	(1.39-2.03)	<0.001	1.45	(1.07-1.97)	0.017	1.85	(1.45-2.35)	<0.001
	1.67	(1.31-2.14)	<0.001	1.29	(0.87-1.92)	0.208	2.04	(1.56-2.68)	<0.001
Modell 3	(n=6317; †=555)			(n=3228; †=218)			(n=3089; †=337)		
	1.59	(1.31-1.92)	<0.001	1.42	(1.04-1.95)	0.030	1.65	(1.29-2.11)	<0.001
	1.61	(1.28-2.03)	<0.001	1.26	(0.86-1.86)	0.230	1.86	(1.41-2.45)	<0.001
Modell 4	(n=5872; †=504)			(n=2951; †=195)			(n=2921; †=309)		
	1.44	(1.17-1.78)	0.001	1.39	(0.99-1.96)	0.057	1.44	(1.10-1.88)	0.008
	1.55	(1.22-1.96)	<0.001	1.31	(0.85-2.01)	0.225	1.69	(1.25-2.27)	0.001

HR (95%-KI) *p*-Wert. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Gewichtete Analysen: gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

Adjustierung:

unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse;

Modell 1: unadjustiert + Geschlecht;

Modell 2: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren;

Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

c. Stratifizierung nach Geschlecht

Die Analysen wurden sowohl gewichtet als auch ungewichtet nach Geschlecht stratifiziert durchgeführt (siehe Tabelle C-18 und Tabelle F-14 bis Tabelle F-17). Hierbei zeigten sich bei

den Männern über alle Modelle höhere HR für den Haupteffekt Diabetes als bei den Frauen (absoluter Unterschied der HR in der gewichteten Analyse im unadjustierten Modell, Modell 2, 3, 4: 0.57, 0.75, 0.60, 0.38). Während bei den Männern die HR für Diabetes sowohl in der gewichteten als auch in der ungewichteten Analyse in allen Modellen statistisch signifikant waren, waren die HR für Diabetes bei den Frauen in der gewichteten Analyse in keinem der Modelle statistisch signifikant. In der ungewichteten Analyse waren die HR für Diabetes bei den Frauen im unadjustierten Modell sowie in Modell 2 und 3 statistisch signifikant, während der HR in Modell 4 weiter statistisch insignifikant blieb. Der absolute Unterschied des HR für Diabetes zwischen Männern und Frauen fiel in der ungewichteten Analyse geringer aus (absoluter Unterschied der HR unadjustiertes Modell, Modell 2, 3, 4: 0.26, 0.40, 0.23, 0.05).

Bei Männern führte sowohl in der gewichteten als auch in der ungewichteten Analyse die Adjustierung für sozioökonomische Faktoren zu einem leichten Anstieg des HR, wohingegen die Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 3) und Mediatoren/ Komorbidität (Modell 4) zu einer deutlichen progressiven Abnahme der HR führte. In der Complete Case Analyse (siehe Anhang, Tabelle F-54 im Abschnitt „Complete Case Analyse,“ unter „F.2.vi. - Anhänge zu ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘“) zeigte sich bei Adjustierung sozioökonomische Faktoren (Modell 2) keine Veränderung des HR, dafür aber eine schrittweise Verringerung des HR bei Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 3) und Mediatoren/ Komorbidität (Modell 4). Bei den Frauen zeigte sich allenfalls eine leichte Abnahme der HR mit zunehmendem Adjustierungsausmaß.

Im Anhang sind die Ergebnisse von Berechnungen von Modell 1 mit einem multiplikativen Interaktionsterm zwischen Diabetes-Status und Geschlecht dargestellt (siehe Tabelle F-18 und Tabelle F-19). Die hieraus für Frauen und Männer errechneten HR für den Haupteffekt Diabetes unterschieden sich kaum von den nach Geschlecht stratifizierten unadjustierten HR für den Haupteffekt Diabetes (siehe Tabelle C-18 sowie Tabelle F-14 bis Tabelle F-17).

d. Stratifizierung nach Alter bei Basisuntersuchung

Die Literatur und die Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch den Haupteffekt Diabetes (siehe ‚C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘) zeigten, dass Diabetes einen über das Alter variierenden Effekt auf die Mortalität hat. Dies wurde mittels Stratifizierung nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) näher untersucht. Hierbei war das Sterberisiko für Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes besonders im niedrigen Alter stark erhöht, während es sich mit zunehmendem Alter anglich

(siehe Tabelle C-19 sowie Tabelle F-20 bis Tabelle F-25): In gewichteter Analyse betrug der unadjustierte HR für Diabetes bei den 18- bis <45-Jährigen 5.09 (KI 1.64-15.79). Bei den 45- bis <65-Jährigen lag der HR mit 2.62 (KI 1.81-3.79) schon deutlich niedriger. Bei den 65- bis 79-Jährigen betrug der HR noch lediglich 1.27 (KI 0.91-1.77) und erreichte in dieser Altersgruppe nur in der ungewichteten Analyse (HR 1.29 (KI 1.03-1.62)) die statistische Signifikanz.

Tabelle C-19: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes vs. Kein Diabetes, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung

	18 bis <45 Jahre <i>ungewichtet/ gewichtet</i>		45 bis <65 Jahre <i>ungewichtet/ gewichtet</i>		65 bis 79 Jahre <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	
unadjustiert	(n=3229; †=37)		(n=2429; †=222)		(n=892; †=342)	
	5.79 (2.03-16.55)	0.001	2.54 (1.88-3.43)	<0.001	1.29 (1.03-1.62)	0.028
	5.09 (1.64-15.79)	0.005	2.62 (1.81-3.79)	<0.001	1.27 (0.91-1.77)	0.163
Modell 1	(n=3229; †=37)		(n=2429; †=222)		(n=892; †=342)	
	5.28 (1.84-15.12)	0.002	2.33 (1.72-3.16)	<0.001	1.38 (1.10-1.73)	0.005
	5.01 (1.68-14.91)	0.004	2.35 (1.61-3.42)	<0.001	1.39 (1.01-1.91)	0.040
Modell 2	(n=3160; †=37)		(n=2376; †=212)		(n=847; †=314)	
	4.96 (1.71-14.34)	0.003	2.32 (1.70-3.16)	<0.001	1.35 (1.06-1.72)	0.014
	4.63 (1.52-14.10)	0.007	2.36 (1.60-3.46)	<0.001	1.37 (0.98-1.91)	0.062
Modell 3	(n=3127; †=37)		(n=2355; †=210)		(n=835; †=308)	
	4.87 (1.66-14.29)	0.004	2.03 (1.47-2.80)	<0.001	1.31 (1.02-1.67)	0.035
	5.00 (1.75-14.28)	0.003	2.09 (1.40-3.12)	<0.001	1.31 (0.96-1.79)	0.086
Modell 4	(n=2952; †=36)		(n=2168; †=192)		(n=752; †=276)	
	4.23 (1.21-14.77)	0.024	1.74 (1.23-2.46)	0.002	1.22 (0.93-1.60)	0.159
	5.01 (1.79-14.06)	0.002	1.88 (1.20-2.93)	0.006	1.28 (0.92-1.79)	0.146

HR (95%-KI) *p*-Wert. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Gewichtete Analysen: gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

Adjustierung:

unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse;

Modell 1: unadjustiert + Geschlecht;

Modell 2: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren;

Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

Die stufenweise Adjustierung für Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität schwächte den mortalitätserhöhenden Effekt eines Diabetes in den jüngeren Altersgruppen besonders in der ungewichteten Analyse ab, während dies bei den 65- bis 79-Jährigen kaum der Fall war. Zu beachten ist jedoch, dass diese Abnahme der HR mit zunehmender Adjustierung in der jüngsten Altersgruppe (18 bis <45 Jahre) überwiegend den anderen Stichproben-Zusammensetzungen in den adjustierten Modellen gegenüber dem unadjustierten Modell geschuldet war. Dies geht aus einem niedrigeren unadjustierten HR in der Complete Case Analyse im Vergleich zur Available Case Analyse

(siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g - Sensitivitätsanalysen‘) hervor. Außerdem lassen die geringe Anzahl an Personen mit Diabetes und die sehr wenigen Todesfälle in der jüngsten Altersgruppe eine volle Adjustierung statistisch gesehen eigentlich nicht zu. In der mittleren Altersgruppe (45 bis <65 Jahre) zeigte sich jedoch auch unter Berücksichtigung der HR aus der Complete Case Analyse eine deutliche schrittweise Abnahme der HR durch stufenweise Adjustierung für Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität (siehe Tabelle F-54).

Um der Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Diabetes Rechnung zu tragen wurde zudem ein Cox proportional hazards Modell mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Adjustierung für Geschlecht, Alter in Kategorien (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) sowie einem multiplikativen Interaktions-Term zwischen Diabetes-Status und Alter berechnet. Hierbei zeigte sich, ebenso wie bei den nach Alter bei Basisuntersuchung stratifizierten Berechnungen mit Alter als Zeitachse, eine mit dem Alter deutlich abnehmende Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit (siehe Tabelle F-26 bis Tabelle F-28 im Anhang).

e. Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes

Um einen möglichen und bei den standardisierten Sterberaten bereits beobachteten Unterschied der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit je nach Diagnose-Status des Diabetes zu untersuchen, wurden Subgruppen-Analysen für die Vergleiche Unbekannter vs. Kein Diabetes und Bekannter vs. Kein Diabetes, jeweils ohne und mit Geschlechtsstratifizierung, durchgeführt. Die Ergebnisse für den Vergleich Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes werden in diesem Abschnitt vorgestellt, die Ergebnisse für den Vergleich Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes im darauffolgenden Abschnitt (‚C.1.iii.f. - Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes‘).

Beim Vergleich von Personen mit unbekanntem Diabetes mit Personen ohne Diabetes stieg in der gewichteten Analyse (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-29) der unadjustierte HR von 1.67 (KI 1.17-2.38) nach Adjustierung für Geschlecht und für sozioökonomische Faktoren zunächst an, eine weitere Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren hob jedoch einen Teil des Effektes wieder auf. Am höchsten war der HR im voll adjustierten Modell 4 (1.87 (KI 1.36-2.57)), wobei zu berücksichtigen ist, dass der unadjustierte HR der Complete Case Analyse (siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g - Sensitivitätsanalysen‘) mit 2.05 (KI 1.47-2.88) deutlich höher als der unadjustierte HR aus der Available Case Analyse war und leicht über dem HR aus Modell 4 lag. Dies weist eher auf eine minimale Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit durch die volle Adjustierung hin.

Die ungewichtete Analyse (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-30) zeigte abweichende Schätzer für den Haupteffekt. Eine Adjustierung für Geschlecht hatte keinen Effekt auf den unadjustierten HR von 1.72 (KI 1.33-2.21), eine Adjustierung für sozioökonomische Faktoren führte jedoch wie in der gewichteten Analyse zu einem Anstieg des HR. Im Gegensatz zur gewichteten Analyse sank der HR jedoch nicht nur bei weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren ab, sondern war im Modell 4 mit Adjustierung für zusätzlich Mediatoren/ Komorbidität am niedrigsten (1.67 (KI 1.27-2.21)).

Bei Stratifizierung nach Geschlecht zeigte sich weder in der gewichteten (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-31), noch in der ungewichteten (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-33) Analyse ein statistisch signifikant erhöhtes Sterberisiko für Frauen mit unbekanntem Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes. Die mit einem unbekanntem Diabetes assoziierte Erhöhung im Sterberisiko sowie die statistische Signifikanz waren in der ungewichteten Analyse stärker ausgeprägt. Sowohl in der gewichteten als auch in der ungewichteten Analyse erhöhte die Adjustierung für Mediatoren/ Komorbidität in Modell 4 die HR im Vergleich zu den anderen Modellen, was bei Berücksichtigung der HR aus der Complete Case Analyse (siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g - Sensitivitätsanalysen‘) allerdings in erster Linie auf einer veränderten Stichproben-Zusammensetzung in Modell 4 gegenüber dem unadjustierten Modell beruhen dürfte. Die mit einem unbekanntem Diabetes assoziierte Erhöhung im Sterberisiko war für Frauen im ungewichteten Modell 4 am stärksten ausgeprägt (HR 1.51 (KI 0.92-2.46)) und der statistischen Signifikanz am nächsten ($p=0.102$).

Im Gegensatz zu den Frauen war ein unbekannter Diabetes bei den Männern sowohl gewichtet (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-32) als auch ungewichtet (siehe Tabelle C-20 und Tabelle F-34) deutlich und statistisch signifikant mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Das Sterberisiko war bei Männern mit einem unbekanntem Diabetes ca. doppelt so hoch wie bei Männern ohne Diabetes. Gegensätzlich zu den Frauen, war das mit einem unbekanntem Diabetes assoziierte Sterberisiko bei den Männern in der gewichteten Analyse insgesamt etwas höher als in der ungewichteten, womit die Geschlechtsunterschiede in der ungewichteten Analyse etwas weniger ausgeprägter waren als in der gewichteten Analyse. Eine Abnahme des Diabetes-assoziierten Sterberisikos bei voller Adjustierung ist aus Tabelle C-20 zwar nicht klar ersichtlich, scheint bei Berücksichtigung der unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse, welche mit 2.60 (KI 1.71-3.96) in gewichteter und in 2.17 (KI 1.56-3.02) ungewichteter Analyse deutlich über denen der Available Case Analyse lagen (siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g - Sensitivitätsanalysen‘), allerdings wahrscheinlich.

Tabelle C-20: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes

	Gesamt <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Frauen <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Männer <i>ungewichtet/ gewichtet</i>
unadjustiert	(n=6220; †=498) 1.72 (1.33-2.21) <0.001 1.67 (1.17-2.38) 0.005	(n=3201; †=195) 1.35 (0.88-2.07) 0.171 1.10 (0.65-1.86) 0.709	(n=3019; †=303) 1.96 (1.44-2.68) <0.001 2.22 (1.46-3.40) <0.001
Modell 1	(n=6220; †=498) 1.72 (1.34-2.21) <0.001 1.71 (1.22-2.40) 0.002	- -	- -
Modell 2	(n=6071; †=471) 1.81 (1.41-2.34) <0.001 1.79 (1.29-2.48) 0.001	(n=3126; †=181) 1.35 (0.87-2.10) 0.179 1.08 (0.63-1.82) 0.783	(n=2945; †=290) 2.13 (1.56-2.91) <0.001 2.46 (1.66-3.65) <0.001
Modell 3	(n=6010; †=466) 1.72 (1.33-2.22) <0.001 1.73 (1.27-2.38) 0.001	(n=3075; †=177) 1.38 (0.88-2.16) 0.166 1.07 (0.62-1.85) 0.800	(n=2935; †=289) 1.88 (1.37-2.59) <0.001 2.22 (1.49-3.30) <0.001
Modell 4	(n=5592; †=424) 1.67 (1.27-2.21) <0.001 1.87 (1.36-2.57) <0.001	(n=2816; †=159) 1.51 (0.92-2.46) 0.102 1.40 (0.80-2.44) 0.240	(n=2776; †=265) 1.73 (1.23-2.45) 0.002 2.12 (1.41-3.19) <0.001

HR (95%-KI) *p*-Wert. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Gewichtete Analysen: gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

Adjustierung:

unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse;

Modell 1: unadjustiert + Geschlecht;

Modell 2: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren;

Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

Tabelle C-21: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes

	Gesamt <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Frauen <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Männer <i>ungewichtet/ gewichtet</i>
unadjustiert	(n=6305; †=528) 1.55 (1.24-1.93) <0.001 1.54 (1.15-2.06) 0.004	(n=3266; †=221) 1.60 (1.15-2.22) 0.005 1.53 (1.02-2.30) 0.042	(n=3039; †=307) 1.63 (1.20-2.20) 0.002 1.75 (1.25-2.46) 0.001
Modell 1	(n=6305; †=528) 1.62 (1.30-2.02) <0.001 1.62 (1.23-2.13) 0.001	- -	- -
Modell 2	(n=6144; †=491) 1.55 (1.23-1.96) <0.001 1.57 (1.18-2.09) 0.002	(n=3182; †=200) 1.44 (1.01-2.06) 0.044 1.38 (0.88-2.14) 0.157	(n=2962; †=291) 1.63 (1.19-2.22) 0.002 1.78 (1.27-2.51) 0.001
Modell 3	(n=6079; †=483) 1.47 (1.16-1.87) 0.002 1.51 (1.14-2.01) 0.004	(n=3128; †=194) 1.37 (0.95-1.99) 0.094 1.33 (0.87-2.02) 0.190	(n=2951; †=289) 1.50 (1.09-2.08) 0.013 1.66 (1.15-2.39) 0.007
Modell 4	(n=5666; †=441) 1.29 (0.99-1.67) 0.059 1.36 (1.01-1.84) 0.041	(n=2866; †=175) 1.31 (0.87-1.96) 0.196 1.26 (0.75-2.11) 0.379	(n=2800; †=266) 1.22 (0.86-1.73) 0.260 1.42 (0.94-2.15) 0.091

Legende siehe Tabelle C-20

f. Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes

Die HR für Personen mit bekanntem Diabetes lagen insgesamt etwas niedriger als die entsprechenden Schätzer für Personen mit unbekanntem Diabetes.

Während die Adjustierung für Geschlecht in der gewichteten Analyse (siehe Tabelle C-21 und Tabelle F-35) einen unadjustierten HR von 1.54 (KI 1.15-2.06) leicht erhöhte, führte eine weiter zunehmende Adjustierung zu einer kontinuierlichen Abnahme der HR bis auf 1.36 (KI 1.01-1.84) im voll adjustierten Modell 4.

In der ungewichteten Analyse (siehe Tabelle C-21 und Tabelle F-36) zeigten die HR ein ähnliches Verhalten wie in der gewichteten Analyse; im voll adjustierten Modell 4 sank der HR sogar bis auf 1.29 (KI 0.99-1.67) und verfehlte knapp das Signifikanzniveau.

Bei den Frauen lag in der gewichteten Analyse (siehe Tabelle C-21 und Tabelle F-37) der unadjustierte HR bei 1.53 (KI 1.02-2.30) und war im Gegensatz zu den HR aus den adjustierten Modellen statistisch signifikant. Bei Berücksichtigung des unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse (1.28 (KI 0.78-2.12), siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘) ist der deutlich niedrigere HR von 1.26 (KI 0.75-2.11) in Modell 4 am ehesten ein Effekt der veränderten Stichproben-Zusammensetzung aufgrund von Ausschlüssen wegen fehlender Werte für Kovariablen in Modell 4. In der ungewichteten Analyse (siehe Tabelle C-21 und Tabelle F-39) waren die HR minimal höher.

Das mit einem bekannten Diabetes assoziierte Sterberisiko war für Männer geringfügig höher als für Frauen (siehe Tabelle C-21 sowie Tabelle F-38 und Tabelle F-40), wobei die Geschlechtsunterschiede wiederum in der ungewichteten Analyse weniger stark ausgeprägt waren bzw. kaum noch bestanden. Bei den Männern zeigte sich im Gegensatz zu den Frauen bei zunehmender Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität eine Abnahme des mit dem bekanntem Diabetes assoziierten Sterberisikos. So lagen in der gewichteten Analyse der unadjustierte HR bei 1.75 (KI 1.25-2.46) und der HR aus dem voll adjustierten Modell 4 bei 1.42 (KI 0.94-2.15).

g. Sensitivitätsanalysen

Gestations-Diabetes

Bei Erfüllung der folgenden Kriterien wurde ein stattgehabter Gestations-Diabetes ohne spätere Erkrankung an T2DM für möglich erachtet: 1.) Erstdiagnose im Alter von <50 Jahren (gebärfähiges Alter), 2.) kein Diabetes in den letzten 4 Wochen vor der BGS98-Basisuntersuchung, 3.) HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol) und 4.) keine antidiabetische Medikation.

In Sensitivitätsanalysen wurden zunächst Frauen, die diese Kriterien erfüllten ausgeschlossen (siehe Tabelle F-41). Um eine mögliche Verzerrung durch den alleinigen Ausschluss von Frauen auszuschließen, wurden in einer weiteren Analyse sowohl Frauen als auch Männer, die diese Kriterien erfüllten, ausgeschlossen (siehe Tabelle F-42). Die HR wurden durch diese Ausschlüsse nicht nennenswert beeinflusst.

In nach Geschlecht stratifizierten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle F-43 bis Tabelle F-46) änderten sich die HR ebenfalls nicht wesentlich im Vergleich zu den Analysen ohne die entsprechenden Ausschlüsse.

Stratifizierung nach Armutsrisiko

Die Variable zum Armutsrisiko wurde aufgrund starker methodischer Einschränkungen bei der Erfassung des Netto-Äquivalenzeinkommens (siehe ‚B.2.iii.b. - Soziodemographie‘) eigentlich nur zur Adjustierung konzipiert. Dennoch wurden die Analysen aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion ($p=0.055$) zwischen dem Diabetes-Status und dem Armutsrisikos-Status in Modell 2 (siehe ‚C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘) als Sensitivitätsanalyse auch gewichtet und ungewichtet nach Armutsrisiko stratifiziert durchgeführt (siehe Tabelle F-47 bis Tabelle F-50).

Bei bestehendem Armutsrisiko ergaben sich für den Haupteffekt Diabetes HR zwischen 1.00 (KI 0.62-1.64) und 1.46 (KI 0.88-2.43), von denen keiner die statistische Signifikanz erreichte ($p \geq 0.139$). Die fehlende statistische Signifikanz wurde möglicherweise auch durch die geringen Fallzahlen bedingt (maximal 13 Todesfälle in der Subgruppe mit Diabetes und Armutsrisiko). Die HR für den Haupteffekt Diabetes bei fehlendem Armutsrisiko lagen deutlich über denen bei Armutsrisiko und auch etwas über den HR aus den nicht nach Armutsrisiko stratifizierten Analysen. Wie in der nicht nach Armutsrisiko stratifizierten Analyse, zeigten die HR ohne Armutsrisiko eine Zunahme bei sukzessiver Adjustierung für Geschlecht und Bildung sowie eine Abnahme bei weiterer sukzessiver Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität.

Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen

Kovariablen, die die Annahme proportionaler Hazards verletzten, wurden in Sensitivitätsanalysen in die strata-Option der entsprechenden Modelle gesetzt und somit ein unterschiedlicher Baseline-Hazard über die verschiedenen Kategorien der entsprechenden Variablen ermöglicht [98, 106]. Entsprechend den Ergebnissen der Überprüfung der Proportionalitäts-Annahme (siehe ‚C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘), wurde für Modell 2

und 3 jeweils der Bildungs-Status in die strata-Option aufgenommen. Für Modell 4 wurden zunächst Bildungs-Status und Krebserkrankung aufgenommen und danach zusätzlich der BMI in 3 Kategorien (Variable ‚Ernährungsstatus‘) und Sport. (siehe Tabelle F-51)

Durch die Aufnahme der Kovariablen in die strata-Option veränderten sich die HR kaum. Allenfalls in Modell 4 kam es durch die Aufnahme der Kovariablen in die strata-Option zu einer nennenswerten Veränderung der HR. Aufgrund der hohen Anzahl an Kovariablen ergaben sich durch die Stratifizierung in Modell 4 jedoch auch einige Strata ohne Beobachtungen.

Complete Case Analyse

Bei Available Case Analysen ist die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Modellen aufgrund der unterschiedlichen zugrunde liegenden Stichproben eingeschränkt. Deshalb wurden die unadjustierten Modelle als Sensitivitätsanalyse zusätzlich als Complete Case Analyse, berechnet, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Modell 4 hergestellt wurde (siehe ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘).

Tabelle F-52 und Tabelle F-53 zeigen, in gewichteter und ungewichteter Analyse, die unadjustierten HR aus Complete Case Analyse und Available Case Analyse im Vergleich. Zusätzlich sind der absolute und relative Unterschied der HR aus der Complete Case Analyse zu denen aus der Available Case Analyse mit aufgeführt. Weiterhin ist der relative Unterschied der in der Complete Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit (HR-1) zu der in der Available Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit angegeben.

Der Geschlechtsunterschied war in der Complete Case Analyse noch ausgeprägter als in der Available Case Analyse. Ein deutlicher Unterschied der HR aus Complete und Available Case Analyse zeigte sich bei gewichteter Analyse beim Vergleich von Personen mit unbekanntem Diabetes mit Personen ohne Diabetes: Während das Sterberisiko bei unbekanntem Diabetes in der Available Case Analyse unadjustiert nur um 67% erhöht war, was es in der Complete Case Analyse doppelt so hoch wie bei Personen ohne Diabetes. Die Erhöhung im Sterberisiko bei bekanntem Diabetes hingegen war in der Complete Case Analyse weniger ausgeprägt als in der Available Case Analyse.

Aufgrund wesentlicher Unterschiede zwischen dem HR aus Modell 4 und dem unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse wurden für Männer sowie zur Basisuntersuchung 45 bis <65-Jährige die verbleibenden Modelle ebenfalls als Complete Case Analyse berechnet, um zu analysieren, unter Hinzunahme welcher Kovariablen es zur Veränderung der HR für den Diabetes-Status kam (siehe Tabelle F-54).

Wenn es unter Berücksichtigung der HR aus den Complete Case Analysen zu einer Änderung der Interpretation der Analyseergebnisse kam, wurde dies im jeweiligen Abschnitt des Ergebnis- bzw. Diskussions-Teils beschrieben bzw. erläutert.

Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert

Personen mit fehlendem HbA1c-Wert wurden von den Analysen zum Vergleich von Menschen mit und ohne Diabetes (erster Teil der Analysen) ausgeschlossen (siehe ‚B.2.ii.a. - Ausschlüsse aufgrund fehlender Werte‘). Der Anteil der Personen mit fehlendem HbA1c betrug in der BGS98-Stichprobe nach Ausschlüssen für T1DM und fehlende Informationen zu Mortalitäts-Follow up oder Diabetes-Anamnese in ungewichteter Analyse 7.56% (KI 5.24-10.80%) innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes und 5.61% (KI 5.08-6.20%) innerhalb der Personen ohne bekannten Diabetes ($p=0.1225$). In gewichteter Analyse betrugen die Anteile 8.93% (KI 5.40-14.40%) bei bekanntem und 5.65% (KI 4.42-7.20%) ohne bekannten Diabetes ($p=0.773$). Insbesondere in gewichteten Analysen war die Gruppe der Personen mit bekanntem Diabetes somit tendenziell stärker von den Ausschlüssen aufgrund fehlender HbA1c-Werte betroffen als die Gruppe der Personen ohne bekannten Diabetes.

Im Vergleich zu Personen mit HbA1c-Wert verstarben Personen ohne HbA1c-Wert häufiger während der Follow up-Zeit. Insbesondere bei gewichteter Analyse lag bei Personen ohne HbA1c-Wert innerhalb der Personen ohne bekannten Diabetes (unbekannter oder kein Diabetes) zudem häufiger eine CVD vor und innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes war der Anteil der Frauen höher (siehe Tabelle F-55 und Tabelle F-56).

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Cox Regressionen, die die Übersterblichkeit von Personen mit bekanntem Diabetes gegenüber Personen ohne Diabetes untersuchten, ohne Ausschluss von Personen ohne HbA1c bei bekanntem Diabetes durchgeführt (siehe Tabelle F-57); der Ausschluss für fehlende HbA1c-Werte erfolgte nur bei Personen ohne bekannten Diabetes, da bei diesen der HbA1c-Wert zur Unterscheidung zwischen Personen mit unbekanntem und Personen ohne Diabetes notwendig ist. Die HR der Sensitivitätsanalyse waren im Vergleich zu den HR der Hauptanalyse etwas höher. Diese Erhöhung war für Frauen, welche beim bekannten Diabetes auch überproportional häufig von Ausschlüssen aufgrund fehlender HbA1c-Werte betroffen waren, stärker ausgeprägt als bei Männern. Die HR der Frauen blieben jedoch weiterhin unter denen der Männer und in der Analyse ohne Geschlechtsstratifizierung blieben die HR für den bekannten Diabetes, abgesehen von Modell 1, weiterhin unter denen für den unbekanntem Diabetes.

h. Zusammenfassung der Ergebnisse der Cox Regressionen des ersten Teils der Analysen (Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit)

Die Cox Regressionen zeigten ein um etwa 60-70% erhöhtes Sterberisiko bei Vorliegen eines Diabetes. Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit war hierbei bei Männern deutlicher ausgeprägt als bei Frauen. Während das Sterberisiko in der gewichteten Analyse für Männer bei Vorliegen eines Diabetes etwa verdoppelt war, betrug die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit bei den Frauen etwa 40% und erreichte keine statistische Signifikanz. Auffällig war, dass der Geschlechtsunterschied in der ungewichteten Analyse weniger stark ausgeprägt war und hier auch für Frauen das Sterberisiko bei Diabetes statistisch signifikant um etwa 50% erhöht war.

Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nahm mit steigendem Alter deutlich ab. Während Erwachsene unter 45 Jahren beim Vorliegen eines Diabetes ein mindestens 5-fach erhöhtes Sterberisiko hatten, war dieses im Alter von 45 bis <65 Jahren nur noch etwa 2.5-fach und im Alter von 65 bis 79 Jahren nur noch um maximal 30% erhöht.

Während ein unbekannter Diabetes mit einem etwa 70-80% erhöhten Sterberisiko einherging, war das Sterberisiko bei einem bekannten Diabetes mit 50-60% etwas weniger stark erhöht. Auffällig war, dass ein unbekannter Diabetes bei Männern das Sterberisiko in etwa verdoppelte, während er es bei Frauen kaum erhöhte. Auch hier war der Geschlechtsunterschied in der ungewichteten Analyse weniger stark ausgeprägt. Beim bekannten Diabetes war der Geschlechtsunterschied deutlich geringer.

Die Sensitivitätsanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine wesentliche Verzerrung der Ergebnisse durch möglicherweise in der Stichprobe enthaltene Frauen mit Gestations-Diabetes oder die Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen.

In der aufgrund einer Interaktion mit dem Diabetes-Status als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Stratifizierung nach Armutsrisiko zeigte sich unerwarteter Weise bei Vorhandensein eines Armutsrisikos keine Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit, während das Sterberisiko bei fehlendem Armutsrisiko bei Vorliegen eines Diabetes deutlich erhöht war. Dieses Ergebnis ist jedoch mit großer Vorsicht zu interpretieren, da das NÄE, welches dem Armutsrisiko zugrunde gelegt wurde, im BGS98 nur stufenweise und nicht kontinuierlich erhoben wurde, und daher eigentlich für die Variable zum Armutsrisiko-Status nur eine Verwendung zur Adjustierung erlaubt. Weiterhin war die Anzahl der Personen und insbesondere Todesfälle, bei denen ein Armutsrisiko bestand, gering und der Unterschied zwischen Personen mit und ohne Armutsrisiko war in der ungewichteten Analyse zudem weniger stark ausgeprägt.

Personen mit bekanntem Diabetes, und unter diesen insbesondere die Frauen, waren überproportional häufig von Ausschlüssen aufgrund fehlender HbA1c-Werte betroffen. Fehlende HbA1c-Werte waren mit einer höheren Komorbidität und häufigerem Versterben assoziiert. Wurden Personen mit fehlendem HbA1c-Wert bei bekanntem Diabetes nicht ausgeschlossen, erhöhten sich die HR für den Vergleich Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes, wobei die Erhöhung bei Frauen etwas ausgeprägter war als bei Männern. Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit von Personen mit bekanntem Diabetes wurde somit möglicherweise unter- und der Geschlechtsunterschied überschätzt.

Bei unstratifizierter Betrachtung wurde die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit durch eine Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität kaum reduziert. Bei Stratifizierung zeigte sich jedoch, insbesondere unter Berücksichtigung der unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse, bei den Männern sowie in der Altersgruppe der 45 bis <65-Jährigen eine relevante Reduktion der Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit durch eine Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität.

iv. Lebenserwartung

Im Folgenden werden die Unterschiede in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit und ohne Diabetes dargestellt, die mittels auf parametrischen Regressionen basierenden Methoden berechnet wurden.

Im Ergebnis-Teil sind der Übersichtlichkeit halber lediglich Tabellen mit den medianen Lebenserwartungen nach Diabetes-Status und der Differenz in der Lebenserwartung zuerst für Personen ab dem 18. Lebensjahr und im Anschluss für Personen ab dem 65. Lebensjahr dargestellt. Tabellen mit den HR und Modell-Parametern der zugrundeliegenden parametrischen Regressionen sowie den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen befinden sich im Anhang (siehe Tabelle F-58 bis Tabelle F-69 unter ‚F.3. - Anhänge zu ‚C.1.iv. - Lebenserwartung‘‘).

a. Ab 18 Jahren

Tabelle F-58 (Anhang) zeigt die Parameter (HR, Konstante und Form-Parameter γ) der parametrischen Regressionen, die der Berechnung der medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr ohne Geschlechtsstratifizierung zugrunde liegen. Die Adjustierung der Modelle entspricht der der Cox Regressionen. Tabelle C-22 zeigt die aus diesen Parametern ermittelten medianen Lebenserwartungen von Personen ab dem 18. Lebensjahr mit und ohne Diabetes und die Differenz in der medianen Lebenserwartung zwischen den beiden Gruppen. Tabelle F-59 bzw. Tabelle F-60 und Tabelle C-23 zeigen die entsprechenden Schätzer bei separater Analyse für Frauen und Männer. Die Parameter und Ergebnisse aus den nach unbekanntem und bekanntem Diabetes unterteilten Analysen sind in Tabelle F-61 bzw. Tabelle F-62 und Tabelle C-24 aufgeführt.

Gesamt (Männer und Frauen)

Die unadjustierte mediane Lebenserwartung von Personen mit Diabetes ab dem 18. Lebensjahr lag 5.0 (KI 2.4-7.7) Jahre unter der von Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr. Bei vollständiger Adjustierung verringerte sich der Unterschied auf 4.3 (KI 2.1-6.6) Jahre (siehe Tabelle C-22).

Ob als Werte für die Kovariablen die tatsächlichen Werte (Methode 1a) oder die Mittelwerte der in die Analyse eingehenden Stichprobe (Methode 1b) verwendet wurden, machte bei der Analyse keinen wesentlichen Unterschied. Für die nachfolgenden Analysen zur medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr wurde daher nur noch Methode 1a angewandt.

In Modell 2 bestand eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0.050$) zwischen Diabetes und dem Armutsrisiko-Status, weshalb dieses Modell als Sensitivitätsanalyse auch nach Armutsrisiko-Status stratifiziert berechnet wurde. Die Annahme proportionales Hazards wurde in einigen Modellen durch Kovariablen verletzt, welche als Sensitivitätsanalyse im jeweiligen Modell in die strata-Option aufgenommen wurden. (siehe unten, Abschnitt „Sensitivitätsanalysen“)

Tabelle C-22: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz

	Methode 1a	Methode 1b
unadjustiert (n=6550, †=601)		
Kein Diabetes	85.83 (84.60-87.06) <0.001	85.83 (84.60-87.06) <0.001
Diabetes	80.80 (78.61-82.99) <0.001	80.80 (78.61-82.99) <0.001
Differenz	5.03 (2.36-7.70) 0.0003	5.03 (2.36-7.70) 0.0003
Modell 1 (n=6550, †=601)		
Kein Diabetes	85.69 (84.51-86.87) <0.001	85.69 (84.51-86.88) <0.001
Diabetes	80.66 (78.74-82.58) <0.001	80.66 (78.75-82.56) <0.001
Differenz	5.04 (2.70-7.38) <0.0001	5.04 (2.70-7.38) <0.0001
Modell 2 (n=6383, †=563)		
Kein Diabetes	85.91 (84.70-87.12) <0.001	85.91 (84.70-87.12) <0.001
Diabetes	80.84 (78.81-82.87) <0.001	80.84 (78.82-82.86) <0.001
Differenz	5.07 (2.70-7.44) <0.0001	5.07 (2.70-7.44) <0.0001
Modell 3 (n=6317, †=555)		
Kein Diabetes	85.19 (83.86-86.52) <0.001	85.19 (83.85-86.53) <0.001
Diabetes	80.74 (78.73-82.75) <0.001	80.74 (78.76-82.72) <0.001
Differenz	4.45 (2.32-6.58) 0.0001	4.45 (2.32-6.58) 0.0001
Modell 4 (n=5872, †=504)		
Kein Diabetes	87.16 (85.34-88.98) <0.001	87.16 (85.32-89.01) <0.001
Diabetes	82.84 (80.66-85.02) <0.001	82.84 (80.67-85.02) <0.001
Differenz	4.32 (2.06-6.58) 0.0002	4.32 (2.06-6.58) 0.0002

Mediane LE von Personen ab dem 18. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Methode 1a: ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen; **Methode 1b:** Ermittelt mit auf den Mittelwert der Stichprobe fixierten Werten für Kovariablen.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Nach Geschlecht

Während die mediane Lebenserwartung von Männern mit Diabetes ab dem 18. Lebensjahr unadjustiert 6.3 (KI 3.5-9.1) Jahre unter der von Männern ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr lag, betrug der Unterschied bei den Frauen unadjustiert nur 3.3 (KI -0.1-6.7) Jahre und verfehlte zudem knapp die statistische Signifikanz (siehe Tabelle C-23).

Bei Männern reduzierte sich der Unterschied in der medianen Lebenserwartung bei voller Adjustierung (Modell 4) auf 4.9 (KI 1.8-8.0) Jahre und blieb weiterhin statistisch signifikant. Bei den Frauen hingegen entfernte sich der Unterschied bei weiterer Adjustierung noch weiter von der statistischen Signifikanz.

Tabelle C-23: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – nach Geschlecht

	Frauen			Männer		
unadjustiert	n=3371; †=246			n=3179; †=355		
Kein Diabetes	88.64	(86.88-90.40)	<0.001	82.36	(81.02-83.70)	<0.001
Diabetes	85.32	(82.64-87.99)	<0.001	76.06	(73.78-78.34)	<0.001
Differenz	3.32	(-0.07-6.72)	0.0549	6.30	(3.52-9.08)	<0.0001
Modell 2	n=3283; †=224			n=3100; †=339		
Kein Diabetes	89.62	(87.49-91.76)	<0.001	82.22	(80.86-83.57)	<0.001
Diabetes	86.80	(83.51-90.09)	<0.001	75.63	(73.40-77.86)	<0.001
Differenz	2.83	(-0.87-6.52)	0.1324	6.59	(3.86-9.32)	<0.0001
Modell 3	n=3228; †=218			n=3089; †=337		
Kein Diabetes	88.74	(86.04-91.45)	<0.001	82.04	(80.47-83.60)	<0.001
Diabetes	86.27	(82.86-89.67)	<0.001	76.58	(74.24-78.92)	<0.001
Differenz	2.48	(-0.99-5.94)	0.1597	5.46	(2.83-8.08)	0.0001
Modell 4	n=2951; †=195			n=2921; †=309		
Kein Diabetes	89.70	(86.61-92.80)	<0.001	84.56	(82.22-86.89)	<0.001
Diabetes	86.83	(83.08-90.59)	<0.001	79.63	(76.72-82.53)	<0.001
Differenz	2.87	(-1.01-6.75)	0.1459	4.93	(1.83-8.03)	0.0020

Mediane LE von Personen ab dem 18. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen.

Adjustierung: *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2**: Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3**: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren; **Modell 4**: Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Nach Diagnose-Status

Personen mit unbekanntem Diabetes ab dem 18. Lebensjahr hatten eine um 5.2 (KI 1.5-8.8) Jahre niedrigere mediane Lebenserwartung als Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr. Zwischen Personen mit bekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr war der Unterschied in der medianen Lebenserwartung mit 4.5 (KI 1.8-7.2) Jahren niedriger (siehe Tabelle C-24).

Der Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit unbekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr nahm bei einer Adjustierung für sozioökonomische Faktoren und insbesondere bei voller Adjustierung einschließlich Mediatoren/ Komorbidität auf bis zu 5.85 (KI 2.70-9.01) Jahre zu. Berücksichtigt man jedoch die HR aus der Complete Case Analyse der Cox Regression, ist dies vermutlich auf die Veränderung der Stichproben-Zusammensetzung bei zunehmender Adjustierung zurückzuführen. Der Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit bekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr nahm mit Adjustierung für sozioökonomische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität kontinuierlich bis auf 3.31 (KI 0.65-5.98) Jahre ab.

Tabelle C-24: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – nach Diagnose-Status

	Kein vs. Unbekannter Diabetes			Kein vs. Bekannter Diabetes		
unadjustiert	n=6220; †=498			n=6305; †=528		
Kein Diabetes	85.83	(84.58-87.08)	<0.001	85.64	(84.46-86.81)	<0.001
Diabetes	80.67	(77.42-83.92)	<0.001	81.14	(78.80-83.48)	<0.001
Differenz	5.16	(1.51-8.81)	0.0060	4.50	(1.76-7.23)	0.0015
Modell 1	n=6220; †=498			n=6305; †=528		
Kein Diabetes	85.74	(84.52-86.96)	<0.001	85.49	(84.36-86.62)	<0.001
Diabetes	80.61	(77.71-83.51)	<0.001	80.84	(78.69-82.98)	<0.001
Differenz	5.13	(1.85-8.41)	0.0024	4.66	(2.17-7.14)	0.0003
Modell 2	n=6071; †=471			n=6144; †=491		
Kein Diabetes	85.91	(84.67-87.15)	<0.001	85.64	(84.46-86.82)	<0.001
Diabetes	80.32	(77.48-83.16)	<0.001	81.20	(78.90-83.49)	<0.001
Differenz	5.59	(2.40-8.78)	0.0007	4.45	(1.91-6.98)	0.0007
Modell 3	n=6010; †=466			n=6079; †=483		
Kein Diabetes	85.37	(83.83-86.91)	<0.001	84.91	(83.61-86.21)	<0.001
Diabetes	80.37	(77.61-83.13)	<0.001	81.03	(78.64-83.41)	<0.001
Differenz	5.00	(2.10-7.90)	0.0009	3.88	(1.46-6.30)	0.0019
Modell 4	n=5592; †=424			n=5666; †=441		
Kein Diabetes	87.82	(85.57-90.06)	<0.001	86.89	(85.07-88.71)	<0.001
Diabetes	81.96	(78.96-84.97)	<0.001	83.58	(80.81-86.34)	<0.001
Differenz	5.85	(2.70-9.01)	0.0004	3.31	(0.65-5.98)	0.0153

Mediane LE von Personen ab dem 18. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen.

Adjustierung: *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1**: unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2**: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren; **Modell 3**: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren; **Modell 4**: Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Sensitivitätsanalysen

Aufgrund einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Diabetes und dem Armutsrisiko-Status in Modell 2 (siehe oben, Abschnitt „Gesamt“), wurden dieses Modell und die daraus ermittelten medianen Lebenserwartungen von Personen ab dem 18. Lebensjahr als Sensitivitätsanalyse auch nach Armutsrisiko stratifiziert berechnet (siehe Tabelle F-63 und Tabelle F-64).

Hierbei zeigte sich für Personen mit Armutsrisiko kein statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit und ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr. Bei Personen ohne Armutsrisiko betrug der Unterschied 5.81 (KI 3.00-8.62) Jahre und lag damit über dem nicht stratifizierten Schätzer für Modell 2 (5.07 (KI 2.70-7.44) Jahre). Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die niedrige Fallzahl mit lediglich 84 Todesfällen unter Personen mit Armutsrisiko sowie die methodischen Einschränkungen der Variable Armutsrisiko (siehe ‚B.2.iii.b. - Soziodemographie‘) zu beachten.

Kovariablen, die die Annahme proportionaler Hazards verletzen, wurden als Sensitivitätsanalyse im jeweiligen Modell in Stata's strata-Option aufgenommen (siehe Tabelle F-65 bis Tabelle F-67). Hierdurch wurde eine nach den verschiedenen Kategorien der Variable(n) stratifizierte Analyse durchgeführt, bei welcher gleiche Koeffizienten über die Strata geschätzt werden, der Schnittpunkt (Konstante) und der Form-Parameter (γ) jedoch über die Strata variieren können [98, 107].

Die Aufnahme des Bildungs-Status in die strata-Option führte zu keiner wesentlichen Änderung des Unterschiedes in der medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr im Vergleich zu den Analysen ohne Berücksichtigung der strata-Option. Die Aufnahme von BMI bzw. jemals Krebserkrankung in die strata-Option führe zu einer leichten Verringerung des Schätzers für den Unterschied in der medianen Lebenserwartung von 4.32 (KI 2.06-6.58) Jahren auf 4.11 (KI 1.69-6.52) bzw. 4.17 (KI 1.95-6.39) Jahre.

b. Ab 65 Jahren

Tabelle F-68 (Anhang) zeigt die Parameter (HR, Konstante und Form-Parameter γ) der parametrischen Regressionen, die der Berechnung der Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr ohne Geschlechtsstratifizierung zugrunde liegen. Die Adjustierung der Modelle entspricht der der Cox Regressionen. Tabelle C-25 zeigt die aus diesen Parametern ermittelten medianen Lebenserwartungen von Personen ab dem 65. Lebensjahr mit und ohne Diabetes sowie die Differenz zwischen den beiden Gruppen. Es ist zu beachten, dass bei Methoden 1a und 1b

die mediane verbleibende Lebenserwartung ab dem 65. Lebensjahr angegeben ist, während bei Methoden 2a und 2b die mediane gesamte Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr angegeben ist. Tabelle F-69 und Tabelle C-26 zeigen die entsprechenden unadjustierten Schätzer getrennt für Frauen und Männer.

Gesamt (Männer und Frauen)

Bei Methoden 1a und 1b wurden die Modellparameter in den parametrischen Regressionen und die vorhergesagten marginalen Werte nur anhand von Beobachtungen berechnet, die bis zum 65. Lebensjahr weder verstorben noch zensiert worden waren. Die mediane verbleibende Lebenserwartung ab dem 65. Lebensjahr wurde über die medianen verbleibenden Lebenserwartungen dieser Beobachtungen ermittelt (siehe Tabelle C-25).

Bei Verwendung der in der Stichprobe beobachteten Werten für die Kovariablen zur Berechnung der medianen verbleibenden Lebenserwartungen (Methode 1a) betrug der Unterschied in der medianen verbleibenden Lebenserwartung ab dem 65. Lebensjahr zwischen Personen mit und ohne Diabetes unadjustiert 3.7 (KI 1.5-6.0) Jahre zuungunsten der Personen mit Diabetes. Während der Unterschied sich durch Adjustierung für Geschlecht und sozioökonomische Faktoren (Modell 2) zunächst auf 3.9 (KI 2.0-5.8) Jahre erhöhte, führte die volle Adjustierung (Modell 4) zu einer Reduktion auf 3.1 (KI 1.4-4.8) Jahre.

Wurden die medianen verbleibenden Lebenserwartungen mit auf den Mittelwert der Beobachtungen fixierten Werten für die Kovariablen berechnet (Methode 1b), wichen die Schätzer nur leicht von den mit Methode 1a ermittelten ab.

Wurde zur Berechnung der Modellparameter in den parametrischen Regressionen hingegen der komplette Datensatz verwendet und die Stichprobe lediglich zur Berechnung der vorhergesagten marginalen Werte auf bis zum 65. Lebensjahr weder verstorbene noch zensierte Personen reduziert (Methoden 2a und 2b), lag der Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen ab dem 65. Lebensjahr mit und ohne Diabetes bei unadjustiert 5.0 (KI -4.5-14.6) Jahren zuungunsten der Personen mit Diabetes und war somit größer als mit Methode 1, wobei eine statistische Signifikanz bei Methode 2 fehlte.

Methode 1a wurde als die Methode eingeschätzt, die die mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr am besten widerspiegelt, und daher für die nachfolgenden Analysen zur medianen Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr verwendet.

Tabelle C-25: Mediane (verbleibende) Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz

	Methode 1a	Methode 1b	Methode 2a	Methode 2b
unadjustiert (n=2353, †=456)				
Kein Diabetes	21.85 (20.65-23.05) <0.0001	21.85 (20.65-23.05) <0.0001	85.83 (83.41-88.25) <0.0001	85.83 (83.41-88.25) <0.0001
Diabetes	18.13 (16.42-19.84) <0.0001	18.13 (16.42-19.84) <0.0001	80.80 (73.68-87.93) <0.0001	80.80 (73.68-87.93) <0.0001
Differenz	3.73 (1.49-5.96) 0.0013	3.73 (1.49-5.96) 0.0013	5.03 (-4.52-14.57) 0.2990	5.03 (-4.52-14.57) 0.2990
Modell 1 (n=2353, †=456)				
Kein Diabetes	21.85 (20.72-22.97) <0.0001	21.80 (20.67-22.93) <0.0001	85.98 (83.51-88.45) <0.0001	85.98 (83.50-88.46) <0.0001
Diabetes	17.98 (16.51-19.45) <0.0001	17.91 (16.44-19.38) <0.0001	80.94 (74.77-87.12) <0.0001	80.94 (74.77-87.11) <0.0001
Differenz	3.87 (1.97-5.76) 0.0001	3.89 (1.98-5.80) 0.0001	5.04 (-3.60-13.68) 0.2506	5.04 (-3.60-13.68) 0.2506
Modell 2 (n=2277, †=423)				
Kein Diabetes	22.22 (21.09-23.35) <0.0001	22.17 (21.06-23.29) <0.0001	86.42 (83.66-89.18) <0.0001	86.42 (83.64-89.20) <0.0001
Diabetes	18.33 (16.78-19.88) <0.0001	18.25 (16.70-19.80) <0.0001	81.35 (75.88-86.82) <0.0001	81.35 (75.89-86.80) <0.0001
Differenz	3.89 (1.96-5.83) 0.0001	3.92 (1.97-5.87) 0.0001	5.07 (-3.14-13.29) 0.2238	5.07 (-3.14-13.29) 0.2238
Modell 3 (n=2254, †=417)				
Kein Diabetes	22.25 (21.12-23.38) <0.0001	22.18 (21.06-23.30) <0.0001	86.61 (83.35-89.86) <0.0001	86.61 (83.33-89.89) <0.0001
Diabetes	18.93 (17.37-20.48) <0.0001	18.82 (17.28-20.36) <0.0001	82.16 (78.21-86.10) <0.0001	82.16 (78.23-86.08) <0.0001
Differenz	3.32 (1.57-5.08) 0.0003	3.36 (1.58-5.14) 0.0003	4.45 (-2.68-11.58) 0.2189	4.45 (-2.68-11.59) 0.2189
Modell 4 (n=2052, †=375)				
Kein Diabetes	22.86 (21.49-24.24) <0.0001	22.78 (21.44-24.13) <0.0001	87.38 (82.32-92.43) <0.0001	87.38 (82.26-92.49) <0.0001
Diabetes	19.74 (18.14-21.35) <0.0001	19.62 (18.05-21.19) <0.0001	83.06 (80.80-85.32) <0.0001	83.06 (80.86-85.26) <0.0001
Differenz	3.12 (1.42-4.83) 0.0004	3.16 (1.43-4.89) 0.0004	4.32 (-2.43-11.06) 0.2074	4.32 (-2.43-11.07) 0.2075

Mediane (verbleibende) LE von Personen ab dem 65. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Methode 1a: Mediane verbleibende Lebenserwartung ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen; **Methode 1b:** Mediane verbleibende Lebenserwartung ermittelt mit auf den Mittelwert der Stichprobe fixierten Werten für Kovariablen; **Methode 2a:** Mediane Lebenserwartung, Methodik wie 1a, aber Berechnung der Modellparameter mit dem vollständigen Datensatz; **Methode 2b:** Mediane Lebenserwartung, Methodik wie 1b, aber Berechnung der Modellparameter mit dem vollständigen Datensatz.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/ Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Nach Geschlecht

Während die mediane Lebenserwartung von Männer mit Diabetes ab dem 65. Lebensjahr unadjustiert 4.8 (KI 2.6-6.9) Jahre unter der von Männern ohne Diabetes ab dem 65. Lebensjahr lag, betrug der Unterschied bei den Frauen unadjustiert nur 2.5 (KI -0.3-5.4) Jahre und verfehlte zudem die statistische Signifikanz (siehe Tabelle C-26).

Tabelle C-26: Mediane verbleibende Lebenserwartung von Personen ab dem 65. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – Nach Geschlecht, unadjustiert

	Frauen			Männer		
unadjustiert*	(n=1256; †=192)			(n=1097; †=264)		
Kein Diabetes	23.88	(22.19-25.57)	<0.001	18.80	(17.63-19.96)	<0.001
Diabetes	21.36	(19.24-23.47)	<0.001	14.04	(12.37-15.72)	<0.001
Differenz	2.52	(-0.34-5.38)	0.0833	4.75	(2.61-6.89)	<0.0001

Mediane verbleibende LE von Personen ab dem 65. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert. * alterskorrigiert durch Zeitachse.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

v. Überlebenskurven

In Abbildung C-3 und Abbildung C-4 wurden die Überlebenskurven von Personen mit und ohne Diabetes aus Kaplan-Meier-Schätzern, dem unadjustierten Cox Modell und dem unadjustierten parametrischen Modell gegenübergestellt. Aus den Kaplan-Meier-Kurven ist zu sehen, dass das Verhältnis des Sterberisikos (Hazard) zwischen Personen mit und ohne Diabetes über die Zeit nicht proportional war: Die beiden Kurven weichen ab ca. dem 45. Lebensjahr vorerst rasch auseinander um sich im höheren Lebensalter wieder anzunähern. Dieser Effekt war bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. In Cox Regressionen und parametrischer Regressionen bleiben solche zeitlichen Veränderungen im Verhältnis der Sterberisiken unberücksichtigt, da den Modellen die Annahme eines über die Analysezeit proportionalen Hazards zugrunde liegt. Dies zeigte sich in gleichmäßig auseinander weichenden Kurven in den aus Cox Modellen und parametrischen Modellen generierten Abbildungen.

