

AMB 2016, 50, 77

Body-Mass-Index und Mortalität

Zu diesem Thema haben wir zuletzt im Jahr 2013 eine große Metaanalyse ausführlich referiert (1, 4). Es ist vielfach belegt, dass eine *ausgeprägte Adipositas* statistisch mit einer verkürzten Lebensdauer assoziiert ist. In einer aktuellen Metaanalyse (2) wurde jetzt unter Federführung von J. Danesh aus Cambridge, UK, der Body-Mass-Index (BMI) von Populationen aus Asien, Australien, Neuseeland, Europa und den USA in Beziehung gesetzt zur Mortalität in Langzeitstudien. Die Studie wurde vom UK Medical Research Council, von den US National Institutes of Health und zwei weiteren, nicht-privaten Institutionen finanziert. Aus 239 prospektiven Studien mit > 10 Mio. Teilnehmern wurden die Daten von knapp 4 Mio. Nie-Rauchern im Alter von 20-89 Jahren in die Berechnungen einbezogen. Diese Teilnehmer sollten bei der Rekrutierung keine chronischen Krankheiten haben. Die minimale Zeit der Nach-Beobachtung war 5 Jahre, meist aber deutlich länger. Todesfälle innerhalb der ersten 5 Jahre nach Rekrutierung wurden nicht in die Metaanalyse einbezogen, um dem Fehler der umgekehrten Kausalität (reverse causality) zu entgehen, denn man war sich nicht sicher, ob schwere Krankheiten zur Zeit der Rekrutierung wirklich nicht vorlagen. Während der Nachbeobachtungen starben 385.879 Probanden. Bemerkenswert sind die Ergebnisse der Analysen getrennt nach *Altersgruppen zur Zeit der Rekrutierung* und für die genannten *Weltregionen*. Aufgrund der Angaben zu *spezifischen Todesursachen* in vielen einbezogenen Studien konnte auch dieser Aspekt wegen der großen statistischen „power“ dieser Metaanalyse als sekundärer Endpunkt bearbeitet werden.

Wichtigste Ergebnisse: Gesamtmortalität: Die allgemeine Mortalität war global in einem BMI-Bereich von 20-25 kg/m² minimal. Bei sehr niedrigem BMI (15-18,4 kg/m²) war die Mortalität global um ca. 50% erhöht (Hazard Ratio = HR: 1,51; 95%-Konfidenzbereich = CI: 1,43-1,59). Bei einem BMI von 27,5 bis < 30 kg/m² war die Mortalität mit einer HR von 1,2 gering erhöht. Mit zunehmender Adipositas von Grad 1 (BMI 30-34,9 kg/m²) nach Grad 2 (35-39,9 kg/m²) bis Grad 3 (≥ 40 kg/m²) stieg die Mortalität mit HR von 1,45 bzw. 1,94 bzw. 2,76 fast linear an, wobei die CI sehr eng waren. Im Vergleich mit der Studie, die wir 2013 referiert haben (1, 4)

entsprach die BMI-Grenze, ab welcher die Mortalität signifikant zunahm, am besten einer europäischen Analyse aus dem Jahr 2008 (3; vgl. 1).

Weltregionen: Die Unterschiede zwischen den europäischen und den USA-Kohorten waren gering. In den Kohorten aus Asien, Neuseeland und Australien war die Tendenz zwar ähnlich, jedoch waren wegen zum Teil kleinerer Sub-Kohorten die CI weiter als in Europa und den USA.

Alter bei Rekrutierung: Am größten war die relative Zunahme der Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom BMI bei den Personen, die im Alter von 35-49 Jahren rekrutiert worden waren. In dieser Altersgruppe nahm ab einem BMI von ca. 30 kg/m² die Mortalität mit einer HR von 1,52 pro 5 kg/m² Mehrgewicht zu und erreichte bei Adipositas Grad 3 einen HR-Wert von 4-5. Waren die Personen initial wesentlich älter (70-89 Jahre), dann war die Exzess-Mortalität mit einer HR von 1,21 pro 5 kg/m² Mehrgewicht eher moderat und erreichte bei Grad-3-Adipositas ca. 1,8. Da in dieser Altersgruppe die Mortalität absolut viel höher ist als bei den im jüngeren Alter Rekrutierten, war die Zunahme der Mortalität bei Adipositas absolut größer als in der jüngeren Kohorte. In der mittleren Altersgruppe waren die Befunde intermediär.

Frauen/Männer: Der BMI-Bereich mit minimaler Mortalität war bei Frauen und Männern kaum verschieden. Aber schon ab einem BMI von 27,5-30 kg/m² nahm die BMI-bezogene Gesamtmortalität bei Männern deutlich stärker zu als bei Frauen.