Abbildung C-3: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mittels verschiedener Methoden, ungewichtet

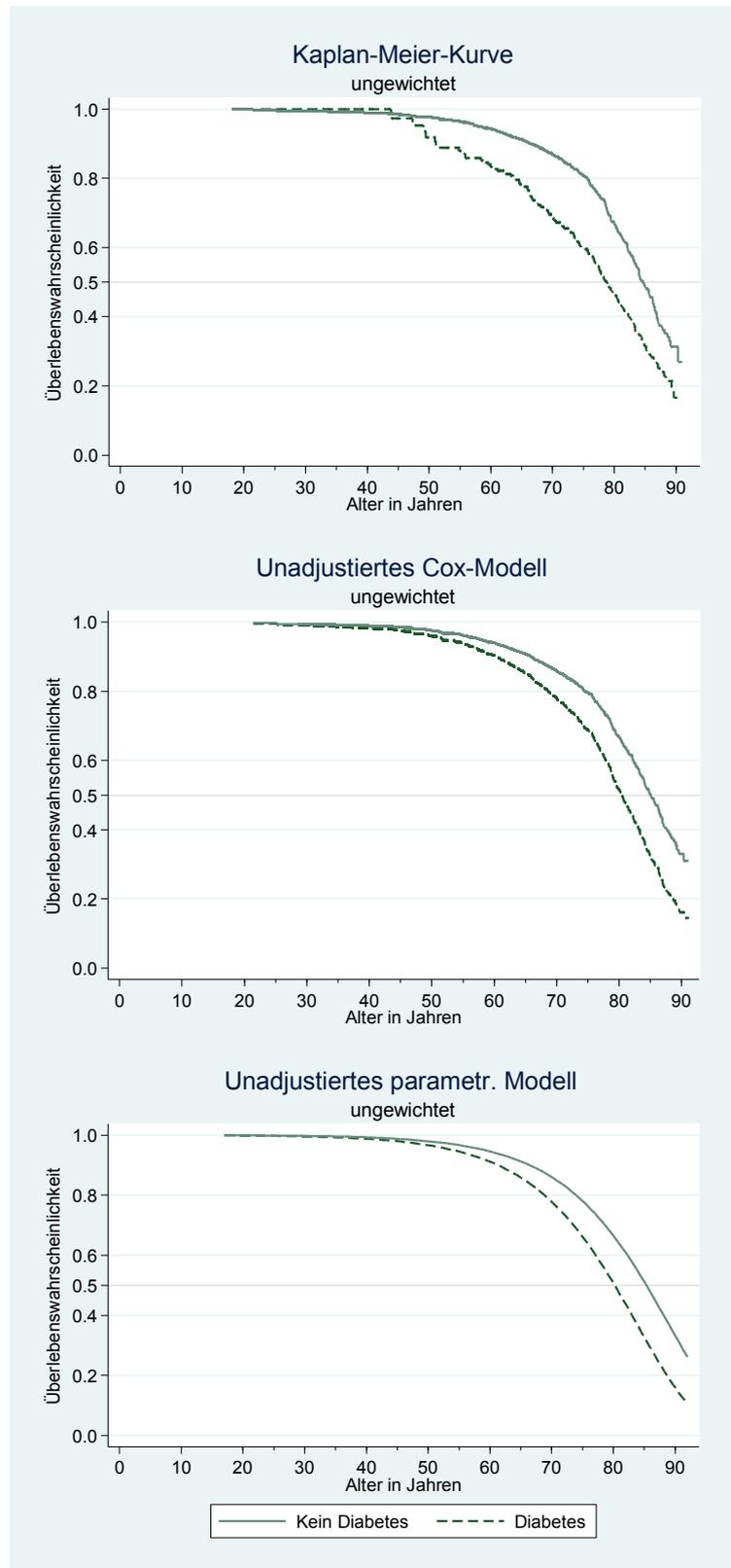


Abbildung C-4: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mit verschiedenen Methoden, nach Geschlecht stratifiziert, ungewichtet

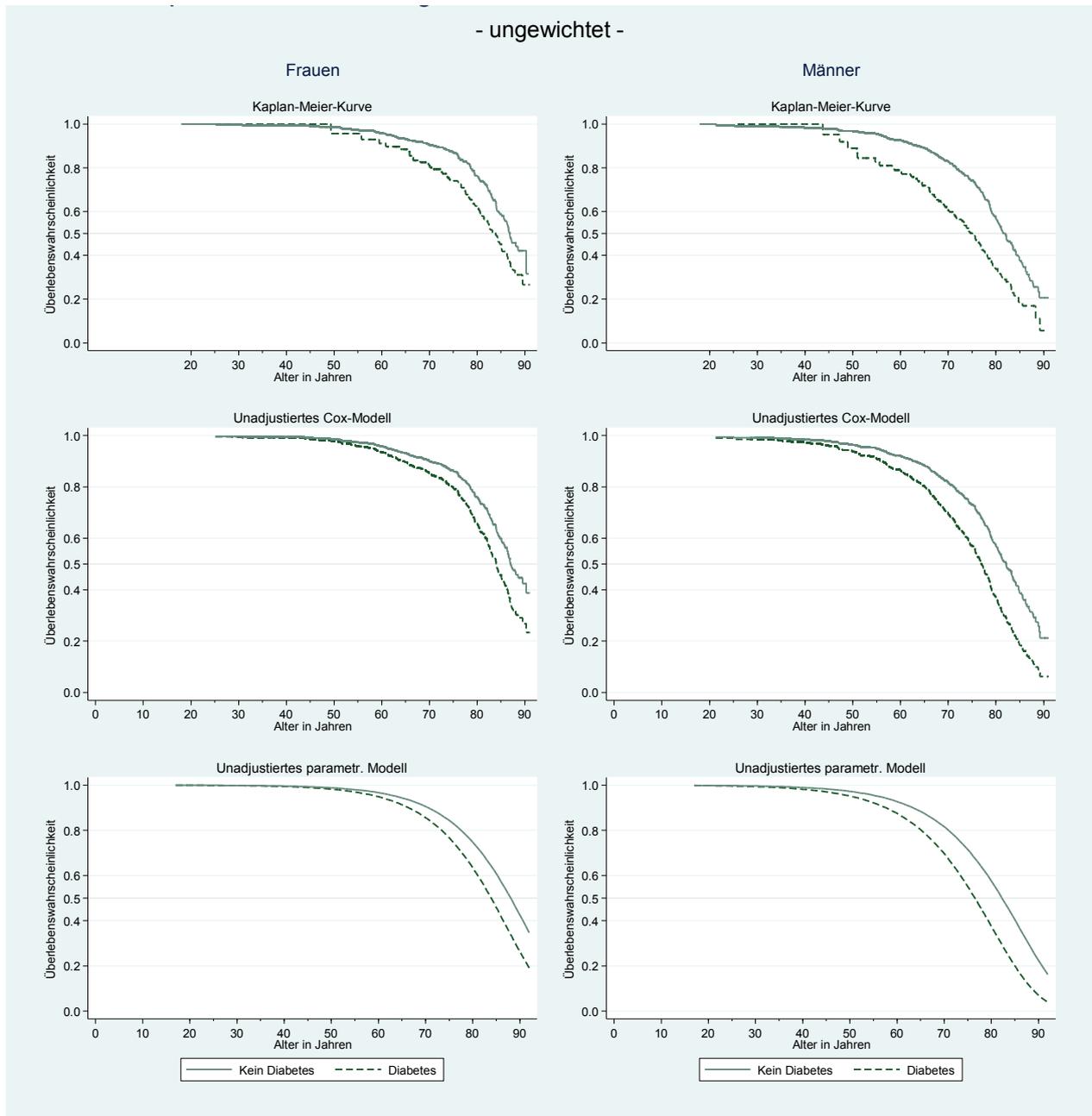
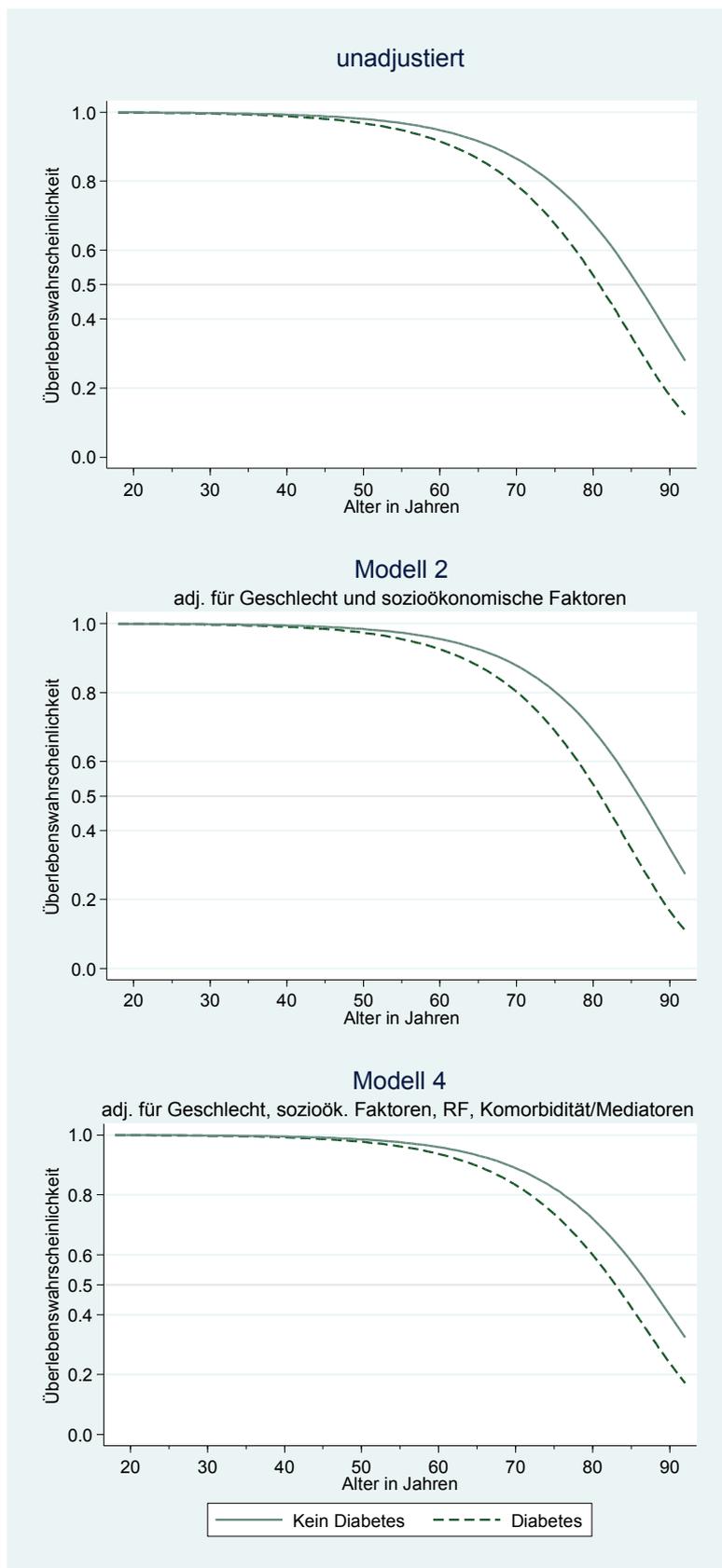
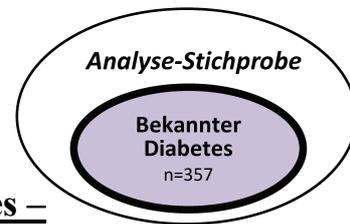


Abbildung C-6: Graphische Darstellung des Überlebens nach Diabetes-Status mittels parametrischer Modelle



Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung
Stand 31.12.1997;
adjustiert für das komplexe Studiendesign.



2. Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes – Vergleich bekannter Diabetes nach Vitalstatus

Ziel der Analysen innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes (zweiter Teil der Analysen) war es, den Einfluss bestimmter Faktoren als Determinanten oder Mediatoren auf die Mortalität bei bekanntem Diabetes zu untersuchen. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus deskriptiven Vergleichen und Cox Regressionen dargestellt.

i. Deskriptive Analysen

In den deskriptiven Analysen des zweiten Teils der Analysen wurden BGS98-Teilnehmende mit bekanntem Diabetes, die während der Follow up-Zeit verstorben waren, deskriptiv mit denen verglichen, die nicht verstorben waren. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sollten Hinweise darauf liefern, welche Faktoren mögliche Mortalitäts-Determinanten darstellen könnten und daher in Cox Regressionen weiter untersucht werden sollten. Die deskriptiven Analysen schlossen daher auch Diabetes-relevante Variablen ein, die später nicht näher in Cox Regressionen analysiert wurden.

Eine Beschreibung der gesamten Gruppe der Personen mit bekanntem Diabetes, ohne Unterteilung in verstorbene und nicht verstorbene Personen, ist im deskriptiven Teil des ersten Teils der Analysen (siehe ‚C.1.i. - Deskriptive Analysen‘) sowie für Diabetes-spezifische Aspekte im Anhang (siehe Tabelle F-70 unter ‚F.4. - Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes‘) enthalten.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gegliedert in die Bereiche Mortalitäts-Follow up, Soziodemographie, Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren, Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren, Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen, Anthropometrie, Laborparameter, Arzneimittel und Weitere Diabetes-spezifische Aspekte.

a. Mortalitäts-Follow up

Die mediane Follow up-Zeit war bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes mit 6.7 Jahren beinahe 50% niedriger als bei nicht verstorbenen.

Tabelle C-27: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Mortalitäts-Follow up

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
mediane Follow up-Zeit [Jahre]	6.67 (IQR 3.67-9.55)	0	12.06 (IQR 11.21-12.90)	0	<0.0001
Summe Follow up-Zeit [Jahre]	785.55	0	2873.99316	0	-

Angegeben sind der Median (Interquartilsabstand, IQR) mit p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest oder die Summe.

b. Soziodemographie

Die verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes waren bei Basisuntersuchung mit einem durchschnittlichen Alter von 69.1 Jahren im Mittel 10.3 Jahre älter als die nicht verstorbenen. Während sich die beiden Gruppen bezüglich Bildung und Armutsrisiko nicht statistisch

signifikant voneinander unterschieden, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Kategorien des SES. Die Gruppe der nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes hatte hierbei häufiger einen mittleren Sozialstatus während ein hoher und insbesondere niedriger Sozialstatus bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes häufiger waren. Bei den übrigen untersuchten soziodemographischen Variablen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle C-28: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Soziodemographie

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Alter [Jahre]	69.12 (67.90-70.33)	1	58.77 (57.34-60.19)	0	<0.0001
Anteil Frauen [%]	50.85 (41.85-59.79)	0	53.56 (47.18-59.82)	0	0.6299
CASMIN-Score [%]		11		8	0.3026
einfache Bildung	32.71 (24.47-42.18)		24.68 (19.52-30.67)		
mittlere Bildung	56.07 (46.52-65.20)		63.20 (56.76-69.21)		
höhere Bildung	11.22 (6.46-18.76)		12.12 (8.49-17.02)		
Sozioökonomischer Status [%]		11		8	0.007
niedriger SES	79.44 (70.69-86.09)		66.23 (59.86-72.07)		
mittlerer SES	11.22 (6.46-18.76)		26.41 (21.10-32.50)		
hoher SES	9.35 (5.09-16.55)		7.36 (4.61-11.54)		
SES [kontinuierlicher Score]	9.58 (8.92-10.24)	11	9.87 (9.45-10.29)	8	0.4795
Armutsrisiko (NÄE < 60% des Median) [%]	12.71 (7.79-20.06)	0	11.72 (8.20-16.47)	0	0.7857
Anteil aus Gebieten der ehem. DDR [%]	46.61 (37.77-55.67)	0	42.68 (36.53-49.06)	0	0.4818
Gemeindegröße (Einwohner) [%]		0		0	0.8863
ländlich (<5,000)	23.73 (16.89-32.27)		27.20 (21.91-33.22)		
kleinstädtisch (5,000 - <20,000)	22.03 (15.43-30.44)		22.18 (17.33-27.91)		
mittelstädtisch (20,000 - <100,000)	27.97 (20.59-36.77)		27.20 (21.91-33.22)		
großstädtisch (≥100,000)	26.27 (19.09-34.98)		23.43 (18.47-29.25)		
Region [%]		0		0	0.1002
Mitte-Ost	34.75 (26.68-43.80)		26.78 (21.52-32.78)		
Mitte-West	26.27 (19.09-34.98)		23.85 (18.85-29.69)		
Nordost	12.71 (7.79-20.06)		17.99 (13.60-23.41)		
Nordwest	3.39 (1.27-8.72)		10.04 (6.81-14.57)		
Süd	22.88 (16.16-31.36)		21.34 (16.58-27.02)		

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

CASMIN=Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations; SES=Sozioökonomischer Status; NÄE=Netto-Äquivalenzeinkommen; DDR=Deutsche Demokratische Republik.

Region: *Mitte-Ost*: Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen; *Mitte-West*: Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland; *Nordost*: Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin; *Nordwest*: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen; *Süd*: Bayern, Baden-Württemberg.

c. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

Der eigene Gesundheitszustand wurde von verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes subjektiv schlechter eingeschätzt als von nicht verstorbenen. So bezeichneten im MEHM lediglich 15% der verstorbenen ihren Gesundheitszustand als „Gut“ oder „Sehr gut“ während der

Anteil mit 39% bei den nicht verstorbenen mehr als doppelt so hoch war. Der Anteil an Personen, die ihren Gesundheitszustand „Weniger gut“ oder „Schlecht“ einschätzten, war hingegen in SF-36 und MEHM unter den verstorbenen höher.

Beim MHI-5 gab es weder für den Median des Punktwertes noch für die Verteilung der Kategorien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes. Während 70% der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes mit einem Partner oder einer Partnerin zusammenlebten, traf dies auf 80% der nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes zu. Bezüglich der Anzahl der Personen, auf die sich im Notfall verlassen werden kann, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle C-29: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand					
SF-36 (2 Kategorien) - schlecht [%]	56.48 (46.96-65.54)	10	43.35 (37.10-49.82)	6	0.0245
MEHM (3 Kategorien) [%]		0		0	<0.0001
gut	15.25 (9.81-22.96)		38.91 (32.91-45.27)		
mittel	50.00 (41.03-58.97)		35.56 (29.73-41.87)		
schlecht	34.75 (26.68-43.80)		25.52 (20.37-31.46)		
MEHM (2 Kat.) – schlecht (ohne „zufriedenstellend“) [%]	34.75 (26.68-43.80)	0	25.52 (20.37-31.46)	0	0.0704
MEHM (2 Kat.) - schlecht (inkl. „zufriedenstellend“) [%]	84.75 (77.04-90.19)	0	61.09 (54.73-67.09)	0	<0.0001
Psychisches Wohlbefinden					
MHI-5 [Punkte]	76 (IQR 56-84)	10	71 (IQR 56-84)	7	0.5018
MHI-5 [%]		10		7	0.3388
beeinträchtigt (≤50 P.)	20.37 (13.78-29.06)		19.40 (14.79-25.02)		
unterdurchschnittlich (51-74 P.)	28.70 (20.94-37.97)		36.64 (30.66-43.06)		
mind. durchschnittl. bis überdurchschnittl. (≥75 P.)	50.93 (41.53-60.26)		43.97 (37.68-50.45)		
Soziale Faktoren					
Zusammenleben mit Partnerin oder Partner [%]	70.48 (61.03-78.44)	13	80.09 (74.41-84.77)	8	0.0529
Personen im Notfall		13		9	0.2199
keine	0.95 (0.13-6.51)		3.04 (1.45-6.27)		
eine	16.19 (10.28-24.56)		10.87 (7.44-15.62)		
zwei oder mehr	82.86 (74.37-88.95)		86.09 (80.96-90.01)		

Angegeben sind Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

SF-36=Short Form 36 Questionnaire; MEHM=Minimum European Health Module; MHI-5=Mental Health Inventory 5 screening test.

d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren

Bezüglich des Gesundheitsverhaltens und der krankheitsfernen Risikofaktoren unterschieden sich verstorbene und nicht verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes lediglich im

metabolischen Index statistisch signifikant voneinander. Dieser war mit durchschnittlich 41.4 Punkten bei den verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes im Mittel 5.4 Punkte niedriger als bei den nicht verstorbenen.

Tabelle C-30: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Gesundheitsverhalten					
Beratung/ Kurs zu Ern., Gew., Sp., Rauch. [%]	42.59 (33.59-52.12)	10	52.16 (45.69-58.54)	7	0.1015
Krankheitsferne Risikofaktoren					
Straßenlage der Wohnung [%]		11		9	0.4565
sehr wenig befahrene Straße	25.23 (17.88-34.35)		31.74 (26.02-38.07)		
Nebenstraße	48.60 (39.24-58.05)		43.04 (36.76-49.56)		
Haupt- oder Durchgangsstraße	26.17 (18.69-35.34)		25.22 (20.00-31.26)		
Lärm von außerhalb d. Wohnung/ d. Hauses [%]	41.12 (32.17-50.70)	11	37.23 (31.21-43.68)	8	0.4944
Schicht- oder Nachtarbeit [%]	40.00 (9.67-80.59)	113	17.57 (10.36-28.21)	165	0.2195 ^x
Nachtarbeit [%]	0.00 (0.00-0.00)	114	7.25 (2.98-16.56)	170	
Rauchen [%]		10		6	0.4345
(Gelegenheits-) Raucher	19.44 (13.01-28.04)		22.32 (17.41-28.14)		
Exraucher	31.48 (23.40-40.86)		24.89 (19.74-30.88)		
nie geraucht	49.07 (39.74-58.47)		52.79 (46.34-59.15)		
Sportdauer > 2 h pro Woche [%]	4.67 (1.95-10.78)	11	7.33 (4.59-11.50)	7	0.3571
metabolischer Index der körperlichen Aktivität	41.38 (39.50-43.26)	12	46.84 (45.49-48.19)	6	<0.0001
Ernährungsstatus [%]		4		1	0.9422
kein Übergewicht (BMI <25)	15.79 (10.16-23.72)		15.97 (11.82-21.21)		
Übergewicht (BMI 25 - <30)	44.74 (35.84-53.98)		42.86 (36.69-49.26)		
Adipositas (BMI ≥ 30)	39.47 (30.90-48.75)		41.18 (35.07-47.57)		
Gewichtsveränderung letzte 3 Jahre [%]		11		12	0.9250
eher abgenommen	26.17 (18.69-35.34)		25.11 (19.87-31.19)		
gleich geblieben	52.34 (42.85-61.65)		54.63 (48.07-61.02)		
eher zugenommen	21.50 (14.69-30.33)		20.26 (15.51-26.03)		
Krankheitsnahe Risikofaktoren					
jemals Hypertonie [%]	65.25 (56.20-73.32)	0	60.67 (54.31-66.69)	0	0.4013
aktuelle Hypertonie [%]	72.65 (63.84-79.99)	1	62.34 (56.00-68.29)	0	0.0551
Blutdruck <130/80 mmHg [%]	38.46 (30.06-47.61)	1	30.13 (24.62-36.27)	0	0.1166
Blutdruck <140/90 mmHg [%]	56.41 (47.27-65.14)	1	57.74 (51.36-63.88)	0	0.8117
jemals Hyperlipidämie [%]	33.05 (25.14-42.06)	0	45.19 (38.96-51.57)	0	0.0290
Hyperlipidämie im letzten Jahr [%]	21.93 (15.24-30.49)	4	29.15 (23.53-35.48)	16	0.1574
Dyslipidämie [%]	88.99 (81.56-93.66)	9	92.21 (87.95-95.05)	8	0.3297

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

BMI=Body-Mass-Index.

Beratung/ Kurs: Ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung.

Aktuelle Hypertonie: Blutdruck >140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich festgestellter Hypertonie.

^x 2 Zellen (50%) enthalten erwartete Werte <5.

Bezüglich der krankheitsnahen Risikofaktoren gaben 33% der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes an, dass bei ihnen jemals eine Hyperlipidämie festgestellt worden sei,

während der Anteil bei den nicht verstorbenen mit 45% statistisch signifikant höher war. Der Unterschied zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes bezüglich des Vorliegens einer aktuellen Hypertonie (Blutdruck >140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich festgestellter Hypertonie) verfehlte knapp die statistische Signifikanz (73% vs. 62%).

e. Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen

Sämtliche Komorbiditäten traten bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes statistisch signifikant häufiger auf als bei nicht verstorbenen. CVD (59%), eingeschränkte Nierenfunktion (23%) und eine Anamnese für Krebserkrankungen (12%) lagen bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes jeweils ca. doppelt so häufig vor wie bei nicht verstorbenen.

Tabelle C-31: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
CVD [%]	59.32 (50.21-67.84)	0	27.62 (22.29-33.66)	0	<0.0001
ischämische Herzkrankheit [%]	41.53 (32.96-50.64)	0	20.08 (15.46-25.67)	0	<0.0001
jemals Myokardinfarkt [%]	16.10 (10.49-23.91)	0	5.86 (3.49-9.67)	0	0.0018
jemals KHK [%]	40.68 (32.16-49.79)	0	18.83 (14.34-24.32)	0	<0.0001
jemals Herzinsuffizienz [%]	28.81 (21.34-37.66)	0	10.04 (6.81-14.57)	0	<0.0001
jemals Schlaganfall [%]	16.95 (11.18-24.86)	0	3.77 (1.96-7.10)	0	<0.0001
eingeschr. Nierenfunktion (anhand GFR) [%]	22.68 (15.39-32.11)	21	10.95 (7.37-15.97)	29	0.0073
jemals Krebserkrankung [%]	11.86 (7.14-19.08)	0	5.44 (3.18-9.16)	0	0.0315
Diabetes-spezifische Komplikationen					
Diabetische Nephropathie [%]	7.76 (4.07-14.28)	2	2.10 (0.87-4.97)	1	0.0108 ^x
Diabetische Retinopathie [%]	16.38 (10.68-24.30)	2	13.45 (9.65-18.42)	1	0.4611
Diabetische Neuropathie [%]	16.38 (10.68-24.30)	2	8.40 (5.47-12.69)	1	0.0251
Diabetisches Fuß-Syndrom [%]	11.21 (6.60-18.39)	2	6.72 (4.15-10.71)	1	0.1496
Diabetischer Fuß [%]	9.48 (5.31-16.36)	2	2.94 (1.40-6.06)	1	0.0089
Amputation [%]	1.72 (0.43-6.67)	2	3.78 (1.97-7.13)	1	0.2958 ^x
Sexualstörungen [%]	2.59 (0.83-7.75)	2	5.04 (2.88-8.69)	1	0.2824 ^x
sonstige Diabetes-spez. Komplikation(en) [%]	18.97 (12.80-27.17)	2	6.72 (4.15-10.71)	1	0.0005
keine Diabetes-spez. Komplikation [%]	56.03 (46.86-64.82)	2	73.11 (67.09-78.38)	1	0.0014
Diabetes-spez. Komplikation(en), insges. [%]	37.93 (29.54-47.11)	2	22.27 (17.41-28.03)	1	0.0021
Diabetes-spez. Komplikation(en) oder CVD [%]	73.73 (65.02-80.91)	0	43.70 (37.50-50.10)	1	<0.0001

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test. ^x 1 Zelle (25%) enthält erwarteten Wert <5
CVD=cardio-vascular disease; KHK=koronare Herzkrankheit, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Unter den Diabetes-spezifischen Komplikationen waren bei den verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes eine diabetische Nephropathie, eine diabetische Neuropathie, ein diabetischer Fuß und sonstige Diabetes-spezifische Komplikationen statistisch signifikant häufiger als bei den nicht verstorbenen. Der Anteil an Personen ohne Diabetes-spezifische

Komplikationen war in der Gruppe der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes statistisch signifikant kleiner. Bei beinahe 40% der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes lag eine Diabetes-spezifische Komplikation, bei beinahe drei Vierteln eine Diabetes-spezifische Komplikation oder CVD vor.

f. Anthropometrie

Bei keinem der gemessenen anthropometrischen Parameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes.

Tabelle C-32: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Anthropometrie

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
BMI [kg/m ²]	29.86 (28.91-30.81)	4	29.65 (29.00-30.30)	1	0.7221
Blutdruck [mmHg]					
systolisch	137.94 (134.49-141.39)	1	136.70 (134.65-138.74)	0	0.5450
diastolisch	79.81 (78.04-81.59)	1	80.89 (79.86-81.93)	0	0.3023

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse.
BMI=Body-Mass-Index.

g. Laborparameter

Abgesehen vom LDL-Cholesterin, fielen die Mittelwerte aller bestimmten Laborparameter bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes pathologischer aus als bei nicht verstorbenen. Die Unterschiede erreichten jedoch nur für hs-CRP, HbA1c, Triglyzeride und Lipoprotein a die statistische Signifikanz.

Verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes überschritten auch statistisch signifikant häufiger verschiedene strenge HbA1c-Schwellenwerte. Bezüglich des Überschreitens von Grenzwerten für hs-CRP und Blut-Lipide unterschieden sich verstorbene und nicht verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes nicht statistisch signifikant.

In einer Sensitivitätsanalyse, die Personen mit einem hs-CRP über 10 mg/l ausschloss, sank der Anteil der Personen mit einem erhöhten hs-CRP bei den verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes auf 32.10 (KI 22.82-43.05)% und bei den nicht verstorbenen auf 27.46 (KI 21.59-34.23)%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen entfernte sich noch weiter von statistischen Signifikanz (p=0.4400).

Tabelle C-33: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Laborparameter

	Verstorben (n=118)		fehlende Werte	Am Leben (n=239)		fehlende Werte	p-Wert
hs-CRP [mg/l]	2.80 ^g	(2.25-3.47) ^g	23	1.89 ^g	(1.63-2.20) ^g	30	0.0038
erhöhtes hs-CRP (>3 mg/l) [%]	42.11	(32.56-52.28)	23	33.01	(26.94-39.71)	30	0.1266
HbA1c [%]	8.10	(7.79-8.41)	15	7.47	(7.26-7.69)	12	0.0012
HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol) [%]	15.53	(9.72-23.91)	15	33.92	(28.03-40.36)	12	0.0007
HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) [%]	24.27	(16.93-33.51)	15	43.17	(36.85-49.73)	12	0.0011
HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol) [%]	38.84	(29.89-48.60)	15	55.95	(49.39-62.30)	12	0.0042
HbA1c <8.0% (<64 mmol/mol) [%]	46.60	(37.16-56.29)	15	65.64	(59.19-71.56)	12	0.0012
HbA1c ≥9.0% (≥75 mmol/mol) [%]	26.21	(18.60-35.58)	15	20.70	(15.90-26.50)	12	0.2671
individualisierter Ziel-HbA1c erreicht [%]	45.63	(36.24-55.34)	15	54.87	(48.30-61.27)	13	0.1209
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	6.40	(6.11-6.70)	13	6.15	(6.00-6.30)	10	0.1333
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	247.54	(236.09-258.99)	13	237.72	(231.97-243.48)	10	0.1334
erhöhtes Gesamt-Chol. (≥190 mg/dl) [%]	84.76	(76.51-90.47)	13	89.52	(84.81-92.89)	10	0.2146
stark erh. Gesamt-Chol. (≥240 mg/dl) [%]	52.38	(42.81-61.78)	13	47.16	(40.75-53.67)	10	0.3763
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1.22 ^g	(1.14-1.30) ^g	13	1.25 ^g	(1.20-1.30) ^g	10	0.4670
HDL-Cholesterin [mg/dl]	47.03 ^g	(44.11-50.13) ^g	13	48.34 ^g	(46.54-50.21) ^g	10	0.4670
Nicht-HDL-Cholesterin [mmol/l]	5.12	(4.82-5.41)	13	4.84	(4.69-4.99)	10	0.1050
Nicht-HDL-Cholesterin [mg/dl]	197.82	(186.42-209.22)	13	187.25	(181.49-193.01)	10	0.1050
erh. Nicht-HDL-Chol. (≥100 mg/dl) [%]	98.10	(92.66-99.53)	13	98.25	(95.42-99.35)	10	0.9196 ^x
stark erh. Nicht-HDL-C. (≥130 mg/dl) [%]	91.43	(84.30-95.50)	13	92.14	(87.84-95.00)	10	0.8249
Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient	5.12 ^g	(4.77-5.50) ^g	13	4.83 ^g	(4.64-5.04) ^g	10	0.1637
erh. Gesamt-/HDL-C.-Quotient (≥4) [%]	71.43	(62.03-79.28)	13	72.93	(66.77-78.31)	10	0.7763
stark erh. Gesamt-/HDL-C.-Qu. (≥5) [%]	48.57	(39.13-58.12)	13	51.53	(45.03-57.97)	10	0.6161
LDL - nicht nüchtern [mmol/l]	3.83	(3.62-4.04)	29	3.85	(3.72-3.99)	34	0.8601
erhöhtes LDL - n. n. (≥2.5 mmol/l) [%]	89.89	(81.63-94.67)	29	92.20	(87.61-95.18)	34	0.5151
stark erhöh. LDL - n. n. (≥3 mmol/l) [%]	76.40	(66.44-84.12)	29	79.51	(73.40-84.52)	34	0.5512
Triglyzeride [mmol/l]	2.35 ^g	(2.09-2.64) ^g	13	1.96 ^g	(1.81-2.13) ^g	10	0.0126
Lipoprotein a [mg/l]	266.09 ^g	(215.81-328.09) ^g	15	204.60 ^g	(178.33-234.73) ^g	15	0.0401

Angegeben sind Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen; ^g geometrischer Mittelwert (ermittelt über natürliche Logarithmierung); ohne Kennzeichnung: arithmetischer Mittelwert. ^x 2 Zellen (50%) enthalten erwartete Werte <5.

Individualisierter Ziel-HbA1c: <45 Jahre: ≤7.0% (≤53 mmol/mol) mit Diabetes-spezifische Komplikationen oder CVD; ≤6.50% (≤48 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. 45 - <65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.0% (≤53 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. >65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.5% (≤58 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD.

hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein; HbA1c=Glykohämoglobin A1c; HDL=High-Density-Lipoprotein; LDL-C.=Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n. n.: nicht nüchtern.

h. Arzneimittel

Verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes erhielten statistisch signifikant häufiger eine Polypharmazie, einen ACE-Hemmer oder einen ATR₁-Antagonisten.

Tabelle C-34: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Arzneimittel

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Influenza-Impfung [%]	39.81 (30.99-49.35)	10	38.10 (32.03-44.56)	8	0.7621
Polypharmazie (≥5 Präparate) [%]	70.34 (61.46-77.91)	0	44.77 (38.55-51.16)	0	<0.0001
Lipid-Senker [%]	13.56 (8.46-21.03)	0	19.25 (14.71-24.77)	0	0.1829
Statin [%]	11.02 (6.49-18.09)	0	11.30 (7.85-16.00)	0	0.9371
ACE-Hemmer oder ATR ₁ -Antagonist [%]	44.92 (36.16-54.00)	0	27.62 (22.29-33.66)	0	0.0012

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

ACE: angiotensin converting enzyme; ATR₁: Angiotensin-Rezeptor 1.

i. Weitere Diabetes-spezifische Aspekte

Mit im Durchschnitt 58.8 Jahren waren verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes bei Erstdiagnose im Mittel 8.2 Jahre älter als nicht verstorbene. Die mediane Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung war bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes mit 9.0 Jahren um 3.5 Jahre länger als bei nicht verstorbenen.

Die Art der Diabetes-Behandlung unterschied sich zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes statistisch signifikant. Verstorbene wurden seltener ohne Medikamente behandelt, der Anteil derer, die eine kombinierte Therapie mit oralen Antidiabetika und Insulin erhielten, war bei ihnen hingegen fast doppelt so hoch.

Bezüglich einer Metformin-Einnahme des Diabetes-Managements und des Erreichens der kombinierten Therapieziele gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle C-35: Deskriptiver Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes nach Vitalstatus – Diabetes-spezifische Aspekte

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	58.84 (57.04-60.63)	2	50.59 (48.98-52.21)	1	<0.0001
Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung [Jahre]	9.0 (IQR 4.0-15.0)	2	5.5 (IQR 2.0-13.0)	1	0.0132
Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung [%]		2		1	0.0101
<5 Jahre	28.45 (20.96-37.35)		44.12 (37.91-50.52)		
5 bis <15 Jahre	42.24 (33.56-51.43)		36.97 (31.05-43.32)		
≥15 Jahre	29.31 (21.72-38.26)		18.91 (14.40-24.42)		
Diabetes-Behandlung [%]		4		6	0.0014
keine Behandlung	6.14 (2.94-12.36)		21.03 (16.25-26.77)		
nur Diät	12.28 (7.39-19.72)		17.60 (13.21-23.06)		
nur orale Antidiabetika (mit/ ohne Diät)	56.14 (46.88-64.99)		44.21 (37.93-50.68)		
nur Insulin (mit/ ohne Diät)	12.28 (7.39-19.72)		10.30 (6.99-14.93)		
orale Antidiabetika und Insulin (mit/ ohne Diät)	13.16 (8.07-20.73)		6.87 (4.24-10.94)		
Metformin-Einnahme [%]	21.19 (14.71-29.52)	0	25.94 (20.76-31.90)	0	0.3256

	Verstorben (n=118)	fehlende Werte	Am Leben (n=239)	fehlende Werte	p-Wert
Diabetes-Management					
Diabetikerpass [%]	56.90	(47.71-65.63)	2	48.32	(42.00-54.69) 1 0.1306
Augenhintergrundkontrolle im letzten Jahr [%]	64.00	(54.11-72.83)	18	56.41	(49.33-63.24) 44 0.2106
ärztliche Fußkontrolle im letzten Jahr [%]	70.11	(59.64-78.84)	31	67.59	(59.50-74.75) 94 0.6884
Zucker-Selbstkontrollen (Blut oder Urin) [%]	43.10	(34.37-52.29)	2	47.06	(40.77-53.44) 1 0.4837
Blutzucker-Selbstkontrolle [%]	31.90	(24.03-40.95)	2	38.66	(32.65-45.03) 1 0.2157
Gutes Diabetes-Management [%]	16.48	(10.16-25.62)	27	17.71	(12.91-23.80) 47 0.7994
Therapieziele					
Kombinations-Ziel 1 erreicht [%]	1.79	(0.44-6.90)	6	1.27	(0.41-3.87) 2 0.7030 ^x
Kombinations-Ziel 2 erreicht [%]	7.41	(3.73-14.16)	10	12.45	(8.77-17.37) 6 0.1649

Angegeben sind arithmetischer Mittelwert (KI) für Alter bei Erstdiagnose, Median (Interquartilsabstand, IQR) für Diabetes-Dauer und Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwert, Wilcoxon-Rangsummentest für Median bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. ^x 2 Zellen (50%) enthalten erwartete Werte <5.

Gutes Diabetes-Management: Ärztliche Beratung oder Kursteilnahme, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung.

Kombinationsziel 1: HbA1c <7.0% (\leq 53 mmol/mol), Blutdruck < 130/80mmHg, Gesamt-Cholesterin <190mg/dl und aktuell Nichtraucher.

Kombinationsziel 2: HbA1c <7.5% (\leq 58 mmol/mol), Blutdruck <140/90mmHg, Gesamt-Cholesterin <240mg/dl und aktuell Nichtraucher.

ii. Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Cox Regressionen vorgestellt, die den Einfluss ausgewählter Faktoren auf die Mortalität von BGS98-Teilnehmenden mit bekanntem Diabetes untersuchten. Die Auswahl der untersuchten Faktoren erfolgte anhand des pathophysiologischen Krankheits-Konzeptes, der Literatur und der Ergebnisse aus den vorangegangenen Analysen dieser Arbeit.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zuerst für die später zur Adjustierung verwendeten Variablen sowie Bildung und im Anschluss für die weiteren untersuchten Faktoren gegliedert in die Bereiche Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren, Risikofaktoren, Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen, Laborparameter, Arzneimittel, Weitere Diabetes-spezifische Aspekte und Regionen/ Bevölkerungsdichte. Abschließend werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst.

a. Basale Variablen zur späteren Adjustierung/ Bildung

Tabelle C-36 zeigt die Effekte der später zur Adjustierung verwendeten Variablen sowie der Bildung auf das Überleben von Personen mit bekanntem Diabetes bei einzelner Aufnahme in ein ansonsten leeres Cox proportional hazards Modell.

Tabelle C-36: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Adjustierungs-Variablen und Bildung einzeln im ansonsten leeren Modell

Geschlecht	(n=357; †=118)		
Männlich (Basis)	1.00		
Weiblich	0.55	(0.37-0.80)	0.002
Diabetes-Dauer	(n=354; †=116)		
<5 Jahre (Basis)	1.00		
5 bis <15 Jahre	1.44	(0.93-2.25)	0.104
≥15 Jahre	1.39	(0.85-2.25)	0.188
Sozioökonom. Status	(n=338; †=107)		
Niedrig (Basis)	1.00		
Mittel	1.09	(0.71-1.66)	0.697
Hoch	1.38	(0.71-2.68)	0.345
Bildung (CASMIN-Score)	(n=338; †=107)		
Einfache Bildung (Basis)	1.00		
Mittlere Bildung	0.73	(0.40-1.35)	0.313
Höhere Bildung	1.59	(0.82-3.08)	0.173
Ausmaß d. Komorbidität	(n=304; †=95)		
Stufe 1 (Basis)	1.00		
Stufe 2	1.57	(0.47-5.31)	0.466
Stufe 3	1.86	(0.57-6.06)	0.304
Stufe 4	3.11	(0.94-10.23)	0.062

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen.

Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

CASMIN= Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations.

Ausmaß der Komorbidität:

Stufe 1: keine Komorbidität/Komplikation;

Stufe 2: aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie;

Stufe 3: 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation);

Stufe 4: ≥2 Komorbiditäten/Komplikationen.

Lediglich für weibliches Geschlecht bestand ein statistisch signifikanter protektiver Einfluss auf das Überleben (HR 0.55 (KI 0.37-0.80)). Für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen zeigte sich ein mit zunehmender Komorbidität steigendes Sterberisiko, das sich allerdings nur für die höchste Stufe an Komorbidität/Komplikationen der statistischen Signifikanz annäherte ($p=0.062$): Personen mit bekanntem Diabetes und ≥ 2 Komorbiditäten/Komplikationen (Stufe 4) hatten gegenüber Personen mit bekanntem Diabetes ohne Komorbidität/Komplikation (Stufe 1) ein ca. 3-fach erhöhtes Sterberisiko. Weder Sozioökonomischer Status (SES) noch Bildung hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben. Es wurde entschieden, in den nachfolgenden Analysen den SES zur Adjustierung zu verwenden, da dieser neben der Bildung auch das Nettoäquivalenzeinkommen und den Berufsstatus berücksichtigt.

Die HR der Modelle, die alle Adjustierungs-Variablen enthielten, sind in Tabelle C-37 dargestellt. Das basale Modell 1 beinhaltete Geschlecht, Diabetes-Dauer und SES, das basale Modell 2 zusätzlich das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen. Zur besseren Interpretierbarkeit, wurden Diabetes-Dauer und SES in einer zweiten Modell-Variante nicht nur kontinuierlich, sondern auch als kategoriale Variablen untersucht. Wie bereits bei isolierter Betrachtung der Variablen, zeigte sich in allen Modell-Varianten ein statistisch signifikanter protektiver Effekt für weibliches Geschlecht und ein das Sterberisiko ca. 3-fach erhöhender, grenzwertig statistisch signifikanter Effekt für das Vorliegen von ≥ 2 Komorbiditäten/Komplikationen. Zusätzlich war, ohne Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen, das Sterberisiko bei einer Diabetes-Dauer von 5 bis <15 Jahren im Vergleich zu einer Dauer von <5 Jahren mit grenzwertiger statistischer Signifikanz ca. 1.5-fach erhöht. Bei zusätzlicher Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen wurde der Effekt jedoch geschwächt und verlor die Nähe zur statistischen Signifikanz, sodass vermutlich zumindest ein Teil dieses Effektes durch ein höheres Ausmaß an Komorbidität und Komplikationen mit zunehmender Diabetes-Dauer vermittelt wurde.

Auf dem 90%-Signifikanzniveau wurde keine statistisch signifikante Verletzung der Annahme proportionaler Hazards festgestellt. Es bestand jedoch eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0.07$) zwischen Diabetes-Dauer und SES. Eine nach SES (in 3 Kategorien) stratifizierte Analyse zeigte im (aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen) unadjustierten Modell für Personen mit hohem SES einen statistisch grenzwertig signifikanten Effekt ($p=0.090$) der kontinuierlichen Diabetes-Dauer in Jahren auf das Überleben (HR 1.08 (0.99-1.18)). Bei Betrachtung der Diabetes-Dauer als Variable mit 3 Kategorien war das Sterberisiko für Personen mit hohem SES bei einer Diabetes-Dauer von ≥ 15 Jahren im Vergleich zu <5 Jahren statistisch signifikant ($p=0.049$) erhöht (HR 4.32 (1.00-18.57)). Für Personen mit niedrigem oder mittlerem

SES lag der Effekt der Diabetes-Dauer auf das Überleben fern der statistischen Signifikanz. Bei Stratifizierung nach Diabetes-Dauer als Variable mit 3 Kategorien zeigte sich für Personen mit einer Diabetes-Dauer von ≥ 15 Jahren unadjustiert ein statistisch signifikanter ungünstiger Effekt ($p=0.012$) eines steigenden SES als kontinuierliche Variable auf das Überleben (HR 1.14 (1.03-1.26)). Eine Adjustierung für Geschlecht reduzierte den Effekt (HR 1.11 (0.99-1.24) und seine statistische Signifikanz ($p=0.068$). Bei Personen mit einer Diabetes-Dauer von <15 Jahren zeigte der SES keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Todesfällen wurde von der Aufnahme eines multiplikativen Interaktions-Terms zwischen Diabetes-Dauer und SES unter die Adjustierung-Variablen abgesehen.

Tabelle C-37: Hazard Ratios der Cox Regressionen – basale Adjustierungs-Modelle

	Basales Modell 1 (n=335; †=105) (ohne Ausmaß d. Komorbidität)			Basales Modell 2 (n=287; †=85) (mit Ausmaß d. Komorbidität)		
<i>mit kontinuierlichen Variablen</i>						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00			1.00		
Weiblich	0.53	(0.35-0.80)	0.003	0.49	(0.31-0.79)	0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01	(0.98-1.03)	0.526	1.00	(0.97-1.03)	0.862
SES-Score [Punkte]	1.01	(0.95-1.07)	0.809	0.98	(0.91-1.05)	0.539
Ausmaß d. Komorbidität						
Stufe 1 (Basis)	-			1.00		
Stufe 2	-			1.60	(0.47-5.43)	0.454
Stufe 3	-			1.69	(0.52-5.54)	0.387
Stufe 4	-			2.92	(0.87-9.79)	0.083
<i>mit kategorialen Variablen</i>						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00			1.00		
Weiblich	0.51	(0.34-0.77)	0.002	0.48	(0.30-0.77)	0.002
Diabetes-Dauer						
<5 Jahre (Basis)	1.00			1.00		
5 bis <15 Jahre	1.54	(0.96-2.46)	0.073	1.45	(0.85-2.49)	0.173
≥ 15 Jahre	1.43	(0.85-2.40)	0.182	1.15	(0.61-2.14)	0.667
Sozioökonom. Status						
Niedrig (Basis)	1.00			1.00		
Mittel	0.94	(0.61-1.46)	0.791	0.81	(0.50-1.32)	0.403
Hoch	1.11	(0.55-2.27)	0.766	0.78	(0.33-1.83)	0.564
Ausmaß d. Komorbidität						
Stufe 1 (Basis)	-			1.00		
Stufe 2	-			1.78	(0.52-6.13)	0.360
Stufe 3	-			1.89	(0.57-6.28)	0.297
Stufe 4	-			3.09	(0.91-10.43)	0.070

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Ausmaß der Komorbidität:

Stufe 1: keine Komorbidität/Komplikation;

Stufe 2: aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie;

Stufe 3: 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation);

Stufe 4: ≥ 2 Komorbiditäten/Komplikationen.

b. Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

Tabelle C-38 zeigt die HR der Cox Regressionen zum subjektiven allgemeinen Gesundheitszustand und den psychosozialen Faktoren.

Je schlechter Personen mit bekanntem Diabetes ihren allgemeinen Gesundheitszustand subjektiv einschätzten, desto höher war ihr Sterberisiko. Bei Personen mit bekanntem Diabetes, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand als schlecht einschätzten, war das Sterberisiko beispielsweise statistisch signifikant dreimal so hoch wie bei denen, die ihren Gesundheitszustand als gut einschätzten. Dieser Effekt blieb in leicht gemindertem Ausmaß (HR 2.30 (KI 1.14-4.67)) auch bei zusätzlicher Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen bestehen und statistisch signifikant.

Ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand verletzte die Annahme proportionaler Hazards unter Berücksichtigung des Ausmaßes an Komorbidität/Komplikationen auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikant ($p=0.09$). Eine nach Alter bei Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) stratifizierte, aufgrund der wenigen Todesfälle unadjustierte Analyse des subjektiven allgemeinen Gesundheitszustandes erlaubte bei nur einem Todesfall keine Beurteilung für die Altersgruppe 18 bis <45 Jahre. In den beiden älteren Altersgruppen nahm das Sterberisiko jedoch mit schlechterer subjektiver Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu, in der Altersgruppe 45 bis <65 Jahre noch deutlicher als in der Altersgruppe 65 bis 79 Jahre (siehe Tabelle C-39).

Für das mittels MHI-5 eingeschätzte psychische Wohlbefinden zeigten sich in der unstratifizierten Analyse keine statistisch signifikanten Effekte auf das Überleben. Lediglich bei Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen war das Sterberisiko für im psychischen Wohlbefinden beeinträchtigte Personen im Vergleich zu Personen mit mindestens durchschnittlichem psychischem Wohlbefinden mit statistisch grenzwertiger Signifikanz erhöht (HR 1.65 (KI 0.94-2.88)).

Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion ($p=0.03$) zwischen einem unterdurchschnittlichen psychischen Wohlbefinden und Geschlecht, wurde eine nach Geschlecht stratifizierte Analyse durchgeführt (aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen ohne Berücksichtigung des Ausmaßes an Komorbidität/Komplikationen). Im Vergleich zu Frauen bzw. Männern mit mindestens durchschnittlichem psychischem Wohlbefinden zeigten sich hier statistisch signifikant ein ungefähr verdoppeltes Sterberisiko für Frauen mit einer Beeinträchtigung im psychischen Wohlbefinden sowie ein um 60% erniedrigtes

Tabelle C-38: Hazard Ratios der Cox Regressionen – subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand und Psychosoziale Faktoren

	(n=335; †=105)	(n=287; †=85)	(n=334; †=105)	(n=286; †=85)
Subjektiver allgem. Gesundheitszustand				
gut (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
mittel	2.25 (1.27-3.96)	2.18 (1.14-4.18)	0.76 (0.48-1.20)	0.80 (0.48-1.33)
schlecht	2.95 (1.62-5.35)	2.30 (1.14-4.67)	1.37 (0.82-2.27)	1.65 (0.94-2.88)
Adjustierung				
Geschlecht				
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.52 (0.34-0.79)	0.49 (0.30-0.79)	0.50 (0.33-0.77)	0.46 (0.28-0.74)
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.03)	1.00 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)
SES-Score [Punkte]	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	1.01 (0.95-1.07)	0.98 (0.91-1.05)
Ausmaß d. Komorbidität				
Stufe 1 (Basis)	-	1.00	-	1.00
Stufe 2	-	1.18 (0.34-4.12)	-	1.61 (0.47-5.49)
Stufe 3	-	1.08 (0.31-3.72)	-	1.62 (0.49-5.37)
Stufe 4	-	1.82 (0.51-6.41)	-	2.91 (0.86-9.80)
Zusammenleben mit Partnerin oder Partner				
Nein	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	0.78 (0.49-1.23)	0.62 (0.37-1.04)	0.97 (0.57-1.65)	1.08 (0.59-1.98)
Adjustierung				
Geschlecht				
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.49 (0.31-0.76)	0.44 (0.27-0.72)	0.49 (0.32-0.76)	0.48 (0.30-0.78)
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.03)
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.08)	0.98 (0.91-1.06)	1.00 (0.94-1.07)	0.98 (0.91-1.05)
Ausmaß d. Komorbidität				
Stufe 1 (Basis)	-	1.00	-	1.00
Stufe 2	-	1.84 (0.53-6.35)	-	1.59 (0.47-5.42)
Stufe 3	-	2.00 (0.60-6.64)	-	1.64 (0.50-5.38)
Stufe 4	-	3.62 (1.05-12.44)	-	2.87 (0.85-9.66)
Anzahl Personen im Notfall				
≥2 (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.78 (0.49-1.23)	0.62 (0.37-1.04)	0.97 (0.57-1.65)	1.08 (0.59-1.98)
Keine	-	-	1.35 (0.18-9.87)	1.55 (0.21-11.57)
Adjustierung				
Geschlecht				
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.49 (0.32-0.76)	0.48 (0.30-0.78)	0.49 (0.32-0.76)	0.48 (0.30-0.78)
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.03)
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.08)	0.98 (0.91-1.06)	1.00 (0.94-1.07)	0.98 (0.91-1.05)
Ausmaß d. Komorbidität				
Stufe 1 (Basis)	-	1.00	-	1.00
Stufe 2	-	1.84 (0.53-6.35)	-	1.59 (0.47-5.42)
Stufe 3	-	2.00 (0.60-6.64)	-	1.64 (0.50-5.38)
Stufe 4	-	3.62 (1.05-12.44)	-	2.87 (0.85-9.66)

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand: nach MEHM; **Psychisches Wohlbefinden:** nach MHI-5.

Ausmaß der Komorbidität: *Stufe 1:* keine Komorbidität/Komplikation; *Stufe 2:* aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie; *Stufe 3:* 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); *Stufe 4:* ≥2 Komorbiditäten/Komplikationen.

Sterberisiko bei Männern mit unterdurchschnittlichem psychischem Wohlbefinden (siehe Tabelle C-40).

Das Zusammenleben mit einer Partnerin oder einem Partner reduzierte das Sterberisiko bei einer das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen einschließenden Adjustierung mit grenzwertiger statistischer Signifikanz um ca. 40%.

Die Anzahl an Personen, auf die sich im Notfall verlassen werden kann, hatte in der unstratifizierten Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Allerdings zeigte eine nach Alter bei Basisuntersuchung stratifizierte, aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen unadjustierte Analyse ein statistisch signifikant erhöhtes Sterberisiko für 65- bis 79-Jährige, wenn sie keine Person im Gegensatz zu zwei oder mehr Personen hatten, auf die sie im Notfall zurückgreifen können (siehe Tabelle C-41).

Tabelle C-39: Hazard Ratios der Cox Regressionen – subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung

Subjektiver allgem. Gesundheitszustand	Alter bei Basisuntersuchung in Jahren		
	18 bis <45 (n=31; †=1)	45 bis <65 (n=169; †=33)	65 bis 79 (n=157; †=84)
gut (Basis)	Keine Schätzer,	1.00	1.00
mittel	da nur ein	2.66 (0.87-8.17) 0.087	1.99 (1.09-3.65) 0.026
schlecht	Todesfall	4.92 (1.63-14.87) 0.005	2.04 (1.06-3.94) 0.033

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).
Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand: nach MEHM.

Tabelle C-40: Hazard Ratios der Cox Regressionen – psychisches Wohlbefinden, stratifiziert nach Geschlecht

Psychisches Wohlbefinden	Frauen (n=172; †=51)	Männer (n=162; †=54)
mind. durchschnittl. (Basis)	1.00	1.00
unterdurchschnittlich	1.44 (0.73-2.84) 0.288	0.41 (0.20-0.84) 0.016
beeinträchtigt	2.13 (1.03-4.41) 0.042	0.92 (0.42-2.03) 0.838
Adjustierung		
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.96-1.03) 0.833	1.01 (0.98-1.04) 0.625
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.93-1.11) 0.767	1.00 (0.92-1.09) 0.997

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen.
Zeitachse: Alter.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod);
SES=Sozioökonomischer Status.
Psychisches Wohlbefinden: nach MHI-5.

Tabelle C-41: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Anzahl der Personen im Notfall, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung

Anzahl Personen im Notfall	Alter bei Basisuntersuchung in Jahren		
	18 bis <45 (n=27; †=1)	45 bis <65 (n=167; †=32)	65 bis 79 (n=141; †=72)
≥2 (Basis)	Keine Schätzer,	1.00	1.00
1	da nur ein	2.23 (0.91-5.45) 0.078	0.65 (0.33-1.27) 0.209
Keine	Todesfall	0.00 1.000	15.01 (1.75-128.72) 0.013

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

c. Risikofaktoren

Bei der Analyse der Risikofaktoren (Tabelle C-42) zeigte sich lediglich für das Rauchen ein statistisch signifikanter Effekt auf das Überleben. Das Sterberisiko war für aktuell rauchende Personen im Vergleich zu Personen, die nie geraucht hatten, 1.9-fach erhöht.

Tabelle C-42: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Risikofaktoren

Ernährungsstatus	(n=331; †=102)	Rauch-Status	(n=335; †=105)
Kein Übergewicht (Basis)	1.00	Nie geraucht (Basis)	1.00
Übergewicht	0.84 (0.47-1.52) 0.570	Exraucher	1.16 (0.68-1.97) 0.591
Adipositas	0.90 (0.49-1.66) 0.734	(Gelegenh.-) Raucher	1.89 (1.05-3.41) 0.034
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.52 (0.34-0.79) 0.003	Weiblich	0.60 (0.37-0.97) 0.038
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.506	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.99-1.03) 0.309
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.814	SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.07) 0.920
Sportdauer >2h pro Woche	(n=334; †=105)		
Nein (Basis)	1.00		
Ja	0.84 (0.34-2.11) 0.714		
Adjustierung			
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00		
Weiblich	0.53 (0.35-0.80) 0.003		
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.534		
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.763		
Dyslipidämie	(n=318; †=96)	Hypertonie	(n=334; †=104)
Nein (Basis)	1.00	Nein (Basis)	1.00
Ja	0.98 (0.51-1.88) 0.945	Ja	1.05 (0.67-1.65) 0.828
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.50 (0.32-0.78) 0.002	Weiblich	0.52 (0.34-0.78) 0.002
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.618	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.539
SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.06) 0.947	SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.770

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Ernährungsstatus: *Kein Übergewicht:* BMI <25; *Übergewicht:* BMI 25 - <30; *Adipositas:* BMI ≥30.

Dyslipidämie: Gesamt-Cholesterin ≥190mg/dl oder Anamnese für Hyperlipidämie-Diagnose.

Hypertonie: Blutdruck >140/90mmHg oder antihypertensive Medikation bei ärztlich festgestellter Hypertonie.

Bei der Untersuchung des Effektes einer Dyslipidämie wurden als Sensitivitätsanalyse verschiedene Operationalisierungen der Dyslipidämie untersucht. Neben der dargestellten Definition als Anamnese einer Hyperlipidämie-Diagnose oder Gesamt-Cholesterin ≥190 mg/dl wurden auch die Definitionen als Anamnese einer Hyperlipidämie-Diagnose oder jeweils Gesamt-Cholesterin ≥240 mg/dl, Nicht-HDL-Cholesterin ≥130 mg/dl, Gesamt-/HDL-

Cholesterin-Quotient >4 oder Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient >5 untersucht. Keine der untersuchten Definitionen zeigte einen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben.

Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion (p=0.06) zwischen der wöchentlichen Sportdauer und dem SES wurde eine nach dem SES in Kategorien stratifizierte Analyse der wöchentlichen Sportdauer durchgeführt (siehe Tabelle C-43). Hierbei zeigte sich für Personen mit niedrigem SES ein deutlich erhöhtes Sterberisiko bei einer wöchentlichen Sportdauer von mehr als 2 Stunden im Vergleich zu einer wöchentlichen Sportdauer von weniger als 2 Stunden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich unter den Personen mit niedrigem SES insgesamt nur 3 Personen befanden, die mehr als 2 Stunden Sport pro Woche trieben (davon 2 Personen verstorben).

Tabelle C-43: Hazard Ratios der Cox Regressionen – wöchentliche Sportdauer, stratifiziert nach SES

Sportdauer >2h pro Woche	Sozioökonomischer Status					
	Niedriger SES (n=92; †=35)		Mittlerer SES (n=203; †=59)		Hoher SES (n=39; †=11)	
Nein	1.00		1.00		1.00	
Ja	5.54	(1.04-29.40) 0.045	0.52	(0.13-2.15) 0.366	0.86	(0.93-8.03) 0.897
Adjustierung						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00		1.00		1.00	
Weiblich	0.48	(0.22-1.02) 0.057	0.65	(0.38-1.12) 0.120	0.09	(0.01-0.87) 0.038
Diabetes-Dauer [Jahre]	0.98	(0.93-1.03) 0.440	1.01	(0.99-1.04) 0.352	1.08	(0.99-1.18) 0.085

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

d. Komorbidität/ Diabetes-spezifische Komplikationen

Bei Vorliegen einer Diabetes-spezifischen Komplikation (Diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie oder Diabetisches Fuß-Syndrom) war das Sterberisiko statistisch signifikant mehr als verdoppelt (siehe Tabelle C-44). Unter den Komorbiditäten erhöhte eine positive Anamnese für eine kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, KHK, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall) das Sterberisiko statistisch signifikant um ca. 80%.

Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion (p=0.09) zwischen einer CVD und dem SES wurde der Effekt einer CVD auf das Überleben auch in einem nach SES stratifizierten Modell untersucht (siehe Tabelle C-45). Hierbei zeigte sich, dass das Vorliegen einer CVD bei niedrigem Sozialstatus keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben hatte, das bei einem mittleren und insbesondere bei einem hohen SES jedoch mit einem statistisch signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden war.

Tabelle C-44: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Komorbidität und Diabetes-spezifische Komplikationen

CVD		(n=335; †=105)	Jemals Krebserkrankung		(n=335; †=105)
Nein (Basis)		1.00	Nein (Basis)		1.00
Ja		1.79 (1.20-2.65) 0.004	Ja		1.52 (0.83-2.80) 0.174
Adjustierung			Adjustierung		
Geschlecht			Geschlecht		
Männlich (Basis)		1.00	Männlich (Basis)		1.00
Weiblich		0.55 (0.36-0.83) 0.004	Weiblich		0.53 (0.35-0.81) 0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]		1.01 (0.98-1.03) 0.654	Diabetes-Dauer [Jahre]		1.01 (0.98-1.03) 0.550
SES-Score [Punkte]		1.01 (0.95-1.08) 0.648	SES-Score [Punkte]		1.01 (0.95-1.07) 0.758
Eingeschr. Nierenfunktion		(n=287; †=85)	Diabetes-spez. Komplikation(en)		(n=335; †=105)
Nein (eGFR ≥60) (Basis)		1.00	Nein (Basis)		1.00
Ja (eGFR <60)		0.86 (0.49-1.53) 0.615	Ja		2.11 (1.39-3.21) <0.001
Adjustierung			Adjustierung		
Geschlecht			Geschlecht		
Männlich (Basis)		1.00	Männlich (Basis)		1.00
Weiblich		0.49 (0.31-0.79) 0.003	Weiblich		0.49 (0.32-0.74) 0.001
Diabetes-Dauer [Jahre]		1.00 (0.98-1.03) 0.701	Diabetes-Dauer [Jahre]		1.00 (0.97-1.02) 0.789
SES-Score [Punkte]		0.97 (0.90-1.05) 0.453	SES-Score [Punkte]		1.00 (0.94-1.07) 0.894

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); SES=Sozioökonomischer Status; CVD=cardio-vascular disease; eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate [ml/min pro 1.73m²].

Diabetes-spezifische Komplikation(en): Diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie oder Diabetisches Fuß-Syndrom.

Tabelle C-45: Hazard Ratios der Cox Regressionen – CVD, stratifiziert nach SES

CVD	Sozioökonomischer Status					
	<i>niedriger SES</i> (n=92; †=35)		<i>mittlerer SES</i> (n=204; †=59)		<i>hoher SES</i> (n=39; †=11)	
Nein	1.00		1.00		1.00	
Ja	1.20 (0.61-2.36) 0.590		2.11 (1.23-3.63) 0.007		5.30 (1.22-23.01) 0.026	
Adjustierung						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00		1.00		1.00	
Weiblich	0.44 (0.21-0.90) 0.025		0.69 (0.41-1.17) 0.173		0.05 (0.0-0.69) 0.025	
Diabetes-Dauer [Jahre]	0.98 (0.93-1.03) 0.393		1.01 (0.98-1.04) 0.454		1.10 (1.00-1.22) 0.062	

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); SES=Sozioökonomischer Status; CVD=cardio-vascular disease.

Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion ($p=0.09$) zwischen eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min pro 1.73m²) und Diabetes-Dauer, wurde der Effekt einer eingeschränkten Niereninsuffizienz auf das Überleben auch in einem aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen unadjustierten, nach Diabetes-Dauer (<5, 5 bis <15, ≥15 Jahre) stratifizierten Modell untersucht (siehe Tabelle C-46). Hierbei zeigte sich für Personen mit einem seit über 15 Jahren bekannten Diabetes mit grenzwertiger statistischer Signifikanz ein etwa doppelt so hohes Sterberisiko bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Tabelle C-46: Hazard Ratios der Cox Regressionen – eingeschränkte Nierenfunktion, stratifiziert nach Diabetes-Dauer

Eingeschränkte Nierenfunktion	Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung in Jahren		
	< 5 (n=117; †=25)	5 bis <15 (n=121; †=43)	≥15 (n=66; †=27)
Nein (eGFR ≥60) (Basis)	1.00	1.00	1.00
Ja (eGFR <60)	0.52 (0.12-2.26) 0.386	0.68 (0.29-1.61) 0.385	2.06 (0.93-4.56) 0.076

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate [ml/min pro 1.73m²].

e. Laborparameter

Unter den Laborparametern zeigte sich für den Spiegel des Lipoprotein a ein statistisch grenzwertig signifikanter Effekt ($p=0.090$) auf das Überleben (siehe Tabelle C-47). Eine Erhöhung des natürlich logarithmierten Lipoproteins a um eine Einheit ging mit einer Zunahme des Sterberisikos um 20% einher. Das bedeutet, dass beispielsweise ein Anstieg des Lipoproteins a von 150 auf 250 mg/l mit einer Erhöhung des Sterberisikos um 10% einherging.

Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion ($p=0.08$) zwischen Lipoprotein a und dem SES, wurde der Effekt von Lipoprotein a auf das Überleben auch nach SES stratifiziert untersucht. Hierbei zeigte sich für Personen mit mittlerem SES ein statistisch grenzwertig signifikant ansteigendes Sterberisiko ($p=0.051$) mit steigendem Lipoprotein a-Spiegel (HR für das logarithmierte Lipoprotein a in mg/l 1.34 (KI 1.00-1.81)). Für Personen mit niedrigem und hohem SES zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Tabelle C-47: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Laborparameter

HbA1c	(n=309; †=90)	hs-CRP	(n=284; †=83)
HbA1c [%]	1.08 (0.95-1.22) 0.225	ln (hs-CRP) [mg/l]	1.14 (0.95-1.37) 0.170
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.49 (0.31-0.77) 0.002	Weiblich	0.48 (0.30-0.77) 0.002
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.829	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.512
SES-Score [Punkte]	0.99 (0.92-1.06) 0.700	SES-Score [Punkte]	0.98 (0.91-1.05) 0.560

Lipoprotein a	(n=305; †=90)
ln (Lipoprotein a) [mg/l]	1.20 (0.97-1.48) 0.090
Adjustierung	
Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.47 (0.29-0.75) 0.001
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.754
SES-Score [Punkte]	0.98 (0.92-1.05) 0.636

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod);

SES=Sozioökonomischer Status;

HbA1c=Glykohämoglobin A1c;

hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein.

Ein erniedrigtes HbA1c ist möglicherweise mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert [113]. In Sensitivitätsanalysen, die Personen mit einem HbA1c <5% (<31 mmol/mol) bzw. <5.5% (<37 mmol/mol) ausschlossen, blieb ein statistisch signifikanter Effekt des HbA1c auf das Überleben jedoch ebenso aus wie in der Hauptanalyse.

In einer Sensitivitätsanalyse, die Personen ausschloss, deren hs-CRP über 10 mg/l lag und somit mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine akute Erkrankung zurückzuführen war, zeigte sich für das hs-CRP als kontinuierliche Variable ein statistisch signifikanter Einfluss (p=0.028) auf das Überleben (HR für ln(hs-CRP) 1.35 (1.03-1.76)). Ebenso war bei Betrachtung des hs-CRP als kategoriale Variable das Sterberisiko bei durchschnittlichem (1.0 bis 3.0 mg/l) oder leicht erhöhtem (>3.0 bis 10.0 mg/l) hs-CRP gegenüber einem niedrigen hs-CRP (<1.0 mg/l) statistisch signifikant in etwa verdoppelt (siehe Tabelle C-48).

Tabelle C-48: Hazard Ratios der Cox Regressionen – hs-CRP in Kategorien

hs-CRP	(n=284; †=83)		
niedrig (<1.0 mg/l)	1.00		
durchschnittlich (1.0 bis 3.0 mg/l)	2.20	(1.13-4.27)	0.020
leicht erhöht (>3.0 bis 10.0 mg/l)	2.16	(1.04-4.45)	0.038
stark erhöht (>10.0 mg/l)	1.73	(0.75-4.01)	0.202
Adjustierung			
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00		
Weiblich	0.49	(0.30-0.80)	0.004
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01	(0.99-1.04)	0.332
SES-Score [Punkte]	0.98	(0.91-1.06)	0.580

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen.

Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod);

SES=Sozioökonomischer Status; hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein.

f. Arzneimittel

Tabelle C-49 zeigt die Ergebnisse der Analyse zum Einfluss von Faktoren aus dem Bereich Arzneimittel auf das Überleben.

Bei Einnahme von 5 oder mehr verschiedenen Präparaten (Polypharmazie) war das Risiko zu versterben für Personen mit bekanntem Diabetes gegenüber denen, die weniger als 5 Präparate einnahmen, um 60% erhöht. Durch Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen wurde der Effekt leicht vermindert und verlor die statistische Signifikanz.

Tabelle C-49: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Arzneimittel

Polypharmazie	(n=335; †=105)	(n=287; †=85)
Nein	1.00	1.00
Ja	1.61 (1.06-2.46) 0.027	1.56 (0.93-2.60) 0.090
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	1.00
Weiblich	0.50 (0.33-0.77) 0.001	0.46 (0.29-0.74) 0.002
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.792	0.99 (0.97-1.02) 0.691
SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.07) 0.904	0.97 (0.90-1.04) 0.406
Ausmaß d. Komorbidität		
Stufe 1 (Basis)	-	1.00
Stufe 2	-	1.28 (0.36-4.49) 0.701
Stufe 3	-	1.30 (0.38-4.46) 0.677
Stufe 4	-	2.06 (0.57-7.42) 0.267
ACE-Hemmer oder ATR1-Antagonist	(n=335; †=105)	(n=287; †=85)
Nein	1.00	1.00
Ja	1.63 (1.10-2.40) 0.014	1.49 (0.94-2.36) 0.089
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	1.00
Weiblich	0.52 (0.34-0.79) 0.002	0.49 (0.31-0.79) 0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.794	0.99 (0.97-1.02) 0.694
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.789	0.98 (0.91-1.05) 0.527
Ausmaß d. Komorbidität		
Stufe 1 (Basis)	-	1.00
Stufe 2	-	1.41 (0.41-4.85) 0.585
Stufe 3	-	1.49 (0.45-4.94) 0.515
Stufe 4	-	2.32 (0.67-8.05) 0.185
Statin	(n=335; †=105)	(n=287; †=85)
Nein	1.00	1.00
Ja	1.03 (0.53-2.02) 0.926	0.76 (0.34-1.70) 0.500
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	1.00
Weiblich	0.53 (0.35-0.80) 0.003	0.50 (0.31-0.80) 0.004
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.525	1.00 (0.97-1.02) 0.811
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.876	0.98 (0.91-1.05) 0.566
Ausmaß d. Komorbidität		
Stufe 1 (Basis)	-	1.00
Stufe 2	-	1.60 (0.47-5.45) 0.450
Stufe 3	-	1.73 (0.53-5.67) 0.367
Stufe 4	-	3.06 (0.91-10.33) 0.072
Influenza-Impfung	(n=333; †=105)	(n=285; †=85)
Nein	1.00	1.00
Ja	0.97 (0.65-1.45) 0.880	1.01 (0.65-1.58) 0.957
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	1.00
Weiblich	0.53 (0.35-0.81) 0.003	0.50 (0.31-0.80) 0.004
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.99-1.03) 0.496	1.00 (0.97-1.03) 0.879
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.803	0.98 (0.91-1.05) 0.579
Ausmaß d. Komorbidität		
Stufe 1 (Basis)	-	1.00
Stufe 2	-	1.59 (0.47-5.41) 0.457
Stufe 3	-	1.70 (0.52-5.58) 0.380
Stufe 4	-	2.97 (0.89-9.97) 0.077

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Polypharmazie: ≥5Präparate.

Ausmaß der Komorbidität: *Stufe 1:* keine Komorbidität/Komplikation; *Stufe 2:* aktuelle Hypertonie und/oder Dyslipidämie; *Stufe 3:* 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); *Stufe 4:* ≥2 Komorbiditäten/Komplikationen.

Bei Einnahme eines ACE-Hemmers oder ATR₁-Antagonisten war das Sterberisiko ohne Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen um etwa 60% erhöht. Eine Stratifizierung nach Diabetes-Dauer (<5, 5 bis <15, ≥15 Jahre) aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Interaktion (p=0.08) zwischen ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme und Diabetes-Dauer zeigte eine zunehmende Erhöhung des Sterberisikos bei ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme sowie eine Zunahme der statistischen Signifikanz mit zunehmender Diabetes-Dauer (siehe Tabelle C-50).

Durch Erweiterung der Adjustierung um das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen wurde die Erhöhung des Sterberisikos bei ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme verringert und verlor die statistische Signifikanz. Auch gab es bei zusätzlicher Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen keine statistisch signifikante Interaktion zwischen ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme und Diabetes-Dauer mehr. Es ist daher anzunehmen, dass die Zunahme der mit ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme assoziierten Erhöhung des Sterberisikos mit zunehmender Diabetes-Dauer zumindest zum Teil durch die vermehrte Komorbidität/Komplikationen mit zunehmender Diabetes-Dauer erklärt werden kann.

Tabelle C-50: Hazard Ratios der Cox Regressionen – ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme, stratifiziert nach Diabetes-Dauer

ACE-Hemmer oder ATR ₁ -Antagonist	Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung in Jahren			HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); SES=Sozioökonomischer Status.
	<5 (n=131; †=30)	5 bis 15 (n=130; †=45)	≥15 (n=74; †=30)	
Nein	1.00	1.00	1.00	
Ja	0.91 (0.38-2.17) 0.837	1.78 (0.95-3.33) 0.071	2.60 (1.14-5.94) 0.023	
Adjustierung				
Geschlecht				
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	
Weiblich	0.52 (0.23-1.19) 0.123	0.68 (0.36-1.27) 0.224	0.37 (0.16-0.84) 0.017	
SES-Score [Punkte]	0.97 (0.87-1.08) 0.548	0.97 (0.87-1.09) 0.619	1.11 (1.00-1.24) 0.052	

Für eine Statin-Einnahme oder das Erhalten einer Influenza-Impfung vor dem letzten Winter wurde kein statistisch signifikanter Effekt auf das Sterberisiko beobachtet. Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Verletzung der Annahme proportionaler Hazards (p=0.08) im Modell ohne Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen, wurde der Effekt von Statinen in diesem Modell auch nach Alter bei Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) stratifiziert untersucht. Hierbei zeigte sich in keiner der Altersgruppen ein statistisch signifikanter Effekt einer Statin-Einnahme auf das Sterberisiko.

g. Weitere Diabetes-spezifische Aspekte

Für das Alter bei Erstdiagnose zeigte sich weder bei Betrachtung als kontinuierliche noch als kategoriale Variable ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben (siehe Tabelle C-51).

Tabelle C-51: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Alter bei Erstdiagnose

Alter bei Erstdiagnose (kontinuierlich)	(n=335; †=105)		(n=287; †=85)			
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	1.01	(0.95-1.07)	0.801	0.96	(0.90-1.03)	0.287
Adjustierung						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00			1.00		
Weiblich	0.52	(0.34-0.80)	0.002	0.50	(0.31)0.80	0.004
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.02	(0.96-1.08)	0.644	0.96	(0.89-1.03)	0.292
SES-Score [Punkte]	1.01	(0.95-1.07)	0.806	0.98	(0.91-1.05)	0.537
Ausmaß d. Komorbidität						
Stufe 1 (Basis)	-			1.00		
Stufe 2	-			1.61	(0.47-5.46)	0.449
Stufe 3	-			1.69	(0.52-5.54)	0.385
Stufe 4	-			3.04	(0.90-10.21)	0.072
Alter bei Erstdiagnose (in Kategorien)	(n=335; †=105)		(n=287; †=85)			
<45 Jahre	0.93	(0.23-3.81)	0.923	2.49	(0.52-11.98)	0.256
45 bis <65 Jahre	1.32	(0.68-2.56)	0.404	1.77	(0.82-3.81)	0.142
≥65 Jahre (Basis)	1.00			1.00		
Adjustierung						
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00			1.00		
Weiblich	0.53	(0.35-0.81)	0.003	0.51	(0.32-0.82)	0.006
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01	(0.97-1.05)	0.771	0.97	(0.92-1.02)	0.269
SES-Score [Punkte]	1.01	(0.95-1.07)	0.787	0.98	(0.91-1.05)	0.567
Ausmaß d. Komorbidität						
Stufe 1 (Basis)	-			1.00		
Stufe 2	-			1.47	(0.43-5.03)	0.538
Stufe 3	-			1.62	(0.49-5.32)	0.427
Stufe 4	-			2.89	(0.86-9.72)	0.087

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter. **n**=Stichprobengröße; **†**=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status. **Ausmaß der Komorbidität:** *Stufe 1:* keine Komorbidität/Komplikation; *Stufe 2:* aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie; *Stufe 3:* 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); *Stufe 4:* ≥2 Komorbiditäten/ Komplikationen.

Tabelle C-52 zeigt die Ergebnisse für Prozess-Indikatoren der Diabetes-Behandlung. Bei keinem der untersuchten Faktoren erreichte ein Effekt auf das Überleben die statistische Signifikanz.

Da die Variable Diabetikerpass die Annahme proportionaler Hazards auf dem 90%-Signifikanzniveau verletzte (p=0.09), wurde eine unadjustierte, nach Alter bei Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) stratifizierte Analyse des Einflusses eines Diabetikerpass-Besitzes auf das Überleben durchgeführt. Hierbei zeigte sich in keiner der Altersgruppen ein statistisch signifikanter Einfluss.

Tabelle C-52: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Prozess-Indikatoren

Beratung/ Kurs	(n=334; †=105)	Diabetikerpass	(n=335; †=105)
Nein	1.00	Nein	1.00
Ja	0.87 (0.59-1.30) 0.509	Ja	1.17 (0.78-1.75) 0.461
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.53 (0.35-0.81) 0.003	Weiblich	0.53 (0.35-0.80) 0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.626	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.693
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.08) 0.635	SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.771
Augenhintergrund-Kontrolle	(n=283; †=91)	Ärztl. Fußkontrolle	(n=219; †=76)
Nein	1.00	Nein	1.00
Ja	0.95 (0.61-1.48) 0.812	Ja	1.14 (0.69-1.89) 0.605
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.50 (0.32-0.79) 0.003	Weiblich	0.64 (0.39-1.05) 0.076
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.592	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.04) 0.441
SES-Score [Punkte]	0.99 (0.93-1.06) 0.775	SES-Score [Punkte]	1.02 (0.95-1.09) 0.604
Insulin	(n=335; †=105)	Metformin	(n=335; †=105)
Nein	1.00	Nein	1.00
Ja	1.41 (0.88-2.26) 0.154	Ja	0.80 (0.49-1.29) 0.356
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.53 (0.35-0.81) 0.003	Weiblich	0.54 (0.35-0.81) 0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.840	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.553
SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.07) 0.944	SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07) 0.836
Blutzucker-Selbstkontrolle	(n=335; †=105)	HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter. n =Stichprobengröße; † =Anzahl der Ereignisse (Tod); SES =Sozioökonomischer Status. Beratung/ Kurs: Ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung. Augenhintergrund-Kontrolle/ Ärztliche Fußkontrolle: im letzten Jahr.	
Nein	1.00		
Ja	0.79 (0.51-1.22) 0.289		
Adjustierung			
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00		
Weiblich	0.53 (0.35-0.81) 0.003		
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.99-1.03) 0.387		
SES-Score [Punkte]	1.02 (0.95-1.08) 0.599		

Ebenso verletzte die Variable zur ärztlichen Fußkontrolle im letzten Jahr die Annahme proportionaler Hazards auf dem 90%-Signifikanzniveau ($p=0.08$), zeigte aber in einer unadjustierten, nach Alter bei Basisuntersuchung stratifizierten Analyse in keiner der Altersgruppen einen statistisch signifikanten Effekt auf das Sterberisiko.

Die Blutzucker-Selbstkontrolle interagierte auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikant mit dem Geschlecht ($p=0.08$). Bei Stratifizierung nach Geschlecht zeigte sich eine statistisch grenzwertig signifikante Halbierung des Sterberisikos für Frauen, die Blutzucker-Selbstkontrollen durchführten im Vergleich zu Frauen, die dies nicht taten (siehe Tabelle C-53).

**Tabelle C-53: Hazard Ratios der Cox Regressionen –
Blutzucker-Selbstkontrolle, stratifiziert nach Geschlecht**

Blutzucker-Selbstkontrolle	Frauen (n=172; †=51)	Männer (n=163; †=54)
Nein	1.00	1.00
Ja	0.53 (0.27-1.04) 0.066	1.15 (0.62-2.13) 0.655
Adjustierung		
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.97-1.04) 0.707	1.02 (0.98-1.05) 0.326
SES-Score [Punkte]	1.02 (0.93-1.12) 0.634	0.99 (0.91-1.09) 0.898

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter. **n**=Stichprobengröße; **†**=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Da die Annahme proportionaler Hazards für die Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen auf dem 90%-Signifikanzniveau verletzt wurde ($p=0.08$), wurde für diese Variable auch eine nach Alter bei Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) stratifizierte Analyse durchgeführt (siehe Tabelle C-54). In der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen lag das Sterberisiko bei der Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen statistisch signifikant um 45% niedriger also ohne Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen.

Tabelle C-54: Hazard Ratios der Cox Regressionen –Blutzucker-Selbstkontrolle, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung

Blutzucker-Selbstkontrolle	Alter bei Basisuntersuchung in Jahren		
	18 bis <45 (n=27; †=1)	45 bis <65 (n=166; †=32)	65 bis 79 (n=142; †=72)
Nein	Keine Schätzer, da nur ein Todesfall	1.00	1.00
Ja		1.29 (0.62-2.68) 0.490	0.55 (0.31-0.98) 0.044
Adjustierung			
Geschlecht			
Männlich (Basis)		1.00	1.00
Weiblich		0.47 (0.21-1.05) 0.066	0.51 (0.31-0.85) 0.009
Diabetes-Dauer [Jahre]		1.04 (0.99-1.10) 0.136	1.01 (0.98-1.04) 0.445
SES-Score [Punkte]		0.90 (0.79-1.02) 0.110	1.06 (0.99-1.14) 0.093

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter. **n**=Stichprobengröße; **†**=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Für eine nach Geschlecht und Alter bei Basisuntersuchung stratifizierte Analyse waren nur in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen genügend Ereignisse vorhanden. In dieser Altersgruppe zeigte sich zwar bei beiden Geschlechtern ein erniedrigtes Sterberisiko bei der Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen, allerdings kam dieser Effekt nur bei den Frauen in die Nähe der statistischen Signifikanz (siehe Tabelle C-55).

**Tabelle C-55: Hazard Ratios der Cox Regressionen –
Blutzucker-Selbstkontrolle in der Altersgruppe 65-79 Jahre bei
Basisuntersuchung, stratifiziert nach Geschlecht**

Blutzucker-Selbstkontrolle	Frauen (n=85; †=39)	Männer (n=57; †=33)
Nein	1.00	1.00
Ja	0.46 (0.20-1.04) 0.062	0.62 (0.27-1.42) 0.258
Adjustierung		
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.02 (0.98-1.06) 0.376	1.01 (0.97-1.05) 0.764
SES-Score [Punkte]	1.02 (0.91-1.13) 0.753	1.10 (0.99-1.22) 0.072

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter. **n**=Stichprobengröße; **†**=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Zwischen Metformin-Einnahme und Diabetes-Dauer bestand auf dem 90%-Signifikanzniveau eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0.05$). In einer nach Diabetes-Dauer (<5, 5 bis <15, ≥ 15 Jahre) stratifizierten Analyse erreichte jedoch in keinem der Strata ein Effekt von Metformin-Einnahme auf das Sterberisiko die statistische Signifikanz.

Ein gutes Diabetes-Management (ärztliche Beratung oder Kursteilnahme, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung) zeigte keinen Einfluss auf das Überleben (siehe Tabelle C-56). Im dem Modell, das das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen in die Adjustierung einschloss, bestand eine auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikante Interaktion ($p=0.07$) zwischen gutem Diabetes-Management und Geschlecht. Dieses Modell wurde daher auch nach Geschlecht stratifiziert berechnet, wobei sich jedoch weder für Frauen noch für Männer ein statistisch signifikanter Effekt eines guten Diabetes-Managements auf das Überleben zeigte.

Tabelle C-56: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Gutes Diabetes-Management

Gutes Diabetes-Management	(n=282; †=91)	(n=243; †=75)	HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); SES=Sozioökonomischer Status.
Nein	1.00	1.00	Gutes Diabetes-Management: Ärztliche Beratung oder Kursteilnahme, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung. Ausmaß der Komorbidität: Stufe 1: keine Komorbidität/Komplikation; Stufe 2: aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie; Stufe 3: 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); Stufe 4: ≥ 2 Komorbiditäten/Komplikationen.
Ja	1.00 (0.57-1.77) 0.998	0.99 (0.54-1.83) 0.982	
Adjustierung			
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00	1.00	
Weiblich	0.51 (0.32-0.81) 0.004	0.44 (0.26-0.75) 0.002	
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.688	1.00 (0.97-1.03) 0.797	
SES-Score [Punkte]	0.99 (0.93-1.06) 0.867	0.97 (0.90-1.05) 0.522	
Ausmaß d. Komorbidität			
Stufe 1 (Basis)	-	1.00	
Stufe 2	-	1.53 (0.35-6.80) 0.574	
Stufe 3	-	1.75 (0.41-7.43) 0.447	
Stufe 4	-	3.24 (0.74-14.11) 0.118	

Bei der Analyse intermediärer Ergebnis-Indikatoren der Diabetes-Therapie (siehe Tabelle C-57), war das Sterberisiko bei Personen mit bekanntem Diabetes und einem HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol) im Vergleich zu denen mit einem HbA1c $\geq 7.5\%$ (≥ 58 mmol/mol) beinahe um ein Drittel niedriger. Dieser statistisch grenzwertig signifikante Effekt verringerte sich jedoch bei zusätzlicher Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen und verlor jegliche statistische Signifikanz. Da ein erniedrigtes HbA1c möglicherweise mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist [113], wurden in Sensitivitätsanalysen Personen mit einem HbA1c <5% (<31 mmol/mol) bzw. <5.5% (<37 mmol/mol) von der Analyse ausgeschlossen. Hierdurch wurden weder das Ausmaß des Effektes, noch die Signifikanz wesentlich beeinflusst und auch

der deutliche Effekt- und Signifikanz-Verlust bei zusätzlicher Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen blieb erhalten. Für das Erreichen des nach Alter und Vorliegen von CVD oder Komplikationen individualisierten Ziel-HbA1c oder des Kombinations-Zieles 2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Überleben.

Tabelle C-57: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Diabetes-spezifische Aspekte: Intermediäre Ergebnis-Indikatoren

HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol)	(n=309; †=90)	HbA1c <7.5% (< 58 mmol/mol)	(n=285; †=83)
Nein	1.00	Nein	1.00
Ja	0.68 (0.44-1.05) 0.079	Ja	0.81 (0.50-1.31) 0.397
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.49 (0.31-0.77) 0.002	Weiblich	0.50 (0.31-0.80) 0.004
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.826	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.97-1.02) 0.827
SES-Score [Punkte]	0.98 (0.92-1.05) 0.600	SES-Score [Punkte]	0.98 (0.91-1.05) 0.548
		Ausmaß d. Komorbidität	
		Stufe 1 (Basis)	1.00
		Stufe 2	1.49 (0.44-5.09) 0.524
		Stufe 3	1.68 (0.51-5.51) 0.391
		Stufe 4	2.71 (0.79-9.22) 0.111

Indiv. Ziel-HbA1c erreicht	(n=309; †=90)	Kombinations-Ziel 2 erreicht	(n=322; †=96)
Nein	1.00	Nein	1.00
Ja	0.81 (0.53-1.24) 0.340	Ja	0.98 (0.47-2.04) 0.948
Adjustierung		Adjustierung	
Geschlecht		Geschlecht	
Männlich (Basis)	1.00	Männlich (Basis)	1.00
Weiblich	0.49 (0.31-0.77) 0.002	Weiblich	0.50 (0.32-0.77) 0.002
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.00 (0.98-1.03) 0.734	Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03) 0.635
SES-Score [Punkte]	0.98 (0.92-1.05) 0.649	SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.07) 0.961

HR (95%-KI) *p*-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. **Zeitachse:** Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); **SES**=Sozioökonomischer Status.

Ausmaß der Komorbidität: *Stufe 1:* keine Komorbidität/Komplikation; *Stufe 2:* aktuelle Hypertonie und/ oder Dyslipidämie; *Stufe 3:* 1 Komorbidität/Komplikation (CVD, Anamnese für Krebserkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes-spezifische Komplikation); *Stufe 4:* ≥2 Komorbiditäten/Komplikationen.

Individualisierter Ziel-HbA1c: <45 Jahre: ≤7.0% (≤53 mmol/mol) mit Diabetes-spezifische Komplikationen oder CVD; ≤6.50% (≤48 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. 45 - <65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.0% (≤53 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. >65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.5% (≤58 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD.

Kombinations-Ziel 2: HbA1c <7.5%, Blutdruck <140/90 mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl und aktuell Nichtraucher.

h. Regionen/ Bevölkerungsdichte

Zwischen Personen mit bekanntem Diabetes, die in Gebieten der ehemaligen DDR (Osten) lebten und denen, die im Rest Deutschlands (Westen) lebten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Sterberisiko. Auch zeigte sich für die Gemeindegröße kein statistisch signifikanter Effekt auf das Überleben (siehe Tabelle C-58).

Tabelle C-58: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Regionen/ Bevölkerungsdichte

Ost/ West	(n=335; †=105)	
Osten	1.00	
Westen	0.82 (0.56-1.21)	0.323
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	
Weiblich	0.53 (0.35-0.80)	0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.99-1.03)	0.510
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.07)	0.752

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen.

Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod);

SES=Sozioökonomischer Status.

Ost/ West: Osten bezeichnet die Gebiete der ehemaligen DDR.

Region: Mitte-Ost: Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen; Mitte-

West: Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland;

Nordost: Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin;

Nordwest: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen,

Bremen; Süd: Bayern, Baden-Württemberg.

Region	(n=335; †=105)	
Mitte-Ost (Basis)	1.00	
Mitte-West	0.93 (0.56-1.56)	0.789
Nordost	0.92 (0.50-1.68)	0.778
Nordwest	0.36 (0.13-1.04)	0.058
Süd	0.94 (0.56-1.59)	0.819
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	
Weiblich	0.52 (0.34-0.79)	0.002
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.99-1.04)	0.311
SES-Score [Punkte]	1.01 (0.95-1.08)	0.726

Gemeindegröße (Einwohner)	(n=335; †=105)	
Ländlich (<5,000)	1.00	
Kleinstädtisch (5,000 - <20,000)	1.14 (0.63-2.05)	0.663
Mittelstädtisch (20,000 - <100,000)	1.23 (0.71-2.15)	0.460
Großstädtisch (≥100,000)	1.28 (0.72-2.28)	0.394
Adjustierung		
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00	
Weiblich	0.53 (0.35-0.80)	0.003
Diabetes-Dauer [Jahre]	1.01 (0.98-1.03)	0.582
SES-Score [Punkte]	1.00 (0.94-1.06)	0.970

Beim Vergleich verschiedener Regionen Deutschlands war das Sterberisiko für Personen mit bekanntem Diabetes im Nordwesten Deutschlands verglichen mit denen im mittleren Osten Deutschlands um mehr als die Hälfte erniedrigt, jedoch nur mit grenzwertiger statistischer Signifikanz. Zwischen den übrigen Regionen zeigte sich zunächst kein Unterschied. Aufgrund einer auf dem 90%-Signifikanzniveau statistisch signifikanten Verletzung der Annahme proportionaler Hazards (p=0.05) durch den Nordosten (Basis: Mitte-Ost), wurde für die Regionen auch eine nach Alter bei Basisuntersuchung (18 bis <45, 45 bis <65, 65 bis 79 Jahre) stratifizierte, aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen unadjustierte Analyse durchgeführt

Tabelle C-59: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Regionen, stratifiziert nach Alter bei Basisuntersuchung

Region	Alter bei Basisuntersuchung in Jahren		
	18 bis <45 (n=31; †=1)	45 bis <65 (n=169; †=33)	65 bis 79 (n=157; †=84)
Mitte-Ost (Basis)		1.00	1.00
Mitte-West	Keine Schätzer,	0.98 (0.44-2.19) 0.964	1.15 (0.65-2.05) 0.637
Nordost	da nur ein	0.27 (0.06-1.20) 0.085	1.24 (0.63-2.43) 0.533
Nordwest	Todesfall	0.25 (0.03-1.91) 0.182	0.44 (0.13-1.47) 0.184
Süd		0.36 (0.12-1.09) 0.070	1.39 (0.78-2.48) 0.262

HR (95%-KI) p-Wert aus Cox proportional hazards Modellen. Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); SES=Sozioökonomischer Status.

Region: Mitte-Ost: Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen; Mitte-West: Nordrhein-Westfalen,

Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland; Nordost: Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin;

Nordwest: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen; Süd: Bayern, Baden-Württemberg.

(siehe Tabelle C-59). Bei nur einem Todesfall war für die Altersgruppe der 18- bis <45-Jährigen keine Beurteilung möglich. In der Altersgruppe der 45- bis <65-Jährigen erreichte eine deutliche Erniedrigung im Sterberisiko für Personen mit bekanntem Diabetes bei Wohnort im Süden und Nordosten im Vergleich zu denen mit Wohnort in Mitte-Ost grenzwertige statistische Signifikanz. In der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen näherte sich keiner der Regions-assoziierten Unterschiede im Sterberisiko der statistischen Signifikanz.

i. Zusammenfassung der Ergebnisse der Cox Regressionen des zweiten Teils der Analysen (Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes)

Ein erhöhtes Ausmaß an Komorbidität/Komplikationen schien mit einem erhöhten Sterberisiko einherzugehen (HR Stufe 4 vs. Stufe 1: 3.11 (KI 0.94-10.23)). Ein leichter, statistisch grenzwertiger, ungünstiger Effekt einer längeren Diabetes-Dauer auf das Sterberisiko wurde vermutlich durch das größere Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen bei längerer Diabetes-Dauer vermittelt. Das Alter bei Erstdiagnose zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Weibliches Geschlecht war mit einem erhöhten Überleben (HR 0.55 (KI 0.37-0.80)) assoziiert und der SES hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben.

Je schlechter der allgemeine Gesundheitszustand subjektiv eingeschätzt wurde, desto höher war das Sterberisiko. Ohne Berücksichtigung des Ausmaßes an Komorbidität/Komplikationen war das Sterberisiko bei Einschätzung des Gesundheitszustandes als schlecht gegenüber einer Einschätzung als gut ca. 3-fach erhöht ($p < 0.001$), mit Berücksichtigung des Ausmaßes an Komorbidität/Komplikationen immer noch 2.3-fach ($p = 0.021$). Dieser Effekt war für Personen im mittleren Alter (45 bis <65 Jahre) ausgeprägter als für ältere Personen. Bei Frauen mit bekanntem Diabetes war ein beeinträchtigtes psychisches Wohlbefinden gegenüber mindestens durchschnittlichem psychischem Wohlbefinden mit einem ca. doppelt so hohen Sterberisiko assoziiert ($p = 0.042$), während bei Männern erstaunlicherweise ein unterdurchschnittliches psychisches Wohlbefinden gegenüber mindestens durchschnittlichem psychischem Wohlbefinden mit einem um 60% erniedrigten Sterberisiko assoziiert war ($p = 0.016$). Bei Berücksichtigung des Ausmaßes an Komorbidität/Komplikationen schien das Zusammenleben mit einer Partnerin oder einem Partner sich protektiv auf das Überleben auszuwirken (HR 0.62 (KI 0.37-1.04)). Das Fehlen von Personen, auf die man sich im Notfall verlassen kann, war im höheren Alter mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden.

Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte sich für Personen, die rauchten, im Vergleich zu denen, die nie geraucht hatten, ein beinahe verdoppeltes Sterberisiko ($p=0.034$). Für den Ernährungsstatus, Dyslipidämie oder Hypertonie zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Ein statistisch signifikant erhöhtes Sterberisiko bei Personen mit niedrigem SES, die mehr als 2 Stunden pro Woche Sport trieben im Vergleich zu denen, die dies weniger als 2 Stunden pro Woche taten, ist von eingeschränkter Aussagekraft, da unter den Personen mit niedrigem SES insgesamt nur 3 von 92 Personen mehr als 2 Stunden Sport pro Woche trieben. Der mortalitätserhöhende Effekt einer wöchentlichen Sportdauer von mehr als 2 Stunden beruht hierbei auf lediglich 2 verstorbenen Personen mit einer wöchentlichen Sportdauer von mehr als 2 Stunden.

Eine oder mehrere Diabetes-spezifische Komplikation(en) waren mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (HR 1.79 (KI 1.20-2.65)). Ebenso war das Sterberisiko bei Vorliegen einer CVD erhöht. Hierbei war der Effekt der CVD auf das Überleben für Personen mit niedrigem SES noch nicht statistisch signifikant und nahm über ein etwa doppelt erhöhtes Sterberisiko bei Vorliegen einer CVD für Personen mit mittlerem SES bis zu einem über fünffach erhöhten Sterberisiko für Personen mit hohem SES zu. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war bei einer Diabetes-Dauer von mindestens 15 Jahren möglicherweise mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden, für Personen mit kürzerer Diabetes-Dauer zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Der Effekt einer Anamnese für eine Krebserkrankung auf das Überleben war nicht statistisch signifikant.

Unter den Prozess-Indikatoren der Diabetes-Behandlung zeigten weder eine ärztliche Beratung im letzten Jahr oder Kurs-Teilnahme zu Diabetes-relevanten Inhalten, noch der Besitz eines Diabetikerpasses, noch eine Augenhintergrund-Kontrolle oder ärztliche Fußkontrolle im letzten Jahr statistisch signifikante Ergebnisse. Lediglich die Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen war bei Frauen ($p=0.066$) und bei Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren bei Basisuntersuchung ($p=0.044$) mit einem etwa halbierten Sterberisiko assoziiert. Die Effekte einer Behandlung mit Insulin oder Metformin auf das Überleben erreichten keine statistische Signifikanz. Für ein gutes Diabetes-Management konnte kein Einfluss auf das Überleben festgestellt werden. Für die Intermediären Ergebnis-Indikatoren HbA1c $<7.5\%$ (<58 mmol/mol), Erreichen des individualisierten Ziel-HbA1c und Erreichen des Kombinations-Ziels 2 konnten keine wesentlichen Effekte auf das Überleben gezeigt werden.

Die Analysen zeigten eine Assoziation einer Polypharmazie und einer Einnahme eines ACE-Hemmers oder ATR₁-Antagonisten mit einem erhöhten Sterberisiko. Für die Einnahme von

Statinen oder eine Influenza-Impfung vor dem letzten Winter konnte kein Effekt auf das Überleben gezeigt werden.

Bei der Analyse der Laborparameter zeigte sich die Tendenz eines mit steigendem Lipoprotein a zunehmenden Sterberisikos ($p=0.090$). Unter Ausschluss von Personen, deren hs-CRP über 10 mg/l lag und somit mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine akute Erkrankung zurückzuführen war, zeigte sich ein mit steigendem hs-CRP zunehmendes Sterberisiko ($p=0.028$). Zudem war das Sterberisiko von Personen mit bekanntem Diabetes mit durchschnittlichem (1.0 bis 3.0 mg/l) und leicht erhöhtem (>3.0 bis 10.0 mg/l) hs-CRP gegenüber denen mit niedrigem (<1.0 mg/l) hs-CRP etwa verdoppelt ($p\leq 0.038$). Für das HbA1c konnte kein statistisch signifikanter Effekt auf das Überleben gezeigt werden.

Möglicherweise war das Sterberisiko für Personen mit bekanntem Diabetes, die im Nordwesten Deutschlands lebten, und bei einem Alter von 45 bis <65 Jahren bei Basisuntersuchung auch bei denen, die im Nordosten und Süden Deutschlands lebten, erniedrigt. Das Leben in Gebieten der ehemaligen DDR oder die Gemeindegröße zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben.

D) DISKUSSION

1. Einschränkungen

i. Repräsentativität

Die BGS98-Stichprobe wurde als repräsentative Stichprobe für die deutsche Bevölkerung konzipiert. Dennoch ist die Repräsentativität aus verschiedenen Gründen, welche im Folgenden erläutert werden, eingeschränkt. Insgesamt ist es im Survey und in den Analysen durch verschiedene Faktoren vermutlich zu einer Selektion von Personen im relativ guten Gesundheitszustand im Vergleich zur deutschen Bevölkerung gekommen.

a. Verzerrung durch Nicht-Teilnahme und Korrektur durch Gewichtung

Jeder freiwillige Survey unterliegt einer Verzerrung, da Personen aus unterschiedlichen Bevölkerungsstrukturen und mit unterschiedlichen Eigenschaften eine verschiedene Teilnahmebereitschaft zeigen. Eine Gewichtung sollte Abweichungen der Zusammensetzung der BGS98-Stichprobe von der deutschen Bevölkerungsstruktur des Jahres 1998 bezüglich einiger soziodemographischer Faktoren korrigieren (siehe ‚B.1.i. - Bundes-Gesundheitssurvey 1998‘). Jedoch können nicht alle Unterschiede zwischen Stichprobe und Bevölkerung durch eine Gewichtung ausgeglichen werden. Zusätzliche, in der Gewichtung nicht berücksichtigte Faktoren, wie beispielsweise das Vorliegen einer schweren Erkrankung, haben die Teilnahmebereitschaft am BGS98 höchstwahrscheinlich ebenfalls beeinflusst und somit zu einer Fehlrepräsentation in der Stichprobe geführt. Zudem kann es innerhalb von Subgruppen, wie z.B. Frauen mit Diabetes oder Altersstrata von Personen mit Diabetes, durch die Gewichtung zu Verzerrungen gekommen sein, da spezifische Gewichtungen oder eine Stratifizierung für diese Subgruppen bei der Erstellung der Gewichtung aufgrund fehlender Referenzwerte nicht möglich waren. So ist beispielsweise der größere Unterschied im Diabetes-assoziierten Sterberisiko zwischen Frauen und Männern oder Personen mit und ohne Armutsrisiko in der gewichteten gegenüber der ungewichteten Analyse möglicherweise auch auf eine Verzerrung der Subgruppen durch die Gewichtung zurückzuführen.

b. In der Stichprobe fehlende Bevölkerungsgruppen

Einige Bevölkerungsgruppen waren in der BGS98-Stichprobe nicht enthalten. So schloss der BGS98 nur Personen ein, die zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung 18 bis 79 Jahre alt waren. Kinder und Jugendliche waren daher in der Stichprobe nicht enthalten, bei diesen wäre jedoch auch keine hohe T2DM-Prävalenz zu erwarten gewesen. Bei einem Follow up-Zeitraum von

maximal 14 Jahren enthielt die Stichprobe zu keinem Zeitpunkt Erwachsene ab 92 Jahren und 80- bis 91-Jährige waren insbesondere zu Beginn der Follow up-Zeit und mit zunehmendem Alter nicht oder unterrepräsentiert. Des Weiteren waren institutionalisierte Personen, also beispielsweise Bewohner von Alters- und Pflegeheimen, in der Stichprobe nicht enthalten. Mit Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen sowie älteren Erwachsenen fehlten der Stichprobe zwei Gruppen, die erwartungsgemäß eine besonders hohe Mortalität und T2DM-Prävalenz aufgewiesen hätten.

Da nur Personen mit ausreichenden Deutsch-Kenntnissen am BGS98 teilnehmen konnten, ist davon auszugehen, dass Personen mit Migrationshintergrund in der Stichprobe unterrepräsentiert waren.

c. Verzerrung durch Ausschlüsse

Personen für die das Mortalitäts-Follow up fehlte, da sie eine weitere Kontaktierung nach der BGS98-Basisuntersuchung ablehnten, waren ebenso wie Personen mit fehlenden Informationen zum Vorliegen eines Diabetes von allen Analysen ausgeschlossen. Vermutlich kam es durch diese Ausschlüsse zu einer leichten Verzerrung der Stichprobe, da davon auszugehen ist, dass die Umstände, die zu den fehlenden Informationen führten nicht unabhängig von anderen Eigenschaften der Personen, wie beispielsweise Alter oder Geschlecht, waren und möglicherweise auch Personen mit und ohne Diabetes in unterschiedlichem Ausmaß betroffen waren. Die Diabetes-Prävalenz war unter Personen ohne Mortalitäts-Follow up zwar ähnlich wie in der gesamten Stichprobe, der Anteil fehlender HbA1c-Werte war jedoch unter Personen ohne Mortalitäts-Follow up deutlich höher als unter Personen mit Mortalitäts-Follow up (32% vs. 6%).

Personen mit fehlendem HbA1c-Wert wurden vom ersten Teil der Analysen, welcher Personen mit und ohne Diabetes verglich, ausgeschlossen, da ohne HbA1c-Wert bei Personen ohne bekannten Diabetes nicht hätte festgestellt werden können, ob es sich um eine Person ohne Diabetes oder eine Person mit unbekanntem Diabetes handelte. Da die Mortalität von Personen ohne HbA1c-Wert höher war als die von Personen mit HbA1c-Wert und der Anteil von Personen ohne HbA1c-Wert bei Personen mit bekanntem Diabetes größer war als bei Personen ohne bekannten Diabetes, könnte es durch den Ausschluss von Personen ohne HbA1c-Wert zu einer Unterschätzung der mit einem bekannten Diabetes assoziierten Übersterblichkeit gekommen sein. Da innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes insbesondere in den gewichteten Analysen der Anteil von Personen mit fehlendem HbA1c-Wert bei den Frauen größer war als bei

den Männern, könnte der Ausschluss von Personen mit fehlendem HbA1c-Wert zudem einen Teil des Geschlechtsunterschiedes in der mit einem bekannten Diabetes assoziierten Übersterblichkeit erklären. Eine Sensitivitätsanalyse ohne Ausschluss aufgrund eines fehlenden HbA1c-Wertes bei bekanntem Diabetes führte jedoch in der Analyse ohne Geschlechtsstratifizierung nur zu einem leichten Anstieg der HR für den bekannten Diabetes, welche, abgesehen von Modell 1, unter denen für den unbekanntem Diabetes blieben. Ein stärkerer Anstieg der HR bei den Frauen als bei den Männern spricht jedoch dafür, dass tatsächlich ein Teil des Geschlechtsunterschiedes beim bekannten Diabetes durch unproportional häufigere Ausschlüsse aufgrund fehlender HbA1c-Werte bei Frauen mit bekanntem Diabetes zurückzuführen ist. Allerdings blieben die HR der Frauen weiterhin unter denen der Männer.

d. Verzerrung durch fehlende Werte (Available Case vs. Complete Case Analyse)

Für einige der in den Analysen verwendeten Variablen waren nicht für alle Personen der Analyse-Stichproben Werte vorhanden, sodass in Teile der Analysen nicht alle Personen eingehen konnten. Personen mit fehlenden Werten unterschieden sich von denen ohne fehlende Werte; sie waren beispielsweise durchschnittlich älter, häufiger weiblich und hatten häufiger Krankheiten (siehe ‚C.1.iii.a. - Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten‘). Durch den Ausschluss von Personen aufgrund fehlender Werte kam es somit zu Verzerrungen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse über die Analysen hinweg wurde durch die variierenden Stichproben-Zusammensetzungen eingeschränkt.

Insbesondere im ersten Teil der Analysen (Vergleich von Personen mit und ohne Diabetes) ist die Vergleichbarkeit zwischen den Regressions-Modellen wesentlich eingeschränkt, da die Analysen als Available Case Analyse durchgeführt und dadurch mit Fortschreiten der Adjustierung über die Modelle immer mehr Personen ausgeschlossen wurden. Um Vergleiche zwischen den Modellen zu ermöglichen, wurden alle unadjustierten Cox Regressionen als Sensitivitätsanalyse auch als Complete Case Analyse, also unter Ausschluss aller Personen mit fehlenden Werten für irgendeine der in den Modellen verwendeten Variablen (somit selbe Stichprobe wie in Modell 4), durchgeführt. Bei einem wesentlichen Unterschied des unadjustierten HR aus der Complete Case Analyse zum unadjustierten HR aus der Available Case Analyse und zugleich zum HR aus Modell 4 wurden auch die verbleibenden Modelle als Complete Case Analyse berechnet, um zu analysieren, unter Hinzunahme welcher Kovariablen es zur Veränderung des HR für den Diabetes-Status kam (siehe ‚B.4.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘). Insbesondere Personen mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht und höherer

Komorbidität waren aufgrund häufiger fehlender Werte (siehe ‚C.1.iii.a. - Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten‘) in der Stichprobe für Modell 4 gegenüber der für das unadjustierte Modell der Available Case Analyse unterrepräsentiert, sodass für diese Personengruppen die Aussagekraft der Ergebnisse zur Vermittlung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit durch die Kovariablen eingeschränkt ist.

Wesentliche Unterschiede zwischen Available und Complete Case Analyse fanden sich in den geschlechtsstratifizierten Analysen, bei welchen der Geschlechtsunterschied in der Complete Case Analyse etwas ausgeprägter war. Auch in den nach Diagnose-Statuts (Bekannter/Unbekannter Diabetes) stratifizierten Analysen war der Unterschied zwischen bekanntem und unbekanntem Diabetes in der Complete Case Analyse ausgeprägter, womit sich durch die Complete Case Analyse für die Männer eine deutliche Abnahme der Übersterblichkeit durch die volle Adjustierung auch beim unbekanntem Diabetes zeigte. In der altersstratifizierten Analyse waren im mittleren Alter die weniger adjustierten HR in der Complete Case Analyse ebenfalls etwas höher, womit die Abnahme der Übersterblichkeit mit zunehmender Adjustierung noch ausgeprägter war.

Davon, die gesamten Analysen von vornherein als Complete Case Analyse durchzuführen wurde aufgrund der ohnehin schon niedrigen Anzahl an Personen und Todesfällen abgesehen, um für die weniger stark adjustierten Analysen auf eine möglichst große und repräsentative Stichprobe mit möglichst geringen Selektionseffekten aufgrund fehlender Werte zurückgreifen zu können.

ii. Definition und Klassifikation des Diabetes

Einschränkungen bei der Definition und Klassifikation des Diabetes ergaben sich im Zusammenhang mit der Erhebung, der Abgrenzung des T2DM zu anderen Diabetes-Typen sowie der fehlenden Erfassung und der Beeinflussung von inzidentem Diabetes nach der Basisuntersuchung.

a. Misklassifikation des Diabetes-Status

Selbstangabe

Die Diabetes-Definition basierte auf Selbstangaben der Teilnehmenden ohne externe Validierung. Es wurde berichtet, dass die Validität von Selbstangaben zu Diabetes-Diagnosen hoch ist [114-116], dennoch kann es durch fehlerhafte Selbstangaben zu Misklassifikation im Diabetes-Status gekommen sein.

Inzidenter Diabetes und Diabetes-Dauer

Es konnte nicht auf Informationen zu inzidentem Diabetes zwischen der Basisuntersuchung und dem Ende der Follow up-Zeit zurückgegriffen werden. Personen mit inzidentem Diabetes im Beobachtungszeitraum wurden somit der Gruppe der Personen ohne Diabetes zugeordnet, was möglicherweise zu einer Unterschätzung der Diabetes-assoziierten Mortalität geführt haben könnte, da die vermutlich erhöhte Mortalität der Personen mit inzidentem Diabetes nicht der Gruppe der Personen mit Diabetes attribuiert wurde, sondern, wenngleich aufgrund des geringen Anteils vermutlich in vernachlässigbar geringem Ausmaß, die Mortalität der Referenzgruppe ohne Diabetes erhöhte.

Eine Adjustierung für die Diabetes-Dauer zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung erfolgte im zweiten Teil der Analysen, welcher nur Personen mit bekanntem Diabetes einschloss. Im ersten Teil der Analysen, welcher zusätzlich Personen mit unbekanntem Diabetes und somit fehlender Information zur Diabetes-Dauer einschloss, war eine Adjustierung für die Diabetes-Dauer jedoch nicht möglich.

Eine Berücksichtigung der Dauer, die von den einzelnen Teilnehmenden mit der Erkrankung Diabetes sowohl vor, als auch – im Sinne einer zeitveränderlichen Variable – während dem Beobachtungszeitraum verlebt wurde, wäre erstrebenswert. Dies war mit den zur Verfügung stehenden Daten jedoch nicht möglich.

Laborwert-Mitteilung an Personen mit unbekanntem Diabetes

Personen, die zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung nicht wussten, dass Sie an einem Diabetes erkrankt sind (Unbekannter Diabetes), haben durch die Mitteilung von persönlichen Untersuchungsergebnissen (u.a. HbA1c und Blutzucker) vermutlich früher eine Diabetes-Diagnose erhalten als es ohne Teilnahme am BGS98 der Fall gewesen wäre. Es ist wahrscheinlich, dass Verhaltensänderungen und Interventionen (z.B. Medikation, Lebensstil-Veränderungen, Schulung, Screening nach und Therapie von Komorbiditäten) infolge der Diagnose auch einen Einfluss auf die Mortalität dieser Subgruppe hatten und diese möglicherweise senkten, sodass die Repräsentativität der BGS98-Teilnehmenden mit unbekanntem Diabetes für Personen mit unbekanntem Diabetes in der normalen Bevölkerung eingeschränkt wurde.

b. Andere Diabetes-Typen als T2DM

Ziel war es, für die Analysen eine Diabetes-Gruppe zu definieren, die möglichst nur T2DM enthält, da dies der einzige Diabetes-Typ war, der in der Stichprobe in einer für statistische

Auswertungen ausreichenden Fallzahl zu erwarten war. Da die BGS98-Teilnehmenden nicht nach dem Typ ihres Diabetes gefragt wurden, waren die Abgrenzung und der Ausschluss von Personen mit anderen Diabetes-Typen nicht oder nur mit Einschränkungen möglich, sodass unter den Personen mit Diabetes auch Personen mit anderen Diabetes-Typen als T2DM zu erwarten sind.

T1DM

Es wurde versucht Personen mit T1DM mittels einer epidemiologischen Definition (siehe ‚B.2.i. - Diabetes-Definition‘) auszuschließen. Für eine ähnliche T1DM-Definition wurde ein hoher prädiktiver Wert beschrieben [40], dennoch ist es möglich, dass einerseits im jungen Alter (<30 Jahre) an T2DM Erkrankte, die frühzeitig mit Insulin behandelt wurden, fälschlich als Personen mit T1DM klassifiziert und ausgeschlossen wurden und, dass erst im höheren Alter (≥ 30 Jahre) an T1DM Erkrankte nicht als Typ 1 sondern als Typ 2 Diabetes klassifiziert und fälschlicherweise nicht ausgeschlossen wurden. Zudem konnten Personen mit T1DM unter den Personen mit unbekanntem Diabetes nicht identifiziert und ausgeschlossen werden.

Gestations-Diabetes

Da keine der Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung schwanger war, war unter den Frauen mit unbekanntem Diabetes kein aktuell bestehender Gestations-Diabetes zu erwarten. Es ist jedoch möglich, dass unter den Frauen mit bekanntem Diabetes solche mit stattgehabtem Gestations-Diabetes ohne spätere Entwicklung eines T2DM enthalten waren. Sensitivitätsanalysen, die Frauen bzw. Frauen und Männer von den Analysen ausschlossen, welche Kriterien erfüllten, die einen stattgehabten Gestations-Diabetes möglich erscheinen lassen (siehe ‚B.2.ii.b. - Ausschluss Typ 1 Diabetes, Berücksichtigung Gestations-Diabetes und andere Diabetes-Typen‘), ließen jedoch nicht auf eine Verzerrung der Ergebnisse durch Frauen mit stattgehabtem Gestations-Diabetes ohne späteren T2DM schließen.

Weitere Diabetes-Typen

Personen mit anderen Diabetes-Typen, beispielsweise durch genetische Defekte der β -Zellen, des Insulin-Rezeptors oder nachgeschalteter Signalwege, durch Erkrankungen des exokrinen Pankreas oder Pankreatektomie, durch Endokrinopathien oder Medikamente und Toxine, Virus-assoziiert oder im Rahmen genetischer Syndrome, konnten nicht identifiziert und ausgeschlossen werden.

iii. Geringe Fallzahl

Die niedrige Anzahl an Personen und Todesfällen in der Gruppe der Personen mit Diabetes schränkt die Aussagekraft der Analysen besonders in den stratifizierten Analysen und jüngeren Altersgruppen ein. Eine höhere Anzahl an Personen mit Diabetes würde die Belastbarkeit der Ergebnisse erhöhen, könnte möglicherweise zur statistischen Signifikanz einiger statistisch nicht signifikanter Unterschiede führen und valide Aussagen auch für Subgruppen und zu den Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes ermöglichen.

iv. Fehlende Survey-Prozeduren und Gewichtungsfaktoren

Da für die Berechnung der Sterberaten und zugehörigen Rate Ratios keine Survey-Prozeduren zur Verfügung standen, wurde die Varianz bei diesen Analysen vermutlich unterschätzt, da das komplexe Studiendesign mit Korrelation von Teilnehmenden aus gleichen Sample Points nicht berücksichtigt wurde.

Aufgrund der niedrigen Teilnehmenden- und Todeszahlen sowie fehlender spezifischer Gewichtungsfaktoren konnte der zweite Teil der Analysen nur ungewichtet und ohne Berücksichtigung des komplexen Studiendesigns bei der Varianzberechnung durchgeführt werden. Da der Fokus dieser Analysen nicht auf einer repräsentativen Beschreibung von Personen mit bekanntem Diabetes in Deutschland, sondern auf der Identifizierung und Analyse von Mortalitäts-Determinanten bei Personen mit bekanntem Diabetes lag, muss dies jedoch nicht als wesentliche Einschränkung gewertet werden.

v. Fehlende Referenzdaten

Zur Standardisierung der Sterberaten nach fortlaufendem Alter waren keine detaillierten Referenzdaten für Personen ab 90 Jahren verfügbar. Die älteste Altersgruppe (85 bis <92 Jahre) der Analyse-Stichprobe wurde daher auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 85 bis 89 Jahren standardisiert, was zu einer Überschätzung der Diabetes-assoziierten Mortalität geführt haben könnte, da die älteste Altersgruppe mit einer relativ niedrigen Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit ein relativ niedriges Gewicht erhielt. Andererseits müsste das Studiendesign (keine Teilnehmer in der ältesten Altersgruppe bei BGS98-Basisuntersuchung, sondern hinein“altern“ im Laufe der Follow up-Zeit) zu einer abnehmenden Anzahl an Personen mit steigendem Alter in der ältesten Altersgruppe geführt haben, was zu einer besseren Übereinstimmung der Altersstruktur im der ältesten Altergruppe der Analyse-Stichprobe und der Referenz-Daten beigetragen haben dürfte.

2. Zusammenfassende Diskussion des deskriptiven Vergleiches von Personen mit und ohne Diabetes

i. Soziodemographie und Wohnsituation

Ein wesentlicher soziodemographischer Unterschied zwischen Personen mit und ohne Diabetes war das im Schnitt 16.9 Jahre höhere Alter der Personen mit Diabetes, wobei Personen mit bekanntem Diabetes im Schnitt nochmals 2.4 Jahre älter waren als die, deren Diabetes bei der BGS98-Basisuntersuchung noch unbekannt war. Letzteres könnte auf eine schlechtere Diabetes-Detektion bei jungen Personen mit Diabetes hinweisen. Da Personen, die im jungen Alter an Diabetes erkranken eine längere Zeit mit der Erkrankung vor sich haben als im höheren Alter Erkrankende und somit, insbesondere unbehandelt, ein besonders großes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen haben, wäre eine frühzeitige Diagnose und Intervention bzw. Therapie gerade bei jungen Personen mit Diabetes von großer Bedeutung.

Der Altersunterschied zwischen Personen mit und ohne Diabetes könnte im Sinne eines Kohorteneffektes miterklären, warum Personen mit Diabetes eine einfachere Bildung und niedrigeren SES aufwiesen und häufiger in den Gebieten der ehemaligen DDR lebten. Es wurde jedoch beschrieben, dass eine höhere Diabetes-Prävalenz bei niedrigem SES in Deutschland auch nach Adjustierung für das Alter bestehen bleibt [21]. Der häufigere Wohnort in Gebieten der ehemaligen DDR unter Personen mit Diabetes als unter Personen ohne Diabetes steht im Einklang mit einer höheren Diabetesprävalenz in den Gebieten der ehemaligen DDR im BGS98 (neue vs. alte Bundesländer: Männer 6.5% vs. 4.3%, Frauen 6.9% vs. 5.2%) [117]. Bezüglich des Armutsrisikos und der Gemeindegröße zeigten sich in den deskriptiven Analysen dieser Arbeit keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Diabetes.

Heidemann et al. [118] konnten anhand von Daten des BGS98 und DEGS1 zeigen, dass die Diabetes-Inzidenz bei Personen, die an stark befahrenen Straßen lebten deutlich höher war als bei denen, die an sehr wenig befahrenen Straßen (Anliegerstraßen, verkehrsberuhigte Zonen) lebten. Dem entsprechend lebten Personen mit Diabetes in den durchgeführten Analysen seltener an sehr wenig befahrenen Straßen als Personen ohne Diabetes.

ii. Psychisches Wohlbefinden und Gesundheitszustand

Das psychische Wohlbefinden war bei Personen mit bekanntem Diabetes doppelt so häufig beeinträchtigt wie bei Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes. Obwohl sie nicht seltener mit einer Partnerin oder einem Partner zusammenlebten als Personen ohne Diabetes, hatten

Personen mit Diabetes (unabhängig vom Diagnose-Status) zudem häufiger keine oder nur eine Person, auf die sie sich im Notfall verlassen können.

Auch schätzten Personen mit Diabetes ihren allgemeinen Gesundheitszustand subjektiv deutlich schlechter ein als Personen ohne Diabetes, wobei die Einschätzung bei bekanntem Diabetes nochmals schlechter war als bei unbekanntem Diabetes. Betrachtet man die Häufigkeit von Komorbiditäten, anthropometrische Messwerte, bestimmte Laborparameter und eine Polypharmazie als Indikatoren für den objektiven Gesundheitszustand, stimmte diese Selbsteinschätzung sehr gut mit dem objektiven Gesundheitszustand überein:

Ebenso wie die krankheitsnahen Risikofaktoren Dyslipidämie und Hypertonie waren sämtliche Komorbiditäten bei den, allerdings auch älteren, Personen mit Diabetes deutlich häufiger. Die Komorbiditäten waren hierbei (abgesehen von den Krebserkrankungen) bei bekanntem Diabetes nochmals häufiger als bei unbekanntem. Möglicherweise beeinflussen sich der Diagnose-Status von Komorbiditäten und Diabetes gegenseitig, da bei Diagnose eines Diabetes nach kardiovaskulären Erkrankungen gescreent wird und vice versa.

Personen mit bekanntem Diabetes hatten 6-mal so häufig eine Anamnese für CVD und 4-mal so häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion wie Personen ohne Diabetes. Beinahe 30% der Personen mit bekanntem Diabetes hatten zudem eine Diabetes-spezifische Komplikation und mehr als die Hälfte litt an einer Diabetes-spezifischen Komplikation oder CVD. Eine Polypharmazie als Morbiditäts-Indikator lag bei der Hälfte aller Personen mit bekanntem Diabetes und einem Viertel der Personen mit unbekanntem Diabetes vor, im Gegensatz zu nur ca. 10% der Personen ohne Diabetes.

Auch die anthropometrischen Parameter BMI und Blutdruck waren bei Personen mit Diabetes deutlich höher, wobei der Blutdruck bei bekanntem Diabetes etwas niedriger war als bei unbekanntem. Bei der Beurteilung des Blutdruckes von Personen mit Diabetes ist zu beachten, dass eine bei Diabetes häufigere Verkalkung der Tunica media, besonders der Extremitäten-Arterien (Mönckeberg-Sklerose), zu falsch hohen Blutdruck-Werten führen kann (Pseudohypertonie) [119]. Weiterhin fielen sämtliche untersuchten Laborparameter (hs-CRP, Blut-Lipide, HbA1c) bei Personen mit Diabetes pathologischer aus als bei Personen ohne Diabetes und, abgesehen vom HbA1c, bei bekanntem Diabetes wiederum weniger pathologisch als bei unbekanntem Diabetes.

Die im Vergleich zum unbekanntem Diabetes besseren Blutdruck- und Lipidwerte bei bekanntem Diabetes könnten auf einen Versorgungseffekt hinweisen. Hierfür spricht auch die deutlich häufigere Einnahme von ACE-Hemmern oder ATR₁-Antagonisten bei bekanntem Diabetes sowie eine, wenn auch statistisch nicht signifikante, häufigere Einnahme von Statinen

und anderen Lipid-Senkern. Dies gilt jedoch nicht für das Lipoprotein a, welches durch Konkurrenz mit Plasminogen-Bindungsstellen die Fibrinolyse hemmt und durch Bindung an Makrophagen arteriosklerotisch wirkt [120]. Sein Serumspiegel ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und wird in erster Linie genetisch bestimmt, sodass die etwas weniger hohen Spiegel bei bekanntem als unbekanntem Diabetes nicht durch einen Versorgungseffekt zu erklären sind.

C-reaktives Protein (CRP) ist sowohl ein Mediator bei als auch ein Marker für atherothrombotische Erkrankungen. Es korreliert mit vielen Faktoren des Metabolischen Syndroms sowie der Atherothrombose und kann als ein Reflektor des Metabolischen Syndroms betrachtet werden. Es sagt das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses unabhängig von Alter, Rauch-Status, Cholesterin, Blutdruck, BMI, körperlicher Aktivität und Diabetes vorher und ermöglicht bei bereits vorhandenem Metabolischem Syndrom eine weitere Differenzierung des kardiovaskulären Risikos. [67-69, 121] Zur Definition von Gruppen mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko werden gewöhnlich hs-CRP-Kategorien von <1 , 1 bis 3 und > 3 mg/l angewandt. In Übereinstimmung hiermit war auch in den durchgeführten Untersuchungen ein Diabetes mit erhöhtem hs-CRP assoziiert. Ein erhöhter hs-CRP-Spiegel war bei unbekanntem Diabetes noch häufiger als bei bekanntem Diabetes, was dadurch erklärt werden könnte, dass eine Diabetes-Diagnose eine Diagnose eventuell vorliegender kardiovaskulärer Komorbiditäten und eine Analyse von Risikofaktoren nach sich zieht und gezielte Therapien oder Interventionen eingeleitet werden. Sowohl Interventionen wie Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion oder vermehrte körperliche Aktivität als auch medikamentöse Therapie reduzieren CRP-Spiegel [67]. Dies gilt insbesondere für Statine [122], die bei Diabetes vermehrt indiziert sind, und auch in den durchgeführten Analysen bei bekanntem Diabetes häufiger eingenommen wurden als bei Personen ohne Diabetes. Dass der Spiegel des hs-CRP zudem bei den innerhalb der Follow up-Zeit verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes tendenziell höher war als bei den nicht verstorbenen und in nahezu allen Mortalitäts-Analysen, die Personen mit und ohne Diabetes verglichen, sowie in den Analysen zu Mortalitäts-Determinanten innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert war, bestätigt den hohen prädiktiven Wert des CRP-Spiegels bezüglich des Mortalitäts-Risikos.

iii. Gesundheitsverhalten und Risikofaktoren

Bezüglich der Lärmbelastung von außerhalb der Wohnung oder des Hauses und des Arbeitens in der Nacht oder im Schichtbetrieb zeigte sich kein Unterschied zwischen Menschen mit und

ohne Diabetes. Die analysierten Variablen zur Wohn- und Arbeitssituation sind jedoch dadurch limitiert, dass nur nach dem aktuellen Zustand zum Erhebungszeitpunkt gefragt wurde und somit keine Informationen über frühere Wohnsituationen oder Bedingungen im früheren Berufsleben vorlagen. Fehlende Angaben zu Schicht- oder Nachtarbeit aufgrund fehlender Berufstätigkeit waren insbesondere bei den im Schnitt älteren Personen mit Diabetes häufig. Aus den vorliegenden Daten konnte somit keine Aussage über die im Lebenslauf tatsächlich erfolgte Exposition oder deren Dauer bezüglich Belastung durch Lärm und/ oder Schicht- oder Nachtarbeit getroffen werden. Es wäre beispielsweise denkbar, dass Personen mit Diabetes im gesamten Berufsleben anteilig mehr in Schicht- oder Nachtarbeit gearbeitet haben als Personen ohne Diabetes, die noch berufstätigen Personen mit Diabetes zum Erhebungszeitpunkt aber aufgrund des höheren Alters und schlechteren Gesundheitszustandes nicht mehr in Schicht- oder Nachtarbeit oder gar nicht mehr arbeiteten.

Dass Personen mit bekanntem Diabetes häufiger als Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes eine Beratung oder einen Kurs zu Diabetes-relevanten Lebensstil-Inhalten erfahren haben, spiegelt möglicherweise die Einleitung von Versorgungs-Maßnahmen nach einer Diabetes-Diagnose wider, könnte zum Teil aber auch durch einen ungesünderen Lebensstil bzw. eine höhere Komorbidität bei Personen mit bekanntem Diabetes verursacht sein. Ein günstigerer Gewichtsverlauf in den letzten drei Jahren bei Personen mit bekanntem Diabetes als bei Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes, könnte auf die Wirksamkeit von Lebensstil-Interventionen hindeuten. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich hierbei um Selbstangaben handelte und ein besonders hohes Bewusstsein für und hohe Erwartungen an den Gewichtsverlauf bei Personen mit bekanntem Diabetes die Antwort beeinflusst haben könnten. Der anhand des BMI objektiv erhobene Ernährungsstatus zeigte, dass, im Gegensatz zu unter 60% der Personen ohne Diabetes, über 85% der Personen mit Diabetes übergewichtig oder adipös waren. Personen mit bekanntem Diabetes waren hierbei am häufigsten übergewichtig, während Personen mit unbekanntem Diabetes am häufigsten adipös waren. Möglicherweise wechseln Personen mit Diabetes nach Diagnose-Stellung durch Gewichtsreduktion von der Kategorie Adipositas zu Übergewicht. Körperliche Aktivität stellt einen wichtigen Aspekt der Therapie und Sekundär-Prävention bei Diabetes dar. Das Sportverhalten unterschied sich zwischen Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes nicht. Es trieben lediglich 8% der Personen mit Diabetes mindestens zwei Stunden pro Woche Sport, was weniger als die Hälfte des Anteils bei Personen ohne Diabetes war. Dies beruht möglicherweise auch auf dem höheren Alter und den häufigeren Komorbiditäten bei Personen mit Diabetes. Ein etwas niedrigerer metabolischer Index bei Personen mit bekanntem Diabetes könnte zudem auf eine stärkere

körperliche Einschränkung im Alltag durch vermehrte Komorbidität und Komplikationen hindeuten und auch durch eine seltenere Erwerbstätigkeit und somit Wegfall körperlicher Aktivität im Arbeits-Kontext mitbedingt sein.

Dass Personen mit bekanntem Diabetes seltener aktuell rauchten als Personen mit unbekanntem oder ohne Diabetes kann nicht als Versorgungserfolg im Sinne einer hohen Rate an Raucherentwöhnung nach Diabetes-Diagnose gewertet werden, da es unter den Personen mit bekanntem Diabetes keinen höheren Anteil an ehemals Rauchenden gab, sondern sie vielmehr besonders häufig nie geraucht hatten. Dieses günstigere Rauchverhalten bei Personen mit bekanntem Diabetes kann auch nicht durch einen Kohorteneffekt erklärt werden, da Personen mit unbekanntem Diabetes sich im Alter nur wenig von Personen mit bekanntem Diabetes unterschieden, wohl aber im Rauchverhalten, welches mehr dem der Personen ohne Diabetes ähnelte.

iv. Erreichen von Versorgungszielen

Insgesamt wurden Diabetes-spezifische Versorgungsziele von Personen mit bekanntem Diabetes nur selten erreicht. Knapp ein Fünftel der Personen mit bekanntem Diabetes gab an, ihr Diabetes werde überhaupt nicht, nicht einmal diätetisch, behandelt. Schulung und der eigenverantwortliche Umgang mit Erkrankung und Risikofaktoren sind beim Diabetes von großer Bedeutung. Alle Personen mit Diabetes sowie ggf. ihre Angehörigen sollen als unverzichtbaren Bestandteil der Diabetesbehandlung ein strukturiertes, evaluiertes und zielgruppen- und themenspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm angeboten bekommen [19]. Nach einer Teilnahme an einer strukturierten Diabetes-Schulung wurde im BGS98 nicht gezielt gefragt, aber danach, ob im letzten Jahr eine ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen stattgefunden habe oder ob jemals eine Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung – alles auch Inhalte einer Diabetes-Schulung – erfolgte. Dies wurde nur von knapp der Hälfte aller Personen mit bekanntem Diabetes bejaht.

Obwohl bei Vorliegen eines Diabetes in mindestens jährlichen Abständen empfohlen [19], erfolgte innerhalb des letzten Jahres bei nicht einmal 60% der Personen mit bekanntem Diabetes eine augenärztliche Kontrolluntersuchung und bei lediglich 70% eine ärztliche Untersuchung der Füße.

Eine Impfung gegen saisonale Influenza wird für alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes empfohlen [123], war jedoch in den durchgeführten Auswertungen nur bei 37% der Personen mit bekanntem Diabetes erfolgt.

Für alle Personen mit Diabetes wird ein LDL-Cholesterin von <2.5 mmol/l (bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko noch niedriger) empfohlen [83], was von nicht einmal 10% der Personen mit bekanntem Diabetes erfüllt wurde. Das LDL-Cholesterin wurde nach der Friedewald-Formel berechnet, welche im nicht nüchternen Zustand, der bei 77% der Personen mit bekanntem Diabetes vorlag, weniger akkurat ist [72-74]. Der entsprechende empfohlene Schwellenwert für das Non-HDL-Cholesterin [84], welches auch bei Bestimmung im nicht nüchternen Zustand präzise und zuverlässig und zudem in der Risiko-Vorhersage effektiver als das LDL-Cholesterin ist [76], wurde jedoch ebenfalls von weniger als 10% der Personen mit bekanntem Diabetes erreicht. Auch der mittlere Triglyzerid-Spiegel von Personen mit bekanntem Diabetes lag mit 1.96 mmol/l über einem möglicherweise optimalen nicht nüchternen Triglyzerid-Spiegel von <1.7 mmol/l [85].

Bei Diabetes sind Statine unter anderem beim Vorliegen einer CVD unabhängig von den Ausgangs-Werten der Blut-Lipide empfohlen [124]. Obwohl die Prävalenz einer CVD bei Personen mit bekanntem Diabetes knapp 40% betrug, nahmen nur knapp über 10% der Personen mit bekanntem Diabetes ein Statin ein. Auch sollte die antihypertensive Therapie bei Diabetes einen ACE-Hemmer oder ATR₁-Antagonisten enthalten [124]. Zwar hatten 60% der Personen mit bekanntem Diabetes eine Anamnese für Hypertonie, von diesen nahmen jedoch nur knapp über die Hälfte einen ACE-Hemmer oder ATR₁-Antagonisten ein.

Bei Diabetes empfohlene Blutdruckwerte von $<140/80$ mmHg [19, 125] wurden bei weniger als 60% der Personen mit bekanntem Diabetes gemessen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei der Festlegung des Ziel-Blutdruckes individuelle Gegebenheiten zu berücksichtigen und für ältere Personen mit hoher Morbidität ggf. auch höhere Blutdruckwerte zu tolerieren sind. Zudem kann eine bei Personen mit Diabetes häufigere Mönckeberg-Sklerose zu falsch hohen Blutdruck-Werten führen (Pseudohypertonie) [119].

In den letzten Jahren wurde keine Absenkung des HbA_{1c} unterhalb eines starren Zielwertes mehr empfohlen, sondern es wurden zunehmend individualisierte Zielwerte propagiert, die insbesondere für Personen mit Diabetes im höheren Alter oder mit Komorbiditäten oder Komplikationen höhere HbA_{1c}-Werte tolerieren. Selbst ein individualisierter HbA_{1c}-Zielwert, der Alter, Diabetes-spezifische Komplikationen und CVD berücksichtigte und toleranter war, als früher empfohlene starre HbA_{1c}-Zielwerte, wurde im BGS98 nur von ca. der Hälfte der Personen mit bekanntem Diabetes erreicht.

Ein kombiniertes Diabetes-Therapieziel, bestehend aus einem HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol), einem Blutdruck <130/80 mmHg, einem Gesamt-Cholesterin <190 mg/dl und aktuellem Nichtrauchen, wurde von nicht einmal 2% der Personen mit bekanntem Diabetes erreicht. Selbst ein kombiniertes Therapieziel mit weniger strengen Kriterien (HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol), Blutdruck <140/90 mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl und aktuell Nichtrauchend) wurde von lediglich 12% der Personen mit bekanntem Diabetes erreicht. Personen mit unbekanntem Diabetes erfüllten die Kriterien für dieses Therapieziel darüber hinaus ebenso häufig wie Personen mit bekanntem Diabetes, sodass die Ergebnisse zum Erreichen der kombinierten Diabetes-Therapieziele keinen Hinweis auf einen Erfolg von Versorgungsmaßnahmen bei Diabetes geben.

Es ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Daten von 1997 bis 1999 erhoben wurden und einige der hier diskutierten Versorgungsziele in den Leitlinien von damals noch nicht oder in anderer Form enthalten waren. Im Jahr 2002 wurde zudem ein strukturiertes Behandlungsprogramm (Disease Management Programm, DMP) für T2DM mit dem Ziel der Verbesserung der Versorgung von Personen mit T2DM eingeführt, welches es zum Zeitpunkt der BGS98-Basiserhebung noch nicht gab [19]. Anhand von Daten des BGS98 und DEGS1 beschrieben Du et al. [49] eine Verbesserung von Indikatoren der Diabetes-Versorgung im Jahr 2010 gegenüber dem Jahr 1998. Auch 2010 wurden jedoch in Leitlinien empfohlene Versorgungsziele von einem wesentlichen Teil der Personen mit bekanntem Diabetes nicht erreicht.

3. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit

i. Hauptergebnisse

Personen mit Diabetes wiesen eine 2.1-fach so hohe alters- und geschlechtsstandardisierte Sterberate auf wie Personen ohne Diabetes. Frauen und Männer hatten bei Vorliegen eines Diabetes 1.6-fach bzw. 2.2-fach erhöhte altersstandardisierte Sterberaten. Wenn anstelle des fortlaufenden Alters und der offiziellen Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung vom Statistischen Bundesamt als Referenz das Alter bei BGS98-Basisuntersuchung und die Geschlechts- und Alters-Struktur der gewichteten BGS98-Stichprobe als Referenz zur direkten Standardisierung verwendet wurden, hatte dies nur einen unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse.

In den Cox Regressionen wurde die relative Übersterblichkeit mit einem um ca. 60% erhöhten Sterberisiko für Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes etwas niedriger geschätzt als anhand der Rate Ratios der standardisierten Sterberaten. Dies ist möglicherweise auf die Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch den Haupteffekt (Diabetes-Status) in den Cox Regressionen zurückzuführen, welche auf eine Veränderung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit über den Analyse-Zeitraum Alter hinweist. Bei einer Verletzung der Proportionalitäts-Annahme spiegelt der HR der entsprechenden Variable einen in etwa über den Analyse-Zeitraum gemittelten Effekt wider [126]. Da eine zusätzliche Stratifizierung nach Alter bei den stratifizierten und Subgruppen-Analysen aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen problematisch gewesen wäre, wurde die Verletzung der Proportionalitäts-Annahme durch den Diabetes-Status zur Berechnung von über das Alter gemittelten HR, welche das Hauptziel der Cox Regressionen darstellten, hingenommen. Die Veränderung des Effektes von Diabetes auf die Mortalität über das Lebensalter wurde allerdings in nach Alter bei BGS98-Basisuntersuchung stratifizierten Cox Regressionen untersucht und als Sensitivitätsanalyse eine Cox Regression mit Follow up-Zeit als Zeitachse und einer Interaktion zwischen Diabetes-Status und Alter durchgeführt. Beide Analysen zeigten eine mit steigendem Alter abnehmende Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit, die auch in der Literatur beschrieben wurde [7-15, 127].

Zur Quantifizierung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit eignen sich aufgrund der verletzten Proportionalitäts-Annahme in den Cox Regressionen insbesondere die standardisierten Sterberaten, welche, bei Standardisierung auf die gleiche Referenzpopulation, auch einen Vergleich mit anderen Ländern zuließen. Zur näheren Betrachtung verschiedener Subgruppen

und des Einflusses von soziodemographischen und krankheitsassoziierten Störfaktoren und Mediatoren auf die Übersterblichkeit eignen sich hingegen die Cox Regressionen.

Sowohl anhand der altersstandardisierten Sterberaten, als auch in den Cox Regressionen war die Übersterblichkeit bei den Männern etwas stärker ausgeprägt als bei den Frauen, wobei es zwischen den Geschlechtern weitgehende Überlappungen der KI gab. Die Übersterblichkeit war bei unbekanntem Diabetes in der Tendenz ausgeprägter als bei bekanntem Diabetes.

Von Interesse war darüber hinaus, inwieweit soziodemographische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit vermitteln. Eine umfassende, hypothesengestützte Adjustierung für erfasste Kovariablen verringerte die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit in den Cox Regressionen unerwarteter Weise nur in wenigen Subgruppen. Insbesondere in der Gruppe der bei Basisuntersuchung 45- bis <65-Jährigen reduzierte eine Adjustierung für sozioökonomische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit und wies somit auf eine Vermittlung derselben durch diese Faktoren hin. Bei Männern gab die stufenweise Adjustierung für Kovariablen zwar keinen Hinweis auf eine Vermittlung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit durch sozioökonomische Faktoren, zeigte jedoch eine Vermittlung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität.

Bei der Beurteilung der Vermittlung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit insbesondere durch Komorbidität ist jedoch zu berücksichtigen, dass gesundheitlich stark eingeschränkte Personen höchstwahrscheinlich eine niedrigere Teilnahme-Bereitschaft am BGS98 zeigten und deshalb in der Stichprobe unterrepräsentiert waren. Zudem wurden zwei der in Modell 4 enthaltenen Kovariablen anhand von Laborwerten definiert, die aus im Jahr 2013 durchgeführten Nachmessungen aus Rückstellproben stammten. Für 446 (Kreatinin) bzw. 464 (hs-CRP) Personen fehlten diese Laborwerte, vermutlich aufgrund fehlender Rückstellproben, weshalb diese Personen nicht in die Analysen des Modells 4, welches die Komorbiditäten berücksichtigt, eingehen konnten. Möglicherweise ist es hierdurch zu einem weiteren selektiven Ausschluss von Personen im relativ schlechteren Gesundheitszustand gekommen, da das Fehlen der Rückstellproben auf eine schwierigere Blutentnahme mit Gewinnung einer geringeren Menge an Blutmaterial bei diesen zurückzuführen sein könnte. Hierfür spricht auch, dass Personen mit fehlenden Werten älter waren und häufiger Diabetes, eine CVD oder eine Krebserkrankungs-Anamnese hatten (siehe ‚C.1.iii.a. - Deskriptiver Vergleich von Personen ohne und mit fehlenden Werten‘). Somit waren Personen mit einer hohen Komorbidität, bei denen eine Vermittlung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit durch Komorbidität in besonderem Maße zum Tragen kommen könnte, in den entsprechenden Analysen vermutlich

unterrepräsentiert, sodass sich ein Mortalitäts-vermittelnder Effekt der Komorbiditäten in der BGS98-Stichprobe möglicherweise deshalb nicht deutlicher niederschlug. Dies gilt insbesondere auch für Frauen, welche häufiger aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen wurden als Männer.

Das Vorliegen eines Diabetes führte in den Modellierungen bei den 18- und älter-Jährigen zu einer etwa 5 Jahre niedrigeren medianen Lebenserwartung. Die mediane Lebenserwartung war hierbei bei Männern bei Vorliegen eines Diabetes um beinahe doppelt so viele Lebensjahre verringert als bei Frauen (6.3 vs. 3.3 Jahre). Bei den 65- und älter-Jährigen betrug der Unterschied in der medianen Lebenserwartung noch etwa 3.5 Jahre (Männer 4.8 Jahre, Frauen 2.5 Jahre). Das Vorliegen eines unbekanntes Diabetes war tendenziell mit einer stärkeren Verringerung der medianen Lebenserwartung von 18- und älter-Jährigen assoziiert als das Vorliegen eines bekannten Diabetes.

ii. Nationaler Vergleich der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Die Studienlage zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland ist begrenzt. Bundesweite repräsentative Datenquellen zur Mortalität von Personen mit Diabetes schließen neben dem Mortalität-Follow up des BGS98 allenfalls noch das Nationale Diabetes Register der DDR ein, welches zumindest für die Gebiete der ehemaligen DDR repräsentative Analysen ermöglichte [128]. Darüber hinaus gibt es regionale bevölkerungsbasierte Studien, die für Auswertungen zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland genutzt wurden [5, 26]. Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen fügen sich gut in das überwiegende Bild der vorhandenen Ergebnisse zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland ein.

Michaelis et al. [128] bestimmten anhand der Statistischen Jahrbücher der DDR und Daten des Nationalen Diabetes Registers der DDR von 1961 bis 1987 altersstandardisierte Mortalitätsverhältnisse (SMR) von Personen mit und ohne Diabetes. Auch wenn der beobachtete Zeitraum weit vor dem des Mortalitäts-Follow ups des BGS98 lag, sich die Daten auf die Gebiete der ehemaligen DDR beschränkten und im Gegensatz zu den hier durchgeführten Analysen des BGS98 alle Diabetes-Typen sowie das gesamte Altersspektrum beinhalteten, zeigte sich in den Auswertungen von Michaelis et al. mit über den beobachteten Zeitraum zwischen 1.92 und 1.54 variierenden SMR eine vergleichbare relative Übersterblichkeit für Personen mit Diabetes wie in den für diese Arbeit durchgeführten Auswertungen (RR der altersstandardisierten Sterberaten für bekannten vs. keinen Diabetes 1.63 (KI 1.19-2.22)).

Paprott et al. [6] nutzten die auch für die Analysen dieser Arbeit verwendeten Daten des Mortalitäts-Follow ups des BGS98, um den Zusammenhang zwischen HbA1c und Mortalität zu

untersuchen. In den Analysen verwendeten sie im Gegensatz zu den vorliegenden Analysen keine Gewichtung zur Optimierung der Repräsentativität der Stichprobe für die deutsche Bevölkerung und zogen als Referenzgruppe nicht die gesamte Gruppe der Personen ohne Diabetes, sondern nur Personen ohne Diabetes und mit zugleich einem HbA1c von <5.7% (<39 mmol/mol) heran. Personen ohne Diabetes und mit einem HbA1c von 5.7 bis 6.4% (39-46 mmol/mol) wurden als eigene Gruppe Prädiabetes behandelt. Auch Paprott et al. fanden in den Daten des Mortalitäts-Follow ups des BGS98 eine etwas höhere Übersterblichkeit für Personen mit unbekanntem Diabetes als für Personen mit bekanntem Diabetes. Für Personen mit Prädiabetes stellten sie kein erhöhtes Sterberisiko fest. Je nach Ausmaß der Adjustierung ermittelten sie für den unbekanntem Diabetes HR von 1.87 (KI 1.42-2.74) bis 1.63 (KI 1.23-2.17) und für den bekannten Diabetes HR von 1.66 (KI 1.29-2.16) bis 1.41 (KI 1.08-1.84), welche im Einklang mit den entsprechenden ungewichteten HR der vorliegenden Analysen stehen (1.72 bis 1.67 und 1.62 bis 1.29).

Der S4 Survey der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) und die Erfurter Männer-Kohorten-Studie (ERFORT-Studie) sind regionale bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudien, für die Mortalitäts-Follow ups durchgeführt und Ergebnisse zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit publiziert wurden.

Anhand von 1,466 Teilnehmenden des bevölkerungsbasierten KORA Survey S4, die bei der Basisuntersuchung 1999-2001 im Alter von 55 bis 74 Jahren waren und bis 2008/09 für Mortalität nachverfolgt wurden, verglichen Kowall et al. [5] die Mortalität von Personen mit Prädiabetes¹, undiagnostiziertem² und bekanntem³ Diabetes mit der von Personen mit normaler Glukose-Toleranz (NGT)⁴. Wie in den Analysen des Mortalitäts-Follow ups des BGS98 war die Übersterblichkeit für Personen mit unbekanntem Diabetes tendenziell höher als für Personen mit bekanntem Diabetes, wobei die HR mit je nach Adjustierungsausmaß 2.8 (KI 1.7-4.4) und 2.4 (KI 1.5-3.9) für den undiagnostizierten sowie 2.6 (KI 1.7-3.8) und 2.4 (KI 1.6-3.8) für den bekannten Diabetes über denen der BGS98-Daten lagen. Für den Prädiabetes zeigte sich wie bei Paprott et al. keine erhöhte Mortalität.

Zu der im Vergleich zu den BGS98-Daten höheren Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit bei bekanntem Diabetes könnte beigetragen haben, dass die Definition des bekannten Diabetes im KORA Survey S4 gegenüber der im BGS98 zusätzlich eine Validierung der selbst

¹ Nüchtern-Plasmaglukose 110- <126 mg/dl (6.1- <7.0 mmol/l) oder 2h-Wert im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) 140- <200 mg/dl (7.8- <11.1 mmol/l)

² Nüchtern-Plasmaglukose \geq 126 mg/dl (\geq 7.0 mmol/l) oder 2h-Wert im OGTT \geq 200 mg/dl (\geq 11.1 mmol/l)

³ ärztlich validierte Selbstangabe einer ärztlichen Diabetes-Diagnose oder Anwendung von Antidiabetika

⁴ 2h-Wert im OGTT <140 mg/dl (< 7.8 mmol/l)

angegebenen ärztlichen Diabetes-Diagnose durch einen Hausarzt beinhaltet, die zu einem Ausschluss relativ gesunder Personen mit niedriger Mortalität aus der Gruppe des bekannten Diabetes geführt haben könnte. Im KORA Survey S4 wurde unbekannter Diabetes mittels Nüchtern-Plasmaglukose und 2h-Wert im oralen Glukosetoleranztest (OGGT) definiert, im BGS98 hingegen mittels HbA1c. Somit sind unterschiedliche Eigenschaften der Gruppen mit unbekanntem Diabetes im KORA Survey S4 und im BGS98 als Ursache für die unterschiedliche Übersterblichkeit bei unbekanntem Diabetes zwischen den beiden Surveys denkbar. Allerdings gibt es Evidenz dafür, dass die Verwendung von Nüchtern-Plasmaglukose vs. HbA1c keinen wesentlichen Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit nehmen sollte und die Sensitivität der Diabetes-Definition mittels HbA1c niedriger ist als die mittels Nüchtern-Plasmaglukose oder 2h-Wert im OGTT [129], was für eine strengere Diabetes-Definition und somit Selektion von Personen mit weiter fortgeschrittener Diabetes-Erkrankung und vermutlich einhergehend höherer Mortalität im BGS98 und nicht wie beobachtet im KORA Survey S4 sprechen würde. Es gibt jedoch auch Evidenz dafür, dass bei der Diabetes-Diagnose mittels Nüchtern-Plasmaglukose, 2h-Wert im OGTT und HbA1c unterschiedliche Gruppen erfasst werden, welche sich nur zum Teil überschneiden [24]. Es wäre daher denkbar, dass mittels Nüchtern-Plasmaglukose und 2h-Wert im OGTT erfasste Personen ohne erhöhten HbA1c eine möglicherweise auch Diabetes-unabhängig stark erhöhte Mortalität, beispielsweise durch CVD, aufweisen. Andererseits ist neben dem 2h-Wert im OGTT auch das HbA1c ein starker Prädiktor für CVD [129]. Auch die unterschiedliche Altersstruktur der beiden Surveys ist als Ursache für die Unterschiede in der Übersterblichkeit zwischen den beiden Surveys denkbar. Im KORA Survey S4 fehlt gegenüber dem BGS98 jedoch nicht nur die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen, welche eine niedrige Übersterblichkeit aufweist, sondern gleichzeitig auch die Altersgruppe der 18- bis 44-Jährigen, welche eine hohe Übersterblichkeit aufweist. Die Charakterisierung der Personen mit unbekanntem bzw. bekanntem Diabetes zur Basisuntersuchung des KORA Survey S4 und des BGS98 zeigte keine konsistenten Unterschiede im Sinne eines ungünstigeren kardiovaskulären Risikoprofils oder einer höheren Morbidität im KORA Survey S4 als im BGS98 und auch die Response der beiden Surveys war vergleichbar (62% vs. 61.4%). Eine Selektion von kränkeren Personen in der Stichprobe des KORA Survey S4 im Vergleich zum BGS98 wäre denkbar, müsste um die höhere Übersterblichkeit im KORA Survey S4 zu erklären dann aber insbesondere bei den Personen mit Diabetes stattgefunden haben. Zusammenfassend ließ sich anhand der vorliegenden Informationen keine eindeutige methodisch bedingte Erklärung für die höhere Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit im KORA Survey S4 im Vergleich zum BGS98 finden.

1125 Männer der ERFORT-Kohorte, die im Alter von 40 bis 59 Jahren an der Basisuntersuchung 1973-1975 teilgenommen hatten und bis 2003 für Mortalität nachverfolgt worden waren, liegen Analysen von Meisinger et al. [26] zugrunde. Je nach Länge der Follow up-Zeit (10, 20 oder 30 Jahre) und Adjustierung lagen HR für die Mortalität von Personen mit bekanntem Diabetes¹ im Vergleich zu Personen ohne Diabetes² zwischen 1.86 (KI 1.22-2.84) und 2.36 (KI 1.43-3.89). Für die dem Altersspektrum der ERFORT-Kohorte entsprechende Altersgruppe im BGS98 war aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen keine Berechnung von nach Geschlecht und/ oder Diagnose-Status (Unbekannter/ Bekannter Diabetes) stratifizierten HR möglich.

Methodisch entsprechen sich am ehesten der unadjustierte HR³ für Männer mit bekanntem Diabetes aus den BGS98-Daten von 1.75 (KI 1.25-2.46) und der altersadjustierte HR für den bekannten Diabetes aus dem 10-Jahres-Follow up der ERFORT-Kohorte von 2.16 (KI 0.94-4.97). Hierbei ist zu beachten, dass der HR aus den BGS98-Daten vermutlich insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Altersspannen unter dem aus den ERFORT-Daten liegt: In der Altersgruppe des BGS98, die der ERFORT-Kohorte entspricht, war die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit wesentlich höher als in der gesamten Altersspanne der BGS98-Stichprobe (HR für gesamten (unbekannten und bekannten) Diabetes für die Altersgruppe 44 bis <65 Jahre im BGS98: 2.62 (KI 1.81-3.79)). Weiter müssen die unterschiedlichen Durchführungszeitpunkte der beiden Studien, welche etwa 25 Jahre auseinander liegen, berücksichtigt werden. Die abnehmende Übersterblichkeit in der ERFORT-Kohorte bei Analysen mit längerer Follow up-Zeit spiegelt vermutlich auch eine Abnahme der Übersterblichkeit über die Zeit wider.

Auch der für soziodemographische Faktoren und kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierte HR für den bekannten Diabetes aus dem 10-Jahres-Follow up der ERFORT-Kohorte (2.10 (KI 1.89-4.94)) liegt vermutlich aus den erläuterten Gründen über dem entsprechend adjustierten HR für Männer mit bekanntem Diabetes aus den BGS98-Daten (1.86 (KI 1.41-2.45)), während der entsprechend adjustierte HR für den gesamten (unbekannten und bekannten) Diabetes für die der ERFORT-Kohorte entsprechende Altersgruppe von 44 bis <65 Jahren aus den BGS98-Daten fast identisch mit dem der ERFORT-Daten ist (2.09 (KI 1.40-3.12)).

Dass die HR für den unbekanntem Diabetes⁴ in den ERFORT-Daten tendenziell unter denen für den bekannten Diabetes und nicht wie in den Analysen des Mortalitäts-Follow ups des BGS98 und der KORA S4-Stichprobe darüber lagen, könnte möglicherweise auch mit der etwas

¹ Selbstberichtete ärztliche Diabetes-Diagnose

² 1h-Wert im OGTT ≤ 200 mg/dl (≤ 11.1 mmol/l)

³ Da das Alter der Zeitachse zugrunde liegt, ist der HR für Alter korrigiert.

⁴ 1h-Wert im OGTT > 200 mg/dl (> 11.1 mmol/l)

unüblichen Abgrenzung von Personen ohne Diabetes von Personen mit unbekanntem Diabetes anhand des 1h-OGTT-Wertes liegen. Dieser stellt ein ungewöhnlich strenges Kriterium dar und dürfte daher relativ gesunde Personen mit niedriger Mortalität als Personen mit unbekanntem Diabetes klassifizieren.

iii. Internationaler Vergleich der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Da die Vergleichbarkeit von Sterberaten und Rate Ratios verschiedener Länder durch Unterschiede in der Alters- und Geschlechts-Struktur eingeschränkt wird, wurden zum internationalen Vergleich der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit Sterberaten aus Deutschland (BGS98) sowie von Tancredi et al. [7] und Lind et al. [8] publizierte altersspezifische Sterberaten für Schweden, UK und Ontario, Kanada, auf dieselbe Referenzpopulation standardisiert.

Die standardisierten Sterberaten, als absolutes Maß der Mortalität, waren für Deutschland deutlich niedriger als für die anderen Länder. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich beim BGS98 um einen Survey handelt, bei welchem es möglicherweise aufgrund einer niedrigeren Teilnahme-Bereitschaft von Personen im schlechteren Gesundheitszustand [29] zu einer Verzerrung der Mortalität gegenüber der deutschen Normalbevölkerung gekommen ist. Eine solche Selektion gesünderer Personen scheint bei den Datenquellen, die den Sterberaten für die anderen Länder zugrunde lagen (Register-Daten, Krankenversicherungs-Daten, Praxis-Datenbank), unwahrscheinlicher. Im Gegenteil wäre für gesetzliche Krankenversicherungs-Daten (Ontario) und Praxis-Datenbanken (UK) sogar eine Selektion kränkerer Personen denkbar. Unerklärt bleiben jedoch die höheren Sterberaten für Schweden, da die Mortalität in Schweden laut Schätzungen der WHO unter der in Deutschland und den UK liegt [130].

Im Gegensatz zu absoluten Mortalitäts-Unterschieden zwischen zwei Gruppen sind Raten-Verhältnisse (Rate Ratios) auch bei variierenden absoluten Sterberaten über verschiedene Populationen ein robustes und daher bevorzugtes Maß der Übersterblichkeit [131]. In den durchgeführten Analysen zeigte sich, trotz deutlichen absoluten Unterschieden in den Sterberaten, die Diabetes-assoziierte relative Übersterblichkeit im BGS98 fast identisch mit der in Schweden, in beiden Ländern war das Sterberisiko bei einem bekannten Diabetes um etwa 80% erhöht. In Ontario und dem UK war die relative Übersterblichkeit im vergleichbaren Zeitraum ausgeprägter, wobei die KI zwischen allen Ländern weit überlappten.

Insgesamt stellte sich das Diabetes-assoziierte relative Sterberisiko in Deutschland also als vergleichbar bis niedriger als in anderen europäischen Ländern und Ontario, Kanada, dar. Es

muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein solcher Vergleich durch Unterschiede bezüglich der Datenquelle, Diabetes-Definition, Alters-Gruppen und -Spanne und statistischen Methoden zwischen den einzelnen Studien eingeschränkt bleibt.

Unterschiede im Gesundheits- und Versorgungssystem könnten als Ursache der Mortalitätsunterschiede zwischen den Ländern in Frage kommen, konnten in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt werden.

iv. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Diagnose-Status

In den Daten des BGS98 zeichnete sich eine höhere Übersterblichkeit für Personen mit unbekanntem Diabetes als für Personen mit bekanntem Diabetes ab. Auch wenn die KI für unbekanntes und bekanntes Diabetes überlappten, war die altersstandardisierte Sterberate für Personen mit bekanntem Diabetes gegenüber Personen ohne Diabetes nur auf etwa das 1.6-fache erhöht, während die für Personen mit unbekanntem Diabetes auf etwa das 2.6-fache erhöht war.

In den Cox Regressionen war der Unterschied zwischen Personen mit unbekanntem und bekanntem Diabetes weniger ausgeprägt, jedoch auch vorhanden. Während das Sterberisiko für Personen mit bekanntem Diabetes gegenüber Personen ohne Diabetes nur etwa 1.5-fach erhöht war, war das von Personen mit unbekanntem Diabetes etwa 1.7-fach erhöht.

Die geschlechtsstratifizierte Analyse zeigte deutliche Geschlechtsunterschiede zwischen unbekanntem und bekanntem Diabetes. In der Erhöhung des Sterberisikos beim Vorliegen eines bekannten Diabetes gab es kaum Geschlechtsunterschiede, die Erhöhung war bei Männern allenfalls minimal stärker bei Frauen. Das Vorliegen eines unbekanntes Diabetes hingegen war bei Frauen nur mit einem leicht erhöhten Sterberisiko ohne statistische Signifikanz assoziiert, während es bei Männern mit einem verdoppelten Sterberisiko assoziiert war. Wie in der nicht nach Diagnose-Status differenzierten Analyse waren auch hier die Geschlechtsunterschiede in der ungewichteten Analyse weniger stark ausgeprägt als in der gewichteten.

Insbesondere unter Berücksichtigung der HR aus der Complete Case Analyse zeigte sich beim unbekanntes Diabetes für Männer eine deutliche Abschwächung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit durch Adjustierung für soziodemographische Faktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität, wohingegen das bei Vorliegen eines unbekanntes Diabetes für Frauen ohnehin nur geringfügig erhöhte Sterberisiko durch die Adjustierung nicht abgeschwächt wurde. Beim bekannten Diabetes führte die Adjustierung bei Männern ebenfalls zu einer Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit, während der Effekt bei Frauen vernachlässigbar war. Die Ergebnisse legen nahe, dass die mit einem Diabetes assoziierte

Übersterblichkeit bei Männern mehr als bei Frauen durch das kardiovaskuläre Risikoprofil und Komorbiditäten vermittelt wird. Diese Interpretation ist jedoch vor dem Hintergrund niedriger Zahlen an Personen mit Diabetes und Todesfällen insbesondere bei Stratifizierung nach Diagnose-Status und zusätzlich Geschlecht zu betrachten (siehe auch ‚D.3.v. - Geschlechtsunterschiede in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit‘).

Möglicherweise kam es durch den Ausschluss von Personen mit fehlendem HbA1c-Wert zu einer Unterschätzung der mit einem bekannten Diabetes assoziierten Übersterblichkeit (siehe Abschnitt ‚Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c‘ in ‚C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘ und ‚D.1.i.c. - Verzerrung durch Ausschlüsse‘). Jedoch wurden in einer Sensitivitätsanalyse Personen mit fehlendem HbA1c-Wert bei bekanntem Diabetes nicht von den Cox Regressionen ausgeschlossen, die Personen mit bekanntem und ohne Diabetes verglichen, und die so ermittelte Übersterblichkeit für Personen mit bekanntem Diabetes blieb, abgesehen von Modell 1, weiterhin unter der von Personen mit unbekanntem Diabetes. Ein stärkerer Anstieg der mit bekanntem Diabetes assoziierten Übersterblichkeit in der Sensitivitätsanalyse bei den Frauen als bei den Männern spricht dafür, dass ein Teil des Geschlechtsunterschiedes beim bekannten Diabetes durch unproportional häufigere Ausschlüsse aufgrund fehlender HbA1c-Werte bei Frauen mit bekanntem Diabetes zurückzuführen sein könnte. Die Übersterblichkeit der Frauen blieb jedoch weiterhin unter der der Männer.

v. Geschlechtsunterschiede in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Anhand der BGS98-Daten zeigte sich eine tendenziell stärker ausgeprägte Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit bei Männern als bei Frauen. Da die KI sowohl der Rate Ratios der standardisierten Sterberaten als auch der HR aus den Cox Regressionen zwischen Frauen und Männern weit überlappten, kann jedoch nicht von einem statistisch signifikanten Geschlechtsunterschied in den vorliegenden Daten ausgegangen werden.

Während die altersstandardisierten Sterberaten bei Frauen mit Diabetes gegenüber Frauen ohne Diabetes je nach Methode 1.6- bis 1.7-fach erhöht waren, waren sie bei Männern mit Diabetes gegenüber Männern ohne Diabetes sogar 2.1- bis 2.3-fach erhöht.

In den Cox Regressionen mit Gewichtung hatten Frauen mit Diabetes ein unadjustiert 1.4-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber Frauen ohne Diabetes, während das unadjustierte Sterberisiko für Männer mit Diabetes doppelt so hoch war wie für Männer ohne Diabetes. In der ungewichteten Analyse war der Geschlechtsunterschied jedoch mit einem unadjustiert 1.5-fach

bzw. 1.8-fach erhöhten Sterberisiko für Frauen bzw. Männer mit Diabetes weniger stark ausgeprägt.

Dass die Geschlechtsunterschiede in der ungewichteten Analyse etwas geringer ausfielen und der Haupteffekt Diabetes bei den Frauen insbesondere in der gewichteten Analyse nur sehr eingeschränkt statistische Signifikanz erreichte, wirft die Vermutung auf, dass es durch die Gewichtung, welche für die gesamte BGS98-Stichprobe erstellt wurde, in den Subgruppen der Männer und besonders Frauen mit Diabetes zu Verzerrungen gekommen sein könnte. Hierfür spricht eine größere Varianz der Gewichtungsfaktoren in der Subgruppe der Frauen mit Diabetes (0.40) als in der gesamten BGS98-Stichprobe (0.32) oder bei den Männern mit Diabetes (0.34). Zudem kann die relativ geringe Anzahl an Todesfällen unter den Frauen mit Diabetes ($n=76$) zur größeren Varianz und somit niedrigeren Signifikanz bei diesen im Vergleich zu den Männern mit Diabetes ($n=100$) beigetragen haben. Weiter ist eine größere Heterogenität in der Gruppe der Frauen als Ursache für die niedrigere statistische Signifikanz der Ergebnisse der Frauen möglich. Nicht zuletzt trägt auch eine per se niedrigere Übersterblichkeit zu niedriger statistischer Signifikanz bei, da hierdurch die Referenz (also in diesem Fall die 1.00) näher am oder im KI liegt.

Ein nur während der Schwangerschaft auftretender Gestations-Diabetes ohne spätere Entwicklung eines T2DM ist möglicherweise mit einer geringeren Mortalität verbunden, als ein T2DM. Eine Abnahme der 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes bei Frauen ab 18 Jahren ausgehend von 7.5% in der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2012, in welcher Gestations-Diabetes nicht ausgeschlossen wurde, auf 7.0% in GEDA 2014/2015-EHIS, in welcher Gestations-Diabetes ausgeschlossen wurde, bei gleichzeitiger Zunahme der Prävalenz des bekannten Diabetes bei Männern (von 7.9% auf 8.6%), spricht für einen relevanten Anteil von Gestations-Diabetes am bekannten Diabetes bei Frauen [132]. Im 2008-2011 durchgeführten Untersuchungssurvey DEGS1 wurde für Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren eine Lebenszeitprävalenz eines ausschließlichen Gestations-Diabetes von 1.2% geschätzt, womit der Anteil des Gestations-Diabetes am bekannten Diabetes der Frauen 16.3% betrug [21]. Im BGS98 wurde nicht nach dem Diabetes-Typ gefragt, sodass kein Ausschluss von Frauen mit Gestations-Diabetes von den durchgeführten Analysen möglich war. Es wäre daher denkbar, dass in der BGS98-Stichprobe enthaltene Frauen mit Gestations-Diabetes, und somit im Vergleich zum T2DM vermutlich niedrigerer Mortalität, zum Geschlechtsunterschied in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit zuungunsten der Männer beigetragen haben. Da zum Zeitraum der BGS98-Basisuntersuchung die Aufmerksamkeit für und das Screening nach Gestations-Diabetes weniger ausgeprägt war als zum Zeitraum des DEGS1 und der Studien GEDA 2012 bzw.

GEDA 2014/2015-EHIS, ist jedoch von einem vermutlich niedrigeren Anteil des Gestations-Diabetes am bekannten Diabetes im BGS98 als im DEGS1 und den GEDA-Studien auszugehen. Zudem führte der Ausschluss von Personen, die Kriterien erfüllten, welche einen Gestations-Diabetes möglich erscheinen ließen (siehe ‚B.2.ii.b. - Ausschluss Typ 1 Diabetes, Berücksichtigung Gestations-Diabetes und andere Diabetes-Typen‘) in Sensitivitätsanalysen nur zu einem minimalen, vernachlässigbaren Anstieg der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit der Frauen. Der Geschlechtsunterschied blieb nahezu unverändert, sodass in der BGS98-Stichprobe enthaltener Gestations-Diabetes als Ursache für diesen sehr unwahrscheinlich scheint.

Die Tendenz einer stärker ausgeprägten Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit bei Männern in den BGS98-Daten kann auf den ersten Blick überraschen, da in der Vergangenheit häufig über eine stärkere Diabetes-assoziierte Gesamt- und insbesondere kardiovaskuläre Übersterblichkeit bei Frauen als bei Männern berichtet worden war. So fanden Gregg et al. [133] in 1988-1994 durchgeführten US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) III für Frauen bei einem bekannten Diabetes beinahe dreifach erhöhte altersstandardisierte Sterberaten für Gesamtmortalität während die Sterberaten bei Männern nicht einmal verdoppelt waren. Bei der kardiovaskulären Mortalität war der Geschlechtsunterschied mit bei bekanntem Diabetes 3.7-fach erhöhten Sterberaten für Frauen und 2.5-fach erhöhten Sterberaten für Männer ebenfalls deutlich. Allerdings überlappten die KI von Männern und Frauen und in Analysen späterer Surveys fanden Gregg et al. [16] keine relevanten Geschlechtsunterschiede in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit Erwachsener mit Diabetes in den US mehr.

Eine wissenschaftliche Stellungnahme der American Heart Association [134] berichtete, dass neben dem Risiko für KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall auch das Risiko an einer ischämischen Herzkrankheit zu versterben durch das Vorliegen eines Diabetes bei Frauen stärker erhöht werde als bei Männern und sich dieser Geschlechtsunterschied mit zunehmendem Alter verringere. Eine von Huxley et al. [135] durchgeführte Metaanalyse von 37 zwischen 1966 und 2006 publizierten prospektiven Kohortenstudien verglich das relative Risiko einer tödlichen KHK beim Vorliegen eines Diabetes für Frauen und Männer. Unter Adjustierung für Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und zum Teil Bildung war das Risiko einer tödlichen KHK bei Vorliegen eines Diabetes bei Frauen verdreifacht, während es bei Männern nur verdoppelt war, was einem 50% höheren Diabetes-assoziierten relativen Risiko einer tödlichen KHK bei Frauen als bei Männern entspricht. Sie stellten zudem ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil bei Frauen mit Diabetes als bei Männern mit Diabetes fest und einen stärker ausgeprägten Unterschied im kardiovaskulären Risikoprofil zwischen Frauen mit und ohne Diabetes als

zwischen Männern mit und ohne Diabetes. Das Ausmaß der Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren hingegen war bei Frauen geringer als bei Männern. Weiter führte in der Metaanalyse von Huxley et al. die Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen, nicht jedoch bei Männern zu einer wesentlichen Reduktion des relativen Risikos für eine tödliche KHK. Diese Beobachtungen lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass das für Frauen höhere relative Risiko bei Diabetes an einer KHK zu versterben durch ein schlechteres Diabetes-assoziiertes oder -induziertes kardiovaskuläres Risikoprofil und/ oder ein geringeres Therapie-Ausmaß der Risikofaktoren sowie ein selteneres Erreichen von Behandlungszielen vermittelt wurde.

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Kanaya et al. [136] anhand von 16 im Zeitraum 1996-2000 publizierten Kohorten- und Querschnittsstudien, die zum Teil auch in die Metaanalyse von Huxley et al. eingegangen waren, stützen diese Überlegungen: Ein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Diabetes-assoziierten KHK-Mortalität zuungunsten der Frauen in unadjustierten und altersadjustierten Analysen war bei Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht mehr statistisch signifikant (adjustierter Gesamt-Odds Ratio (OR) aus 8 prospektiven Kohortenstudien: 2.92 (KI 2.22-3.82) Frauen, 2.33 (KI 1.91-2.85) Männer, $p=0.19$ für Vergleich zwischen Frauen und Männern). Auch in der Diabetes-assoziierten Erhöhung des kardiovaskulären Mortalitäts-Risikos oder des Risikos für nicht-tödliche Herzinfarkte gab es unter Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren keinen statistisch signifikanten Geschlechtsunterschied. Das für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierte Gesamtmortalitäts-Risiko war für Frauen und Männer bei Diabetes beinahe identisch erhöht (adjustierter Gesamt-OR aus 7 prospektiven Kohortenstudien: 1.94 (KI 1.65-2.28) Frauen, 2.13 (KI 1.71-2.65) Männer, $p=0.50$ für Vergleich zwischen Frauen und Männern).

Eine Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität führte in den durchgeführten Analysen bei den Männern sowohl beim gesamten (unbekannten und bekannten) Diabetes als auch bei nach Diagnose-Status differenzierter Betrachtung sowohl beim unbekanntem als auch beim bekannten Diabetes zu einer wesentlichen Reduktion der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit. Durch dieselbe Adjustierung kam es bei den Frauen allenfalls in der Analyse des gesamten und des bekannten Diabetes zu einer geringen Reduktion der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit. Dies lässt es möglich scheinen, dass im BGS98 die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit insbesondere bei den Männern durch ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil und Komorbiditäten vermittelt wurde. Wie soeben beschrieben, konnte ein Geschlechtsunterschied in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit zuungunsten der Frauen in der Literatur durch eine Reduktion der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit für

Frauen bei Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und/ oder Komorbiditäten vermindert oder aufgehoben werden [135, 136]. Dies machte es bei gleichzeitig beschriebenen ungünstigerem Risikofaktor-Profil und schlechterer Versorgungslage der Frauen mit Diabetes wahrscheinlich, dass die höhere Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit bei Frauen zumindest teilweise auf das schlechtere Profil bezüglich und die schlechtere Versorgung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zurückzuführen war (siehe auch ‚D.3.v. - Geschlechtsunterschiede in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit‘). Die durchgeführten Analysen des BGS98 lassen es bei einem größeren Effekt der Adjustierung auf die Übersterblichkeit von Männern als auf die von Frauen möglich erscheinen, dass in der BGS98-Stichprobe das Fehlen eines solchen Versorgungsnachteiles für Frauen, eventuell sogar das Vorhandensein eines Versorgungsvorteiles für Frauen, zu einem gleichen Ausmaß an Übersterblichkeit bei Frauen und Männern mit bekanntem Diabetes und sogar zu einer niedrigeren Übersterblichkeit bei Frauen als bei Männern mit unbekanntem Diabetes geführt haben könnte (siehe auch ‚D.3.vi. - Zusammenfassende Betrachtung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit nach Geschlecht und Diagnose-Status‘). Geschlechtsstratifizierte Analysen zu kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbidität und Versorgungsindikatoren könnten hierüber weiter Aufschluss geben.

Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass ein überproportional höherer Anteil an fehlenden HbA1c-Werten und Werten für Kovariablen bei Frauen zu einem stärkeren selektiven Ausschluss von Personen mit hoher Morbidität und Mortalität bei Frauen als bei Männern geführt haben könnte (siehe ‚D.1.i.c. - Verzerrung durch Ausschlüsse‘ und ‚D.1.i.d. - Verzerrung durch fehlende Werte (Available Case vs. Complete Case Analyse)‘). Dadurch kam es bei Frauen möglicherweise zu einer Unterschätzung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit und der Vermittlung derselben durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität.

Der Geschlechtsunterschied zuungunsten der Männer bestand in den durchgeführten Analysen insbesondere für den unbekanntem Diabetes (siehe auch ‚D.3.iv. - Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Diagnose-Status‘ und ‚D.3.vi. - Zusammenfassende Betrachtung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit nach Geschlecht und Diagnose-Status‘): Für Männer mit unbekanntem Diabetes war das Sterberisiko in etwa doppelt so hoch wie für Männer ohne Diabetes, während das Sterberisiko für Frauen mit unbekanntem Diabetes nicht statistisch signifikant höher war als für Frauen ohne Diabetes. Beim bekannten Diabetes, der den meisten Publikationen zu Diabetes-Mortalität zugrunde liegt, gab es in den durchgeführten Analysen kaum einen Geschlechtsunterschied: Die Gesamtmortalität war bei Vorliegen eines bekannten Diabetes für Frauen wie Männer ohne wesentlichen Geschlechtsunterschied um unadjustiert

etwa 50-75% höher als bei Personen ohne Diabetes. Eine Sensitivitätsanalyse zeigte, dass ein Teil des geringfügigen Geschlechtsunterschiedes beim bekannten Diabetes zudem auf eine Verzerrung durch den Ausschluss von Personen mit fehlenden HbA1c-Werten zurückzuführen sein könnte (siehe ‚D.3.iv - Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Diagnose-Status‘).

Das Fehlen eines wesentlichen Geschlechtsunterschiedes beim bekannten Diabetes in den durchgeführten Analysen steht im Einklang mit Auswertungen von Daten des Nationalen Diabetes Registers der Deutschen Demokratischen Republik für das Jahr 1987 durch Michaelis et al. [128], welche in altersstandardisierten Mortalitätsverhältnissen (SMR) keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen fanden. Die Ergebnisse zum bekannten Diabetes fügen sich auch gut in das Bild vieler jüngerer Publikationen: In Daten des National Health Interview Surveys (NHIS) für den Zeitraum 1997-2006 fanden Gregg et al. [16] keinen relevanten Geschlechtsunterschied in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit für Erwachsene Einwohner der US. Von Carstensen et al. [9] anhand von Daten des Dänischen Nationalen Diabetes Register berechnete standardisierte Mortalitätsverhältnisse (Standardized Mortality Ratios, SMR) für die Jahre 1995-2006 waren für Männer und Frauen beinahe identisch und in Analysen von Daten des Schwedischen Nationalen Diabetes Registers für den Zeitraum 1998-2011 stellten Tancredi et al. [7] keine statistisch signifikante Interaktion zwischen T2DM und Geschlecht fest ($p=0.21$ bzw. $p=0.67$ für Interaktion für Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität).

vi. Zusammenfassende Betrachtung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit nach Geschlecht und Diagnose-Status

Wie aus den geschlechtsstratifizierten Analysen nach Diabetes-Status hervorgeht, war die höhere Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit bei Männern in den BGS98-Daten maßgeblich durch eine höhere Übersterblichkeit für Männer als Frauen beim unbekanntem Diabetes bedingt, wohingegen beim bekannten Diabetes kaum Geschlechtsunterschiede bestanden. Die Geschlechtsverteilung des unbekanntem und bekannten Diabetes dürfte hierbei zur höheren mit gesamtem Diabetes (unbekannt und bekannt) assoziierten Mortalität für Männer beigetragen haben: Der Anteil des unbekanntem Diabetes war bei Männern, bei welchen er die Mortalität besonders stark erhöht, mit 45.35% höher als bei Frauen (37.57%, $p=0.08$). Anders herum beschrieben ist der Anteil der Männer beim unbekanntem Diabetes, bei welchem ein größerer Geschlechtsunterschied zuungunsten der Männer besteht, besonders hoch (55.28%), während er beim bekannten Diabetes, bei welchem keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede vorliegen,

kleiner ist (47.28%). Durch die hohe Prävalenz und hohe Mortalität bei Männern trägt der unbekannt Diabetes somit besonders zur hohen Übersterblichkeit für Männer mit Diabetes bei.

Besonders im jüngeren Alter war die Prävalenz des unbekannt Diabetes bei Männern höher als bei Frauen (1.2% vs. 0.4% im Alter von 18 bis <45 Jahren) und der Anteil des unbekannt Diabetes am Diabetes bei Männern deutlich höher als bei Frauen (72% vs. 19% im Alter von 18 bis <45 Jahren). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass ein Diabetes bei Frauen früher im Krankheitsverlauf diagnostiziert wird, beispielsweise durch Screening-Untersuchungen in der Schwangerschaft und regelmäßigen Nachuntersuchungen bei grenzwertigen Blutzucker- oder HbA1c-Werten in der Schwangerschaft oder stattgehabtem Gestations-Diabetes. Dies würde zu einer durchschnittlich kürzeren Diabetes-Dauer mit weniger Komplikationen und folglich niedrigerer Mortalität in der Gruppe der Frauen mit unbekanntem Diabetes führen als in der Gruppe der Männer mit unbekanntem Diabetes und könnte somit die Geschlechtsunterschiede beim unbekannt Diabetes mit erklären.

Schlussfolgerungen zu einem möglichen Geschlechtsunterschied in der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit und seinen Ursachen sollten jedoch nicht aus einer einzigen Studie gezogen werden, noch dazu, wenn in einigen Subgruppen so wenige Personen und Todesfälle enthalten sind wie in den hier verwendeten Daten und die Ergebnisse insbesondere aus den stratifizierten Analysen daher kaum belastbar sind. Es sind die Ergebnisse weiterer Studien nötig, um ein klareres Bild der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit und insbesondere der Geschlechtsunterschiede und möglicher Ursachen hierfür in Deutschland zu erhalten. Nichtsdestotrotz könnte die Gruppe junger Männer mit unbekanntem Diabetes eine besonders gefährdete Zielgruppe sein, was z.B. Screening-Verfahren bereits im jüngeren Alter (auch) für Männer sinnvoll erscheinen lässt.

vii. Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nach Altersgruppen

Bei Betrachtung der Sterberaten über das fortlaufende Alter zeigte sich eine Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit mit zunehmendem Alter, welche für Männer, Frauen und Männer kombiniert sowie für Personen mit unbekanntem Diabetes statistisch signifikant war. Auch in den nach Alter bei Basisuntersuchung stratifizierten Cox Regressionen zeigte sich eine deutliche Abnahme der Übersterblichkeit mit zunehmendem Alter.

Bei den zur Basisuntersuchung 54- bis <65-Jährigen war eine Abschwächung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit mit zunehmendem Adjustierungsausmaß zu beobachten, was bei den zur Basisuntersuchung 18- bis <45-Jährigen und 65- und älter-Jährigen, insbesondere unter

Berücksichtigung der HR aus der Complete Case Analyse (siehe Abschnitt „Complete Case Analyse“ in ‚C.1.iii.g - Sensitivitätsanalysen‘), nicht zu beobachten war. Allerdings wird die Aussage für die 18- bis <45-Jährigen dadurch eingeschränkt, dass diese Altersgruppe nur wenige Personen mit Diabetes und sehr wenige Todesfälle beinhaltete, was eine volle Adjustierung statistisch gesehen eigentlich nicht zuließ. Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit insbesondere im mittleren Alter wesentlich durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vermittelt wird.

Die in den durchgeführten Analysen festgestellte Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit mit zunehmendem Alter steht im Einklang mit den Ergebnissen aus vielen anderen europäischen und nordamerikanischen Studien: Von Tancredi et al. [7] publizierte Vergleiche von im Zeitraum 1998-2011 im Schwedischen Nationalen Diabetes Register erfassten Personen mit Diabetes mit Kontrollen aus der schwedischen Normalbevölkerung zeigten ebenfalls eine sukzessive Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit mit steigendem Alter, beginnend mit einer unadjustiert mehr als verdoppelten Gesamt- und dreifach erhöhten kardiovaskulären Mortalität für Personen mit Diabetes in der jüngsten Altersgruppe (<55 Jahre) bis zu einer nur noch 10% erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität in der höchsten Altersgruppe (≥ 75 Jahre). Eine Adjustierung für soziodemographische Faktoren, Diabetes-Dauer und Komorbiditäten änderte diesen Trend nicht wesentlich. Auch für Dänemark zeigten Carstensen et al. [9] anhand von Daten des Dänischen Nationalen Diabetes Registers und der Dänischen Statistik-Datenbank des Zeitraumes 1995-2007 einen entsprechenden Alterstrend. Die für Frauen und Männer geradezu identischen SMR nahmen von einer etwa 4-fach erhöhten Mortalität für Personen mit Diabetes im Alter von 50 Jahren kontinuierlich bis zu einer nicht mal mehr verdoppelten Mortalität mit 85 Jahren ab.

Gleich mehrere Untersuchungen zeigten, dass auch im UK die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit mit fortschreitendem Alter abnimmt. Lind et al. [8] berechneten aus Daten des The Health Improvement Network (THIN), einem auf die ambulante Grundversorgung basierten Forschungsnetzwerk im UK, relative Risiken für die Jahre 1996-2009. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Gesamtmortalität war bei Vorliegen eines Diabetes in der jüngsten Altersgruppe (20 bis 44 Jahre) je nach analysiertem Kalenderjahr etwa vier- bis sechsfach erhöht, nahm mit fortschreitendem Alter sukzessive ab und war bei den 75- und älter-Jährigen nur noch 20% (2009) bis 50% (1996) erhöht. In Berichten der National Diabetes Audits 2007-2008, 2011-2012 und 2012-2013 [11-13], welche 2012-2013 etwa 70% der Personen mit diagnostiziertem Diabetes in England und Wales einschlossen, war die Gesamtmortalität bei Vorliegen eines T2DM gegenüber der Normalbevölkerung im Alter von 15 bis 34 Jahren für

Frauen mindestens vierfach und für Männer mindestens zwei- bis dreifach erhöht, während sie bei den 85- und älter-Jährigen bei beiden Geschlechtern nicht einmal mehr um ein Viertel erhöht war. Taylor et al. [10] berichteten für 40 bis 65-jährige Personen in England, die 2004-2010 in der General Practice Research Database (GPRD) erfasst waren, dass bei Vorliegen eines T2DM (Diagnose nach dem 40. Lebensjahr) sowohl die Gesamt- als auch die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Kontrollen ohne Diabetes-Diagnose bei den unter 55-Jährigen stärker erhöht war als bei den über 55-Jährigen.

Lind et al. [8] berechneten aus Krankenversicherungsdaten für die Jahre 1996-2009 auch für Ontario, Kanada, Diabetes-assoziierte relative Mortalitätsrisiken, welche mit zunehmendem Alter abnahmen. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Gesamtmortalität war bei Vorliegen eines Diabetes in der jüngsten Altersgruppe (20 bis 44 Jahre) je nach analysiertem Kalenderjahr noch etwa vier- bis fünffach erhöht, bei den 75- und älter-Jährigen dann nur noch um 10% (2009) bis 40% (1996). Der Bericht Diabetes in Canada 2011 der Public Health Agency of Canada [14] beschrieb anhand von Daten des Canadian Chronic Disease Surveillance Systems der Jahre 2008/2009 ebenfalls eine mit dem Alter sukzessive abnehmende Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit. Während die Gesamtmortalität in Kanada bei 20- bis 39-jährigen Personen mit Diabetes noch vier- bis sechsfach erhöht war, war sie bei den 40- bis 74-Jährigen nur noch zwei- bis dreifach und bei den 85- oder älter-Jährigen nicht einmal mehr um 50% erhöht. In Analysen von Daten des US-amerikanischen National Health Interview Survey (NHIS) 1997-2000 mit einem Mortalitäts-Follow up bis 2006 fanden Leung et al. [15], dass die Anzahl der Diabetes-assoziierten verlorenen Lebensjahre mit zunehmendem Alter abnimmt. Während in der jüngsten Altersgruppe (20 bis 29 Jahre) Diabetes-assoziiert im Schnitt noch 12 Lebensjahre verloren wurden, waren es in der ältesten Altersgruppe (≥ 70 Jahre) nur noch 9 Jahre.

Die in den durchgeführten Analysen des BGS98 besonders hohe Übersterblichkeit in den jüngeren Altersstrata wurde nicht unwesentlich durch eine hohe Mortalität von Personen mit unbekanntem Diabetes in diesen Altersgruppen bedingt, welche in den zitierten internationalen Analysen, denen nur der bekannte Diabetes zugrunde lag, nicht enthalten war. Dennoch stehen die Ergebnisse der durchgeführten Analysen des BGS98 trotz niedriger Zahlen an Personen mit Diabetes und Todesfällen in den jüngeren Altersstrata im Einklang mit dem internationalen Bild.

Verbesserungen der Raten typischer Diabetes-assoziiierter Komplikationen und Komorbiditäten sowie der Diabetes-Versorgung über die letzten zwei Jahrzehnte in Ländern mit hohem Einkommen beruhten wesentlich auf Verbesserungen bei älteren Personen mit T2DM, während die Verbesserungen für junge Personen mit T2DM deutlich geringer waren [137]. Auch die Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit ging in einigen Populationen über die letzten Jahre

insbesondere bei älteren Personen zurück, bei jungen Personen hingegen nicht [8] (siehe ‚D.3.x. - Zeitliche Entwicklung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit‘). Gleichzeitig nimmt die Inzidenz von T2DM bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, verbunden mit einer Zunahme der Adipositas, in vielen Ländern stark zu [137]. Jugendliche mit T2DM weisen dabei ein ungünstigeres Risikofaktor-Profil und häufigere Komplikationen auf als Jugendliche mit T1DM und der T2DM trifft besonders häufig sozial benachteiligte Jugendliche [137]. Hinzu kommen eine längere Expositionsdauer und damit ein höheres kumulatives Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und Komorbiditäten bei Erkrankung im jungen Alter. Junge Personen mit T2DM werden somit vermutlich auch in Zukunft eine besonders gefährdete Gruppe bezüglich Diabetes-assoziiierter Mortalität und Komplikationen darstellen.

viii. Mediane Lebenserwartung von Personen mit und ohne Diabetes

Die ermittelten Unterschiede in der medianen Lebenserwartung von Personen mit und ohne Diabetes spiegeln die Ergebnisse der Cox Regressionen wider. Eine Modellierung der medianen Lebenserwartung für das gesamte Altersspektrum ab Geburt war leider nicht möglich, da das Altersspektrum der BGS98-Stichprobe nur Modellierungen für Personen mit 18 bis 79 Jahren bei Basisuntersuchung ermöglichte. Das Fehlen von Personen unter 18 Jahren dürfte jedoch in Anbetracht der vermutlich sehr niedrigen Prävalenz eines T2DM im Kindes- und Jugendalter zur Zeit der BGS98-Basisuntersuchung keine wesentliche Limitation bei der Bestimmung von mit T2DM assoziierten Unterschieden in der medianen Lebenserwartung darstellen.

Ein Abgleich einer aus der BGS98-Stichprobe modellierten medianen Lebenserwartung mit Daten des Statistischen Bundesamtes ist schwierig, da das Statistische Bundesamt die Lebenserwartung für Geburtsjahrgänge berechnet und die BGS98-Stichprobe aus einem relativ weiten Altersspektrum besteht, das über eine Periode beobachtet wurde und somit viele verschiedene Geburtsjahrgänge einschließt. Insgesamt war die aus den BGS98-Daten modellierte Lebenserwartung mit etwa 86 bzw. 81 Jahren für Personen mit bzw. ohne Diabetes jedoch recht hoch, was möglicherweise auf einem Selektionsbias im Sinne einer höheren Bereitschaft zur Teilnahme am BGS98 bei Personen im guten Gesundheitszustand als bei denen im schlechtem Gesundheitszustand sowie dem Fehlen von Heimbewohnern in der BGS98-Stichprobe beruht (siehe auch ‚D.1.i.b. - In der Stichprobe fehlende Bevölkerungsgruppen‘). Da dieser Selektionsbias sowohl Personen mit als auch ohne Diabetes betrafte, sollte seine Auswirkung auf den Unterschied in der medianen Lebenserwartung begrenzten Ausmaßes sein. Gegebenenfalls wurde der Unterschied in der medianen Lebenserwartung unterschätzt, da Personen mit Diabetes

aufgrund eines häufigeren schlechten Gesundheitszustandes einem stärkeren Selektionsbias unterlagen und ihre Mortalität folglich in der Stichprobe unterrepräsentiert war.

Die Modellierungen ergaben eine um etwa 5 Jahre erniedrigte mediane Lebenserwartung für Personen ab dem 18. Lebensjahr beim Vorliegen eines Diabetes. Hierbei war die Verringerung der medianen Lebenserwartung bei Vorliegen eines Diabetes bei den Männern mit 6.3 Jahren beinahe doppelt so hoch wie bei den Frauen mit 3.3 Jahren. Eine Adjustierung für sozioökonomische Faktoren, was einem Ausgleich von Unterschieden im SES zwischen Männern und Frauen entspricht, vergrößerte den Unterschied sogar auf 2.8 vs. 6.6 Jahre. Die Tendenz einer höheren Übersterblichkeit für unbekanntes als bekanntes Diabetes drückte sich bei der medianen Lebenserwartung in einem um ein halbes Jahr höheren Verlust für Personen mit unbekanntem Diabetes als für Personen mit bekanntem Diabetes aus (geschlechtsadjustiert 5.1 vs. 4.7 Jahre).

Bei Betrachtung des gesamten Diabetes führte die Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mediatoren/ Komorbidität nur zu einer kleinen Verringerung des Unterschiedes zwischen Personen ab dem 18. Lebensjahr mit und ohne Diabetes von 5.0 auf 4.3 Jahre. Für Männer und Personen mit bekanntem Diabetes war die Auswirkung der Adjustierung jedoch größer: der Unterschied in der medianen Lebenserwartung zu Personen ohne Diabetes verminderte sich für Männer mit Diabetes durch die Adjustierung um beinahe anderthalb Jahre von 6.3 auf 4.9 Jahre, für Personen mit bekanntem Diabetes um mehr als 1 Jahr von 4.5 auf 3.3 Jahre, wobei der Effekt beim bekannten Diabetes unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den zusätzlich geschlechtsstratifizierten Cox Regressionen im Wesentlichen auf eine Verringerung der Übersterblichkeit bei den Männern zurückzuführen ist. Die mit einem Diabetes assoziierte Verringerung der medianen Lebenserwartung scheint demzufolge insbesondere bei Männern wesentlich durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vermittelt zu werden.

Für Personen mit und ohne Diabetes ab dem 65. Lebensjahr betrug der Unterschied in der medianen Lebenserwartung etwa 3.5 Jahre. Auch in diesem Alter war der Unterschied für Männer mit 4.8 Jahren fast doppelt so hoch wie für Frauen mit 2.5 Jahren.

Auch bei den Analysen zur medianen Lebenserwartung sind bei der Interpretation von Subgruppen-Unterschieden die weiten KI und somit das niedrige Signifikanzniveau der beobachteten Unterschiede zu berücksichtigen.

Gregg et al. [127] verwendeten Daten des US-amerikanischen jährlichen National Health Interview Surveys (NHIS) um aufgrund von bekanntem T1DM oder T2DM verlorene Lebensjahre und somit Diabetes-assoziierte Unterschiede in der Lebenserwartung zu modellieren. Im Zeitraum 2000-2011 gab es zwischen Frauen mit und ohne Diabetes ab dem 20.

Lebensjahr einen Unterschied von 7.4 (KI 7.2-7.5) Jahren und ab dem 60. Lebensjahr von 5.7 (KI 5.5-5.8) Jahren, die entsprechenden Zahlen für Männer waren 6.4 (KI 5.2-7.7) und 4.6 (KI 3.4-5.8) Jahre. Diese Unterschiede lagen über dem Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit bekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr in den BGS98-Daten von geschlechtsadjustiert 4.7 (KI 2.2-7.1) Jahren. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund methodischer Unterschiede (Markov Chain Model, uneingeschränktes Altersspektrum, abweichende Diabetes-Definition bei Gregg et al.) nur eingeschränkt vergleichbar.

Perna et al. [138] berechneten anhand von Daten aus Surveys des Multinational Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Projektes (MONICA) und des KORA Projektes, welche im Zeitraum 1984-1995 mit einem Mortalitäts-Follow up 1998/2002 bei 25- bis 64- bzw. 74-Jährigen durchgeführt wurden, Unterschiede in der Lebenserwartung von Männern mit und ohne bekannten Diabetes in Höhe von 8.0 oder 4.9 Jahren je nach Einkommen (niedrig vs. hoch). Der Unterschied für Frauen lag unabhängig vom Einkommen bei etwa 5.8 Jahren. Diese Zahlen liegen ebenfalls geringfügig über dem anhand der BGS98-Daten berechneten Unterschied in der medianen Lebenserwartung zwischen Personen mit bekanntem Diabetes und Personen ohne Diabetes ab dem 18. Lebensjahr.

ix. Soziale Aspekte der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Vielfach wurde auch für Deutschland berichtet, dass niedriges Einkommen, niedrige Bildung, niedriger beruflicher Status oder zusammengefasst ein niedriger sozioökonomischer Status (SES) mit einem höheren Mortalitätsrisiko und einer geringeren Lebenserwartung assoziiert sind [139].

In den durchgeführten Analysen zeigte die in den Cox Regressionen als Kovariable enthaltene Bildung einen vom Diabetes-Status unabhängigen protektiven Effekt auf das Überleben für höhere Bildung im Vergleich zu niedriger Bildung. Interessanterweise zeigte sich bei Personen, die nicht im Armutsrisiko lebten, eine deutliche Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit von etwa 75%, während bei Personen, die im Armutsrisiko lebten, keine signifikante Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit festgestellt wurde (HR von 1.00 bis 1.46, je nach Adjustierung und Gewichtung, $p \geq 0.139$). Dieses Ergebnis ist jedoch nur von sehr limitierter Aussagekraft, da die Bestimmung des Armutsrisikos im BGS98 methodisch stark eingeschränkt war (stufenweise Erfassung des zugrundeliegenden NÄE). Die Aussagekraft der Ergebnisse für Personen mit bestehendem Armutsrisiko wird zudem durch die sehr niedrige Anzahl an Todesfällen unter den Personen mit Diabetes und Armutsrisiko ($n = 13$) weiter eingeschränkt.

Sollte die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit in Deutschland jedoch bei bestehendem Armutrisiko tatsächlich niedriger sein, wäre eine mögliche Erklärung hierfür, dass die Diagnose eines Diabetes eine engmaschige medizinische Betreuung nach sich zieht und dadurch Nachteile bezüglich medizinischer Versorgung und Mortalität für Personen mit niedrigem SES ausgleicht. Eine nach zuverlässig erfasstem Status des Armutrisikos und Diagnose-Status stratifizierte Analyse könnte hierüber Aufschluss geben, war jedoch aufgrund der methodischen Einschränkungen und niedrigen Fallzahlen in dieser Arbeit nicht möglich. In Analysen von Stringhini et al. [140] wurde eine 1.86-fach erhöhte Inzidenz eines T2DM bei niedrigem im Vergleich zu hohem SES in einer Kohorte von Londoner Angestellten des öffentlichen Dienstes (Whitehall II study) zu bis zu 53% (KI 29-88%) durch ein ungünstigeres Profil bezüglich modifizierbarer Risikofaktoren (Gesundheitsverhalten, BMI, Blutdruck, Lipid-Profil) bei Personen mit niedrigem SES erklärt. Es wäre möglich, dass ein im Vergleich zu ökonomisch besser gestellten Personen ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil, häufigere Komorbiditäten und ggf. andere Faktoren bei im Armutrisiko lebenden Personen die Mortalität bereits in einem so starken Ausmaß erhöhen, dass eine durch zusätzliche Erkrankung an Diabetes vermittelte Erhöhung der Mortalität bei ihnen nicht so sehr ins Gewicht fällt wie bei Personen, die nicht im Armutrisiko leben.

Analysen von Perna et al. [138] zeigten für die Region Augsburg Ergebnisse, die entgegengesetzt zu denen der durchgeführten Analysen des BGS98 sind. In Surveys der MONICA- und KORA-Projekte, die im Zeitraum 1984-1995 mit einem Mortalitäts-Follow up 1998/2002 bei 25- bis 64- bzw. 74-Jährigen durchgeführt wurden, fanden sie zwar bezüglich der Unterschiede in der Lebenserwartung mit und ohne Diabetes keinen wesentlichen Unterschied zwischen Frauen mit niedrigerem und höherem Einkommen (in beiden Fällen etwa 5.75 Jahre). Wohl aber war die Verringerung der Lebenserwartung durch das Vorhandensein eines Diabetes für Männer mit niedrigerem Einkommen mit 8.0 Jahren um etwa 3 Jahre stärker ausgeprägt als bei Männern mit höherem Einkommen, bei welchen das Vorhandensein eines Diabetes die Lebenserwartung um lediglich 4.9 Jahre verringerte. Betrachtete man den Einfluss eines niedrigeren vs. höheren Einkommens auf die Lebenserwartung bei Vorliegen oder Abwesenheit eines Diabetes, zeigte sich für Frauen wiederum kein wesentlicher Unterschied (mit und ohne Diabetes etwa um 0.65 Jahre verringerte Lebenserwartung bei niedrigerem Einkommen). Bei Männern ohne Diabetes war ein niedrigeres Einkommen im Vergleich zu einem höheren Einkommen nur mit einer geringfügig (0.4 Jahre) verringerten Lebenserwartung assoziiert, während ein niedrigeres Einkommen bei Männern mit Diabetes mit einer 3.5 Jahre verringertem Lebenserwartung im Vergleich zu einem höherem Einkommen assoziiert war. Eine Adjustierung

für eine stattgehabte Hospitalisierung wegen eines Myokardinfarktes änderte die Unterschiede nicht wesentlich. Der Verlust an Lebenszeit durch einen Diabetes war also für Männer mit niedrigerem Einkommen deutlich höher als für Männer mit höherem Einkommen und entsprechend hatte bei Männern mit Diabetes das Einkommen einen stärkeren Effekt auf die Lebenserwartung als bei Männern ohne Diabetes.

Auch international sind die Ergebnisse zu Sozial-Gradienten und Diabetes-assoziiertes Mortalität uneinheitlich. Entgegen den Erwartungen zeigten einige Studien, dass bei Personen mit T2DM ein niedriger SES die Mortalität nicht oder in geringerem Ausmaß als bei Personen ohne Diabetes erhöht [141]. Die diskutierten Gründe, weshalb sich nicht wie erwartet ein größerer Sozial-Gradient bei Personen mit T2DM als bei Personen ohne Diabetes zeigte sind hierbei komplex und reichen von genetischen und Umwelt-Faktoren über Versorgung bis zu Migration.

x. Zeitliche Entwicklung der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit

Mehrere Studien in westlichen Ländern haben gezeigt, dass die Mortalität von Personen mit Diabetes über die letzten Jahre stärker abgenommen hat als die der Gesamtbevölkerung und damit auch die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit rückläufig ist:

Carstensen et al. [9] berechneten, dass die Sterberaten von Frauen bzw. Männern mit Diabetes aus dem Dänischen Nationalen Diabetes-Register zwischen 1995 und 2006 um 2.6% bzw. 3.9% pro Jahr sanken, während die der Bevölkerung ohne Diabetes um lediglich 1.8% bzw. 2.5% sanken, was sich in einem jährlichen Rückgang der SMR um 0.7% bei Frauen und 1.4% bei Männern widerspiegelte.

In einer Analyse der Mortalität von Personen mit T2DM aus dem Schwedischen Nationalen Diabetes-Register im Vergleich zu Kontrollen aus der schwedischen Allgemeinbevölkerung stellten Tancredi et al. [7] fest, dass adjustierte HR für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität in den ersten 7 Follow up-Jahren (1998-2004) statistisch signifikant höher waren als in den letzten 7 Follow up-Jahren (2005-2011) ihrer Untersuchungen. Der adjustierte HR für die Gesamtmortalität sank von 1.17 (KI 1.15-1.19) auf 1.13 (KI 1.12-1.14; $p=0.004$ für Interaktion) und der adjustierte HR für die kardiovaskuläre Mortalität von 1.19 (KI 1.16-1.22) auf 1.11 (KI 1.09-1.12; $p<0.001$ für Interaktion), wobei der Rückgang in der jüngsten Altersgruppe (<55 Jahre) besonders deutlich ausgeprägt war.

Analysen von Lind et al. [8] mittels kanadischer Krankenversicherungsdaten und des THIN, einem auf der ambulanten Grundversorgung basierten Forschungsnetzwerk im UK, zeigten

ebenfalls einen Rückgang der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit. Im Zeitraum 1996-2009 gingen jährliche alters- und geschlechtsstandardisierte Sterberaten in Ontario, Kanada, bei Personen mit Diabetes um 37.2% zurück, wohingegen der Rückgang für Personen ohne Diabetes nur 20.8% betrug. Im THIN (UK) betrug der Rückgang 55.0% bei Personen mit und 41.6% bei Personen ohne Diabetes. Das bedeutet, dass von 1996 bis 2009 die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit in Ontario um 44% von einem alters- und geschlechtsadjustierten Rate Ratio von 1.90 (KI 1.86-1.94) auf 1.51 (KI 1.48-1.54) gesunken ist und im THIN (UK) um 43% von einem alters- und geschlechtsadjustierten Rate Ratio von 2.14 (KI 1.97-2.32) auf 1.65 (KI 1.57-1.72). Diese Entwicklung war für Frauen und Männer ähnlich. Ein Blick auf die altersstratifizierten Rate Ratio zeigt, dass der Rückgang der Übersterblichkeit im Wesentlichen eine Entwicklung in den älteren Altersgruppen widerspiegelte, bei 20- bis 44-Jährigen war über den Zeitraum kein Rückgang ersichtlich.

Auch in den Vereinigten Staaten von Amerika (US) zeigte sich in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit sowohl für die Gesamt- als auch die kardiovaskuläre Mortalität. Anhand von Daten aus den National Health Interview Surveys (NHIS) und dem National Death Index berechneten Gregg et al. [16], dass von 1997/1998 bis 2003/2004 (jeweils zuzüglich max. 3 Jahren Follow up-Zeit) für Personen mit Diabetes unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rasse/ Ethnizität und Diabetes-Dauer die Gesamt-Mortalität signifikant um 23% und die kardiovaskuläre Mortalität sogar um 40% gesunken ist. Für Personen ohne Diabetes sanken die adjustierte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität im gleichen Zeitraum statistisch nicht signifikant um lediglich 11% bzw. 3%. Folglich sank die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit (Vergleich 2003/2004 vs. 1997/1998 mittels multivariater Hazard Rate Ratios (HRR)) für Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität um 20% bzw. 40% bei Frauen und 26% bzw. 42% bei Männern.

Die aktuell aus den RKI-Surveys vorliegenden Daten ermöglichten keine Analyse von Veränderungen der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit über die Zeit. Mortalitäts-Follow ups späterer RKI-Surveys könnten eine national repräsentative Analyse dahingehend ermöglichen, ob es in Deutschland seit dem Mortalitäts-Follow up des BGS98 einen vergleichbaren Rückgang der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit gegeben hat wie in anderen Ländern.

Eine mögliche Erklärung für den Rückgang der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit ist eine Verbesserung der Versorgung von Personen mit Diabetes, inklusive der Versorgung von Diabetes-spezifischen Komplikationen und Komorbiditäten, deren Bedeutung zunehmend erkannt und auch in Leitlinien zur Diabetes-Therapie verankert wurde. Eine Diagnose des Diabetes früher im Krankheitsverlauf durch ein zunehmendes Bewusstsein bei Bevölkerung und

Fachpersonal sowie vermehrte Screening-Maßnahmen führen zu einem Behandlungsbeginn früher im Krankheitsverlauf mit anzunehmendem positivem Effekt auf Krankheitsprogression, Komorbidität, Diabetes-spezifischen Komplikationen und Mortalität. Außerdem werden durch eine frühere Diabetes-Diagnose Personen mit Diabetes im frühen Erkrankungs-Stadium von der Gruppe der Personen ohne Diabetes zur Gruppe der Personen mit Diabetes verschoben. Die Mortalität dieser Personen mit kurzer Diabetes-Dauer ist vermutlich höher als die der Gesamtbevölkerung, aber niedriger als die der anderen (bereits länger erkrankten) Personen mit Diabetes. Durch die Verschiebung wird die Mortalität in der Diabetes-Gruppe möglicherweise positiv beeinflusst, während der Effekt auf die Mortalität der Vergleichsgruppe aufgrund des sehr geringen Anteils vermutlich vernachlässigbar ist. Eine Diabetes-Diagnose früher im Krankheitsverlauf kann somit sowohl durch die direkte Beeinflussung der Mortalität an Diabetes Erkrankter als auch durch die Änderung der Gruppenzusammensetzungen zu einer Abnahme der gemessenen Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit führen.

Zu beachten ist, dass eine Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit mit der Zeit zwar für das Individuum im Durchschnitt einen geringeren Lebenszeitverlust bedeutet, die in der Gesellschaft durch den Diabetes verlorene Lebenszeit aber dennoch zunehmen kann. Dies ist der Fall bei einer steigenden Diabetes-Prävalenz, die Folge einer zunehmenden Diabetes-Inzidenz und Lebenserwartung sein kann. Eine steigende generelle Lebenserwartung führt zu einer höheren Anzahl an älteren Personen, welche eine hohe T2DM-Prävalenz aufweisen, und somit zu einer höheren Lebenszeitprävalenz des Diabetes; gleichzeitig führt auch eine steigende Lebenserwartung von Personen mit Diabetes zu einer steigenden Diabetes-Prävalenz, da die Erkrankten noch längere Zeit mit der Krankheit verleben. So modellierten Gregg et al. [127] mittels NHIS-Daten, dass in den US zwischen den Perioden 1985-1989 und 2000-2011 die durch Diabetes verlorenen Lebensjahren auf der individuellen Ebene zwar abgenommen, auf gesellschaftlicher Ebene jedoch um etwa 45% zugenommen haben, einhergehend mit einer Zunahme des Lebenszeitriskos für Diabetes und der Anzahl der mit Diabetes verlebten Jahre. Eine Abnahme der Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit bedeutet somit nicht ohne weiteres eine Abnahme der gesellschaftlichen Belastung durch diese chronische Erkrankung und gibt zudem keine Auskunft über Menge und Qualität der vom Individuum mit der Erkrankung verbrachten Lebenszeit.

4. Mögliche Determinanten der Mortalität bei bekanntem Diabetes

i. Deskriptive Unterschiede zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes

Es zeigten sich einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Personen mit bekanntem Diabetes, die während der Follow up-Zeit verstarben, und denen, die zum Ende der Follow up-Zeit noch am Leben waren. Verstorbene Personen mit bekanntem Diabetes waren im Mittel älter und hatten häufiger einen niedrigen SES. Ein schlechterer subjektiver Gesundheitszustand bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes deckte sich mit einem höheren Grad an Komorbidität und Diabetes-spezifischen Komplikationen sowie pathologischeren Laborparametern in dieser Gruppe. Auch war eine Polypharmazie (70%) bei den verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes häufiger und der metabolische Index und somit der körperliche Aktivitätsgrad niedriger. In dieses Bild passten auch eine längere Diabetes-Dauer und eine intensivere medikamentöse Diabetes-Therapie bei den verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes. Alle diese Unterschiede könnten jedoch möglicherweise allein durch das durchschnittlich höhere Alter der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes erklärt werden. Um einen zusätzlichen, nicht Alters-vermittelten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufzudecken, wären für das Alter korrigierte Analysen notwendig, die den Rahmen dieser Arbeit jedoch überschreiten würden.

ii. Mortalitäts-Determinanten bei bekanntem Diabetes

a. Soziale Faktoren

Der bei verstorbenen Personen häufigere niedrige SES in den deskriptiven Analysen könnte als Hinweis auf einen Sozial-Gradienten im Sinne einer höheren Mortalität bei niedrigem SES für Personen mit bekanntem Diabetes gewertet werden. In den Cox Regressionen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt des SES auf das Überleben. Bei Personen mit einer Diabetes-Dauer von ≥ 15 Jahren stieg das Sterberisiko sogar tendenziell mit steigendem SES. Möglicherweise beruht der in den deskriptiven Analysen bei verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes häufigere niedrige SES, auf einem Kohorteneffekt durch das im Mittel 10.3 Jahre höhere Alter der verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes.

Der Einfluss einer CVD auf die Mortalität variierte jedoch über den SES: während eine CVD bei niedrigem SES nicht statistisch signifikant mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden war,

nahm der Effekt einer CVD auf das Sterberisiko bis zum hohen SES auf ein mehr als fünffach erhöhtes Sterberisiko zu. Für die Bildung zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Überleben.

Auch waren der protektive Effekt des Zusammenlebens mit einer Partnerin oder einem Partner und der negative Effekt eines beeinträchtigten psychischen Wohlbefindens auf das Sterberisiko statistisch nicht signifikant. Interessant war aber, dass der Effekt und die Signifikanz dieser beiden Faktoren unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Komorbidität deutlich zunahmen. Zur genaueren Analyse dieses Zusammenhanges könnten eine Complete Case Analyse und eine nach dem Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen stratifizierte Analyse Aufschluss geben, für welche jedoch aus statistischer Sicht eine größere Anzahl an Ereignissen förderlich wäre. Bei Geschlechtsstratifizierung war ein beeinträchtigtes psychisches Wohlbefinden nur für Frauen eine signifikante Mortalitäts-Determinante, während bei den Männern unerwarteter Weise ein unterdurchschnittliches psychisches Wohlbefinden mit einem statistisch signifikant besseren Überleben gegenüber einem mindestens durchschnittlichen psychischen Wohlbefinden assoziiert war.

Es gab Hinweise darauf, dass das Fehlen von Personen, auf die man im Notfall zurückgreifen kann, zumindest ab dem 65. Lebensjahr eine Mortalitäts-Determinante darstellt, während die Analyse für jüngere Altersgruppen aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen keine Aussage erlaubte.

Für Gemeindegröße und Lage des Wohnortes in Deutschland ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Sterberisiko im Sinne eines Nord-Süd, Ost-West oder Stadt-Land-Gradienten finden.

b. Gesundheitszustand und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die subjektive Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch Personen mit bekanntem Diabetes korrelierte sehr gut mit dem tatsächlichen Sterberisiko. Da in der deskriptiven Analyse die verstorbenen Personen mit bekanntem Diabetes ihren Gesundheitszustand nicht nur subjektiv schlechter einschätzten, sondern auch bei objektiven Parametern des Gesundheitszustandes wie Komorbidität und Laborparametern schlechter abschnitten, liegt die Hypothese nahe, dass ein subjektiv schlechter Gesundheitszustand lediglich deshalb einen negativen Effekt auf das Überleben hatte, da er mit einem objektiv schlechten Gesundheitszustand einherging. Die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes blieb jedoch auch bei Berücksichtigung des Ausmaßes der Komorbidität eine starke und statistisch

signifikante Determinante der Mortalität: Der HR für einen schlechten subjektiven allgemeinen Gesundheitszustand sank durch Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen lediglich von 2.95 (KI 1.62-5.35) auf 2.30 (KI 1.14-4.67). Wenngleich berücksichtigt werden muss, dass die Variable zum Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen den objektiven Gesundheitszustand sicher nicht in Gänze widerspiegelte, spricht dies dennoch dafür, dass die subjektive Einschätzung auch unabhängig vom objektiven Gesundheitszustand eine Determinante der Mortalität darstellt.

Dass Diabetes-spezifische Komplikation(en), eine Komorbidität mit einer CVD und bei längerer Diabetes-Dauer vermutlich auch eine eingeschränkte Nierenfunktion deutliche Mortalitäts-Determinanten waren, passt gut in das pathophysiologische Krankheitskonzept des Diabetes und unterstreicht, wie wichtig die Prävention und Behandlung von Folge- und Begleiterkrankungen des Diabetes sind, um Morbiditäts- und Mortalitätslast durch die Erkrankung zu senken.

Da ein Diabetes an sich bereits zu Gefäßveränderungen führt, sollte eine weitere Gefäßschädigung durch Rauchen bei Diabetes in besonderem Maße vermieden werden. Dies ist nicht nur im Hinblick auf mikro- und makrovaskuläre Diabetes-Komplikationen und Komorbiditäten wie Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie, diabetisches Fuß-Syndrom und CVD wichtig [142-144], sondern, wie bereits in der Literatur beschrieben [142-144], war Rauchen auch in der BGS98-Stichprobe eine starke Determinante der Mortalität von Personen mit bekanntem Diabetes. Dass die Mortalität von ehemals Rauchenden gegenüber Personen mit bekanntem Diabetes, die niemals geraucht hatten, nicht statistisch signifikant erhöht war, unterstreicht die Sinnhaftigkeit eines möglichst frühzeitigen Rauch-Stopps bei Diabetes. Diese wird auch von einer niedrigeren Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit für Personen mit Diabetes, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, als für noch rauchende Personen mit Diabetes in der Literatur gestützt [143, 144].

Bei Ausschluss von Personen, deren hs-CRP über 10 mg/l lag und somit mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine akute Erkrankung zurückzuführen war, zeigte sich auch für das hs-CRP ein mit steigendem Spiegel assoziiertes steigendes Sterberisiko. Auch für Personen mit einem hs-CRP von 1.0 bis 3.0 mg/l oder >3.0 bis 10.0 mg/l – Werte-Bereiche, die mit moderatem bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko korrespondieren – war das Sterberisiko gegenüber Personen mit einem hs-CRP von <1.0 mg/l – korrespondierend mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko – in etwa verdoppelt. Dies spricht dafür, dass hs-CRP als unter anderem Marker für und Mediator von atherothrombotische Erkrankungen [69] (siehe auch D.2.ii. -

Psychisches Wohlbefinden und Gesundheitszustand) auch bei Personen mit Diabetes eine relevante Determinante der Mortalität darstellt.

c. Diabetes-spezifische Aspekte

Diabetes-Dauer

Eine Diabetes-Dauer von mehr als 5 Jahren ging mit einem um etwa 50% erhöhten Sterberisiko einher. Dieser Effekt näherte sich jedoch nur für eine Diabetes-Dauer von 5 bis <15 Jahren im Vergleich zu einer Dauer <5 Jahren der statistischen Signifikanz. Dass das Ausmaß des Effektes und seine statistische Signifikanz durch eine Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen weiter geschmälert wurden, spricht dafür, dass die Erhöhung des Sterberisikos bei längerer Diabetes-Dauer durch ein mit der Erkrankungsdauer zunehmendes Ausmaß an Komorbidität und Komplikationen vermittelt wurde.

Diabetes-Selbstmanagement

Das Diabetes-Selbstmanagement, welches beispielsweise körperliche Aktivität, Diät, ggf. Blutzuckerkontrollen und Insulindosisberechnung und -injektion, Fußselbstkontrollen sowie die Teilnahme an Schulungen und regelmäßige Verlaufs- und Früherkennungs-Untersuchungen beinhaltet, spielt eine wichtige Rolle in der Diabetes-Therapie und rückt den Patienten bei dieser Erkrankung als wesentlichen Akteur ins Zentrum der Therapie.

Laxy et al. zeigten in einer Studie anhand von Personen mit Diabetes aus den MONICA/KORA-Surveys (1997/1998) in Augsburg und dem MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry einen protektiven Effekt eines hohen Grades an Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten auf die Gesamt-Mortalität [145]. In die Bestimmung des Selbstmanagement-Grades gingen körperliche Aktivität, Fußselbstkontrollen, selbstständige Blutzuckermessungen, Gewichtskontrollen, das Führen eines Diabetes-Tagebuchs und das Vorhandensein eines Diät-Plans ein. Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass durch die Rekrutierung eines Teils der Teilnehmenden aus dem Herzinfarkt-Register (179 der 340 Teilnehmenden) CVD in der Stichprobe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich überrepräsentiert waren. Es scheint möglich, dass in der Gruppe mit niedrigem Selbstmanagement-Grad vermehrt Personen mit weit fortgeschrittenen CVD enthalten waren, die schon allein aufgrund der damit einhergehenden kognitiven und funktionalen Einschränkungen nicht in der Lage gewesen wären, einen hohen Grad an Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten aufzubringen. In einer Analyse des Effektes von Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten auf die

Mortalität sollte auch für den funktionalen Status (beispielsweise anhand Pflegestufe, Barthel-Index, kognitiven Tests, Griffstärke) adjustiert werden, da sonst die Gefahr besteht, dass eine höhere Mortalität für Personen mit einem niedrigen Grad an Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten lediglich eine Selektion von Personen mit hoher Morbidität in diese Gruppe widerspiegelt. Hierfür spricht auch, dass der von Laxy et al. gezeigte protektive Effekt eines hohen Grades an Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten in einer nach CVD stratifizierten Analyse nur in der Gruppe mit CVD statistisch signifikant war, nicht jedoch in der Gruppe ohne CVD.

Von den Indikatoren des Diabetes-Selbstmanagements, die für Personen mit bekanntem Diabetes in der BGS98-Stichprobe verfügbar waren, zeigte in den durchgeführten Analysen keiner einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko, was möglicherweise auch auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Allenfalls für die Durchführung von Blutzucker-Selbstkontrollen zeichnete sich insbesondere bei Frauen und älteren Personen ein vorteilhafter Effekt auf das Überleben ab. Auch hier konnte jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht für den funktionellen Status korrigiert werden, sodass der protektive Effekt möglicherweise eine Selektion „fitter“ Personen mit Diabetes und nicht den Effekt der Blutzucker-Selbstkontrollen an sich widerspiegelt.

HbA1c

Der Zusammenhang zwischen HbA1c und Mortalität wurde in der BGS98-Stichprobe bereits von Paprott et al. untersucht [6]. Sie fanden eine U-förmige Assoziation des HbA1c mit dem Sterberisiko bei Personen ohne bekannten Diabetes, mit einem statistisch signifikanten Anstieg des Sterberisikos bei HbA1c-Werten von $\leq 5.0\%$ (31 mmol/mol) oder $\geq 6.4\%$ (46 mmol/mol), der bei jüngeren Personen ausgeprägter war als bei älteren.

Eine vergleichbare Analyse innerhalb der Personen mit bekanntem Diabetes der BGS98-Stichprobe war aufgrund der geringen Stichprobengröße und niedrigen Anzahl an Todesfällen nicht möglich. Studien der letzten Jahre zu HbA1c und Mortalität bei bekanntem Diabetes sprachen jedoch dafür, dass, abhängig von Faktoren wie Alter, Komorbidität und Diabetes-Dauer, neben einem stark erhöhten HbA1c-Wert möglicherweise auch ein niedriger bis leicht erhöhter HbA1c-Wert bei Personen mit Diabetes mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden ist [146-148]. Dies hat inzwischen in Form von individualisierten HbA1c-Zielwerten, die beispielsweise Lebenserwartung, Komorbidität und Diabetes-Dauer berücksichtigen, Eingang in die Leitlinien gefunden [19, 124].

In den durchgeführten Analysen zeichnete sich für Personen mit bekanntem Diabetes ein niedrigeres Sterberisiko bei einem HbA1c-Wert unterhalb von 7.5% (58 mmol/mol) ab. Dieser Effekt verlor sich jedoch bei Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen. Dem könnte zugrunde liegen, dass das HbA1c von Personen mit bekanntem Diabetes bei einem niedrigeren Ausmaß an Komorbidität niedriger eingestellt wurde, und bei einem Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes mit einem HbA1c von unter bzw. ab 7.5% (58 mmol/mol) somit letztlich gesündere mit kränkeren Personen mit Diabetes verglichen wurden. Widersprüchlich hierzu ist jedoch, dass das Erreichen des individualisierten HbA1c-Zielwertes, welcher u. a. das Ausmaß der Komplikationen berücksichtigte, nicht mit einem statistisch signifikant niedrigeren Sterberisiko einherging.

d. Arzneimittel

Eine Einnahme von 5 oder mehr Medikamenten (Polypharmazie) war ein starker Indikator für ein erhöhtes Sterberisiko. Dass der Effekt einer Polypharmazie bei Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen zwar an Signifikanz verlor ($p=0.090$), eine Polypharmazie jedoch immer noch mit einem über 50% erhöhten Sterberisiko einherging, deutet darauf hin, dass eine Polypharmazie möglicherweise nicht nur als Surrogat-Parameter für das Erkrankungsausmaß sondern eventuell auch als unabhängige Determinante, beispielsweise vermittelt über vermehrte unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen und Arzneimittel-Wechselwirkungen, fungiert.

Da ACE-Hemmer der Progression einer Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie entgegenwirken und insbesondere bei Personen mit Diabetes einen günstigen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse zu haben scheinen, werden ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ATR₁-Antagonisten bei Personen mit Diabetes bevorzugt zur medikamentösen Therapie einer Hypertonie empfohlen [124, 125]. Ebenso sind ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ATR₁-Antagonisten aufgrund eines positiven Einflusses auf Krankheitsprogression und Mortalität bei einer Herzinsuffizienz, einer häufigen Komorbidität des Diabetes, empfohlen [149]. In den durchgeführten Analysen wurde kein Hinweis auf einen protektiven Effekt einer ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme auf das Überleben gefunden. Im Gegenteil war eine ACE-Hemmer- oder ATR₁-Antagonisten-Einnahme statistisch signifikant mit einem etwa 60% erhöhten Sterberisiko assoziiert, was dadurch erklärt werden könnte, dass sich, entsprechend der Indikationen der Medikamenten-Gruppe, in der Einnahme-Gruppe vermehrt Personen mit Hypertonus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz befanden. Hierfür spricht

auch, dass der Effekt mit der Dauer des Diabetes zunahm und durch eine Adjustierung für das Ausmaß der Komorbidität/Komplikationen abgeschwächt wurde und die statistische Signifikanz verlor. Weiter ist zu berücksichtigen, dass Empfehlungen zum frühzeitigen Einsatz von ACE-Hemmern und ATR₁-Antagonisten bei Personen mit Diabetes zum Zeitpunkt der Durchführung des BGS98 noch nicht im heutigen Ausmaß bestanden, was zusätzlich für eine Konzentration von Personen mit hoher Komorbidität in der Einnahme-Gruppe spricht.

Für die Einnahme von Metformin wurde ein protektiver Effekt auf die Krebs-Inzidenz und -Mortalität beschrieben [150, 151] und ein protektiver Einfluss auf die Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Ereignisse diskutiert [152]. In den durchgeführten Analysen zeigte sich beim Vergleich von Personen mit bekanntem Diabetes, die Metformin einnahmen mit denen, die kein Metformin einnahmen, kein statistisch signifikanter Unterschied im Sterberisiko. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen ist, dass das Studiendesign des BGS98 nicht auf den Nachweis eines solchen Effektes ausgelegt war (Erfassung einer Metformin-Einnahme u. a. lediglich bei Einnahme in den letzten 7 Tagen). Detailliertere Analysen der BGS98-Daten¹ zeigten in multivariaten Cox Regressionen zudem niedrigere Sterberisiken für Personen mit bekanntem Diabetes, die Metformin länger als ein Jahr einnahmen, im Vergleich zu Personen mit bekanntem Diabetes und medikamentöser Behandlung ohne Metformin.

¹ Du Y. *unveröffentlichte Analysen*. 2017.

5. Abschließende Zusammenfassung

Bei Erwachsenen in Deutschland ging das Vorliegen eines T2DM mit einer Verdoppelung des Sterberisikos einher und war bei Personen ab dem 18. Lebensjahr mit einer Verringerung der medianen Lebenserwartung um 3.3 Jahre für Frauen und 6.3 Jahre für Männer verbunden, für Personen ab dem 65. Lebensjahr betrug die Verringerung der medianen verbleibenden Lebenserwartung noch 2.5 Jahre für Frauen und 4.8 Jahre für Männer.

Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit nahm mit steigendem Lebensalter ab und war bei Männern und Personen mit unbekanntem Diabetes tendenziell höher. Die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit schien insbesondere bei Männern und Personen im Alter von 45 bis <65 Jahren wesentlich durch kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Komplikationen und Komorbiditäten vermittelt zu werden.

Die Ergebnisse waren gut mit den Ergebnissen anderer Analysen zur Diabetes-assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland, Europa und Nordamerika vereinbar. Das Ausmaß der Übersterblichkeit in Deutschland entsprach dem in Schweden und lag etwas unter dem im UK und in Ontario, Kanada.

Das psychische Wohlbefinden sowie der subjektive und objektive Gesundheitszustand waren bei Personen mit Diabetes (unbekannt oder bekannt) gegenüber Personen ohne Diabetes deutlich eingeschränkt. Zwar waren bei Personen mit bekanntem Diabetes häufiger Komorbiditäten bekannt, objektive Indikatoren wie Blutdruck und Laborwerte fielen jedoch bei Personen mit unbekanntem Diabetes pathologischer aus. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Diagnose von Diabetes und Komorbiditäten/ Komplikationen miteinander einhergehen und eine Verbesserung der Versorgung nach sich ziehen. Insgesamt wurden Versorgungsziele zum Zeitpunkt der BGS98-Basisuntersuchung (1997-1999) von Personen mit bekanntem Diabetes nur selten erreicht.

Die Untersuchung des Einflusses ausgewählter Faktoren auf die Mortalität von Personen mit bekanntem Diabetes spricht dafür, dass neben etablierten objektiven krankheitsbezogenen Faktoren wie der Diabetes-Dauer, Diabetes-spezifischen Komplikationen, CVD, hs-CRP, Polypharmazie und Rauchen auch die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes und psychosoziale Faktoren relevante Determinanten der Mortalität bei Diabetes darstellen.

Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit von Primär- und Sekundär-Prävention sowie einer frühen Diagnose und Behandlung von Diabetes und Komorbiditäten. Bei jungen Männern war der Diabetes besonders häufig unbekannt und die Diabetes-assoziierte Übersterblichkeit besonders hoch. Innerhalb der Gruppe der jüngeren Personen mit Diabetes könnten Männer

somit in besonderem Maße von einer frühzeitigen Diagnose-Stellung und frühzeitigen und konsequenten Behandlung zur Sekundärprävention von Komplikationen und Komorbiditäten profitieren. Einschränkend ist zu sagen, dass die Belastbarkeit und Aussagekraft der Folgerungen aus den durchgeführten Analysen aufgrund der niedrigen Anzahl an Personen und Todesfällen mit T2DM mit zunehmender Stratifizierung deutlich abnimmt.

T2DM macht zwar den größten Anteil an Diabetes-Erkrankungen aus und ist daher von besonderer gesellschaftlicher Bedeutung, aber auch Analysen der Mortalität bei T1DM, Gestations-Diabetes und anderen spezifischen Diabetes-Typen sind wichtig für die Surveillance des Diabetes. Aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Diabetes-Typen war dies anhand der Surveydaten des BGS98 jedoch nicht möglich und erfordert andere Datenquellen wie beispielsweise Diabetes-Register. Weitere Studien sind notwendig, um zeitliche Entwicklungen der mit T2DM assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland zu untersuchen. Eine größere Anzahl an Personen mit Diabetes in der Stichprobe könnte hierbei die Aussagekraft von Subgruppen-Analysen verbessern, detailliertere Analysen zu Mortalitäts-Determinanten bei bestehendem Diabetes ermöglichen und somit zuverlässiger Interventionsmöglichkeiten aufzeigen. Neben der durch Diabetes verlorenen Lebenszeit sollte bei der Beurteilung der Krankheitslast zudem die Menge und Qualität der mit Diabetes verlebten Lebensjahre nicht unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt stützen die Ergebnisse dieser Arbeit das bereits vorhandene Forschungsbild einer deutlichen mit T2DM assoziierten Übersterblichkeit in Deutschland, und bestätigen, dass das 1989 in der Deklaration von St. Vincent [4] erklärte Ziel einer annähernden Normalisierung der Lebenserwartung und -qualität für Personen mit Diabetes auch in Deutschland noch nicht erreicht wurde.

E) LITERATUR

1. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. *Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011*. Diabet Med, 2016; 33(10):1406-14.
2. World Health Organisation. *1.2 Prevalence of diabetes and associated risk factors*. In: World Health Organisation, ed. *Global Report on Diabetes*. 2016: p. 25-26. (available from <http://www.who.int>).
3. Waldeyer R, Brinks R, Rathmann W, Giani G, Icks A. *Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040*. Diabet Med, 2013; 30(8):999-1008.
4. Workshop Report. *Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration*. Diabet Med, 1990; 7(4):360.
5. Kowall B, Rathmann W, Heier M, Giani G, Peters A, Thorand B, Huth C, Icks A, Meisinger C. *Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality*. Eur J Epidemiol, 2011; 26(8):637-45.
6. Paprott R, Schaffrath Rosario A, Busch MA, Du Y, Thiele S, Scheidt-Nave C, Heidemann C. *Association Between Hemoglobin A1c and All-Cause Mortality: Results of the Mortality Follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998*. Diabetes Care, 2015; 38(2):249-56.
7. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. *Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015; 373(18):1720-32.
8. Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeroth G, Lipscombe LL. *Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study*. Diabetologia, 2013; 56(12):2601-8.
9. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K. *The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality*. Diabetologia, 2008; 51(12):2187-96.
10. Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, Stevens RJ. *All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database*. Diabetes Care, 2013; 36(8):2366-71.
11. Health and Social Care Information Centre. *National Diabetes Audit Mortality Analysis 2007-2008*. 2011.
12. Health and Social Care Information Centre. *Mortality*. In: Health and Social Care Information Centre, ed. *National Diabetes Audit 2011-2012, Report 2: Complications and Mortality*. 2013: p. 18-21.
13. Health and Social Care Information Centre. *Mortality*. In: Health and Social Care Information Centre, ed. *National Diabetes Audit 2012-2013, Report 2: Complications and Mortality*. 2015: p. 23-29.
14. Public Health Agency of Canada. *Chapter 2 - The health impact of diabetes on Canadians: Mortality trends associated with diabetes*. In: Public Health Agency of Canada, ed. *2011 Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective*. Ottawa, 2011: p. 36-39.
15. Leung MY, Pollack LM, Colditz GA, Chang SH. *Life years lost and lifetime health care expenditures associated with diabetes in the U.S., National Health Interview Survey, 1997-2000*. Diabetes Care, 2015; 38(3):460-8.
16. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, Barker L. *Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey*. Diabetes Care, 2012; 35(6):1252-7.
17. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), GBD 2013. *GBD Compare, Viz Hub*. 2015; Last accessed March 2017 at <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
18. Spranger J, Mai K. *344 Diabetes mellitus*. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 2012: p. 3206-3243.

19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung*. 1. Auflage, Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.
20. Böhm BO, Dreyer M, Frietsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. *Therapie des Typ-1-Diabetes*. Matthaei S, Kellerer M, eds., Version 1.0. 2011.
21. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013; 56(5-6):668-77.
22. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2014; 37(Suppl 1):S81-S90.
23. Kerner W, Brückel J. *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2015; 9(Suppl 2):S96-S99.
24. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. *Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies*. *Nat Rev Endocrinol*, 2016; 12(10):616-22.
25. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2009; 373(9677):1773-9.
26. Meisinger C, Wolke G, Brasche S, Strube G, Heinrich J. *Postload plasma glucose and 30-year mortality among nondiabetic middle-aged men from the general population: the ERFORT Study*. *Ann Epidemiol*, 2006; 16(7):534-9.
27. Bellach BM, Knopf H, Thefeld W. [The German Health Survey. 1997/98]. *Gesundheitswesen*, 1998; 60(Suppl 2):S59-68.
28. Potthoff P, Schroeder E, Reis U, Klamert A. [Process and results of field work concerning the Federal Health Survey]. *Gesundheitswesen*, 1999; 61(Suppl 2):S62-7.
29. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM. [The Federal Health Survey: response, composition of participants and non-responder analysis]. *Gesundheitswesen*, 1999; 61(Suppl 2):S57-61.
30. Robert Koch Institute. *BGS98-Datensatz Stand: 18.10.13*. Internal Documentation, 2013.
31. Thierfelder W, Seher C, Thefeld W. [The German Health Survey 1997/98 - examination style]. *Gesundheitswesen*, 1998; 60(Suppl 2):S69-76.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2015*. 2014.
33. Bertelsmann A, Knopf H, Melchert HU. [The German Health Survey as a pharmaco-epidemiologic instrument]. *Gesundheitswesen*, 1998; 60(Suppl 2):S89-94.
34. Knopf H, Grams D. [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013; 56(5-6):868-77.
35. Gosswald A, Lange M, Dolle R, Holling H. [The first wave of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1): participant recruitment, fieldwork, and quality management]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013; 56(5-6):611-9.
36. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, Kurth BM. [The first wave of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1): sample design, response, weighting and representativeness]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013; 56(5-6):620-30.
37. Wolf IK, Busch M, Lange M, Kamtsiuris P, Doelle R, Richter A, Kuhnert R, Ziese T, Knopf H, Scheidt-Nave C. [Mortality follow-up of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS): methods and first results]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014; 57(11):1331-7.
38. Schemper M, Smith TL. *A note on quantifying follow-up in studies of failure time*. *Control Clin Trials*, 1996; 17(4):343-6.

39. World Health Organization. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation.* WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneva: World Health Organization, 2011.
40. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B. *Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR).* *Diabetes Care*, 2010; 33(7):1640-6.
41. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. *Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).* Kellerer M (DDG), Matthaei S (DDG), Kreienberg R (DGGG), eds. AWMF online, 2011.
42. Brauns H, Steinmann S. *Educational Reform in France, West-Germany, and the United Kingdom. Updating the CASMIN Educational Classification.* *ZUMA-Nachrichten*, 1999; 23(44):7-45.
43. Brauns H, Scherer S, Steinmann S. *The CASMIN Educational Classification in International Comparative Research.* In: Hoffmeyer-Zlotnik JHP, Wolf C, eds. *Advances in Cross-National Comparison.* Springer US, 2003: p. 221-244.
44. Lampert T, Kroll L. *Die Messung des sozioökonomischen Status in sozialepidemiologischen Studien.* In: Richter M, Hurrelmann K, eds. *Gesundheitliche Ungleichheit.* VS Verlag für Sozialwissenschaften, 2009: p. 309-334.
45. Lampert T, Kroll L, Muters S, Stolzenberg H. *[Measurement of socioeconomic status in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)].* *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013; 56(5-6):631-6.
46. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. *Der Vierte Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung.* Bonn, 2013.
47. European Union, Social Protection Committee, Indicators Sub-group. *Portfolio of EU Social Indicators for the Monitoring of Progress towards the EU Objectives for Social Protection and Social Inclusion.* 2015.
48. Diederichs C, Neuhauser H. *Regional variations in hypertension prevalence and management in Germany: results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1).* *J Hypertens*, 2014; 32(7):1405-13; discussion 1414.
49. Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, Buttery A, Paprott R, Neuhauser H, Riedel T, Icks A, Scheidt-Nave C. *Changes in diabetes care indicators: findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011.* *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015; 3(1):e000135.
50. BIK Aschpurwis und Behrens GmbH. *BIK Regionen: Ballungsräume, Stadtregionen Mittel-/Unterezentrenggebiete. Methodenbeschreibung zur Aktualisierung 2000.* Hamburg, 2001.
51. Radoschewski M, Bellach BM. *[The SF-36 in the Federal Health Survey - possibilities and requirements for application at the population level].* *Gesundheitswesen*, 1999; 61(Suppl 2):S191-9.
52. Bullinger M, Kirchberger I. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handanweisung.* Göttingen: Hogrefe-Verlag für Psychologie, 1998.
53. Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, John U. *Screening for mental health: validity of the MHI-5 using DSM-IV Axis I psychiatric disorders as gold standard.* *Psychiatry Res*, 2001; 105(3):243-53.
54. Kelly MJ, Dunstan FD, Lloyd K, Fone DL. *Evaluating cutpoints for the MHI-5 and MCS using the GHQ-12: a comparison of five different methods.* *BMC Psychiatry*, 2008; 8:10.
55. Maske UE, Busch MA, Jacobi F, Riedel-Heller SG, Scheidt-Nave C, Hapke U. *[Chronic somatic conditions and mental health problems in the general population in Germany. Results of the national telephone health interview survey "German health update (GEDA)" 2010].* *Psychiatr Prax*, 2013; 40(4):207-13.
56. Hapke U, von der Lippe E, Busch M, Lange C. *Psychische Gesundheit bei Erwachsenen in Deutschland.* In: *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell*

- 2010«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut, 2012: p. 39-50.
57. World Health Organization. *Global recommendations on physical activity for health*. 2010.
 58. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. *[Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013; 56(5-6):795-801.
 59. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gosswald A, Busch MA. *[Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013; 56(5-6):661-7.
 60. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009; 150(9):604-12.
 61. Robert Koch-Institut, I+G Gesundheitsforschung. *Bundes-Gesundheitssurvey. Operations- und Schulungsmanual*.
 62. Bergmann KE, Mensink GB. *[Anthropometric data and obesity]*. Gesundheitswesen, 1999; 61(Suppl 2):S115-20.
 63. Thamm M. *[Blood pressure in Germany - current status and trends]*. Gesundheitswesen, 1999; 61(Suppl 2):S90-3.
 64. Neuhauser HK, Ellert U, Thamm M, Adler C. *Calibration of blood pressure data after replacement of the standard mercury sphygmomanometer by an oscillometric device and concurrent change of cuffs*. Blood Press Monit, 2015; 20(1):39-42.
 65. Robert Koch-Institut. *Imputation der fehlenden (außerhalb des Messbereiches) Labordaten*. Internal Documentation.
 66. Robert Koch-Institut. *Abschlussbericht: Analyse von Biomarkern aus Serum-Restproben des Bundes-Gesundheitssurveys 1998*.
 67. Ridker PM. *Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention*. Circulation, 2003; 107(3):363-369.
 68. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women*. Circulation, 2003; 107(3):391-7.
 69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. *Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. Circulation, 2003; 107(3):499-511.
 70. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem, 1972; 18(6):499-502.
 71. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 1993; 329(14):977-86.
 72. Sidhu D, Naugler C. *Fasting time and lipid levels in a community-based population: A cross-sectional study*. Archives of Internal Medicine, 2012; 172(22):1707-1710.
 73. Vijan S. *Screening for lipid disorders*. In: Freeman MW, Elmore JG, Saperia GM, eds. *UpToDate*. UpToDate Inc., 2015. (available from http://www.uptodate.com/contents/screening-for-lipid-disorders?source=see_link&anchor=H7832879#H7832879 , last accessed March 2015).
 74. Rosenson RS. *Measurement of blood lipids and lipoproteins*. In: Freeman MW, Saperia GM, eds. *UpToDate*. UpToDate Inc., 2014. (available from <http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-blood-lipids-and->

[lipoproteins?source=search_result&search=lipid*+diagn*&selectedTitle=6~150](#) , last accessed March 2015).

75. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. *Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction.* *Circulation*, 2008; 118(20):2047-56.
76. Ridker PM. *Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?* *Clin Chem*, 2008; 54(1):11-3.
77. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. *Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.* *Jama*, 2007; 298(3):309-16.
78. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. *Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality.* *Arch Intern Med*, 2001; 161(11):1413-9.
79. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. *Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis.* *Jama*, 2012; 307(12):1302-9.
80. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. *Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women.* *Jama*, 2007; 298(7):776-85.
81. Castelli WP. *Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study.* *Can J Cardiol*, 1988; 4(Suppl A):5a-10a.
82. Craig SR, Amin RV, Russell DW, Paradise NF. *Blood cholesterol screening influence of fasting state on cholesterol results and management decisions.* *J Gen Intern Med*, 2000; 15(6):395-9.
83. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, E. S. C. Committee for Practice Guidelines. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* *Eur Heart J*, 2012; 33(13):1635-701.
84. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, E. S. C. Committees for Practice Guidelines. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).* *Eur Heart J*, 2011; 32(14):1769-818.
85. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. *Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.* *Circulation*, 2011; 123(20):2292-333.
86. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. *Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010.* *N Engl J Med*, 2013; 368(17):1613-24.
87. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* 6. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
88. Association of Public Health Epidemiologists in Ontario (APHEO). *Core indicators for public health in Ontario: All-Cause Mortality.* 2013; Last accessed May 2015 at <http://core.apheo.ca/index.php?pid=89>.
89. Bains N. *Standardization of Rates.* 2009. (available from http://core.apheo.ca/resources/indicators/Standardization%20report_NamBains_FINALMarch16.pdf , last accessed July 2015).

90. Association of Public Health Epidemiologists in Ontario (APHEO). *Core Indicators Work Group Recommendations: Standardization of Rates*. 2009 [cited 2015 07.05.2015]; Last accessed May 2015 at <http://core.apheo.ca/index.php?pid=193>.
91. Yuan Y. *Computing Direct and Indirect Standardized Rates and Risks with the STDRATE Procedure*. SAS Global Forum, 2013.
92. StataCorp. *stsplit - Split and join time-span records*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 389-407.
93. StataCorp. *strate - Tabulate failure rates and rate ratios*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press 2015: p. 228-239.
94. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Chapter 31 - Analysis of clustered data*. In: Kirkwood BR, Sterne JAC, eds. *Essential Medical Statistics*. Second Edition. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Science Ltd, 2003: p. 355-370.
95. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. *Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale*. *Am J Epidemiol*, 1997; 145(1):72-80.
96. Pencina MJ, Larson MG, D'Agostino RB. *Choice of time scale and its effect on significance of predictors in longitudinal studies*. *Stat Med*, 2007; 26(6):1343-59.
97. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Chapter 27.4 - Choice of time axis in survival analyses*. In: Kirkwood BR, Sterne JAC, eds. *Essential Medical Statistics*. Second Edition. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Science Ltd, 2003: p. 290-293.
98. Cleves M, Gutierrez R, Gould W, Marchenko Y. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. Third Edition. College Station, Texas, USA: Stata Press, 2010: 412.
99. StataCorp. *stset - Declare data to be survival-time data*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 345-388.
100. Wolkewitz M, Allignol A, Harbarth S, de Angelis G, Schumacher M, Beyersmann J. *Time-dependent study entries and exposures in cohort studies can easily be sources of different and avoidable types of bias*. *J Clin Epidemiol*, 2012; 65(11):1171-80.
101. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. *Stat Med*, 1996; 15(4):361-87.
102. StataCorp. *stcox postestimation - Postestimation tools for stcox*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 117-151.
103. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. Second Edition. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Science Ltd, 2003: 501.
104. StataCorp. *stcox PH-assumption tests - Tests of proportional-hazards assumption*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 101-116.
105. UCLA: Statistical Consultin Group. *Supplementary notes Tests of Proportionality in SAS, Stata and R*. Last accessed July 2015 at http://www.ats.ucla.edu/stat/examples/asa/test_proportionality.htm.
106. StataCorp. *stcox - Cox proportional hazards model*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 68-100.
107. StataCorp. *streg - Parametric survival models*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 240-273.
108. StataCorp. *streg postestimation - Postestimation tools for streg*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 274-284.
109. StataCorp. *margins - Marginal means, predicitve margins, and marginal effects*. In: *Stata Base Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 1359-1414.
110. StataCorp. *svy postestimation - Postestimation tools for svy*. In: *Stata Survey Data Reference Manual Release 13*. College Station, Texas: Stata Press, 2013: p. 109-125.
111. StataCorp. *contrast - Contrasts and linear hypothesis tests after estimation*. In: *Stata Base Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 376-441.

112. StataCorp. *stcurve - Plot survivor, hazard, cumulative hazard, or cumulative incidence function*. In: *Survival Analysis Reference Manual Release 14*. College Station, Texas: Stata Press, 2015: p. 189-200.
113. Aggarwal V, Schneider AL, Selvin E. *Low hemoglobin A(1c) in nondiabetic adults: an elevated risk state?* *Diabetes Care*, 2012; 35(10):2055-60.
114. Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. *Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data*. *Ann Epidemiol*, 2004; 14(7):507-16.
115. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LT, Jr. *Comparing self-reported and physician-reported medical history*. *Am J Epidemiol*, 1994; 139(8):813-8.
116. Schneider AL, Pankow JS, Heiss G, Selvin E. *Validity and reliability of self-reported diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Am J Epidemiol*, 2012; 176(8):738-43.
117. Thefeld W. *[Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]*. *Gesundheitswesen*, 1999; 61(Suppl 2):S85-9.
118. Heidemann C, Niemann H, Paprott R, Du Y, Rathmann W, Scheidt-Nave C. *Residential traffic and incidence of Type 2 diabetes: the German Health Interview and Examination Surveys*. *Diabet Med*, 2014; 31(10):1269-76.
119. Lanzer P, Shanahan C. *Morbus Mönckeberg - Gefäße als zweites Skelett*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000; 97(25):A-1746-1751.
120. Rosenson RS, Stein JH, Durrington P. *Lipoprotein(a) and cardiovascular disease*. In: Freeman MW, Saperia GM, eds. *UpToDate*. UpToDate Inc., 2015. (available from https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-a-and-cardiovascular-disease?source=search_result&search=lipoprotein%20a&selectedTitle=1~150 , last accessed March 2017).
121. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. *Circulation*, 1999; 99(2):237-42.
122. Trpkovic A, Stanimirovic J, Rizzo M, Resanovic I, Soskic S, Jevremovic D, Isenovic ER. *High-Sensitivity C-Reactive Protein and Statin Initiation*. *Angiology*, 2015; 66(6):503-507.
123. Robert Koch-Institut. *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017*. *Epidemiologisches Bulletin*, 2016; Nr. 34.
124. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes – 2014*. *Diabetes Care*, 2014; 37(Suppl 1):S14-80.
125. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung*. 1. Auflage, Version 6. 2010, zuletzt verändert: September 2015.
126. Allison PD. *Cox Models with Nonproportional Hazards*. In: *Survival Analysis Using SAS®: A Practical Guide*. Second Edition. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2010: p. 172-177.
127. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KM, Thompson TJ. *Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985-2011: a modelling study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014; 2(11):867-74.
128. Michaelis D, Jutzi E. *Trends in mortality rates in the diabetic population of the GDR*. *Exp Clin Endocrinol*, 1990; 95(1):83-90.
129. Bonora E, Tuomilehto J. *The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C*. *Diabetes Care*, 2011; 34(Suppl 2):S184-90.
130. World Health Organisation, Regional Office for Europe. *Core Health Indicators in the WHO European Region 2012*.
131. Breslow NE, Day NE. *Chapter II Fundamental Measures of Disease Occurrence and Association - 2.5 Empirical behaviour of the relative risk*. In: Davis W, ed. *Statistical Methods in Cancer*

- Research. Volume 1 - The Analysis of Case-Control Studies*. Lyon: World Health Organization: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 32), 1980: p. 59.
132. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C. *12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland*. Journal of Health Monitoring, 2017; 2(1):48-56.
 133. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. *Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000*. Ann Intern Med, 2007; 147(3):149-55.
 134. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, Fox CS, Kim C, Mehta N, Reckelhoff JF, Reusch JE, Rexrode KM, Sumner AE, Welty FK, Wenger NK, Anton B. *Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2015; 132(25):2424-47.
 135. Huxley R, Barzi F, Woodward M. *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies*. Bmj, 2006; 332(7533):73-8.
 136. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. *Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2002; 162(15):1737-45.
 137. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. *The changing face of diabetes complications*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016; 4(6):537-47.
 138. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. *Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study*. BMC Public Health, 2010; 10:135.
 139. Lampert T, Kroll LE. *Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung*. GBE Kompakt, 2014; 5(2):1-13.
 140. Stringhini S, Tabak AG, Akbaraly TN, Sabia S, Shipley MJ, Marmot MG, Brunner EJ, Batty GD, Bovet P, Kivimaki M. *Contribution of modifiable risk factors to social inequalities in type 2 diabetes: prospective Whitehall II cohort study*. BMJ, 2012; 345:e5452.
 141. Chaturvedi N. *Commentary: Socioeconomic status and diabetes outcomes; what might we expect and why don't we find it?* Int J Epidemiol, 2004; 33(4):871-3.
 142. Nilsson PM, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Fagard R, Gudbjornsdottir S, Swedish National Diabetes R. *Smoking as an independent risk factor for myocardial infarction or stroke in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009; 16(4):506-12.
 143. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. *Smoking and diabetes*. Diabetes Care, 1999; 22(11):1887-98.
 144. Walter KN, Wagner JA, Cengiz E, Tamborlane WV, Petry NM. *Substance Use Disorders among Patients with Type 2 Diabetes: a Dangerous but Understudied Combination*. Curr Diab Rep, 2017; 17(1):2.
 145. Laxy M, Mielck A, Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Ruckert IM, Rathmann W, Holle R. *The association between patient-reported self-management behavior, intermediate clinical outcomes, and mortality in patients with type 2 diabetes: results from the KORA-A study*. Diabetes Care, 2014; 37(6):1604-12.
 146. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetologia, 2012; 55(6):1577-96.
 147. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008; 358(24):2545-59.
 148. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia, 2009; 52(11):2288-98.

149. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 1. Auflage, Version 7. 2009, zuletzt geändert: August 2013.
150. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, Szabo E. *Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014; 7(9):867-85.
151. Lega IC, Shah PS, Margel D, Beyene J, Rochon PA, Lipscombe LL. *The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014; 23(10):1974-84.
152. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13(3):221-8.

F) ANHANG

1. Anhänge zu C.1.i. - Deskriptive Analysen

Tabelle F-1: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Mortalitäts-Follow up

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
mediane Follow up-Zeit [Jahre]	11.36 (IQR 10.06-12.60)	0	12.02 (IQR 11.07-12.87)	0	<0.0001
Summe Follow up-Zeit [Jahre]	5962.23		70031.59	0	
absolute Anzahl Verstorbener	176	0	425	0	
Anteil verstorben	30.61% (26.98-34.50) 30.21% (25.55-35.32)	0	7.11% (6.49-7.79) 7.33% (6.52-8.24)	0	<0.0001 / <0.0001
medianes Sterbealter [Jahre]	76.02 (IQR 68.58-80.57)	0	73.30 (IQR 63.31-79.49)	0	<0.0044

Angegeben sind Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

Tabelle F-2: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Soziodemographie

	Diabetes (n=575) ungewichtet / gewichtet		fehlende Werte	Kein Diabetes (n=5975) ungewichtet / gewichtet		fehlende Werte	p-Werte ungewichtet / gewichtet
Alter [Jahre]	61.26 60.90	(60.36-62.17) (59.64-62.15)	0	44.14 44.02	(43.75-44.53) (43.36-44.69)	0	<0.0001 <0.0001
Anteil Frauen	47.83% 49.40%	(43.77-51.92) (44.57-54.25)	0	51.82% 50.75%	(50.55-53.08) (49.43-52.06)	0	0.0675 / 0.5912
CASMIN-Score			24			143	<0.0001 / <0.0001
einfache Bildung	69.69% 75.44%	(65.72-73.39) (71.03-79.38)		41.65% 47.05%	(40.39-42.92) (44.28-49.84)		
mittlere Bildung	21.96% 18.40%	(18.70-25.61) (15.16-22.14)		43.88% 40.57%	(42.61-45.16) (38.46-42.71)		
höhere Bildung	8.35% 6.16%	(6.31-10.97) (4.31-8.73)		14.47% 12.38%	(13.59-15.40) (10.97-13.94)		
Sozioökonomischer Status			23			134	<0.0001 / <0.0001
niedriger SES	25.91% 29.92%	(22.42-29.73) (24.84-35.55)		16.35% 18.33%	(15.42-17.32) (16.56-20.25)		
mittlerer SES	61.59% 59.83%	(57.46-65.56) (54.33-65.10)		61.63% 61.12%	(60.38-62.87) (59.44-62.78)		
hoher SES	12.50% 10.24%	(9.99-15.53) (7.46-13.92)		22.02% 20.55%	(20.97-23.10) (18.57-22.69)		
SES [kontinuierlicher Score]	9.77 9.42	(9.50-10.04) (9.06-9.78)	23	11.03 10.84	(10.94-11.12) (10.62-11.05)	134	<0.0001 <0.0001
Armutsrisiko (NÄE < 60% d. Median)	13.91% 14.39%	(11.32-16.99) (11.09-18.46)	0	14.08% 14.54%	(13.22-14.98) (13.17-16.02)	0	0.9149 / 0.9321
Anteil aus Gebieten der ehem. DDR	45.22% 14.39%	(41.19-49.31) (11.09-18.46)	0	33.21% 20.23%	(32.02-34.41) (14.59-27.34)	0	<0.0001 / <0.0001
Gemeindegröße (Einw.)			0			0	0.0057 / 0.3001
ländlich (<5,000)	28.70% 23.55%	(25.14-32.53) (15.31-34.41)		22.96% 19.62%	(21.91-24.05) (13.19-28.18)		
kleinstädtisch (5,000 - <20,000)	21.74% 19.23%	(18.56-25.30) (12.17-29.04)		21.26% 19.77%	(20.24-22.31) (13.29-28.38)		
mittelstädtisch (20,000 - <100,000)	24.70% 28.97%	(21.34-28.39) (20.32-39.48)		25.61% 27.85%	(24.52-26.73) (20.08-37.22)		
großstädtisch (≥100,000)	24.87% 28.25%	(21.51-28.57) (19.47-39.07)		30.18% 32.76%	(29.02-31.35) (24.36-42.43)		

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. CASMIN= Comparative Analyses of Social Mobility in Industrial Nations; SES= Sozioökonomischer Status; NÄE=Netto-Äquivalenzeinkommen; DDR= Deutsche Demokratische Republik.

Tabelle F-3: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand/ Psychosoziale Faktoren

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Subjektiver allgemeiner Gesundheitszustand					
SF-36 (2 Kategorien)		21		122	<0.0001 / <0.0001
schlecht	38.09% (34.13-42.21) 39.31% (34.59-44.23)		15.67% (14.76-16.62) 16.40% (15.15-17.73)		
MEHM (3 Kategorien)		0		0	<0.0001 / <0.0001
gut	40.52% (36.58-44.59) 39.93% (35.08-44.99)		68.13% (66.94-69.30) 67.27% (65.50-69.00)		
mittel	37.74% (33.87-41.78) 38.50% (34.40-42.77)		21.42% (20.40-22.48) 21.42% (19.96-22.96)		
schlecht	21.74% (18.56-25.30) 21.56% (18.10-25.48)		10.44% (9.69-11.25) 11.31% (10.22-12.50)		
MEHM (2 Kategorien)		0		0	<0.0001 / <0.0001
schlecht (ohne "zufriedenstellend")	21.74% (18.56-25.30) 21.56% (18.10-25.48)		10.44% (9.69-11.25) 11.31% (10.22-12.50)		
MEHM (2 Kategorien)		0		0	<0.0001 / <0.0001
schlecht (inkl. "zufriedenstellend")	59.48% (55.41-63.42) 60.07% (55.01-64.92)		31.87% (30.70-33.06) 32.73% (31.00-34.50)		
Psychisches Wohlbefinden					
MHI-5 [Punkte]		23		138	0.8681 / ^z
	76 (IQR 62-84) 76 (IQR 60-84)		76 (IQR 64-84) 76 (IQR 64-84)		
MHI-5		23		138	0.0054 / 0.0075
beeinträchtigt (≤50 Punkte)	15.40% (12.62-18.66) 17.29% (13.35-22.11)		10.86% (10.09-11.69) 11.59% (10.58-12.69)		
unterdurchschnittlich (51-74 Punkte)	32.43% (28.65-36.45) 32.04% (27.40-37.06)		34.62% (33.41-35.85) 34.57% (33.31-35.86)		
mind. durchschn. bis überdurchschn.(≥75 P.)	52.17% (48.00-56.32) 50.67% (44.87-56.45)		54.51% (53.23-55.79) 53.84% (52.31-55.36)		
Soziale Faktoren					
Zusammenleben mit Partnerin oder Partner		28		164	0.1518 / 0.5774
	77.70% (74.01-80.99) 75.18% (69.20-80.33)		74.93% (73.80-76.03) 73.58% (71.73-75.36)		
Personen im Notfall		25		154	<0.0001 / 0.0001
keine	2.55% (1.51-4.25) 3.04% (1.55-5.88)		1.41% (1.14-1.75) 1.64% (1.27-2.11)		
eine	11.45% (9.05-14.40) 11.14% (8.46-14.55)		5.69% (5.12-6.31) 5.87% (5.21-6.61)		
zwei oder mehr	86.00% (82.84-88.66) 85.81% (81.53-89.23)		92.91% (92.22-93.54) 92.49% (91.65-93.25)		

Angegeben sind Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. ^z Wilcoxon-Rangsummentest gewichtet nicht verfügbar.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. SF-36=Short Form 36-Questionnaire; MEHM=Minimum European Health Module; MHI-5=Mental Health Inventory 5 screening test.

Tabelle F-4: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Gesundheitsverhalten

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Beratung/ Kurs zu Ernährung, Gewicht, Sport, Rauchen	42.83% (38.76-47.00) 41.46% (35.77-47.39)	24	27.76% (26.63-28.93) 27.22% (25.62-28.88)	129	<0.0001 / <0.0001

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.
Beratung/ Kurs: Ärztliche Beratung zu Ernährung, Sport, Gewicht oder Rauchen im letzten Jahr oder jemals Teilnahme an einem Kurs zu gesunder Ernährung, Gewichtsreduktion oder Raucherentwöhnung.

Tabelle F-5: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Krankheitsferne Risikofaktoren

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Straßenlage d. Wohnung sehr wenig befahrene Straße	30.11% (26.41-34.08) 30.68% (26.11-35.67)	27	36.59% (35.36-37.84) 37.05% (34.68-39.50)	176	0.0096 / 0.0351
Nebenstraße	43.98% (39.87-48.17) 44.17% (38.34-50.17)		39.25% (38.00-40.51) 38.33% (36.14-40.56)		
Haupt- oder Durchgangsstraße	25.91% (22.41-29.75) 25.14% (20.78-30.08)		24.16% (23.07-25.28) 24.62% (22.54-26.82)		
Lärm von außerhalb der Wohnung/ des Hauses	36.12% (32.21-40.22) 33.60% (29.58-37.88)	24	36.56% (35.33-37.80) 36.28% (33.79-38.85)	138	0.8362 / 0.2431
Schicht- oder Nachtarbeit	16.11% (11.03-22.91) 17.21% (11.06-25.81)	426	16.13% (14.92-17.41) 17.86% (16.14-19.71)	2602	0.9946 / 0.8654
Nachtarbeit	9.09% (5.35-15.03) 10.20% (5.23-18.92)	432	9.50% (8.54-10.54) 10.33% (8.93-11.92)	2658	0.8712 / 0.9701
Rauchen (Gelegenheits-) Raucher	24.50% (21.10-28.28) 25.11% (21.10-29.60)	20	33.62% (32.42-34.85) 34.23% (32.51-36.00)	125	<0.0001 / 0.0015
Exraucher	27.39% (23.84-31.25) 26.13% (21.61-31.22)		21.28% (20.25-22.35) 21.08% (19.91-22.31)		
nie geraucht	48.11% (43.97-52.27) 48.75% (43.42-54.11)		45.09% (43.82-46.37) 44.68% (43.05-46.32)		
Sportdauer > 2 h pro Woche	7.43% (5.51-9.93) 7.63% (5.13-11.20)	23	19.88% (18.87-20.92) 20.25% (18.79-21.81)	150	<0.0001 / <0.0001
metabolischer Index der körperlichen Aktivität	46.58 (45.67-47.49) 46.50 (45.51-47.49)	23	49.47 (49.18-49.76) 49.24 (48.73-49.76)	178	<0.0001 <0.0001
Ernährungsstatus kein Übergewicht (BMI <25)	14.04% (11.42-17.14) 13.29% (10.50-16.68)	5	42.12% (40.87-43.38) 41.69% (39.83-43.57)	23	<0.0001 / <0.0001
Übergewicht (BMI 25 - <30)	42.11% (38.11-46.20) 43.73% (38.82-48.77)		38.89% (37.66-40.14) 39.14% (37.69-40.61)		
Adipositas (BMI ≥ 30)	43.86% (39.84-47.97) 42.98% (38.16-47.93)		18.99% (18.01-20.00) 19.18% (17.77-20.67)		
Gewichtsveränderung letzte 3 Jahre eher abgenommen	20.48% (17.29-24.09) 22.88% (18.34-28.16)	33	13.24% (12.38-14.14) 13.85% (12.68-15.12)	257	<0.0001 / <0.0001
gleich geblieben	54.98% (50.77-59.13) 53.04% (47.36-58.65)		51.70% (50.40-52.99) 51.89% (50.35-53.43)		
eher zugenommen	24.54% (21.10-28.34) 24.08% (20.36-28.24)		35.06% (33.84-36.31) 34.25% (32.80-35.74)		

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.
BMI=Body-Mass-Index.

Tabelle F-6: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Krankheitsnahe Risikofaktoren

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Jemals Hypertonie	57.39% (53.31-61.38) 55.09% (50.01-60.06)	0	20.32% (19.32-21.36) 19.29% (18.08-20.57)	0	<0.0001 / <0.0001
Aktuelle Hypertonie	64.29% (60.28-68.10) 61.43% (56.38-66.25)	1	25.09% (24.00-26.21) 24.00% (22.41-25.66)	16	<0.0001 / <0.0001
Blutdruck <130/80 mmHg	29.97% (26.36-33.84) 32.14% (27.41-37.27)	1	56.49% (55.22-57.74) 57.82% (55.85-59.77)	16	<0.0001 / <0.0001
Blutdruck <140/90 mmHg	53.66% (49.56-57.71) 55.96% (50.63-61.16)	1	79.91% (78.88-80.91) 80.68% (79.10-82.17)	16	<0.0001 / <0.0001
Jemals Hyperlipidämie	42.09% (38.11-46.17) 42.20% (37.12-47.45)	0	20.28% (19.28-21.32) 20.94% (19.50-22.45)	0	<0.0001 / <0.0001
Hyperlipidämie im letzten Jahr	28.81% (25.14-32.78) 28.63% (23.99-33.77)	37	12.74% (11.90-13.62) 13.67% (12.50-14.92)	180	<0.0001 / <0.0001
Dyslipidämie	93.57% (91.24-95.30) 91.88% (88.28-94.44)	0	80.90% (79.88-81.88) 80.50% (79.22-81.72)	1	<0.0001 / <0.0001

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

Aktuelle Hypertonie: Blutdruck >140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich festgestellter Hypertonie.

Dyslipidämie: erhöhte Blutfette in Anamnese oder Gesamt-Cholesterin \geq 190 mg/dl.

Tabelle F-7: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Komorbidität

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
CVD	33.39% (29.65-37.35) 33.12% (28.49-38.10)	0	6.16% (5.58-6.80) 6.41% (5.58-7.36)	0	<0.0001 / <0.0001
ischäm. Herzkrankheit	25.39% (22.00-29.11) 23.87% (19.74-28.56)	0	4.38% (3.89-4.93) 4.50% (3.81-5.31)	0	<0.0001 / <0.0001
jemals Myokard- infarkt	9.39% (7.26-12.06) 8.62% (6.42-11.48)	0	1.52% (1.24-1.87) 1.56% (1.19-2.03)	0	<0.0001 / <0.0001
jemals KHK	23.30% (20.03-26.94) 21.80% (17.91-26.27)	0	4.05% (3.58-4.58) 4.16% (3.53-4.89)	0	<0.0001 / <0.0001
jemals Herzinsuffizienz	13.04% (10.53-16.05) 14.59% (11.33-18.57)	0	2.21% (1.87-2.61) 2.46% (1.97-3.06)	0	<0.0001 / <0.0001
jemals Schlaganfall	5.91% (4.25-8.16) 5.70% (3.82-8.42)	0	0.90% (0.69-1.18) 0.88% (0.66-1.18)	0	<0.0001 / <0.0001
eingeschr. Nierenfunktion (anhand eGFR)	12.57% (9.98-15.72) 12.57% (9.62-16.26)	58	3.40% (2.96-3.91) 3.46% (2.92-4.10)	388	<0.0001 / <0.0001
jemals Krebserkrankung	5.39% (3.82-7.57) 6.16% (4.07-9.22)	0	3.31% (2.89-3.80) 3.27% (2.85-3.74)	0	0.0096 / 0.0042

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.
CVD= cardio-vascular disease; KHK=koronare Herzkrankheit, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-8: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Anthropometrie

	Diabetes (n=575)		Kein Diabetes (n=5975)		p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
BMI [kg/m ²]	30.07 (29.63-30.51) 30.12 (29.62-30.62)	5	26.39 (26.28-26.51) 26.42 (26.24-26.61)	23	<0.0001 <0.0001
Blutdruck [mmHg]		1		16	
systolisch	139.11 (137.68-140.54) 138.03 (135.95-140.10)		127.83 (127.43-128.24) 127.33 (126.62-128.05)		<0.0001 <0.0001
diastolisch	82.25 (81.47-83.03) 81.45 (80.40-82.51)		77.91 (77.68-78.15) 77.59 (77.14-78.03)		<0.0001 <0.0001

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte (KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse.

Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.
BMI=Body-Mass-Index.

Tabelle F-9: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Laborparameter

	Diabetes (n=575)			Kein Diabetes (n=5975)			p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		
hs-CRP [mg/l]	2.32 ^g 2.38 ^g	(2.12-2.55) ^g (2.12-2.68) ^g	61	1.25 ^g 1.24 ^g	(1.21-1.29) ^g (1.18-1.29) ^g	403	<0.0001 <0.0001
erhöhtes hs-CRP (>3mg/l)	38.91% 40.37%	(34.79-43.20) (35.14-45.82)	61	22.58% 22.92%	(21.50-23.69) (23.35-26.07)	403	<0.0001 / <0.0001
HbA1c [%] ([mmol/mol])	7.43 7.50	(7.31-7.55) (7.34-7.66)	0	5.42 5.40	(5.40-5.43) (5.37-5.43)	0	<0.0001 <0.0001
HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol)	16.17% 16.41%	(13.38-19.41) (12.75-20.86)	0	- -	- -	-	
HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol)	50.96% 48.39%	(46.87-55.03) (43.59-53.23)	0	- -	- -	-	
HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol)	65.22% 61.14%	(61.23-69.00) (55.87-66.17)	0	- -	- -	-	
HbA1c <8.0% (<64 mmol/mol)	72.70% 70.18%	(68.91-76.18) (65.80-74.22)	0	- -	- -	-	
HbA1c ≥9.0% (≥75 mmol/mol)	15.65% 16.84%	(12.91-18.86) (13.45-20.87)	0	- -	- -	-	
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	6.54 6.42	(6.35-6.56) (6.29-6.55)	0	5.98 5.97	(5.95-6.01) (5.93-6.01)	1	<0.0001 <0.0001
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	249.57 248.22	(245.54-253.60) (243.37-253.08)	0	231.11 230.77	(229.88-232.34) (229.12-232.42)	1	<0.0001 <0.0001
erhöhtes Gesamt- Chol. (≥190mg/dl)	91.30% 90.03%	(88.71-93.35) (86.40-92.77)	0	80.11% 79.68%	(79.08-81.11) (78.41-80.89)	1	<0.0001 / <0.0001
stark erhöhtes Gesamt-Chol. (≥240mg/dl)	56.70% 56.20%	(52.61-60.69) (50.79-61.46)	0	40.36% 39.92%	(39.12-41.61) (38.22-41.64)	1	<0.0001 / <0.0001
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1.25 ^g 1.25 ^g	(1.22-1.28) ^g (1.21-1.28) ^g	1	1.44 ^g 1.42 ^g	(1.42-1.45) ^g (1.40-1.44) ^g	2	<0.0001 <0.0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	48.27 ^g 48.16 ^g	(47.09-49.49) ^g (46.69-49.67) ^g	1	55.50 ^g 54.88 ^g	(55.06-55.95) ^g (54.21-55.56) ^g	2	<0.0001 <0.0001
Nicht-HDL-Cholesterin [mmol/l]	5.14 5.11	(5.04-5.25) (4.99-5.23)	1	4.47 4.47	(4.44-4.50) (4.43-4.52)	2	<0.0001 <0.0001
Nicht-HDL-Cholesterin [mg/dl]	198.81 197.71	(194.79-202.84) (193.06-202.36)	1	172.78 173.02	(171.56-174.01) (171.45-174.59)	2	<0.0001 <0.0001
erhöhtes Nicht- HDL-Chol. (≥100mg/dl)	98.95% 99.05%	(97.69-99.53) (97.77-99.60)	1	95.75% 95.82%	(95.21-96.23) (95.16-96.39)	2	0.0002 / 0.0002
stark erhöhtes Nicht-HDL-Chol. (≥130mg/dl)	94.08% 93.79%	(91.82-95.74) (90.83-95.84)	1	80.68% 80.81%	(79.66-81.66) (79.41-82.15)	2	<0.0001 / <0.0001

	Diabetes (n=575)			Kein Diabetes (n=5975)			p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		
Gesamt-/HDL- Cholesterin-Quotient	5.07 ^g (4.93-5.21) ^g 5.05 ^g (4.90-5.21) ^g	1		4.07 ^g (4.04-4.11) ^g 4.11 ^g (4.06-4.16) ^g	2		<0.0001 <0.0001
erhöhter Gesamt-/ HDL-Cholesterin- Quotient (≥4)	75.09% (71.38-78.46) 74.42% (69.60-78.71)	1		50.11% (48.84-51.38) 51.51% (49.68-53.34)	2		<0.0001 / <0.0001
stark erhöhter Gesamt-/HDL- Chol.-Quotient (≥5)	52.96% (48.87-57.02) 52.63% (48.06-57.15)	1		27.21% (26.09-28.35) 28.16% (26.65-29.73)	2		<0.0001 / <0.0001
LDL-Chol. - n. n. [mmol/l]	4.06 (3.97-4.15) 4.05 (3.93-4.17)	70		3.74 (3.72-3.77) 3.75 (3.71-3.78)	155		<0.0001 <0.0001
erhöhtes LDL-C. - n. n. (≥2.5mmol/l)	94.26% (91.86-95.98) 93.54% (90.27-95.76)	70		89.47% (88.65-90.23) 89.53% (88.49-90.49)	155		0.0006 / 0.0214
stark erhöh. LDL-C. - n. n. (≥3mmol/l)	83.76% (80.28-86.73) 84.71% (80.45-88.18)	70		74.69% (73.56-75.79) 74.61% (73.21-75.95)	155		<0.0001 / <0.0001
Triglyzeride [mmol/l]	2.09 ^g (1.98-2.20) ^g 2.04 ^g (1.91-2.17) ^g	0		1.37 ^g (1.35-1.39) ^g 1.37 ^g (1.34-1.40) ^g	1		<0.0001 <0.0001
Lipoprotein a [mg/l]	232.84 ^g (213.00-254.54) ^g 235.93 ^g (206.66-269.35) ^g	13		161.46 ^g (157.03-166.00) ^g 167.19 ^g (161.15-173.45) ^g	80		<0.0001 <0.0001

Angegeben sind Mittelwerte (KI) oder Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen; ^g geometrischer Mittelwert (ermittelt über natürliche Logarithmierung); ohne Kennzeichnung: arithmetischer Mittelwert. Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein; HbA1c=Glykohämoglobin A1c; HDL=High-Density-Lipoprotein; LDL-C.=Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n. n.: nicht nüchtern.

Tabelle F-10: Deskriptiver Vergleich Diabetes vs. Kein Diabetes – Arzneimittel

	Diabetes (n=575)			Kein Diabetes (n=5975)			p-Wert ungewichtet / gewichtet
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte		
Influenza-Impfung	32.91% (29.12-36.94) 30.55% (26.01-35.50)	22		13.17% (12.33-14.06) 11.84% (10.48-13.34)	129		<0.0001 / <0.0001
Polypharmazie (≥5 Präparate)	42.78% (38.79-46.87) 39.85% (35.44-44.43)	0		11.00% (10.23-11.81) 10.72% (9.57-12.00)	0		<0.0001 / <0.0001
Lipid-Senker	16.17% (13.38-19.41) 15.00% (12.05-18.52)	0		4.27% (3.78-4.81) 4.16% (3.66-4.72)	0		<0.0001 / <0.0001
Statin	9.91% (7.72-12.64) 9.06% (6.91-11.79)	0		2.41% (2.05-2.83) 2.38% (1.98-2.85)	0		<0.0001 / <0.0001
ACE-Hemmer oder ATR ₁ -Antagonist	28.00% (24.48-31.81) 25.52% (21.26-30.31)	0		5.09% (4.56-5.68) 4.75% (4.13-5.45)	0		<0.0001 / <0.0001

Angegeben sind Anteile (Logit-KI) mit p-Wert aus χ^2 -Test. Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. ACE: angiotensin converting enzyme; ATR₁: Angiotensin-Rezeptor 1.

2. Anhänge zu ,C.1.iii. - Hazard Ratios aus Cox Regressionen‘

i. Anhänge zu ,C.1.iii.b. - Diabetes vs. Kein Diabetes‘

Analysen zu alternativen Operationalisierungen von Hypertonie und Dyslipidämie

Dass in den Cox Regressionen unter den Adjustierungs-Variablen die krankheitsnahen Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie nicht mit einem eindeutig erhöhten Sterberisiko assoziiert waren, entsprach nicht den Erwartungen. Es wurden daher Variablen mit alternativen Operationalisierungen von Hypertonie und Dyslipidämie einzeln und gemeinsam in einem bis auf den Diabetes-Status leeren, gewichteten Cox Regressionsmodell untersucht, um auszuschließen, dass ein Effekt auf das Überleben aufgrund einer mangelhaften Operationalisierung nicht erfasst wurde.

Für Hypertonie wurden neben der in den Hauptanalysen verwendeten Variable aktuelle Hypertonie (Blutdruck $>140/90$ mmHg oder antihypertensive Medikation bei ärztlich festgestellter Hypertonie, siehe ,B.2.iii.d. Gesundheitsverhalten/ Risikofaktoren‘) auch die Anamnese einer Hypertonie, der systolische Blutdruck und der diastolische Blutdruck untersucht. Keine der Variablen zeigte einzeln oder in der gemeinsamen Analyse einen statistisch signifikanten Effekt. Dass eine Hypertonie in den Modellen der Hauptanalysen keinen durchgehenden statistisch signifikanten Effekt auf das Sterberisiko zeigte, ist daher vermutlich nicht auf eine ungünstige Operationalisierung zurückzuführen.

Für Dyslipidämie wurden neben der in der Hauptanalyse verwendeten kombinierten Variable aus Anamnese einer Hyperlipidämie oder Gesamt-Cholesterin ≥ 190 mg/dl noch folgende weitere Variablen untersucht:

- Anamnese einer Hyperlipidämie
- Gesamt-Cholesterin-Wert
- Erhöhung des Gesamt-Cholesterins auf ≥ 190 mg/dl bzw. ≥ 240 mg/dl
- Nicht-HDL-Cholesterin
- Erhöhung des Nicht-HDL-Cholesterins auf ≥ 100 mg/dl bzw. ≥ 130 mg/dl
- Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient
- Erhöhung des Gesamt-/HDL-Chol.-Quotient auf ≥ 4 bzw. ≥ 5
- LDL-Cholesterin
- Erhöhung des LDL-Cholesterins auf ≥ 2.5 mmol/l bzw. ≥ 3.0 mmol/l

- Anamnese und Gesamt-Cholesterin ≥ 240 mg/dl bzw. Nicht-HDL-Cholesterin ≥ 130 mg/dl bzw. Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient ≥ 4 bzw. Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotient ≥ 5

Bei den Effekten der einzelnen Lipid-Variablen zeichnete sich kein einheitliches Bild ab. Tabelle F-11 zeigt die Ergebnisse für getestete Variablen mit statistisch signifikantem Einfluss auf das Sterberisiko. Erhöhte Werte des Gesamt-Cholesterins, Nicht-HDL-Cholesterins und LDL-Cholesterins zeigten unerwarteter Weise einen protektiven Effekt, für einen erhöhten Gesamt-/HDL-Cholesterin-Quotienten zeigte sich ein ungünstiger Effekt auf das Überleben. Für keine der Variablen, die Anamnese in Kombination mit aktuellen Lipid-Werten berücksichtigen (letzter Punkt obenstehender Liste), zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle F-11: Hazard Ratios einzelner Lipid-Variablen

Variablen mit protektivem Effekt

Diabetes-Status	(n=6550; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.62	(1.25-2.09)	<0.001
Diabetes-Status	(n=6549; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.60	(1.24-2.06)	<0.001
Gesamt-Cholesterin			
nicht erhöht (Basis)	1.00		
erhöht (≥ 190 mg/dl)	0.73	(0.54-0.98)	0.039
Diabetes-Status	(n=6547; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.61	(1.25-2.09)	<0.001
Nicht-HDL-Cholesterin			
nicht erhöht	1.00		
erhöht (≥ 100 mg/dl)	0.56	(0.31-1.00)	0.049
Diabetes-Status	(n=6325; †=569)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.49	(1.14-1.96)	0.004
LDL-Cholesterin (n. n.)			
nicht erhöht (Basis)	1.00		
erhöht (≥ 2.5 mmol/l)	0.62	(0.44-0.89)	0.010
Diabetes-Status	(n=6325; †=569)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.49	(1.13-1.97)	0.005
LDL-Cholesterin (n. n.)			
nicht stark erhöht (Basis)	1.00		
stark erhöht (≥ 3.0 mmol/l)	0.75	(0.60-0.94)	0.013

Variablen mit ungünstigem Effekt

Diabetes-Status	(n=6550; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.62	(1.25-2.09)	<0.001
Diabetes-Status	(n=6547; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.47	(1.14-1.90)	0.004
Gesamt-/HDL-Chol.-Quotient	1.14	(1.09-1.20)	<0.001
Diabetes-Status	(n=6547; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.57	(1.22-2.02)	0.001
Gesamt-/HDL-Chol.-Quotient			
nicht erhöht	1.00		
erhöht (≥ 4)	1.30	(1.08-1.55)	0.005
Diabetes-Status	(n=6547; †=601)		
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	1.49	(1.16-1.93)	0.002
Gesamt-/HDL-Chol.-Quotient			
nicht stark erhöht	1.00		
stark erhöht (≥ 5)	1.44	(1.19-1.74)	<0.001

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

HDL=High-Density-Lipoprotein; LDL-Cholesterin=Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n. n.: nicht nüchtern.

Tabelle F-12: Hazard Ratios der Cox Regressionen, gewichtet

	unadjustiert (n=6550; †=601)	Modell 1 (n=6550; †=601)	Modell 2 (n=6383; †=563)	Modell 3 (n=6317; †=555)	Modell 4 (n=5872; †=504)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.62 (1.25-2.09) <0.001	1.67 (1.32-2.13) <0.001	1.67 (1.31-2.14) <0.001	1.61 (1.28-2.03) <0.001	1.55 (1.22-1.96) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.45 (0.39-0.53) <0.001	0.42 (0.35-0.49) <0.001	0.45 (0.36-0.55) <0.001	0.42 (0.34-0.53) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.04 (0.81-1.34) 0.753	1.04 (0.81-1.34) 0.753	1.06 (0.82-1.39) 0.640	1.01 (0.76-1.34) 0.948
Höhere Bildung	-	0.68 (0.48-0.98) 0.041	0.68 (0.48-0.98) 0.041	0.72 (0.50-1.02) 0.066	0.65 (0.43-0.98) 0.039
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.43 (1.10-1.86) 0.008	1.43 (1.10-1.86) 0.008	1.38 (1.06-1.81) 0.018	1.38 (1.07-1.79) 0.015
BMI [kg/m²]					
	-	-	-	0.99 (0.96-1.02) 0.677	0.97 (0.94-1.01) 0.111
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.10 (0.85-1.42) 0.478	1.04 (0.79-1.38) 0.769
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.16 (1.65-2.83) <0.001	1.92 (1.41-2.61) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.73 (0.51-1.03) 0.073	0.81 (0.55-1.20) 0.293
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.88 (0.64-1.22) 0.440	1.10 (0.75-1.61) 0.631
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.21 (0.95-1.52) 0.116	1.13 (0.89-1.44) 0.315
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
	-	-	-	-	1.28 (1.16-1.42) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.30 (1.00-1.69) 0.051
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.01 (1.43-2.81) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.27 (0.96-1.68) 0.093

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Soziökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-13: Hazard Ratios der Cox Regressionen, ungewichtet

	unadjustiert (n=6550; †=601)	Modell 1 (n=6550; †=601)	Modell 2 (n=6383; †=563)	Modell 3 (n=6317; †=555)	Modell 4 (n=5872; †=504)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.65 (1.37-1.98) <0.001	1.69 (1.41-2.02) <0.001	1.68 (1.39-2.03) <0.001	1.59 (1.31-1.92) <0.001	1.44 (1.17-1.78) 0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.50 (0.43-0.59) <0.001	0.46 (0.39-0.55) <0.001	0.52 (0.43-0.63) <0.001	0.50 (0.41-0.62) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.98 (0.79-1.21) 0.827	1.00 (0.81-1.24) 0.991	0.98 (0.79-1.23) 0.882
Höhere Bildung	-	-	0.74 (0.56-0.98) 0.033	0.80 (0.61-1.06) 0.126	0.76 (0.57-1.01) 0.062
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.32 (1.04-1.67) 0.023	1.29 (1.02-1.65) 0.036	1.28 (0.99-1.66) 0.058
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.00 (0.98-1.02) 0.711	0.99 (0.97-1.01) 0.279
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.20 (0.96-1.50) 0.112	1.13 (0.89-1.44) 0.300
-	-	-	-	2.32 (1.86-2.90) <0.001	2.07 (1.62-2.63) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.82 (0.62-1.07) 0.145	0.92 (0.69-1.22) 0.561
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.99 (0.72-1.37) 0.963	1.14 (0.81-1.62) 0.452
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.25 (1.03-1.50) 0.020	1.15 (0.95-1.41) 0.157
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.31 (1.20-1.43) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.38 (1.11-1.70) 0.003
jedemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.14 (1.59-2.86) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.34 (1.04-1.72) 0.024

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

ii. Anhänge zu ,C.1.iii.c. - Stratifizierung nach Geschlecht‘

Tabelle F-14: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, gewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3371; †=246)	Modell 2 (n=3283; †=224)	Modell 3 (n=3228; †=218)	Modell 4 (n=2951; †=195)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.39 (0.96-2.01) 0.085	1.29 (0.87-1.92) 0.208	1.26 (0.86-1.86) 0.230	1.31 (0.85-2.01) 0.225
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.76 (0.49-1.16) 0.204	0.78 (0.51-1.20) 0.260	0.86 (0.55-1.35) 0.510
Höhere Bildung	-	0.71 (0.34-1.48) 0.360	0.71 (0.33-1.54) 0.384	0.66 (0.28-1.55) 0.335
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.44 (1.03-2.01) 0.035	1.39 (0.98-1.96) 0.064	1.60 (1.12-2.30) 0.011
BMI [kg/m²]	-	-	1.00 (0.96-1.04) 0.993	0.98 (0.94-1.02) 0.304
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	0.96 (0.57-1.63) 0.885	0.90 (0.51-1.60) 0.718
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.66 (1.00-2.75) 0.048	1.69 (0.94-3.03) 0.080
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.55 (0.23-1.32) 0.180	0.61 (0.23-1.59) 0.309
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.90 (0.45-1.80) 0.760	1.08 (0.50-2.34) 0.849
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.04 (0.71-1.52) 0.834	1.00 (0.66-1.50) 0.989
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.21 (1.00-1.45) 0.046
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.13 (0.78-1.63) 0.521
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.46 (1.45-4.15) 0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.44 (0.93-2.24) 0.099

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-15: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, gewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3179; †=355)	Modell 2 (n=3100; †=339)	Modell 3 (n=3089; †=337)	Modell 4 (n=2921; †=309)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.96 (1.49-2.58) <0.001	2.04 (1.56-2.68) <0.001	1.86 (1.41-2.45) <0.001	1.69 (1.25-2.27) 0.001
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.23 (0.89-1.70) 0.210	1.23 (0.89-1.70) 0.213	1.08 (0.78-1.51) 0.628
Höhere Bildung	-	0.70 (0.46-1.07) 0.096	0.75 (0.50-1.14) 0.180	0.65 (0.41-1.02) 0.061
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.44 (0.97-2.15) 0.072	1.41 (0.96-2.07) 0.079	1.17 (0.76-1.78) 0.475
BMI [kg/m²]	-	-	0.99 (0.95-1.02) 0.508	0.97 (0.93-1.01) 0.112
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.20 (0.83-1.73) 0.330	1.07 (0.71-1.60) 0.749
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.53 (1.75-3.64) <0.001	1.98 (1.34-2.93) 0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.78 (0.54-1.12) 0.173	0.86 (0.58-1.26) 0.432
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.89 (0.61-1.29) 0.532	1.05 (0.70-1.57) 0.824
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.33 (1.01-1.76) 0.043	1.25 (0.94-1.67) 0.129
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.35 (1.19-1.53) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.41 (0.97-2.04) 0.068
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.70 (1.07-2.71) 0.026
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.00 (0.66-1.53) 0.988

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-16: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3371; †=246)	Modell 2 (n=3283; †=224)	Modell 3 (n=3228; †=218)	Modell 4 (n=2951; †=195)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.53 (1.15-2.04) 0.003	1.45 (1.07-1.97) 0.017	1.42 (1.04-1.95) 0.030	1.39 (0.99-1.96) 0.057
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.76 (0.53-1.07) 0.118	0.76 (0.53-1.09) 0.133	0.80 (0.55-1.17) 0.257
Höhere Bildung	-	0.74 (0.37-1.48) 0.395	0.74 (0.37-1.48) 0.396	0.76 (0.36-1.60) 0.476
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.22 (0.85-1.74) 0.278	1.18 (0.82-1.70) 0.366	1.28 (0.87-1.88) 0.211
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.97-1.03) 0.833	0.99 (0.95-1.02) 0.408
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.15 (0.76-1.75) 0.503	1.15 (0.74-1.77) 0.541
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.77 (1.22-2.56) 0.002	1.73 (1.16-2.58) 0.008
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.52 (0.27-1.00) 0.049	0.59 (0.31-1.13) 0.110
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.95 (0.53-1.71) 0.872	1.10 (0.57-2.13) 0.777
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.04 (0.77-1.40) 0.805	1.01 (0.73-1.40) 0.936
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.23 (1.06-1.42) 0.005
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.18 (0.84-1.67) 0.336
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.60 (1.64-4.12) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.37 (0.95-1.98) 0.090

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-17: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Geschlecht, ungewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3179; †=355)	Modell 2 (n=3100; †=339)	Modell 3 (n=3089; †=337)	Modell 4 (n=2921; †=309)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.79 (1.41-2.27) <0.001	1.85 (1.45-2.35) <0.001	1.65 (1.29-2.11) <0.001	1.44 (1.10-1.88) 0.008
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.14 (0.87-1.49) 0.336	1.17 (0.89-1.53) 0.262	1.11 (0.84-1.47) 0.466
Höhere Bildung	-	0.77 (0.57-1.05) 0.098	0.87 (0.64-1.19) 0.382	0.78 (0.57-1.08) 0.142
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.43 (1.04-1.98) 0.029	1.43 (1.04-1.99) 0.030	1.28 (0.90-1.82) 0.165
BMI [kg/m²]	-	-	1.00 (0.98-1.03) 0.749	0.99 (0.96-1.02) 0.532
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.31 (0.97-1.75) 0.074	1.15 (0.84-1.57) 0.377
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.76 (2.03-3.75) <0.001	2.16 (1.56-3.00) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.91 (0.67-1.23) 0.528	1.01 (0.74-1.40) 0.932
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.03 (0.70-1.52) 0.872	1.12 (0.74-1.69) 0.604
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.41 (1.11-1.79) 0.005	1.28 (0.99-1.65) 0.057
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.37 (1.23-1.54) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.48 (1.13-1.94) 0.004
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.93 (1.30-2.86) 0.001
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.22 (0.85-1.75) 0.274

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter. * alterskorrigiert durch Zeitachse.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-18: Modell 1 mit Interaktion Diabetes-Status#Geschlecht, gewichtet

Diabetes-Status			
Kein Diabetes Basis		1.00	
Diabetes		1.95 (1.48-2.57)	<0.001
Geschlecht			
Männlich Basis		1.00	
Weiblich		0.50 (0.41-0.60)	<0.001
Interaktion Diabetes#Geschlecht			
Diabetes#Männlich (Basis)		1.00	
Diabetes#Weiblich		0.70 (0.46-1.07)	0.103
Kein Diabetes#Männlich (Basis)		1.00	
Kein Diabetes#Weiblich (Basis)		1.00	
	kein Diabetes	Diabetes	Diabetes / kein Diabetes
Männer	1 x 1 x 1 = 1	1.95 x 1 x 1 = 1.95	1.95
Frauen	1 x 0.50 x 1 = 0.50	1.95 x 0.50 x 0.70 = 0.68	1.36
Frauen / Männer	0.5	0.35	0.7

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Tabelle F-19: Modell 1 mit Interaktion Diabetes-Status#Geschlecht, ungewichtet

Diabetes-Status			
Kein Diabetes Basis		1.00	
Diabetes		1.79 (1.41-2.26)	<0.001
Geschlecht			
Männlich Basis		1.00	
Weiblich		0.52 (0.43-0.64)	<0.001
Interaktion Diabetes#Geschlecht			
Diabetes#Männlich (Basis)		1.00	
Diabetes#Weiblich		0.87 (0.61-1.25)	0.450
Kein Diabetes#Männlich (Basis)		1.00	
Kein Diabetes#Weiblich (Basis)		1.00	
	kein Diabetes	Diabetes	Diabetes / kein Diabetes
Männer	1 x 1 x 1 = 1	1.79 x 1 x 1 = 1.79	1.79
Frauen	1 x 0.52 x 1 = 0.52	1.79 x 0.52 x 0.97 = 0.81	1.56
Frauen / Männer	0.52	0.45	0.87

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Zeitachse: Alter.

iii. *Anhänge zu ,C.1.iii.d. - Stratifizierung nach Alter bei Basisuntersuchung‘*

Siehe nächste Seite

Tabelle F-20: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 18 bis <45 Jahre

	unadjustiert (n=3229; †=37)	Modell 1 (n=3229; †=37)	Modell 2 (n=3160; †=37)	Modell 3 (n=3127; †=37)	Modell 4 (n=2952; †=36)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00-0.00)
Diabetes	5.09 (1.64-15.79) 0.005	5.01 (1.68-14.91) 0.004	4.63 (1.52-14.10) 0.007	5.00 (1.75-14.28) 0.003	5.01 (1.79-14.06) 0.002
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.45 (0.22-0.89) 0.023	0.43 (0.21-0.87) 0.019	0.41 (0.20-0.82) 0.013	0.34 (0.17-0.71) 0.004
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.62 (0.66-4.01) 0.290	1.71 (0.68-4.33) 0.254	1.70 (0.66-4.35) 0.265
Höhere Bildung	-	-	0.53 (0.13-2.20) 0.376	0.57 (0.13-2.49) 0.448	0.60 (0.14-2.53) 0.486
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	0.96 (0.43-2.15) 0.917	0.94 (0.43-2.04) 0.868	0.85 (0.37-1.92) 0.689
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.95 (0.84-1.06) 0.331	0.90 (0.80-1.02) 0.087
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	0.69 (0.18-2.57) 0.573	0.64 (0.17-2.45) 0.516
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.63 (0.75-3.53) 0.211	1.33 (0.58-3.07) 0.500
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.53 (0.17-1.68) 0.280	0.60 (0.19-1.92) 0.387
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.31 (0.52-3.31) 0.558	1.22 (0.49-3.02) 0.667
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.00 (0.41-2.46) 0.992	1.06 (0.44-2.54) 0.895
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.62 (1.21-2.16) 0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	5.38 (0.64-45.33) 0.121
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.11 (0.14-8.91) 0.923
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	0.00 -

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-21: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 45 bis <65 Jahre

	unadjustiert (n=2429; †=222)	Modell 1 (n=2429; †=222)	Modell 2 (n=2376; †=212)	Modell 3 (n=2355; †=210)	Modell 4 (n=2168; †=192)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	2.62 (1.81-3.79) <0.001	2.35 (1.61-3.42) <0.001	2.36 (1.60-3.46) <0.001	2.09 (1.40-3.12) <0.001	1.88 (1.20-2.93) 0.006
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.49 (0.36-0.66) <0.001	0.47 (0.35-0.65) <0.001	0.52 (0.38-0.70) <0.001	0.43 (0.30-0.60) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.04 (0.72-1.51) 0.830	1.01 (0.68-1.51) 0.957	1.03 (0.69-1.53) 0.887
Höhere Bildung	-	-	0.58 (0.37-0.93) 0.022	0.63 (0.39-1.03) 0.063	0.66 (0.39-1.12) 0.121
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.72 (1.11-2.66) 0.016	1.64 (1.07-2.51) 0.024	1.53 (0.95-2.48) 0.082
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.99 (0.95-1.03) 0.597	0.98 (0.94-1.02) 0.241
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.06 (0.66-1.70) 0.808	0.83 (0.47-1.48) 0.532
-	-	-	-	2.52 (1.64-3.87) <0.001	2.25 (1.39-3.63) 0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.79 (0.44-1.43) 0.435	0.86 (0.47-1.57) 0.617
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.00 (0.49-2.08) 0.989	1.11 (0.53-2.34) 0.776
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.18 (0.84-1.66) 0.329	1.30 (0.90-1.87) 0.155
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.16 (1.00-1.33) 0.043
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.34 (0.83-2.18) 0.229
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.99 (1.67-5.34) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.16 (0.59-2.31) 0.660

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-22: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, gewichtet – 65 bis 79 Jahre

	unadjustiert (n=892; †=342)	Modell 1 (n=892; †=342)	Modell 2 (n=847; †=314)	Modell 3 (n=835; †=308)	Modell 4 (n=752; †=276)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.27 (0.91-1.77) 0.163	1.39 (1.01-1.91) 0.040	1.37 (0.98-1.91) 0.062	1.31 (0.96-1.79) 0.086	1.28 (0.92-1.79) 0.146
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.45 (0.37-0.55) <0.001	0.41 (0.33-0.52) <0.001	0.44 (0.32-0.60) <0.001	0.43 (0.30-0.62) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.93 (0.66-1.30) 0.660	0.98 (0.69-1.38) 0.888	0.83 (0.57-1.22) 0.342
Höhere Bildung	-	-	0.82 (0.51-1.31) 0.401	0.82 (0.51-1.33) 0.417	0.65 (0.37-1.14) 0.133
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.34 (0.94-1.91) 0.105	1.34 (0.94-1.93) 0.109	1.39 (0.96-2.01) 0.080
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.00 (0.96-1.04) 0.912	0.98 (0.94-1.02) 0.360
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.12 (0.79-1.57) 0.523	1.19 (0.82-1.73) 0.346
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.86 (1.22-2.84) 0.004	1.72 (1.03-2.88) 0.039
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.73 (0.49-1.10) 0.130	0.87 (0.54-1.40) 0.572
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.77 (0.49-1.19) 0.234	1.01 (0.60-1.68) 0.977
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.22 (0.90-1.65) 0.207	1.02 (0.75-1.40) 0.882
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.31 (1.14-1.50) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.35 (1.00-1.81) 0.049
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.72 (1.14-2.61) 0.011
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.28 (0.92-1.79) 0.147

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-23: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 18 bis <45 Jahre

	unadjustiert (n=3229; †=37)	Modell 1 (n=3229; †=37)	Modell 2 (n=3160; †=37)	Modell 3 (n=3127; †=37)	Modell 4 (n=2952; †=36)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	5.79 (2.03-16.55) 0.001	5.28 (1.84-15.12) 0.002	4.96 (1.71-14.34) 0.003	4.87 (1.66-14.29) 0.004	4.23 (1.21-14.77) 0.024
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.42 (0.21-0.85) 0.015	0.39 (0.19-0.80) 0.010	0.40 (0.20-0.83) 0.014	0.38 (0.18-0.80) 0.010
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.80 (0.84-3.88) 0.132	1.92 (0.89-4.17) 0.098	1.88 (0.86-4.11) 0.116	1.88 (0.86-4.11) 0.116
Höhere Bildung	-	0.76 (0.20-2.83) 0.677	0.90 (0.24-3.42) 0.876	0.90 (0.24-3.42) 0.876	0.89 (0.23-3.39) 0.861
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.45 (0.66-3.22) 0.356	1.33 (0.60-2.96) 0.480	1.20 (0.52-2.80) 0.665	1.20 (0.52-2.80) 0.665
BMI [kg/m²]					
-	-	-	0.99 (0.91-1.07) 0.734	0.96 (0.88-1.04) 0.344	0.96 (0.88-1.04) 0.344
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	0.77 (0.23-2.55) 0.671	0.68 (0.20-2.27) 0.531
-	-	-	-	2.00 (0.92-4.37) 0.081	1.63 (0.73-3.62) 0.232
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.53 (0.18-1.54) 0.244	0.60 (0.21-1.74) 0.346
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.22 (0.51-2.95) 0.653	1.15 (0.47-2.83) 0.755
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.41 (0.56-3.53) 0.463	1.46 (0.57-3.69) 0.429
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.47 (1.09-1.98) 0.012
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	7.16 (1.63-31.34) 0.009
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.33 (0.31-17.31) 0.408
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	0.00 - 1.000

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-24: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 45 bis <65 Jahre

	unadjustiert (n=2429; †=222)	Modell 1 (n=2429; †=222)	Modell 2 (n=2376; †=212)	Modell 3 (n=2355; †=210)	Modell 4 (n=2168; †=192)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	2.54 (1.88-3.43) <0.001	2.33 (1.72-3.16) <0.001	2.32 (1.70-3.16) <0.001	2.03 (1.47-2.80) <0.001	1.74 (1.23-2.46) 0.002
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.53 (0.40-0.70) <0.001	0.50 (0.38-0.67) <0.001	0.55 (0.41-0.75) <0.001	0.47 (0.34-0.66) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.89 (0.64-1.23) 0.474	0.87 (0.62-1.20) 0.397	0.91 (0.65-1.29) 0.605
Höhere Bildung	-	-	0.63 (0.41-0.99) 0.044	0.68 (0.43-1.07) 0.096	0.73 (0.46-1.16) 0.179
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.35 (0.92-1.99) 0.121	1.28 (0.87-1.89) 0.204	1.18 (0.78-1.80) 0.436
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.00 (0.97-1.03) 0.816	0.99 (0.95-1.02) 0.406
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.14 (0.78-1.66) 0.490	0.94 (0.63-1.40) 0.768
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.33 (1.66-3.25) <0.001	2.07 (1.44-2.97) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.84 (0.55-1.29) 0.426	0.90 (0.58-1.40) 0.634
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.18 (0.61-2.32) 0.622	1.19 (0.59-2.43) 0.628
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.21 (0.91-1.61) 0.193	1.27 (0.94-1.71) 0.119
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.21 (1.05-1.40) 0.010
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.49 (1.01-2.19) 0.043
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.89 (1.79-4.67) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.38 (0.82-2.33) 0.228

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; Modell 1: unadjustiert + Geschlecht; Modell 2: Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-25: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Alter bei Basisuntersuchung, ungewichtet – 65 bis 79 Jahre

	unadjustiert (n=892; †=342)	Modell 1 (n=892; †=342)	Modell 2 (n=847; †=314)	Modell 3 (n=835; †=308)	Modell 4 (n=752; †=276)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.29 (1.03-1.62) 0.028	1.38 (1.10-1.73) 0.005	1.35 (1.06-1.72) 0.014	1.31 (1.02-1.67) 0.035	1.22 (0.93-1.60) 0.159
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.52 (0.42-0.64) <0.001	0.48 (0.38-0.60) <0.001	0.55 (0.42-0.73) <0.001	0.57 (0.42-0.78) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.91 (0.66-1.25) 0.568	0.96 (0.69-1.32) 0.782	0.86 (0.61-1.22) 0.407
Höhere Bildung	-	-	0.88 (0.61-1.29) 0.522	0.95 (0.65-1.38) 0.780	0.78 (0.52-1.17) 0.238
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.28 (0.92-1.78) 0.149	1.32 (0.94-1.85) 0.110	1.37 (0.96-1.96) 0.083
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.01 (0.98-1.04) 0.549	0.99 (0.96-1.02) 0.507
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.26 (0.94-1.70) 0.124	1.35 (0.97-1.86) 0.073
-	-	-	-	2.20 (1.57-3.07) <0.001	2.03 (1.41-2.94) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.88 (0.60-1.29) 0.513	1.08 (0.72-1.61) 0.717
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.82 (0.55-1.23) 0.340	1.00 (0.64-1.58) 0.994
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.26 (0.97-1.63) 0.079	1.06 (0.80-1.40) 0.675
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.36 (1.20-1.53) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.37 (1.06-1.77) 0.015
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.85 (1.25-2.74) 0.002
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.33 (1.00-1.78) 0.052

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; Modell 1: unadjustiert + Geschlecht; Modell 2: Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-26: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet

Diabetes-Status			
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	7.18 (2.20-23.43)	0.001	
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00		
Weiblich	0.52 (0.45-0.61)	<0.001	
Alter			
18 bis <45 J. (Basis)	1.00		
45 bis <65 J.	8.71 (5.51-13.77)	<0.001	
65 bis 79 J.	48.56 (31.26-75.42)	<0.001	
Diabetes-Status#Alter			
Kein Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#45 - <65 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#65 - 79 (Basis)	1.00		
Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Diabetes#45 - <65	0.40 (0.11-1.45)	0.162	
Diabetes#65 - 79	0.21 (0.06-0.69)	0.010	

	kein Diabetes	Diabetes	Diabetes / kein Diabetes
18 bis <45 J.	1 x 1 x 1 = 1	7.18 x 1 x 1 = 7.18	7.18
45 bis <65 J.	1 x 8.71 x 1 = 8.71	7.18 x 8.71 x 0.40 = 25.02	2.87
65 bis 79 J.	1 x 48.56 x 1 = 48.56	7.18 x 48.56 x 0.21 = 73.22	1.51

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Follow up-Zeit.

Tabelle F-27: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet – Frauen

Diabetes-Status			
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	6.03 (0.68-53.58)	0.106	
Alter			
18 bis <45 J. (Basis)	1.00		
45 bis <65 J.	9.23 (4.20-20.27)	<0.001	
65 bis 79 J.	57.75 (27.52-121.18)	<0.001	
Diabetes-Status#Alter			
Kein Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#45 - <65 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#65 - 79 (Basis)	1.00		
Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Diabetes#45 - <65	0.52 (0.05-5.23)	0.576	
Diabetes#65 - 79	0.22 (0.02-2.03)	0.178	

	kein Diabetes	Diabetes	Diabetes / kein Diabetes
18 bis <45 J.	1 x 1 x 1 = 1	6.03 x 1 x 1 = 6.03	6.03
45 bis <65 J.	1 x 9.23 x 1 = 9.23	6.03 x 9.23 x 0.52 = 28.94	3.14
65 bis 79 J.	1 x 57.75 x 1 = 57.75	6.03 x 57.75 x 0.22 = 76.61	1.33

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Follow up-Zeit.

Tabelle F-28: Modell 1 mit Follow up-Zeit als Zeitachse und Interaktion Diabetes-Status#Alter, gewichtet – Männer

Diabetes-Status			
Kein Diabetes (Basis)	1.00		
Diabetes	7.64 (1.89-30.88)		0.005
Alter			
18 bis <45 J. (Basis)	1.00		
45 bis <65 J.	8.50 (5.09-14.20)		<0.001
65 bis 79 J.	43.4 (27.13-69.62)		<0.001
Diabetes-Status#Alter			
Kein Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#45 - <65 (Basis)	1.00		
Kein Diabetes#65 - 79 (Basis)	1.00		
Diabetes#18 - <45 (Basis)	1.00		
Diabetes#45 - <65	0.36 (0.08-1.65)		0.186
Diabetes#65 - 79	0.22 (0.05-0.92)		0.038

	kein Diabetes	Diabetes	Diabetes / kein Diabetes
18 bis <45 J.	1 x 1 x 1 = 1	7.64 x 1 x 1 = 7.64	7.64
45 bis <65 J.	1 x 8.50 x 1 = 8.50	7.64 x 8.50 x 0.36 = 23.38	2.75
65 bis 79 J.	1 x 43.46 x 1 = 43.46	7.64 x 43.46 x 0.22 = 73.05	1.68

HR (95%-KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Follow up-Zeit.

iv. *Anhänge zu ,C.1.iii.e. - Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes‘*

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-29: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes, gewichtet

	unadjustiert (n=6220; †=498)	Modell 1 (n=6220; †=498)	Modell 2 (n=6071; †=471)	Modell 3 (n=6010; †=466)	Modell 4 (n=5592; †=424)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.67 (1.17-2.38) 0.005	1.71 (1.22-2.40) 0.002	1.79 (1.29-2.48) 0.001	1.73 (1.27-2.38) 0.001	1.87 (1.36-2.57) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.46 (0.38-0.54) <0.001	0.42 (0.35-0.51) <0.001	0.44 (0.35-0.55) <0.001	0.41 (0.33-0.52) <0.001	0.41 (0.33-0.52) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	1.07 (0.80-1.43) 0.638	1.07 (0.80-1.43) 0.638	1.09 (0.81-1.47) 0.574	1.04 (0.76-1.42) 0.797	1.04 (0.76-1.42) 0.797
Höhere Bildung	0.61 (0.41-0.89) 0.012	0.61 (0.41-0.89) 0.012	0.65 (0.44-0.95) 0.027	0.57 (0.37-0.88) 0.011	0.57 (0.37-0.88) 0.011
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.54 (1.15-2.06) 0.004	1.54 (1.15-2.06) 0.004	1.43 (1.06-1.92) 0.020	1.36 (1.02-1.79) 0.034	1.36 (1.02-1.79) 0.034
BMI [kg/m²]					
1.00					
1.54					
1.00 (0.97-1.03) 0.964					
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	1.08 (0.81-1.42) 0.603	1.08 (0.81-1.42) 0.603	1.05 (0.79-1.41) 0.733	1.05 (0.79-1.41) 0.733	1.05 (0.79-1.41) 0.733
2.24 (1.68-3.00) <0.001					
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	0.76 (0.54-1.09) 0.133	0.76 (0.54-1.09) 0.133	0.76 (0.54-1.09) 0.133	0.85 (0.57-1.27) 0.412	0.85 (0.57-1.27) 0.412
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	0.88 (0.61-1.27) 0.503	0.88 (0.61-1.27) 0.503	0.88 (0.61-1.27) 0.503	1.22 (0.81-1.84) 0.338	1.22 (0.81-1.84) 0.338
Hypertonie					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.27 (0.97-1.66) 0.087	1.27 (0.97-1.66) 0.087	1.27 (0.97-1.66) 0.087	1.11 (0.84-1.47) 0.448	1.11 (0.84-1.47) 0.448
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
1.00					
1.35 (1.19-1.52) <0.001					
CVD					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.23 (0.93-1.62) 0.152	1.23 (0.93-1.62) 0.152	1.23 (0.93-1.62) 0.152	1.23 (0.93-1.62) 0.152	1.23 (0.93-1.62) 0.152
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	2.30 (1.59-3.32) <0.001	2.30 (1.59-3.32) <0.001	2.30 (1.59-3.32) <0.001	2.30 (1.59-3.32) <0.001	2.30 (1.59-3.32) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja (eGFR<60)	1.37 (0.98-1.92) 0.069	1.37 (0.98-1.92) 0.069	1.37 (0.98-1.92) 0.069	1.37 (0.98-1.92) 0.069	1.37 (0.98-1.92) 0.069

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-30: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes, ungewichtet

	unadjustiert (n=6220; †=498)	Modell 1 (n=6220; †=498)	Modell 2 (n=6071; †=471)	Modell 3 (n=6010; †=466)	Modell 4 (n=5592; †=424)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.72 (1.33-2.21) <0.001	1.72 (1.34-2.21) <0.001	1.81 (1.41-2.34) <0.001	1.72 (1.33-2.22) <0.001	1.67 (1.27-2.21) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.50 (0.42-0.60) <0.001	0.46 (0.38-0.56) <0.001	0.51 (0.41-0.63) <0.001	0.48 (0.38-0.60) <0.001	0.48 (0.38-0.60) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung		1.02 (0.81-1.27) 0.894	1.03 (0.82-1.29) 0.828	1.03 (0.81-1.31) 0.785	1.03 (0.81-1.31) 0.785
Höhere Bildung		0.71 (0.53-0.97) 0.029	0.78 (0.58-1.06) 0.114	0.71 (0.52-0.97) 0.033	0.71 (0.52-0.97) 0.033
Armutrisiko					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja		1.38 (1.07-1.79) 0.015	1.31 (1.00-1.70) 0.047	1.23 (0.93-1.63) 0.153	1.23 (0.93-1.63) 0.153
BMI [kg/m²]					
				1.00 (0.98-1.03) 0.765	0.99 (0.96-1.01) 0.244
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)				1.00	1.00
Exraucher				1.16 (0.90-1.48) 0.248	1.11 (0.86-1.44) 0.411
(Gelegenheits-) Raucher				2.33 (1.83-2.97) <0.001	1.96 (1.52-2.54) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)				1.00	1.00
Ja				0.82 (0.62-1.10) 0.180	0.93 (0.69-1.25) 0.628
Dyslipidämie					
Nein (Basis)				1.00	1.00
Ja				1.00 (0.69-1.44) 0.990	1.26 (0.85-1.88) 0.251
Hypertonie					
Nein (Basis)				1.00	1.00
Ja				1.32 (1.08-1.62) 0.007	1.15 (0.93-1.43) 0.200
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
					1.38 (1.25-1.52) <0.001
CVD					
Nein (Basis)				1.00	1.00
Ja				1.35 (1.07-1.71) 0.012	1.35 (1.07-1.71) 0.012
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)				1.00	1.00
Ja				2.36 (1.73-3.23) <0.001	2.36 (1.73-3.23) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)				1.00	1.00
Ja (eGFR<60)				1.55 (1.18-2.05) 0.002	1.55 (1.18-2.05) 0.002

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; Modell 1: unadjustiert + Geschlecht; Modell 2: Modell 1 + Soziökonomische Faktoren; Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-31: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3201; †=195)	Modell 2 (n=3126; †=181)	Modell 3 (n=3075; †=177)	Modell 4 (n=2816; †=159)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.10 (0.65-1.86) 0.709	1.08 (0.63-1.82) 0.783	1.07 (0.62-1.85) 0.800	1.40 (0.80-2.44) 0.240
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.81 (0.52-1.27) 0.357	0.83 (0.54-1.28) 0.395	0.93 (0.58-1.48) 0.748
Höhere Bildung	-	0.61 (0.28-1.33) 0.212	0.62 (0.27-1.45) 0.267	0.71 (0.29-1.71) 0.438
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.71 (1.17-2.51) 0.006	1.61 (1.08-2.40) 0.019	1.80 (1.22-2.67) 0.003
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.96-1.04) 0.981	0.99 (0.94-1.04) 0.723
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	0.93 (0.53-1.65) 0.807	0.79 (0.43-1.47) 0.459
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.54 (0.87-2.75) 0.139	1.57 (0.84-2.92) 0.156
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.57 (0.23-1.42) 0.226	0.61 (0.21-1.77) 0.358
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.93 (0.43-2.02) 0.859	1.05 (0.53-2.08) 0.882
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.98 (0.64-1.49) 0.917	0.92 (0.58-1.44) 0.706
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.18 (0.95-1.47) 0.132
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.00 (0.64-1.55) 0.997
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	3.02 (1.63-5.59) 0.001
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.40 (0.84-2.32) 0.199

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-32: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3019; †=303)	Modell 2 (n=2945; †=290)	Modell 3 (n=2935; †=289)	Modell 4 (n=2776; †=265)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	2.22 (1.46-3.40) <0.001	2.46 (1.66-3.65) <0.001	2.22 (1.49-3.30) <0.001	2.12 (1.41-3.19) <0.001
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.29 (0.92-1.81) 0.140	1.27 (0.90-1.79) 0.175	1.14 (0.81-1.58) 0.452
Höhere Bildung	-	0.61 (0.39-0.95) 0.029	0.68 (0.44-1.04) 0.075	0.54 (0.33-0.87) 0.013
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.39 (0.88-2.19) 0.162	1.31 (0.84-2.03) 0.237	1.02 (0.62-1.67) 0.949
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.96-1.03) 0.848	0.97 (0.93-1.01) 0.158
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.21 (0.83-1.76) 0.308	1.16 (0.78-1.71) 0.461
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.82 (1.96-4.07) <0.001	2.06 (1.39-3.04) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.82 (0.57-1.18) 0.289	0.89 (0.59-1.33) 0.571
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.82 (0.53-1.27) 0.378	1.15 (0.70-1.90) 0.569
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.48 (1.08-2.03) 0.016	1.25 (0.89-1.76) 0.198
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.47 (1.28-1.70) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.36 (0.90-2.04) 0.142
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.92 (1.23-2.99) 0.004
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.20 (0.75-1.95) 0.445

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-33: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3201; †=195)	Modell 2 (n=3126; †=181)	Modell 3 (n=3075; †=177)	Modell 4 (n=2816; †=159)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.35 (0.88-2.07) 0.171	1.35 (0.87-2.10) 0.179	1.38 (0.88-2.16) 0.166	1.51 (0.92-2.46) 0.102
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.81 (0.56-1.18) 0.275	0.80 (0.55-1.17) 0.260	0.87 (0.58-1.29) 0.486
Höhere Bildung	-	0.71 (0.34-1.48) 0.366	0.72 (0.34-1.51) 0.385	0.81 (0.38-1.70) 0.570
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.46 (0.99-2.15) 0.058	1.38 (0.93-2.06) 0.112	1.42 (0.93-2.16) 0.102
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.97-1.03) 0.962	0.99 (0.95-1.03) 0.609
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.08 (0.68-1.74) 0.741	0.96 (0.58-1.58) 0.879
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.70 (1.15-2.52) 0.008	1.58 (1.04-2.41) 0.032
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.51 (0.26-1.01) 0.054	0.60 (0.30-1.20) 0.148
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.10 (0.55-2.21) 0.794	1.19 (0.56-2.49) 0.652
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.00 (0.72-1.39) 0.989	0.95 (0.67-1.35) 0.772
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.22 (1.04-1.43) 0.017
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.09 (0.73-1.63) 0.674
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	3.08 (1.89-5.01) <0.001
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.51 (1.00-2.27) 0.048

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2**: unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3**: Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4**: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-34: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Unbekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3019; †=303)	Modell 2 (n=2945; †=290)	Modell 3 (n=2935; †=289)	Modell 4 (n=2776; †=265)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.96 (1.44-2.68) <0.001	2.13 (1.56-2.91) <0.001	1.88 (1.37-2.59) <0.001	1.73 (1.23-2.45) 0.002
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.18 (0.88-1.56) 0.264	1.19 (0.89-1.58) 0.241	1.15 (0.85-1.55) 0.367
Höhere Bildung	-	0.74 (0.53-1.03) 0.075	0.84 (0.60-1.18) 0.326	0.71 (0.50-1.01) 0.056
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.33 (0.94-1.89) 0.107	1.30 (0.91-1.85) 0.145	1.12 (0.76-1.65) 0.572
BMI [kg/m2]	-	-	1.01 (0.97-1.04) 0.706	0.98 (0.95-1.02) 0.368
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.27 (0.92-1.74) 0.148	1.20 (0.86-1.68) 0.293
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.83 (2.04-3.94) <0.001	2.12 (1.49-3.02) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.92 (0.67-1.27) 0.604	1.01 (0.73-1.41) 0.935
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.93 (0.60-1.44) 0.736	1.19 (0.74-1.94) 0.472
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.55 (1.20-2.01) 0.001	1.29 (0.98-1.70) 0.069
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.49 (1.31-1.69) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.47 (1.09-1.97) 0.011
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.01 (1.32-3.05) 0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.49 (1.01-2.19) 0.045

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

v. *Anhänge zu ,C.1.iii.f. - Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes‘*

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-35: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes, gewichtet

	unadjustiert (n=6305; †=528)	Modell 1 (n=6305; †=528)	Modell 2 (n=6144; †=491)	Modell 3 (n=6079; †=483)	Modell 4 (n=5666; †=441)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.54 (1.15-2.06) 0.004	1.62 (1.23-2.13) 0.001	1.57 (1.18-2.09) 0.002	1.51 (1.14-2.01) 0.004	1.36 (1.01-1.84) 0.041
Geschlecht					
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.47 (0.40-0.56) <0.001	0.45 (0.37-0.54) <0.001	0.47 (0.37-0.59) <0.001	0.44 (0.35-0.57) <0.001	
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)			1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung			1.04 (0.80-1.36) 0.781	1.06 (0.81-1.40) 0.657	1.03 (0.77-1.38) 0.825
Höhere Bildung			0.80 (0.56-1.14) 0.209	0.82 (0.58-1.17) 0.273	0.76 (0.49-1.15) 0.192
Armutrisiko					
Nein (Basis)			1.00	1.00	1.00
Ja			1.46 (1.08-1.95) 0.005	1.48 (1.11-1.97) 0.008	1.48 (1.11-1.97) 0.008
BMI [kg/m²]					
			0.99 (0.96-1.03) 0.689	0.97 (0.94-1.01) 0.722	
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)			1.00	1.00	1.00
Exraucher			1.08 (0.83-1.40) 0.562	1.05 (0.79-1.39) 0.740	1.05 (0.79-1.39) 0.740
(Gelegenheits-) Raucher			2.05 (1.56-2.70) <0.001	1.87 (1.36-2.56) <0.001	1.87 (1.36-2.56) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)			1.00	1.00	1.00
Ja			0.72 (0.50-1.04) 0.083	0.78 (0.52-1.18) 0.232	0.78 (0.52-1.18) 0.232
Dyslipidämie					
Nein (Basis)			1.00	1.00	1.00
Ja			0.90 (0.63-1.28) 0.554	1.07 (0.70-1.65) 0.741	1.07 (0.70-1.65) 0.741
Hypertonie					
Nein (Basis)			1.00	1.00	1.00
Ja			1.16 (0.91-1.49) 0.230	1.13 (0.88-1.45) 0.348	1.13 (0.88-1.45) 0.348
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
					1.27 (1.14-1.41) <0.001
CVD					
Nein (Basis)					1.00
Ja					1.36 (1.03-1.80) 0.032
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)					1.00
Ja					2.06 (1.46-2.92) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)					1.00
Ja (eGFR<60)					1.19 (0.88-1.60) 0.258

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewicht** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse: Alter.**

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Soziökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-36: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes, ungewichtet

	unadjustiert (n=6305; †=528)	Modell 1 (n=6305; †=528)	Modell 2 (n=6144; †=491)	Modell 3 (n=6079; †=483)	Modell 4 (n=5666; †=441)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.55 (1.24-1.93) <0.001	1.62 (1.30-2.02) <0.001	1.55 (1.23-1.96) <0.001	1.47 (1.16-1.87) 0.002	1.29 (0.99-1.67) 0.059
Geschlecht					
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.52 (0.43-0.62) <0.001	0.49 (0.41-0.59) <0.001	0.53 (0.43-0.66) <0.001	0.52 (0.42-0.65) <0.001	0.52 (0.42-0.65) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	0.98 (0.78-1.22) 0.835	0.98 (0.78-1.22) 0.835	0.98 (0.78-1.22) 0.835	0.99 (0.79-1.25) 0.960	1.00 (0.78-1.26) 0.969
Höhere Bildung	0.85 (0.64-1.13) 0.267	0.85 (0.64-1.13) 0.267	0.85 (0.64-1.13) 0.267	0.91 (0.68-1.21) 0.514	0.88 (0.65-1.19) 0.400
Armutrisiko					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.36 (1.05-1.75) 0.020	1.36 (1.05-1.75) 0.020	1.36 (1.05-1.75) 0.020	1.34 (1.04-1.74) 0.026	1.36 (1.04-1.79) 0.026
BMI [kg/m²]					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.00 (0.98-1.02) 0.901	1.00 (0.98-1.02) 0.901	1.00 (0.98-1.02) 0.901	1.00 (0.98-1.02) 0.901	0.98 (0.96-1.01) 0.164
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	1.18 (0.94-1.50) 0.161	1.18 (0.94-1.50) 0.161	1.18 (0.94-1.50) 0.161	1.13 (0.88-1.46) 0.325	1.13 (0.88-1.46) 0.325
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	0.80 (0.60-1.07) 0.139	0.80 (0.60-1.07) 0.139	0.80 (0.60-1.07) 0.139	0.88 (0.66-1.19) 0.419	0.88 (0.66-1.19) 0.419
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	0.98 (0.70-1.37) 0.909	0.98 (0.70-1.37) 0.909	0.98 (0.70-1.37) 0.909	1.10 (0.77-1.59) 0.594	1.10 (0.77-1.59) 0.594
Hypertonie					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.20 (0.99-1.47) 0.066	1.20 (0.99-1.47) 0.066	1.20 (0.99-1.47) 0.066	1.15 (0.93-1.42) 0.194	1.15 (0.93-1.42) 0.194
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.30 (1.19-1.43) <0.001	1.30 (1.19-1.43) <0.001	1.30 (1.19-1.43) <0.001	1.30 (1.19-1.43) <0.001	1.30 (1.19-1.43) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.46 (1.17-1.83) 0.001	1.46 (1.17-1.83) 0.001	1.46 (1.17-1.83) 0.001	1.46 (1.17-1.83) 0.001	1.46 (1.17-1.83) 0.001
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	2.16 (1.59-2.94) <0.001	2.16 (1.59-2.94) <0.001	2.16 (1.59-2.94) <0.001	2.16 (1.59-2.94) <0.001	2.16 (1.59-2.94) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja (eGFR<60)	1.26 (0.96-1.66) 0.099	1.26 (0.96-1.66) 0.099	1.26 (0.96-1.66) 0.099	1.26 (0.96-1.66) 0.099	1.26 (0.96-1.66) 0.099

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; Modell 1: unadjustiert + Geschlecht; Modell 2: Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-37: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3266; †=221)	Modell 2 (n=3182; †=200)	Modell 3 (n=3128; †=194)	Modell 4 (n=2866; †=175)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.53 (1.02-2.30) 0.042	1.38 (0.88-2.14) 0.157	1.33 (0.87-2.02) 0.190	1.26 (0.75-2.11) 0.379
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.73 (0.47-1.14) 0.169	0.76 (0.50-1.18) 0.223	0.85 (0.54-1.34) 0.483
Höhere Bildung	-	0.72 (0.34-1.49) 0.370	0.73 (0.34-1.59) 0.428	0.67 (0.28-1.60) 0.360
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.49 (1.04-2.14) 0.031	1.40 (0.97-2.03) 0.075	1.66 (1.14-2.43) 0.009
BMI [kg/m2]	-	-	1.01 (0.97-1.05) 0.703	0.98 (0.94-1.02) 0.295
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	0.88 (0.51-1.51) 0.637	0.83 (0.45-1.53) 0.540
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.62 (0.96-2.73) 0.068	1.68 (0.92-3.09) 0.092
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.49 (0.20-1.25) 0.134	0.53 (0.19-1.49) 0.223
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.02 (0.46-2.26) 0.963	1.16 (0.43-3.16) 0.767
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.96 (0.65-1.42) 0.854	0.96 (0.63-1.46) 0.851
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.22 (1.01-1.48) 0.040
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.06 (0.71-1.61) 0.764
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.64 (1.56-4.44) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.39 (0.88-2.21) 0.155

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-38: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, gewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3039; †=307)	Modell 2 (n=2962; †=291)	Modell 3 (n=2951; †=289)	Modell 4 (n=2800; †=266)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.75 (1.25-2.46) 0.001	1.78 (1.27-2.51) 0.001	1.66 (1.15-2.39) 0.007	1.42 (0.94-2.15) 0.091
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.26 (0.89-1.77) 0.186	1.24 (0.88-1.75) 0.208	1.14 (0.81-1.61) 0.435
Höhere Bildung	-	0.85 (0.56-1.30) 0.453	0.89 (0.59-1.34) 0.580	0.78 (0.49-1.25) 0.299
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.54 (1.00-2.38) 0.050	1.52 (0.99-2.33) 0.055	1.27 (0.80-2.01) 0.315
BMI [kg/m2]	-	-	0.98 (0.94-1.01) 0.210	0.95 (0.91-1.00) 0.044
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.25 (0.85-1.85) 0.253	1.14 (0.75-1.73) 0.545
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.54 (1.75-3.69) <0.001	2.00 (1.34-2.98) 0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.81 (0.55-1.17) 0.258	0.84 (0.56-1.26) 0.394
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.90 (0.61-1.34) 0.612	1.03 (0.67-1.59) 0.897
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.32 (0.98-1.78) 0.066	1.28 (0.94-1.76) 0.118
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.31 (1.14-1.49) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.60 (1.10-2.33) 0.014
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.59 (0.97-2.62) 0.067
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	0.83 (0.52-1.32) 0.420

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-39: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3266; †=221)	Modell 2 (n=3182; †=200)	Modell 3 (n=3128; †=194)	Modell 4 (n=2866; †=175)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.60 (1.15-2.22) 0.005	1.44 (1.01-2.06) 0.044	1.37 (0.95-1.99) 0.094	1.31 (0.87-1.96) 0.196
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.73 (0.50-1.05) 0.093	0.73 (0.50-1.08) 0.114	0.78 (0.52-1.17) 0.233
Höhere Bildung	-	0.76 (0.38-1.51) 0.432	0.78 (0.39-1.56) 0.475	0.79 (0.38-1.66) 0.536
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.23 (0.84-1.80) 0.283	1.18 (0.80-1.74) 0.392	1.34 (0.89-2.01) 0.164
BMI [kg/m2]	-	-	1.01 (0.98-1.04) 0.568	0.98 (0.95-1.02) 0.302
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.06 (0.68-1.65) 0.790	1.08 (0.68-1.73) 0.733
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.65 (1.12-2.42) 0.011	1.68 (1.10-2.55) 0.015
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.48 (0.24-0.95) 0.034	0.53 (0.27-1.05) 0.068
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.94 (0.49-1.78) 0.841	1.06 (0.50-2.25) 0.870
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.01 (0.74-1.39) 0.940	1.02 (0.72-1.44) 0.904
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.26 (1.08-1.47) 0.003
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.21 (0.84-1.75) 0.315
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.84 (1.78-4.53) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.31 (0.89-1.95) 0.172

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-40: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter vs. Kein Diabetes nach Geschlecht, ungewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3039; †=307)	Modell 2 (n=2962; †=291)	Modell 3 (n=2951; †=289)	Modell 4 (n=2800; †=266)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Bekannter Diabetes	1.63 (1.20-2.20) 0.002	1.63 (1.19-2.22) 0.002	1.50 (1.09-2.08) 0.013	1.22 (0.86-1.73) 0.260
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.18 (0.88-1.57) 0.263	1.18 (0.89-1.58) 0.254	1.17 (0.86-1.58) 0.322
Höhere Bildung	-	0.91 (0.66-1.26) 0.578	1.00 (0.72-1.39) 0.998	0.93 (0.66-1.31) 0.698
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.49 (1.06-2.12) 0.023	1.52 (1.07-2.16) 0.020	1.39 (0.96-2.02) 0.085
BMI [kg/m2]	-	-	0.99 (0.96-1.03) 0.721	0.98 (0.95-1.02) 0.286
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.35 (0.99-1.84) 0.062	1.19 (0.85-1.65) 0.309
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.74 (1.98-3.81) <0.001	2.12 (1.49-3.01) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.92 (0.66-1.27) 0.615	0.99 (0.71-1.39) 0.971
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.03 (0.69-1.53) 0.893	1.07 (0.70-1.63) 0.751
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.34 (1.04-1.73) 0.024	1.26 (0.96-1.65) 0.091
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.34 (1.18-1.51) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.64 (1.23-2.18) 0.001
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.79 (1.17-2.73) 0.007
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR>=60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.09 (0.73-1.62) 0.689

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

vi. Anhänge zu ,C.1.iii.g. - Sensitivitätsanalysen‘

Gestations-Diabetes

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-41: Hazard Ratios der Cox Regressionen– Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet, Ausschluss bei Frauen

	unadjustiert (n=6534; †=601)	Modell 1 (n=6534; †=601)	Modell 2 (n=6367; †=563)	Modell 3 (n=6301; †=555)	Modell 4 (n=5857; †=504)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.63 (1.26-2.11) <0.001	1.68 (1.33-2.14) <0.001	1.68 (1.32-2.15) <0.001	1.62 (1.29-2.04) <0.001	1.56 (1.23-1.97) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.45 (0.39-0.53) <0.001	0.42 (0.35-0.50) <0.001	0.45 (0.36-0.55) <0.001	0.42 (0.34-0.54) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.05 (0.81-1.35) 0.730	1.07 (0.82-1.39) 0.623	1.07 (0.82-1.39) 0.623	1.01 (0.76-1.34) 0.931
Höhere Bildung	-	0.69 (0.48-0.98) 0.041	0.69 (0.48-0.98) 0.041	0.72 (0.50-1.02) 0.066	0.65 (0.43-0.98) 0.039
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.43 (1.10-1.86) 0.009	1.43 (1.10-1.86) 0.009	1.38 (1.06-1.80) 0.018	1.38 (1.07-1.79) 0.015
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.99 (0.96-1.02) 0.673	0.97 (0.94-1.01) 0.111
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	1.10 (0.85-1.42) 0.477	1.04 (0.79-1.38) 0.764
Sportdauer >2h pro Woche	-	-	-	2.16 (1.65-2.83) <0.001	1.92 (1.41-2.61) <0.001
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.73 (0.51-1.03) 0.072	0.81 (0.55-1.20) 0.292
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.88 (0.64-1.22) 0.442	1.10 (0.75-1.61) 0.628
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.21 (0.96-1.52) 0.114	1.13 (0.89-1.44) 0.310
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.28 (1.16-1.42) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.30 (1.00-1.69) 0.053
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.01 (1.43-2.82) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.27 (0.96-1.68) 0.095

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Soziökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-42: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet, Ausschl. bei Frauen & Männern

	unadjustiert (n=6528; †=600)	Modell 1 (n=6528; †=600)	Modell 2 (n=6363; †=563)	Modell 3 (n=6297; †=555)	Modell 4 (n=5853; †=504)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.63 (1.26-2.11) <0.001	1.68 (1.33-2.14) <0.001	1.69 (1.32-2.16) <0.001	1.63 (1.29-2.05) <0.001	1.56 (1.23-1.98) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.45 (0.39-0.53) <0.001	0.42 (0.35-0.50) <0.001	0.45 (0.36-0.55) <0.001	0.42 (0.34-0.54) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.04 (0.81-1.35) 0.734	1.07 (0.82-1.39) 0.625	1.01 (0.76-1.34) 0.934
Höhere Bildung	-	-	0.68 (0.48-0.98) 0.040	0.72 (0.50-1.02) 0.065	0.65 (0.43-0.98) 0.038
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.43 (1.10-1.86) 0.009	1.38 (1.06-1.80) 0.018	1.38 (1.06-1.79) 0.016
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.99 (0.96-1.02) 0.671	0.97 (0.94-1.01) 0.109
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.10 (0.85-1.42) 0.469	1.05 (0.79-1.38) 0.755
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.16 (1.65-2.82) <0.001	1.92 (1.41-2.61) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.73 (0.51-1.03) 0.072	0.81 (0.55-1.20) 0.290
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.88 (0.64-1.21) 0.431	1.09 (0.75-1.60) 0.646
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.21 (0.96-1.52) 0.115	1.13 (0.89-1.44) 0.310
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.28 (1.16-1.42) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.30 (1.00-1.69) 0.054
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.01 (1.43-2.82) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.27 (0.96-1.68) 0.096

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997, adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Soziökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-43: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3355; †=246)	Modell 2 (n=3267; †=224)	Modell 3 (n=3212; †=218)	Modell 4 (n=2936; †=195)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.40 (0.97-2.04) 0.075	1.31 (0.87-1.95) 0.190	1.28 (0.87-1.89) 0.208	1.33 (0.86-2.06) 0.203
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.76 (0.50-1.17) 0.216	0.79 (0.51-1.21) 0.275	0.86 (0.55-1.36) 0.528
Höhere Bildung	-	0.71 (0.34-1.48) 0.356	0.71 (0.33-1.53) 0.380	0.66 (0.28-1.55) 0.332
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.43 (1.02-2.01) 0.037	1.38 (0.98-1.95) 0.066	1.60 (1.11-2.29) 0.011
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.96-1.04) 0.992	0.98 (0.94-1.02) 0.304
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	0.96 (0.57-1.62) 0.885	0.90 (0.51-1.60) 0.722
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.67 (1.01-2.75) 0.047	1.69 (0.94-3.03) 0.079
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.55 (0.23-1.32) 0.178	0.61 (0.23-1.59) 0.306
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.90 (0.45-1.81) 0.773	1.09 (0.50-2.36) 0.833
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.04 (0.71-1.52) 0.831	1.00 (0.67-1.50) 0.996
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.21 (1.00-1.45) 0.045
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.12 (0.78-1.63) 0.535
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.46 (1.45-4.15) 0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.44 (0.93-2.23) 0.101

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-44: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, gewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3173; †=354)	Modell 2 (n=3096; †=339)	Modell 3 (n=3085; †=337)	Modell 4 (n=2917; †=309)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.96 (1.48-2.58) <0.001	2.05 (1.56-2.70) <0.001	1.86 (1.41-2.46) <0.001	1.70 (1.26-2.29) 0.001
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.23 (0.89-1.70) 0.213	1.23 (0.89-1.70) 0.214	1.08 (0.78-1.50) 0.632
Höhere Bildung	-	0.70 (0.46-1.06) 0.094	0.75 (0.50-1.14) 0.177	0.65 (0.41-1.02) 0.060
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.44 (0.96-2.15) 0.074	1.41 (0.96-2.07) 0.081	1.16 (0.76-1.78) 0.481
BMI [kg/m2]	-	-	0.99 (0.95-1.02) 0.507	0.97 (0.93-1.01) 0.110
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.20 (0.83-1.73) 0.324	1.07 (0.72-1.60) 0.740
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.52 (1.75-3.64) <0.001	1.97 (1.33-2.92) 0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.78 (0.54-1.12) 0.171	0.86 (0.58-1.26) 0.428
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.88 (0.61-1.29) 0.516	1.04 (0.69-1.55) 0.858
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.33 (1.01-1.77) 0.044	1.25 (0.94-1.67) 0.130
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.35 (1.19-1.53) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.41 (0.97-2.03) 0.070
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.70 (1.06-2.71) 0.027
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.00 (0.66-1.53) 0.993

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Adjustierung:** *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-45: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, ungewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3355; †=246)	Modell 2 (n=3267; †=224)	Modell 3 (n=3212; †=218)	Modell 4 (n=2936; †=195)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.55 (1.17-2.07) 0.003	1.47 (1.08-1.99) 0.014	1.44 (1.05-1.98) 0.024	1.41 (1.00-1.99) 0.048
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.76 (0.54-1.08) 0.128	0.76 (0.53-1.10) 0.144	0.81 (0.55-1.18) 0.270
Höhere Bildung	-	0.74 (0.37-1.48) 0.392	0.74 (0.37-1.48) 0.394	0.76 (0.36-1.60) 0.473
Armutsrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.21 (0.85-1.73) 0.287	1.18 (0.82-1.69) 0.378	1.27 (0.87-1.87) 0.220
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.97-1.03) 0.826	0.99 (0.95-1.02) 0.415
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.15 (0.76-1.75) 0.503	1.15 (0.74-1.77) 0.536
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.77 (1.23-2.56) 0.002	1.73 (1.16-2.58) 0.008
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.52 (0.27-0.99) 0.048	0.59 (0.31-1.12) 0.108
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.96 (0.53-1.72) 0.887	1.11 (0.57-2.15) 0.761
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.04 (0.77-1.40) 0.809	1.01 (0.73-1.40) 0.936
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.23 (1.06-1.42) 0.005
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.18 (0.84-1.66) 0.348
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.61 (1.65-4.13) <0.001
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.37 (0.95-1.97) 0.092

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-46: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Sensitivitätsanalyse Gestations-Diabetes, ungewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3173; †=354)	Modell 2 (n=3096; †=339)	Modell 3 (n=3085; †=337)	Modell 4 (n=2917; †=309)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.78 (1.41-2.26) <0.001	1.86 (1.46-2.36) <0.001	1.66 (1.30-2.12) <0.001	1.44 (1.10-1.89) 0.007
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.14 (0.87-1.49) 0.341	1.17 (0.89-1.53) 0.265	1.11 (0.84-1.47) 0.471
Höhere Bildung	-	0.77 (0.56-1.05) 0.095	0.87 (0.64-1.19) 0.377	0.78 (0.57-1.08) 0.139
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.43 (1.04-1.97) 0.030	1.43 (1.04-1.98) 0.030	1.28 (0.90-1.81) 0.168
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.98-1.03) 0.750	0.99 (0.96-1.02) 0.526
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.31 (0.98-1.76) 0.072	1.15 (0.84-1.58) 0.370
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.76 (2.03-3.74) <0.001	2.16 (1.56-3.00) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.91 (0.67-1.23) 0.525	1.01 (0.74-1.39) 0.938
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.03 (0.70-1.51) 0.890	1.11 (0.73-1.68) 0.630
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.41 (1.11-1.79) 0.005	1.28 (0.99-1.65) 0.058
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.37 (1.23-1.54) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.48 (1.13-1.93) 0.004
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.92 (1.30-2.86) 0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.22 (0.85-1.75) 0.277

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Stratifizierung nach Armutrisiko

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-47: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, gewichtet – Kein Armutsrisiko

	unadjustiert (n=5597; †=515)	Modell 1 (n=5597; †=515)	Modell 2 (n=5441; †=479)	Modell 3 (n=5386; †=472)	Modell 4 (n=5023; †=431)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.74 (1.31-2.32) <0.001	1.80 (1.37-2.36) <0.001	1.81 (1.37-2.40) <0.001	1.71 (1.30-2.26) <0.001	1.61 (1.21-2.14) 0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.44 <0.001	0.41 (0.35-0.49) <0.001	0.42 (0.34-0.53) <0.001	0.39 (0.31-0.50) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.97 (0.74-1.29) 0.848	1.00 (0.74-1.34) 0.984	0.96 (0.70-1.32) 0.812
Höhere Bildung	-	-	0.67 (0.47-0.97) 0.032	0.71 (0.49-1.02) 0.061	0.63 (0.42-0.97) 0.035
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.98 (0.95-1.02) 0.375	0.97 (0.93-1.01) 0.109
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.00 (0.75-1.34) 0.997	0.99 (0.73-1.33) 0.928
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.12 (1.58-2.86) <0.001	1.89 (1.34-2.67) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.71 (0.49-1.02) 0.061	0.80 (0.54-1.19) 0.271
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.90 (0.65-1.26) 0.539	1.08 (0.74-1.57) 0.701
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.30 (1.02-1.64) 0.031	1.21 (0.95-1.54) 0.120
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.26 (1.13-1.41) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.28 (0.96-1.71) 0.093
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.97 (1.37-2.82) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.27 (0.95-1.70) 0.112

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Bildung; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-48: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, gewichtet – Armutsrisiko

	unadjustiert (n=953; †=86)	Modell 1 (n=953; †=86)	Modell 2 (n=942; †=84)	Modell 3 (n=931; †=83)	Modell 4 (n=849; †=73)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.00 (0.62-1.64) 0.984	1.04 (0.65-1.67) 0.873	1.09 (0.68-1.75) 0.717	1.08 (0.64-1.83) 0.769	1.25 (0.71-2.20) 0.427
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.49 (0.27-0.87) 0.015	0.45 (0.25-0.81) 0.008	0.52 (0.28-0.94) 0.031	0.56 (0.28-1.11) 0.097
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.61 (0.90-2.88) 0.107	1.48 (0.77-2.86) 0.237	1.50 (0.70-3.22) 0.290
Höhere Bildung	-	-	0.63 (0.19-2.07) 0.446	0.58 (0.17-1.94) 0.375	0.75 (0.20-2.82) 0.666
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.03 (0.97-1.10) 0.270	0.98 (0.92-1.05) 0.619
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.68 (0.92-3.05) 0.090	1.42 (0.63-3.19) 0.390
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.22 (1.30-3.77) 0.004	2.02 (1.13-3.60) 0.018
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.97 (0.48-1.99) 0.937	0.98 (0.34-2.77) 0.963
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.00 (0.41-2.41) 0.997	1.27 (0.45-3.64) 0.648
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.88 (0.47-1.67) 0.699	0.73 (0.36-1.48) 0.384
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.58 (1.18-2.13) 0.003
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.36 (0.83-2.24) 0.221
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.84 (0.53-6.41) 0.333
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.36 (0.59-3.14) 0.470

HR (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Bildung; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidiät. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-49: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, ungewichtet – Kein Armutsrisiko

	unadjustiert (n=5629; †=518)	Modell 1 (n=5629; †=518)	Modell 2 (n=5472; †=482)	Modell 3 (n=5417; †=475)	Modell 4 (n=5051; †=434)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.71 (1.41-2.08) <0.001	1.73 (1.42-2.10) <0.001	1.73 (1.41-2.11) <0.001	1.61 (1.31-1.98) <0.001	1.45 (1.16-1.82) 0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.50 (0.42-0.60) <0.001	0.47 (0.39-0.57) <0.001	0.52 (0.42-0.64) <0.001	0.50 (0.40-0.63) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.93 (0.75-1.17) 0.560	0.96 (0.77-1.22) 0.761	0.96 (0.76-1.22) 0.748
Höhere Bildung	-	-	0.72 (0.54-0.96) 0.026	0.80 (0.60-1.06) 0.123	0.74 (0.55-1.00) 0.050
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.00 (0.98-1.02) 0.975	0.99 (0.96-1.01) 0.258
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.14 (0.90-1.45) 0.283	1.12 (0.87-1.45) 0.389
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.32 (1.82-2.96) <0.001	2.09 (1.60-2.71) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.81 (0.61-1.08) 0.143	0.92 (0.69-1.24) 0.581
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.98 (0.70-1.39) 0.925	1.11 (0.76-1.60) 0.595
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.30 (1.07-1.60) 0.010	1.19 (0.95-1.47) 0.124
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.29 (1.17-1.41) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.40 (1.12-1.76) 0.004
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.08 (1.52-2.83) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.34 (1.03-1.76) 0.030

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; Modell 1: unadjustiert + Geschlecht; Modell 2: Modell 1 + Bildung; Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-50: Hazard Ratios der Cox Regressionen nach Armutsrisiko, ungewichtet – Armutsrisiko

	unadjustiert (n=921; †=83)	Modell 1 (n=921; †=83)	Modell 2 (n=911; †=81)	Modell 3 (n=900; †=80)	Modell 4 (n=821; †=70)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.28 (0.78-2.12) 0.331	1.40 (0.85-2.30) 0.188	1.46 (0.88-2.43) 0.139	1.43 (0.85-2.43) 0.181	1.43 (0.79-2.58) 0.241
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.47 (0.30-0.74) 0.001	0.44 (0.28-0.69) 0.000	0.50 (0.30-0.83) 0.007	0.48 (0.28-0.84) 0.010
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.33 (0.74-2.38) 0.337	1.25 (0.69-2.27) 0.462	1.32 (0.67-2.58) 0.423
Höhere Bildung	-	-	0.97 (0.29-3.29) 0.964	0.90 (0.26-3.12) 0.867	1.21 (0.33-4.38) 0.774
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.03 (0.97-1.08) 0.324	0.99 (0.94-1.05) 0.748
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.54 (0.84-2.80) 0.162	1.20 (0.61-2.36) 0.596
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.24 (1.26-3.98) 0.006	1.87 (0.99-3.55) 0.054
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.99 (0.38-2.57) 0.984	0.95 (0.32-2.78) 0.926
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.27 (0.52-3.13) 0.599	1.36 (0.50-3.67) 0.548
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.02 (0.61-1.69) 0.944	0.93 (0.53-1.63) 0.805
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.54 (1.16-2.04) 0.003
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.26 (0.70-2.26) 0.447
jemals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.56 (0.97-6.77) 0.058
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.30 (0.61-2.76) 0.492

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter.

Adjustierung: unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Bildung; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen

Tabelle F-51: Sensitivitätsanalysen zur Verletzung der Annahme proportionaler Hazards durch Kovariablen (gewichtet)

	Modell 2, strata(Bildung)	Modell 3, strata(Bildung)	Modell 4, strata(Bildung, Krebserkrankung)	Modell 4, strata(Bildung, Krebserkr., BMI (3 Kat.), Sportdauer)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.68 (1.32-2.13) <0.001	1.62 (1.29-2.03) <0.001	1.57 (1.23-2.00) <0.001	1.60 (1.25-2.04) <0.001
Geschlecht				
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.42 (0.36-0.50) <0.001	0.45 (0.36-0.55) <0.001	0.41 (0.32-0.52) <0.001	0.42 (0.33-0.54) <0.001
Armutrisiko				
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	1.43 (1.10-1.86) 0.007	1.39 (1.07-1.81) 0.015	1.35 (1.04-1.76) 0.023	1.41 (1.09-1.81) 0.009
BMI [kg/m²]	-	0.99 (0.96-1.02) 0.694	0.97 (0.94-1.01) 0.104	-
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Exraucher	-	1.09 (0.84-1.41) 0.501	1.03 (0.78-1.35) 0.845	1.08 (0.82-1.43) 0.558
(Gelegenheits-) Raucher	-	2.14 (1.64-2.80) <0.001	1.96 (1.43-2.67) <0.001	1.89 (1.37-2.61) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	-
Ja	-	0.74 (0.53-1.05) 0.096	0.80 (0.54-1.19) 0.269	-
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	0.88 (0.63-1.22) 0.434	1.02 (0.69-1.50) 0.935	1.03 (0.67-1.58) 0.885
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.21 (0.96-1.53) 0.110	1.12 (0.87-1.44) 0.383	1.16 (0.90-1.51) 0.245
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	1.27 (1.15-1.40) <0.001	1.22 (1.10-1.36) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.29 (0.99-1.69) 0.058	1.21 (0.93-1.58) 0.161
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	-
Ja	-	-	-	-
ingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	1.00 (0.00-0.00)	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	1.25 (0.94-1.67) 0.118	1.20 (0.89-1.62) 0.221

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Strata-Option** erlaubt baseline-hazard über die Strata der gewählten Variable zu variieren bei jedoch gleichen Koeffizienten über die Strata. **Adjustierung:** **Modell 2:** alterskorrigiert durch Zeitachse + Geschlecht, Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.
n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Complete Case Analyse

Tabelle F-52: Unadjustierte* Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse und Available Case Analyse im Vergleich, gewichtet

	Complete Case	Available Case	Δ	rΔ HR	rΔ ÜS
Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5872; †=504)	(n=6550; †=601)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.69 (1.28-2.22) <0.001	1.62 (1.25-2.09) <0.001	+0.07	+4%	+11%
Frauen	(n=2951; †=195)	(n=3371; †=246)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.33 (0.87-2.03) 0.187	1.39 (0.96-2.01) 0.085	-0.06	-4%	-15%
Männer	(n=2921; †=309)	(n=3179; †=355)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	2.10 (1.60-2.75) <0.001	1.96 (1.49-2.58) <0.001	+0.14	+7%	+15%
18 bis <45 Jahre	(n=2952; †=36)	(n=3229; †=37)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	4.52 (1.25-16.38) 0.022	5.09 (1.64-15.79) 0.005	-0.57	-11%	-14%
45 bis <65 Jahre	(n=2168; †=192)	(n=2429; †=222)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	2.87 (1.92-4.30) <0.001	2.62 (1.81-3.79) <0.001	+0.25	+10%	+15%
65 bis 79 Jahre	(n=752; †=276)	(n=892; †=342)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.28 (0.90-1.84) 0.172	1.27 (0.91-1.77) 0.163	+0.01	+1%	+4%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5592; †=424)	(n=6220; †=498)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	2.05 (1.47-2.88) <0.001	1.67 (1.17-2.38) 0.005	+0.38	+23%	+57%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Frauen	(n=2816; †=159)	(n=3201; †=195)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	1.36 (0.80-2.32) 0.250	1.10 (0.65-1.86) 0.709	+0.26	+24%	+260%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Männer	(n=2776; †=265)	(n=3019; †=303)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	2.60 (1.71-3.96) <0.001	2.22 (1.46-3.40) <0.001	+0.38	+17%	+31%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5666; †=441)	(n=6305; †=528)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.45 (1.03-2.03) 0.031	1.54 (1.15-2.06) 0.004	-0.09	-6%	-17%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Frauen	(n=2866; †=175)	(n=3266; †=221)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.28 (0.78-2.12) 0.327	1.53 (1.02-2.30) 0.042	-0.25	-16%	-47%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Männer	(n=2800; †=266)	(n=3039; †=307)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.76 (1.23-2.53) 0.002	1.75 (1.25-2.46) 0.001	+0.01	+1%	+1%

HR (95%-KI) *p*-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter.

* alterskorrigiert durch Zeitachse.

„Δ“ absolute Abweichung des mittels Complete Case Analyse ermittelten HR vom mittels Available Case Analyse ermittelten HR.

„rΔ HR“ relative Abweichung des mittels Complete Case Analyse ermittelten HR vom mittels Available Case Analyse ermittelten HR.

„rΔ ÜS“ relative Abweichung der mittels Complete Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit von der mittels Available Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Tabelle F-53: Unadjustierte* Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse und Available Case Analyse im Vergleich, ungewichtet

	Complete Case	Available Case	Δ	rΔ HR	rΔ ÜS
Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5872; †=504)	(n=6550; †=601)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.65 (1.35-2.02) <0.001	1.65 (1.37-1.98) <0.001	0.00	0%	0%
Frauen	(n=2951; †=195)	(n=3371; †=246)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.45 (1.05-2.02) 0.025	1.53 (1.15-2.04) 0.003	-0.08	-5%	-15%
Männer	(n=2921; †=309)	(n=3179; †=355)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.82 (1.41-2.35) <0.001	1.79 (1.41-2.27) <0.001	+0.03	+2%	+4%
18 bis <45 Jahre	(n=2952; †=36)	(n=3229; †=37)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	4.61 (1.40-15.20) 0.012	5.79 (2.03-16.55) 0.001	-1.18	-20%	-25%
45 bis <65 Jahre	(n=2168; †=192)	(n=2429; †=222)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	2.62 (1.90-3.61) <0.001	2.54 (1.88-3.43) <0.001	+0.08	+3%	+5%
65 bis 79 Jahre	(n=752; †=276)	(n=892; †=342)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Diabetes	1.26 (0.98-1.63) 0.073	1.29 (1.03-1.62) 0.028	-0.03	-2%	-10%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5592; †=424)	(n=6220; †=498)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	1.91 (1.45-2.51) <0.001	1.72 (1.33-2.21) <0.001	+0.19	+11%	+26%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Frauen	(n=2816; †=159)	(n=3201; †=195)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	1.45 (0.90-2.35) 0.124	1.35 (0.88-2.07) 0.171	+0.10	+7%	+29%
Unbekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Männer	(n=2776; †=265)	(n=3019; †=303)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Unbekannter Diabetes	2.17 (1.56-3.02) <0.001	1.96 (1.44-2.68) <0.001	+0.21	+11%	+22%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes	(n=5666; †=441)	(n=6305; †=528)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.44 (1.12-1.85) 0.004	1.55 (1.24-1.93) <0.001	-0.11	-7%	-20%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Frauen	(n=2866; †=175)	(n=3266; †=221)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.40 (0.95-2.06) 0.087	1.60 (1.15-2.22) 0.005	-0.20	-13%	-33%
Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes - Männer	(n=2800; †=266)	(n=3039; †=307)			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00			
Bekannter Diabetes	1.54 (1.11-2.14) 0.010	1.63 (1.20-2.20) 0.002	-0.09	-6%	-14%

HR (95%-KI) p-Wert. Zeitachse: Alter. * alterskorrigiert durch Zeitachse.

„Δ“ absolute Abweichung des mittels Complete Case Analyse ermittelten HR vom mittels Available Case Analyse ermittelten HR.

„rΔ HR“ relative Abweichung des mittels Complete Case Analyse ermittelten HR vom mittels Available Case Analyse ermittelten HR.

„rΔ ÜS“ relative Abweichung der mittels Complete Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit von der mittels Available Case Analyse ermittelten Übersterblichkeit.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Tabelle F-54: Hazard Ratios der Cox Regressionen aus Complete Case Analyse – Männer und Altersgruppe 45 bis <65 Jahre bei Basisuntersuchung

	Männer (n=2921; †=309) ungewichtet/ gewichtet	45 bis <65 Jahre (n=2168; †=192) ungewichtet/ gewichtet
unadjustiert	1.82 (1.41-2.35) <0.001 2.10 (1.60-2.75) <0.001	2.62 (1.90-3.61) <0.001 2.87 (1.92-4.30) <0.001
Modell 1	- -	2.39 (1.73-3.31) <0.001 2.57 (1.71-3.85) <0.001
Modell 2	1.84 (1.43-2.37) <0.001 2.12 (1.63-2.77) <0.001	2.30 (1.66-3.18) <0.001 2.46 (1.63-3.71) <0.001
Modell 3	1.66 (1.28-2.16) <0.001 1.94 (1.46-2.57) <0.001	2.00 (1.42-2.80) <0.001 2.13 (1.39-3.28) 0.001
Modell 4	1.66 (1.28-2.16) <0.001 1.69 (1.25-2.27) 0.001	1.74 (1.23-2.46) 0.002 1.88 (1.20-2.93) 0.006

HR Diabetes vs. Kein Diabetes (95%-KI) *p*-Wert. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Gewichtete Analysen: gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

Adjustierung:

unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse;

Modell 1: unadjustiert + Geschlecht;

Modell 2: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren;

Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

Einschluss von Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-55: Charakterisierung von Personen ohne und mit HbA1c-Wert bei bekanntem und ohne bekannten Diabetes – ungewichtet

	Bekannter Diabetes				Kein bekannter Diabetes (kein oder unbekannter Diabetes)			
	(n=357)		(n=6590)		(n=6590)		(n=6220)	
	HbA1c fehlt (n=27)	HbA1c vorhanden (n=330)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)
Mittleres Alter [Jahre]	62.70 (57.70-67.70)	62.15 (60.97-63.32)	44.76 (42.94-46.59)	44.77 (44.38-45.15)	44.76 (42.94-46.59)	44.77 (44.38-45.15)	44.76 (42.94-46.59)	44.77 (44.38-45.15)
Geschlecht [(n) %]								
Frauen	(18) 66.67 (47.23-81.72)	(170) 51.52 (46.10-56.89)	(193) 52.16 (47.07-57.21)	(3201) 51.46 (50.22-52.70)	(193) 52.16 (47.07-57.21)	(3201) 51.46 (50.22-52.70)	(193) 52.16 (47.07-57.21)	(3201) 51.46 (50.22-52.70)
Männer	(9) 33.33 (18.29-52.77)	(160) 48.48 (43.11-53.90)	(177) 47.84 (42.79-52.93)	(3019) 48.54 (47.30-49.78)	(177) 47.84 (42.79-52.93)	(3019) 48.54 (47.30-49.78)	(177) 47.84 (42.79-52.93)	(3019) 48.54 (47.30-49.78)
Vitalstatus [(n) %]								
verstorben	(15) 55.56 (36.83-72.83)	(103) 31.21 (26.42-36.44)	(49) 13.24 (10.15-17.09)	(498) 8.01 (7.36-8.71)	(49) 13.24 (10.15-17.09)	(498) 8.01 (7.36-8.71)	(49) 13.24 (10.15-17.09)	(498) 8.01 (7.36-8.71)
nicht verstorben	(12) 44.44 (27.17-63.17)	(227) 68.79 (63.56-73.58)	(321) 86.76 (82.91-89.85)	(5722) 91.99 (91.29-92.64)	(321) 86.76 (82.91-89.85)	(5722) 91.99 (91.29-92.64)	(321) 86.76 (82.91-89.85)	(5722) 91.99 (91.29-92.64)
CVD [(n) %]								
ja	(10) 37.04 (21.16-56.32)	(126) 38.18 (33.07-43.57)	(35) 9.46 (6.87-12.89)	(434) 6.98 (6.37-7.64)	(35) 9.46 (6.87-12.89)	(434) 6.98 (6.37-7.64)	(35) 9.46 (6.87-12.89)	(434) 6.98 (6.37-7.64)
nein	(17) 62.96 (43.68-78.84)	(204) 61.82 (56.43-66.93)	(335) 90.54 (87.11-93.13)	(5786) 93.02 (92.36-93.63)	(335) 90.54 (87.11-93.13)	(5786) 93.02 (92.36-93.63)	(335) 90.54 (87.11-93.13)	(5786) 93.02 (92.36-93.63)

Angegeben sind (Anzahl der Personen) und Mittelwert (KI) oder Anteil (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. HbA1c=Glykohämoglobin A1c; CVD= cardio-vascular disease.

Tabelle F-56: Charakterisierung von Personen ohne und mit HbA1c-Wert bei bekanntem und ohne bekannten Diabetes – gewichtet

	Bekannter Diabetes				Kein bekannter Diabetes (kein oder unbekannter Diabetes)			
	(n=357)		(n=6590)		(n=6590)		(n=6220)	
	HbA1c fehlt (n=27)	HbA1c vorhanden (n=330)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)	HbA1c fehlt (n=370)	HbA1c vorhanden (n=6220)
Mittleres Alter [Jahre]	62.65 (57.56-67.73)	61.89 (60.32-63.45)	43.95 (40.74-47.15)	44.59 (43.95-45.22)	43.95 (40.74-47.15)	44.59 (43.95-45.22)	43.95 (40.74-47.15)	44.59 (43.95-45.22)
Geschlecht [(n) %]								
Frauen	(24.1)* 76.83 (54.29-90.25)	(168.9)* 52.72 (46.83-58.54)	(194.3)* 52.13 (46.17-58.03)	50.53 (49.24-51.81)	(194.3)* 52.13 (46.17-58.03)	50.53 (49.24-51.81)	(194.3)* 52.13 (46.17-58.03)	50.53 (49.24-51.81)
Männer	(7.3)* 23.17 (9.75-45.71)	(151.4)* 47.28 (41.46-53.17)	(178.5)* 47.87 (41.97-53.83)	49.47 (48.19-50.76)	(178.5)* 47.87 (41.97-53.83)	49.47 (48.19-50.76)	(178.5)* 47.87 (41.97-53.83)	49.47 (48.19-50.76)
Vitalstatus [(n) %]								
verstorben	(17.24)* 54.92 (33.76-74.44)	(101.3)* 31.62 (25.55-38.39)	(47.4)* 12.71 (9.44-16.90)	8.09 (7.26-9.02)	(47.4)* 12.71 (9.44-16.90)	8.09 (7.26-9.02)	(47.4)* 12.71 (9.44-16.90)	8.09 (7.26-9.02)
nicht verstorben	(14.2)* 45.08 (25.56-66.24)	(219.0)* 68.38 (61.61-74.45)	(325.4)* 87.29 (83.10-90.56)	91.91 (90.98-92.74)	(325.4)* 87.29 (83.10-90.56)	91.91 (90.98-92.74)	(325.4)* 87.29 (83.10-90.56)	91.91 (90.98-92.74)
CVD [(n) %]								
ja	(11.8)* 37.48 (18.55-61.22)	(122.3)* 38.26 (32.35-44.53)	(36.8)* 9.87 (6.78-14.14)	7.12 (6.28-8.08)	(36.8)* 9.87 (6.78-14.14)	7.12 (6.28-8.08)	(36.8)* 9.87 (6.78-14.14)	7.12 (6.28-8.08)
nein	(19.6)* 62.52 (38.78-81.45)	(197.7)* 61.74 (55.47-67.65)	(336.0)* 90.13 (85.87-93.22)	92.88 (91.92-93.72)	(336.0)* 90.13 (85.87-93.22)	92.88 (91.92-93.72)	(336.0)* 90.13 (85.87-93.22)	92.88 (91.92-93.72)

Angegeben sind (Anzahl der Personen) und Mittelwert (KI) oder Anteil (Logit-KI) mit p-Wert aus Varianzanalyse für Mittelwerte kontinuierlicher Variablen bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen. Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign.

HbA1c=Glykohämoglobin A1c; CVD= cardio-vascular disease. * gewichtete Häufigkeit.

Tabelle F-57: Hazard Ratios der Cox Regressionen – Bekannter Diabetes vs. Kein Diabetes mit Personen mit bekanntem Diabetes ohne HbA1c-Wert

	Gesamt <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Frauen <i>ungewichtet/ gewichtet</i>	Männer <i>ungewichtet/ gewichtet</i>
unadjustiert	(n=6332; †=543) 1.68 (1.36-2.07) <0.001 1.66 (1.27-2.18) <0.001	(n=3284; †=230) 1.77 (1.30-2.40) <0.001 1.71 (1.17-2.51) 0.006	(n=3048; †=313) 1.74 (1.31-2.33) <0.001 1.87 (1.35-2.57) <0.001
Modell 1	(n=6332; †=543) 1.76 (1.43-2.17) <0.001 1.77 (1.36-2.29) <0.001	- -	- -
Modell 2	(6170n=; †=506) 1.71 (1.37-2.13) <0.001 1.73 (1.32-2.27) <0.001	(n=3199; †=209) 1.64 (1.18-2.29) 0.004 1.58 (1.05-2.38) 0.030	(n=2971; †=297) 1.76 (1.31-2.37) <0.001 1.90 (1.38-2.63) <0.001
Modell 3	(n=6088; †=489) 1.53 (1.21-1.94) <0.001 1.60 (1.21-2.11) 0.001	(n=3134; †=198) 1.45 (1.02-2.08) 0.041 1.41 (0.94-2.13) 0.097	(n=2954; †=291) 1.54 (1.12-2.12) 0.007 1.73 (1.21-2.47) 0.003
Modell 4	(n=5668; †=443) 1.30 (1.01-1.69) 0.045 1.39 (1.04-1.88) 0.029	(n=2868; †=177) 1.33 (0.89-1.98) 0.159 1.30 (0.80-2.12) 0.291	(n=2800; †=266) 1.22 (0.86-1.73) 0.260 1.42 (0.94-2.15) 0.091
Complete Case			
unadjustiert	(n=5668; †=443) 1.45 (1.13-1.86) 0.003 1.47 (1.05-2.05) 0.023	(n=2868; †=177) 1.44 (0.98-2.09) 0.061 1.35 (0.83-2.20) 0.219	(n=2800; †=266) 1.54 (1.11-2.14) 0.010 1.76 (1.23-2.53) 0.002

HR Diabetes vs. Kein Diabetes (95%-KI) *p*-Wert. n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Gewichtete Analysen: gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter.

Adjustierung:

unadjustiert: alterskorrigiert durch Zeitachse;

Modell 1: unadjustiert + Geschlecht;

Modell 2: Modell 1 + sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + kardiovaskuläre Risikofaktoren;

Modell 4: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

3. Anhänge zu ,C.1.iv. - Lebenserwartung‘

i. Anhänge zu ,C.1.iv.a. - Ab 18 Jahren‘

Gesamt (Männer und Frauen)

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-58: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet

	unadjustiert (n=6550; †=601)	Modell 1 (n=6550; †=601)	Modell 2 (n=6383; †=563)	Modell 3 (n=6317; †=555)	Modell 4 (n=5872; †=504)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.64 (1.29-2.10) <0.001	1.69 (1.35-2.12) <0.001	1.70 (1.35-2.14) <0.001	1.63 (1.31-2.04) <0.001	1.56 (1.25-1.94) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.47 (0.40-0.55) <0.001	0.44 (0.37-0.52) <0.001	0.47 (0.38-0.57) <0.001	0.46 (0.37-0.57) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.09 (0.85-1.39) 0.515	1.10 (0.85-1.43) 0.450	1.08 (0.82-1.42) 0.584
Höhere Bildung	-	-	0.71 (0.50-1.01) 0.053	0.73 (0.52-1.03) 0.077	0.68 (0.47-1.00) 0.053
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.45 (1.12-1.88) 0.006	1.40 (1.08-1.82) 0.013	1.37 (1.06-1.77) 0.016
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.99 (0.97-1.02) 0.688	0.98 (0.95-1.01) 0.118
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.09 (0.85-1.41) 0.500	1.03 (0.79-1.36) 0.804
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.18 (1.67-2.83) <0.001	1.94 (1.44-2.62) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.71 (0.50-1.00) 0.052	0.78 (0.54-1.14) 0.202
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.80 (0.60-1.08) 0.143	0.93 (0.67-1.28) 0.637
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.15 (0.92-1.45) 0.212	1.07 (0.85-1.34) 0.576
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.28 (1.16-1.41) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.30 (1.02-1.65) 0.033
jamals Krebserkrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.84 (1.34-2.52) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.31 (1.00-1.71) 0.049
Konstante	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
Y	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.10 (0.09-0.12) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Nach Geschlecht

Tabelle F-59: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Frauen

	unadjustiert (n=3371; †=246)	Modell 2 (n=3283; †=224)	Modell 3 (n=3228; †=218)	Modell 4 (n=2951; †=195)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.43 (1.01-2.03) 0.042	1.35 (0.93-1.95) 0.117	1.31 0.142	1.37 0.127
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	0.79 (0.52-1.20) 0.274	0.82 (0.54-1.24) 0.337	0.91 (0.59-1.40) 0.665
Höhere Bildung	-	0.73 (0.36-1.48) 0.378	0.69 (0.32-1.46) 0.327	0.63 (0.26-1.52) 0.299
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.47 (1.05-2.07) 0.026	1.43 (1.01-2.03) 0.041	1.61 (1.12-2.30) 0.010
BMI [kg/m2]	-	-	1.00 (0.96-1.04) 0.891	0.98 (0.94-1.02) 0.231
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	0.98 (0.59-1.63) 0.928	0.92 (0.53-1.60) 0.757
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	1.72 (1.05-2.81) 0.032	1.75 (0.99-3.10) 0.052
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.55 (0.24-1.29) 0.170	0.63 (0.25-1.55) 0.310
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.71 (0.44-1.17) 0.180	0.75 (0.46-1.22) 0.248
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.99 (0.70-1.40) 0.945	0.93 (0.65-1.34) 0.704
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.22 (1.03-1.45) 0.023
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.12 (0.79-1.58) 0.530
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	2.20 (1.37-3.54) 0.001
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.47 (0.98-2.19) 0.060
Konstante	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
γ	0.11 (0.09-0.12) <0.001	0.11 (0.09-0.12) <0.001	0.11 (0.09-0.13) <0.001	0.11 (0.09-0.13) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2:** unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-60: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Männer

	unadjustiert (n=3179; †=355)	Modell 2 (n=3100; †=339)	Modell 3 (n=3089; †=337)	Modell 4 (n=2921; †=309)
Diabetes-Status				
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.91 (1.47-2.49) <0.001	1.99 (1.54-2.58) <0.001	1.82 (1.39-2.37) <0.001	1.62 (1.23-2.15) 0.001
Bildung				
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	1.30 (0.95-1.78) 0.097	1.29 (0.93-1.77) 0.121	1.18 (0.86-1.62) 0.299
Höhere Bildung	-	0.72 (0.48-1.09) 0.120	0.77 (0.51-1.16) 0.206	0.69 (0.46-1.06) 0.087
Armutrisiko				
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.45 (0.98-2.16) 0.065	1.42 (0.97-2.08) 0.075	1.18 (0.78-1.79) 0.421
BMI [kg/m2]	-	-	0.98 (0.95-1.02) 0.414	0.97 (0.93-1.01) 0.103
Rauch-Status				
Nie geraucht (Basis)	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	1.22 (0.85-1.75) 0.273	1.10 (0.74-1.63) 0.636
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	2.57 (1.78-3.70) <0.001	2.04 (1.38-3.02) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.76 (0.53-1.09) 0.139	0.83 (0.57-1.21) 0.326
Dyslipidämie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	0.87 (0.60-1.26) 0.454	0.99 (0.67-1.44) 0.938
Hypertonie				
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	1.30 (0.99-1.71) 0.058	1.19 (0.90-1.58) 0.220
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	-	1.33 (1.18-1.49) <0.001
CVD				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.44 (1.02-2.03) 0.041
jemals Krebserkrankung				
Nein (Basis)	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	1.62 (1.04-2.53) 0.032
eingeschr. Nierenfunktion				
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	1.07 (0.72-1.58) 0.733
Konstante	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
γ	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.10 (0.09-0.12) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.10 (0.08-0.11) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 2**: unadjustiert + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3**: Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4**: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Nach Diagnose-Status

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-61: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Unbekannter vs. Kein Diabetes

	unadjustiert (n=6220; †=498)	Modell 1 (n=6220; †=498)	Modell 2 (n=6071; †=471)	Modell 3 (n=6010; †=466)	Modell 4 (n=5592; †=424)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Unbekannter Diabetes	1.67 (1.18-2.35) 0.004	1.70 (1.23-2.35) 0.001	1.79 (1.31-2.44) <0.001	1.73 (1.28-2.33) <0.001	1.81 (1.34-2.45) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.47 (0.39-0.55) <0.001	0.43 (0.36-0.52) <0.001	0.46 (0.37-0.57) <0.001	0.44 (0.36-0.55) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.14 (0.87-1.50) 0.336	1.16 (0.87-1.54) 0.321	1.14 (0.85-1.54) 0.368
Höhere Bildung	-	-	0.63 (0.43-0.92) 0.017	0.67 (0.46-0.97) 0.035	0.62 (0.42-0.92) 0.018
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	1.55 (1.16-2.08) 0.003	1.55 (1.16-2.08) 0.003	1.45 (1.07-1.95) 0.016	1.39 (1.05-1.83) 0.021
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.00 (0.97-1.03) 0.868	0.98 (0.95-1.01) 0.192
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.10 (0.84-1.44) 0.474	1.07 (0.81-1.41) 0.627
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.31 (1.74-3.06) <0.001	1.98 (1.44-2.72) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.75 (0.53-1.06) 0.099	0.82 (0.55-1.20) 0.301
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.83 (0.59-1.16) 0.269	1.06 (0.73-1.54) 0.745
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.23 (0.94-1.60) 0.131	1.09 (0.83-1.43) 0.535
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.32 (1.17-1.48) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.26 (0.98-1.64) 0.073
jedemals Krebskrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	2.06 (1.46-2.90) <0.001
eingeschränkte Nierenfunktion					
Nein (eGFR ≥ 60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR < 60)	-	-	-	-	1.45 (1.06-1.98) 0.021
Konstante	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
Y	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.10 (0.09-0.11) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: **unadjustiert:** alterskorrigiert durch Zeitachse **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-62: Hazard Ratios der paramet. Regressionen f. Personen ab dem 18. L.J, gewichtet – Bekannter vs. Kein Diabetes

	unadjustiert (n=6305; †=528)	Modell 1 (n=6305; †=528)	Modell 2 (n=6144; †=491)	Modell 3 (n=6079; †=483)	Modell 4 (n=5666; †=441)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.59 (1.22-2.08) 0.001	1.66 (1.29-2.14) <0.001	1.62 (1.25-2.11) <0.001	1.56 (1.19-2.03) 0.001	1.42 (1.08-1.87) 0.013
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.50 (0.42-0.58) <0.001	0.47 (0.39-0.56) <0.001	0.49 (0.39-0.62) <0.001	0.48 (0.38-0.61) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	1.00	1.00	1.00 (0.00-0.00)	1.00
Mittlere Bildung	-	-	1.09 (0.84-1.42) 0.527	1.11 (0.84-1.45) 0.455	1.11 (0.83-1.47) 0.483
Höhere Bildung	-	-	0.81 (0.57-1.15) 0.244	0.83 (0.59-1.17) 0.280	0.78 (0.52-1.16) 0.222
Armutsrisiko					
Nein (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.53 (1.16-2.02) 0.003	1.48 (1.11-1.97) 0.008	1.46 (1.10-1.94) 0.008
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	0.99 (0.96-1.03) 0.689	0.97 (0.94-1.01) 0.122
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.07 (0.83-1.39) 0.585	1.04 (0.79-1.37) 0.778
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.08 (1.59-2.71) <0.001	1.90 (1.40-2.58) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.71 (0.49-1.02) 0.063	0.76 (0.51-1.13) 0.174
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.81 (0.59-1.12) 0.203	0.89 (0.62-1.29) 0.541
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.11 (0.88-1.41) 0.365	1.06 (0.84-1.34) 0.622
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.26 (1.14-1.40) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.35 (1.05-1.74) 0.021
jedemalig Krebskrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.87 (1.35-2.58) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.22 (0.92-1.63) 0.165
Konstante	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
Y	0.10 (0.09-0.11) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.11 (0.09-0.12) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: *unadjustiert:* alterskorrigiert durch Zeitachse **Modell 1:** unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2:** Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidity.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle F-63: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Modell 2 stratifiziert nach Armutsrisiko

	Armutsrisiko (n=942 ; †=84)	Kein Armutsrisiko (n=5441; †=479)
Diabetes-Status		
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00
Diabetes	1.10 (0.68-1.78) 0.697	1.84 (1.41-2.40) 0.000
Geschlecht		
Männlich (Basis)	1.00 (0.00-0.00)	1.00 (0.00-0.00)
Weiblich	0.46 (0.27-0.80) 0.006	0.43 (0.36-0.51) 0.000
Bildung		
Einfache Bildung (Basis)	1.00 (0.00-0.00)	1.00 (0.00-0.00)
Mittlere Bildung	1.60 (0.88-2.91) 0.119	1.02 (0.77-1.34) 0.904
Höhere Bildung	0.69 (0.23-2.13) 0.521	0.70 (0.49-0.99) 0.046
Konstante	0.00 (0.00-0.00) 0.000	0.00 (0.00-0.00) 0.000
γ	0.11 (0.08-0.13) 0.000	0.10 (0.09-0.12) 0.000

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung Modell 2: alterskorrigiert durch Zeitachse, Adjustierung für Geschlecht und sozioökonomische Faktoren.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Tabelle F-64: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – nach Armutsrisiko

	Armutsrisiko (n=942 ; †=84)	Kein Armutsrisiko (n=5441; †=479)
Modell 2		
Kein Diabetes	81.10 (78.46-83.75) <0.001	86.73 (85.33-88.14) <0.001
Diabetes	80.21 (76.08-84.33) <0.001	80.92 (78.59-83.26) <0.001
Differenz	0.90 (-3.68-5.47) 0.6986	5.81 (3.00-8.62) 0.0001

Mediane LE von Personen ab dem 18. LJ in Jahren (KI) p-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen.

Adjustierung Modell 2: alterskorrigiert durch Zeitachse, Adjustierung für Geschlecht und sozioökonomische Faktoren.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

Tabelle F-65: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Strata-Option für Bildung

	Modell 2 (n=6383; †=563)	Modell 3 (n=6317; †=555)	Modell 4 (n=5872; †=504)
Diabetes-Status			
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.69 (1.34-2.13) <0.001	1.63 (1.30-2.03) <0.001	1.56 (1.25-1.95) <0.001
Geschlecht			
Männlich (Basis)	1.00	1.00	1.00
Weiblich	0.43 (0.37-0.51) <0.001	0.46 (0.38-0.57) <0.001	0.45 (0.36-0.56) <0.001
Armutrisiko			
Nein (Basis)	1.00	1.00	1.00
Ja	1.44 (1.11-1.86) 0.007	1.39 (1.07-1.81) 0.015	1.35 (1.05-1.75) 0.020
BMI [kg/m²]	-	0.99 (0.97-1.02) 0.720	0.98 (0.95-1.01) 0.131
Rauch-Status			
Nie geraucht (Basis)	-	1.00	1.00
Exraucher	-	1.10 (0.85-1.42) 0.455	1.06 (0.80-1.39) 0.695
(Gelegenheits-) Raucher	-	2.19 (1.68-2.85) <0.001	1.97 (1.46-2.67) <0.001
Sportdauer >2h pro Woche			
Nein (Basis)	-	1.00	1.00
Ja	-	0.72 (0.51-1.02) 0.061	0.79 (0.54-1.15) 0.215
Dyslipidämie			
Nein (Basis)	-	1.00	1.00
Ja	-	0.82 (0.61-1.10) 0.180	0.95 (0.69-1.31) 0.764
Hypertonie			
Nein (Basis)	-	1.00	1.00
Ja	-	1.15 (0.91-1.44) 0.231	1.05 (0.83-1.32) 0.674
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	-	-	1.28 (1.17-1.41) <0.001
CVD			
Nein (Basis)	-	-	1.00
Ja	-	-	1.30 (1.02-1.66) 0.034
jemals Krebserkrankung			
Nein (Basis)	-	-	1.00
Ja	-	-	1.86 (1.35-2.57) <0.001
eingeschr. Nierenfunktion			
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	1.30 (0.99-1.71) 0.058
Konstante			
Einfache Bildung (Basis)	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001	0.00 (0.00-0.00) <0.001
Mittlere Bildung	3.16 (0.84-11.79) 0.087	2.96 (0.81-10.79) 0.099	4.93 (1.24-19.59) 0.024
Höhere Bildung	0.36 (0.05-2.68) 0.315	0.51 (0.08-3.41) 0.484	1.89 (0.29-12.06) 0.500
γ			
Einfache Bildung (Basis)	0.11 (0.10-0.12) <0.001	0.11 (0.10-0.13) <0.001	0.11 (0.10-0.13) <0.001
Mittlere Bildung	-0.02 (-0.03-0.00) 0.097	-0.01 (-0.03-0.00) 0.117	-0.02 (-0.04-0.00) 0.025
Höhere Bildung	0.01 (-0.02-0.04) 0.506	0.01 (-0.02-0.03) 0.701	-0.01 (-0.04-0.01) 0.292

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign. **Zeitachse:** Alter. **Verteilung:** Gompertz. **Strata-Option** erlaubt Schnittpunkt (Konstante) und der Form-Parameter (γ) über die Strata der gewählten Variable zu variieren bei jedoch gleichen Koeffizienten über die Strata.

Adjustierung: **Modell 2:** alterskorrigiert durch Zeitachse, Adjustierung für Geschlecht und sozioökonomische Faktoren; **Modell 3:** Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle F-66: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 18. Lebensjahr, gewichtet – Strata-Option für BMI und Krebserkrankung

	Modell 4 (n=5872; †=504), strata(BMI)			Modell 4 (n=5872; †=504), strata(Krebserkrankung)		
Diabetes-Status						
Kein Diabetes (Basis)	1.00			1.00		
Diabetes	1.52	(1.20-1.91)	0.001	1.54	(1.24-1.91)	<0.001
Geschlecht						
Männlich (Basis)	1.00			1.00		
Weiblich	0.44	(0.35-0.56)	<0.001	0.45	(0.36-0.56)	<0.001
Bildung						
Einfache Bildung (Basis)	1.00			1.00		
Mittlere Bildung	1.07	(0.82-1.41)	0.613	1.08	(0.82-1.42)	0.589
Höhere Bildung	0.68	(0.47-1.00)	0.049	0.71	(0.48-1.04)	0.076
Armutsrisiko						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	1.37	(1.06-1.78)	0.016	1.37	(1.06-1.78)	0.016
Rauch-Status						
Nie geraucht (Basis)	1.00			1.00		
Exraucher (Gelegenheits-) Raucher	1.04 1.95	(0.80-1.37) (1.44-2.65)	0.755 <0.001	1.02 1.95	(0.77-1.34) (1.45-2.62)	0.895 <0.001
Sportdauer >2h pro Woche						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	0.78	(0.53-1.13)	0.187	0.79	(0.55-1.14)	0.206
Dyslipidämie						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	0.97	(0.70-1.36)	0.869	0.89	(0.66-1.21)	0.464
Hypertonie						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	1.08	(0.86-1.37)	0.501	1.08	(0.86-1.36)	0.511
hs-CRP [mg/l], logarithmiert	1.27	(1.16-1.40)	<0.001	1.27	(1.16-1.40)	<0.001
CVD						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	1.30	(1.02-1.66)	0.033	1.30	(1.03-1.65)	0.030
jemals Krebserkrankung						
Nein (Basis)	1.00			1.00		
Ja	1.85	(1.35-2.54)	<0.001	1.30	(1.00-1.71)	0.051
eingeschr. Nierenfunktion						
Nein (eGFR≥60) (Basis)	1.00			1.00	(1.00-1.00)	
Ja (eGFR<60)	1.30	(1.00-1.71)	0.052	0.00	(-9.58-0.00)	<0.001
Konstante						
Kein Übergewicht (Basis)	0.00	(0.00-0.00)	<0.001	26.42	(5.76-315.99)	0.010
Übergewicht	0.46	(0.11-1.89)	0.278	1.00	(1.00-1.00)	
Adipositas	0.07	(0.01-0.50)	0.008	0.11	(0.09-0.12)	<0.001
Y						
Kein Übergewicht (Basis)	0.09	(0.08-0.11)	0.368	-0.04	(-0.07-0.00)	0.035
Übergewicht	0.01	(-0.01-0.03)	0.015			
Adipositas	0.03	(0.01-0.06)	<0.001			

HR/Konstante/y (95%-KI) p-Wert. **Gewichtet** auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz. **Strata-Option** erlaubt Schnittpunkt (Konstante) und der Form-Parameter (y) über die Strata der gewählten Variable zu variieren bei jedoch gleichen Koeffizienten über die Strata.

Adjustierung Modell 4: alterskorrigiert durch Zeitachse, Adjustierung für Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, Risikofaktoren und Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate. Kein Übergewicht: BMI <25; Übergewicht: BMI 25 - <30; Adipositas: BMI ≥30.

Tabelle F-67: Mediane Lebenserwartung von Personen ab dem 18. Lebensjahr nach Diabetes-Status mit Differenz – Strata-Option für Bildung, BMI und Krebserkrankung

strata(Bildung)			
Modell 2 (n=6383; †=563)			
Kein Diabetes	86.07	(84.74-87.40)	<0.001
Diabetes	81.02	(78.91-83.12)	<0.001
Differenz	5.06	(2.66-7.45)	0.0001
Modell 3 (n=6317; †=555)			
Kein Diabetes	85.35	(83.92-86.78)	<0.001
Diabetes	80.90	(78.82-82.98)	<0.001
Differenz	4.45	(2.30-6.60)	0.0001
Modell 4 (n=5872; †=504)			
Kein Diabetes	87.61	(85.62-89.60)	<0.001
Diabetes	83.21	(80.90-85.53)	<0.001
Differenz	4.39	(2.08-6.71)	0.0003
strata(BMI)			
Modell 4 (n=5872; †=504)			
Kein Diabetes	87.43	(85.48-89.38)	<0.001
Diabetes	83.33	(80.98-85.67)	<0.001
Differenz	4.11	(1.69-6.52)	0.0010
strata(Krebserkrankung)			
Modell 4 (n=5872; †=504)			
Kein Diabetes	86.91	(85.14-88.69)	<0.001
Diabetes	82.74	(80.53-84.95)	<0.001
Differenz	4.17	(1.95-6.39)	0.0003

Mediane LE von Personen ab dem 18. LJ in Jahren (KI) *p*-Wert.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Ermittelt über die mit in der Stichprobe beobachteten Werten für Kovariablen errechneten medianen Lebenserwartungen.

Adjustierung: Modell 2: alterskorrigiert durch Zeitachse, Adjustierung für Geschlecht und sozioökonomische Faktoren;

Modell 3: Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4:** Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod); BMI=Body-mass-Index.

ii. *Anhänge zu ,C.1.iv.b. - Ab 65 Jahren‘*

Gesamt (Männer und Frauen)

Siehe nächste Seite.

Tabelle F-68: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 65. Lebensjahr, gewichtet

	unadjustiert (n=2353; †=456)	Modell 1 (n=2353; †=456)	Modell 2 (n=2277; †=423)	Modell 3 (n=2254; †=417)	Modell 4 (n=2052; †=375)
Diabetes-Status					
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Diabetes	1.60 (1.22-2.08) 0.001	1.70 (1.33-2.17) <0.001	1.71 (1.33-2.19) <0.001	1.59 (1.26-2.02) <0.001	1.56 (1.23-1.96) <0.001
Geschlecht					
Männlich (Basis)	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Weiblich	-	0.44 (0.37-0.52) <0.001	0.41 (0.33-0.50) <0.001	0.44 (0.34-0.57) <0.001	0.43 (0.32-0.57) <0.001
Bildung					
Einfache Bildung (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Mittlere Bildung	-	-	0.96 (0.71-1.31) 0.798	1.01 (0.74-1.38) 0.960	0.88 (0.62-1.24) 0.456
Höhere Bildung	-	-	0.75 (0.49-1.14) 0.173	0.78 (0.51-1.17) 0.230	0.66 (0.41-1.06) 0.085
Armutrisiko					
Nein (Basis)	-	-	1.00	1.00	1.00
Ja	-	-	1.46 (1.07-1.99) 0.018	1.42 (1.04-1.95) 0.030	1.35 (0.99-1.83) 0.057
BMI [kg/m²]					
-	-	-	-	1.01 (0.98-1.04) 0.590	0.99 (0.96-1.02) 0.560
Rauch-Status					
Nie geraucht (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Exraucher	-	-	-	1.08 (0.80-1.46) 0.614	1.05 (0.75-1.49) 0.758
(Gelegenheits-) Raucher	-	-	-	2.17 (1.55-3.04) <0.001	1.96 (1.32-2.91) 0.001
Sportdauer >2h pro Woche					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.76 (0.52-1.13) 0.172	0.88 (0.57-1.35) 0.562
Dyslipidämie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	0.71 (0.49-1.02) 0.063	0.87 (0.59-1.30) 0.503
Hypertonie					
Nein (Basis)	-	-	-	1.00	1.00
Ja	-	-	-	1.16 (0.89-1.51) 0.262	1.02 (0.78-1.33) 0.909
hs-CRP [mg/l], logarithmiert					
-	-	-	-	-	1.30 (1.16-1.46) <0.001
CVD					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.28 (0.99-1.66) 0.063
jedemal Krebskrankung					
Nein (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja	-	-	-	-	1.63 (1.10-2.40) 0.014
eingeschr. Nierenfunktion					
Nein (eGFR≥60) (Basis)	-	-	-	-	1.00
Ja (eGFR<60)	-	-	-	-	1.33 (0.99-1.77) 0.054
Konstante	0.01 (0.01-0.01) <0.001	0.01 (0.01-0.01) <0.001	0.01 (0.01-0.01) <0.001	0.01 (0.00-0.02) <0.001	0.01 (0.00-0.03) <0.001
Y	0.11 (0.10-0.13) <0.001	0.12 (0.11-0.14) <0.001	0.13 (0.11-0.14) <0.001	0.13 (0.11-0.15) <0.001	0.13 (0.11-0.15) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. Datensatz reduziert auf Beobachtungen, die mit 65 noch nicht verstorben waren. Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz.

Adjustierung: *unadjustiert*: alterskorrigiert durch Zeitachse; **Modell 1**: unadjustiert + Geschlecht; **Modell 2**: Modell 1 + Sozioökonomische Faktoren; **Modell 3**: Modell 2 + Risikofaktoren; **Modell 4**: Modell 3 + Mediatoren/Komorbidität.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod). BMI=Body-mass-Index, hs-CRP=hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR=errechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Nach Geschlecht

Tabelle F-69: Hazard Ratios der parametrischen Regressionen für Personen ab dem 65. Lebensjahr, gewichtet – Nach Geschlecht, unadjustiert*

	Frauen (n=1256; †=192)	Männer (n=1097; †=264)
Diabetes-Status		
Kein Diabetes (Basis)	1.00	1.00
Diabetes	1.44 (0.98-2.12) 0.065	1.91 (1.44-2.53) <0.001
Konstante	0.00 (0.00-0.01) <0.001	0.01 (0.01-0.01) <0.001
γ	0.14 (0.11-0.17) <0.001	0.11 (0.09-0.14) <0.001

HR/Konstante/γ (95%-KI) p-Wert. Datensatz reduziert auf Beobachtungen, die mit 65 noch nicht verstorben waren.

Gewichtet auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997; adjustiert für das komplexe Studiendesign.

Zeitachse: Alter. **Verteilung:** Gompertz. * alterskorrigiert durch Zeitachse.

n=Stichprobengröße; †=Anzahl der Ereignisse (Tod).

4. Diabetes-spezifische Charakteristika von Personen mit bekanntem Diabetes

Diabetes-spezifische Informationen wurden nur bei Personen mit bekanntem Diabetes erhoben. Daher war für viele Diabetes-spezifische Aspekte kein Vergleich mit anderen Gruppen sondern lediglich eine Charakterisierung der Personen mit bekanntem Diabetes möglich (siehe Tabelle F-70).

Die Erstdiagnose eines Diabetes wurde im Mittel im Alter von 53 Jahren gestellt und lag zum Zeitpunkt der GBS98-Basisuntersuchung bei ca. 80% der Personen mit bekanntem Diabetes weniger als 15 Jahre zurück. Etwa ein Drittel der Personen mit bekanntem Diabetes erhielt keine medikamentöse Diabetes-Therapie.

Etwa 70% der Personen mit bekanntem Diabetes gaben ärztliche Fußkontrollen in den letzten 12 Monaten an und nur knapp 60% eine Kontrolle des Augenhintergrundes in den letzten 12 Monaten. Gerade einmal 16% der Personen mit bekanntem Diabetes erfüllten die Kriterien für ein gutes Diabetes-Management. Ein individualisierter HbA1c-Zielwert, welcher das Alter und Vorliegen von Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD berücksichtigte, wurde von der Hälfte der Personen mit bekanntem Diabetes erreicht.

Bei beinahe 30% der Personen mit bekanntem Diabetes lag mindestens eine Diabetes-spezifische Komplikation und bei über der Hälfte eine Diabetes-spezifische Komplikation oder CVD vor.

Tabelle F-70: Deskription Diabetes-spezifischer Aspekte bei Personen mit bekanntem Diabetes

	Bekannter Diabetes (n=330)		
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	53.45 53.16	(52.12-54.78) (51.47-54.84)	3
Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung [Jahre]	6 7	(IQR 2-13) (IQR 2-13)	3
Diabetes-Dauer bei Basisuntersuchung			3
<5 Jahre	40.06% 39.25%	(34.86-45.50) (32.49-46.46)	
5 - <15 Jahre	38.84% 38.70%	(33.68-44.26) (32.49-45.30)	
≥15 Jahre	17.00% 22.05%	(17.00-25.89) (16.90-28.24)	
Diabetes-Behandlung			8
keine Behandlung	16.77% 19.48%	(13.06-21.28) (14.57-25.55)	
nur Diät	15.53% 14.79%	(11.95-19.93) (10.98-19.64)	
nur orale Antidiabetika (mit/ ohne Diät)	47.83% 47.32%	(42.39-53.32) (40.82-53.90)	
nur Insulin (mit/ ohne Diät)	10.56% 10.73%	(7.63-14.44) (7.30-15.51)	
orale Antidiabetika u. Insulin (mit/ ohne Diät)	9.32% 7.68%	(6.58-13.04) (5.15-11.31)	
Metformin-Einnahme	25.15% 23.51%	(20.75-30.13) (18.61-29.23)	0
Diabetes-Management			
Diabetikerpass	51.38% 46.15%	(45.94-56.78) (39.19-53.27)	3
Augenhintergrundkontrollen im letzten Jahr	59.12% 57.35%	(53.16-64.83) (50.37-64.05)	56
ärztliche Fußkontrolle im letzten Jahr	68.35% 70.93%	(61.83-74.22) (63.50-77.39)	112
Zucker-Selbstkontrollen (Blut oder Urin)	47.09% 46.46%	(41.71-52.55) (39.44-53.62)	3
Blutzucker-Selbstkontrolle	37.92% 38.35%	(32.79-43.33) (31.72-45.45)	3
Gutes Diabetes-Management	16.79% 15.78%	(12.72-21.85) (11.45-21.35)	68
individualisierter Ziel-HbA1c erreicht	51.98% 50.86%	(56.55-57.36) (45.06-56.64)	1

	Bekannter Diabetes (n=330)		
	ungewichtet / gewichtet	fehlende Werte	
Diabetes-spezifische Komplikationen			
Diabetische Nephropathie	3.67% 4.38%	(2.09-6.37) (2.24-8.39)	3
Diabetische Retinopathie	14.37% 16.31%	(10.96-18.63) (11.29-22.99)	3
Diabetische Neuropathie	11.01% 11.47%	(8.03-14.91) (8.01-16.16)	3
Diabetisches Fuß-Syndrom	8.26% 8.62%	(5.71-11.79) (5.41-13.47)	3
Diabetischer Fuß	4.89% 5.15%	(3.01-7.86) (2.67-9.71)	3
Amputation	3.36% 3.48%	(1.87-5.99) (1.78-6.68)	3
Sexualstörungen	4.59% 5.04%	(2.78-7.49) (2.70-9.22)	3
sonstige Diabetes-spez. Komplikation(en)	11.01% 11.61%	(8.03-14.91) (7.65-17.25)	3
keine Diabetes-spez. Komplikation	67.28% 64.98%	(61.98-72.17) (58.51-70.93)	3
Diabetes-spez. Komplikation(en) insges.	27.22% 28.96%	(22.65-32.33) (23.09-35.63)	3
Diabetes-spez. Komplikation(en) od. CVD	53.80% 55.28%	(48.36-59.15) (48.89-61.50)	1

Angegeben sind arithmetischer Mittelwert (KI) für Alter bei Erstdiagnose, Median (Interquartilsabstand, IQR) für Diabetes-Dauer und Anteile (Logit-KI). Gewichtete Berechnungen: Gewichtung auf die deutsche Bevölkerung Stand 31.12.1997 und Adjustierung für das komplexe Studiendesign. CVD=cardio-vascular disease; HbA1c=Glykohämoglobin A1c. Gutes Diabetes-Management: Ärztliche Beratung oder Kursteilnahme, Diabetikerpass, Augenhintergrund-Kontrolle im letzten Jahr und Blutzucker-Selbstkontrollen bei Insulin-Anwendung. Individualisierter Ziel-HbA1c: <45 Jahre: ≤7.0% (≤53 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤6.50% (≤48 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. 45 - <65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.0% (≤53 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. >65 Jahre: ≤8.0% (≤64 mmol/mol) mit Diabetes-spezifischen Komplikationen oder CVD; ≤7.5% (≤58 mmol/mol) ohne Komplikationen oder CVD. Kombinationsziel 1: HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol), Blutdruck <130/80 mmHg, Gesamt-Cholesterin <190 mg/dl und aktuell Nichtraucher. Kombinationsziel 2: HbA1c <7.5% (<58 mmol/mol), Blutdruck <140/90 mmHg, Gesamt-Cholesterin <240 mg/dl und aktuell Nichtraucher.

G) EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susanne Röckl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ausmaß der Übersterblichkeit von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes im Vergleich zu Erwachsenen ohne Diabetes in Deutschland und Analyse möglicher Determinanten der Mortalität bei bekanntem Typ 2 Diabetes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bisher wurden keine Originalarbeiten mit Susanne Röckl als (Co-)Autorin veröffentlicht.

Die Einreichung eines Manuskriptes zu Sterberaten und Rate Ratios von Menschen mit und ohne Diabetes in Deutschland sowie daraus berechneten verlorenen Lebensjahren für Menschen mit Diabetes ist zeitnah geplant.

Beitrag von Susanne Röckl zum zur Einreichung geplanten Manuskript:

- Konzeptualisierung des Manuskriptes gemeinsam mit anderen Koautoren
- Berechnung der Sterberaten und Rate Ratios aus offiziellen Bevölkerungsdaten und BGS98-Daten
- Standardisierung internationaler veröffentlichter Sterberaten auf die deutsche Bevölkerung (Beteiligung eines Koautoren)
- Entwurf von Text, Tabellen und Abbildungen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

H) LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

I) PUBLIKATIONSLISTE

Poster

Roeckl S, Heidemann C, Paprott R, Scheidt-Nave C. *Exploring the increased mortality risk for persons with type 2 diabetes compared to persons without diabetes in Germany.* HEC-Tagung 2016, München.

Heidemann C, Haftenberger M, Paprott R, Du Y, Röckl S, Scheidt-Nave C. *Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands.* HEC-Tagung 2016, München.

Vorträge

Brinks R, Röckl S, Du Y, Scheidt-Nave C, Heidemann C. *Estimation of the incidence of diagnosed diabetes mellitus from consecutive waves of telephone health surveys in Germany: is trend detection feasible?* HEC-Tagung 2016, München.

Brinks R, Du Y, Röckl S, Heidemann C, Scheidt-Nave C. *Estimation of lifetime with limitations in daily activities: results for persons with and without diabetes from the German GEDA cross-sectional surveys 2009-12.* HEC-Tagung 2016, München.

Originalarbeiten

In Vorbereitung:

Röckl S, Brinks R, Heidemann C, Baumert J, Paprott R, Du Y, Scheidt-Nave C. *All-cause mortality in adults with and without type 2 diabetes: findings from the National Health Monitoring in Germany.* (Manuskript, Einreichung noch ausstehend)

J) DANKSAGUNG

Vielen Dank allen Teilnehmenden des BGS98 sowie allen,
die zur Erhebung und Fertigstellung des BGS98-Datensatzes
und des Mortalitäts-Follow ups beigetragen haben!

Neben meinen Betreuern Christa Scheidt-Nave und Thomas Lampert, gilt mein Dank dem
Fachgebiet für körperliche Gesundheit der Abteilung 2 des Robert Koch-Institutes
mit u. a. Christin Heidemann, Jens Baumert, Inka Wolf und
insbesondere Rebecca Paprott.

Herzlichen Dank für Einarbeitung, Rat und Unterstützung!

Auch bei Ralph Brinks, Daniel Grams, Stefan Dahm, Thea Riedel und Leif Hommers möchte
ich mich ganz herzlich für die Unterstützung und konstruktive Kritik bedanken!

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern!

Ferner geht mein Dank an

Johann Sebastian Bach, Richard Wagner, Johannes Brahms,
Otto Windisch, Max Speermann und die Erfindung der Schokolade
für Inspiration und Seelenheil in jeder Arbeits- und Lebenslage.