Todesursachen: Bei insgesamt 54.872 Todesfällen durch KHK und 40.084 durch Schlaganfall war die Abhängigkeit von der Höhe des BMI sehr ausgeprägt mit HR-Werten um ca. 4 bei Adipositas Grad 3. Ähnlich stark nahm die HR bei Todesfällen durch Atemwegserkrankungen zu, dagegen war die Assoziation mit malignen Erkrankungen als Todesursache mit steigendem BMI weniger ausgeprägt (HR: ca. 1,8 bei Adipositas Grad 3).

Diskussion: Die Autoren begründen den hohen Aufwand für ihre Metaanalyse mit dem Bedürfnis, global anwendbare Empfehlungen zu entwickeln, um Übergewicht und Adipositas als vermutliche Ursache vieler vorzeitiger Todesfälle zu vermeiden. Sie bezweifeln, dass die Ergebnisse der 2013 von uns referierten (1) Metaanalyse

von Flegal et al. (4) richtig sind. Sie hatte ergeben, dass ein BMI-Bereich von „Übergewicht“ und Adipositas Grad 1 noch nicht mit einer erhöhten prospektiven Mortalität assoziiert ist. Die aktuelle Analyse der Global BMI Mortality Cooperation (2) unterscheidet sich von früheren Metaanalysen dadurch, dass Raucher ganz und Personen mit chronischen Vorerkrankungen wahrscheinlich weitgehend bei der Rekrutierung ausgeschlossen wurden. Hierdurch ist die Zahl der eingeschlossenen Frauen dreimal so groß wie die der Männer, denn bei Rekrutierung waren noch viele Frauen Nichtraucherinnen. Es kommen zudem Zweifel auf, ob es sinnvoll ist, auch Personen bis 89 Jahre in die Analyse einzubeziehen, wenn man plant, Todesfälle in den ersten 5 Jahren nach Rekrutierung bei der Auswertung nicht zu berücksichtigen. Vermutlich ist der Befund richtig, dass auch Grad-1-Adipositas bereits mit einem generellen Krankheitsrisiko assoziiert ist. Da die Ursachen der starken Zunahme von Adipositas in allen Regionen der Welt Fehl- und Überernährung sowie zu wenig körperliche Aktivität sind, erscheinen die präventiven und therapeutischen Konsequenzen prinzipiell einfach. De facto sind sie aus psychosozialen, kulturellen und wirtschaftlichen Gründen nur mühevoll umzusetzen und in verschiedenen Regionen der Welt wahrscheinlich auch nicht mit den gleichen Mitteln.

Im gleichen Heft von Lancet kommentieren D. Berrigan et al. (5) die hier referierte Metaanalyse ausführlich. Sie halten den Befund, dass bereits bei einem BMI im Bereich *Übergewicht* (BMI 27,5 bis $< 30 \text{ kg/m}^2$) eine Assoziation mit erhöhter Mortalität besteht, für das wichtigste Ergebnis. Sie haben jedoch Zweifel, dass die Ergebnisse weitgehend verallgemeinert (generalisability) werden dürfen, wenn Probanden mit Risikofaktoren wie Rauchen sowie bekannten oder latenten Erkrankungen bei der Rekrutierung ausgeschlossen werden. Weiterhin zitieren sie mehrere Publikationen zu Interventionen mit dem Ziel der langfristigen Gewichtsabnahme bei Adipösen, die bisher nicht zu überzeugenden Ergebnissen geführt hätten, Sekundärerkrankungen und die Mortalität zu senken. Umso wichtiger wird wohl die Prävention der Adipositas schon im jungen Lebensalter sein (6).

Fazit: Eine der bisher größten Metaanalysen zur Assoziation des Body-Mass-Index (BMI) mit prospektiver Mortalität ergab bei BMI-Werten von 20-25 kg/m^2 die geringste Mortalität. Ab BMI 27,5 bis $> 40 \text{ kg/m}^2$ stieg die Mortalität fast linear an. Der Anstieg war insgesamt bei Frauen geringer als bei Männern. Je jünger die Kohorten der

Probanden bei Einschluss in die analysierten Studien waren, umso steiler war der Anstieg der Assoziation von BMI mit Mortalität. Tendenziell war die Beziehung zwischen BMI und allgemeiner Mortalität in allen untersuchten Erdteilen ähnlich. Das traf auch zu für Tod an Koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und Atemwegserkrankungen. Wegen des Ausschlusses von Rauchern und Probanden mit chronischen Vorerkrankungen bei der Rekrutierung sind die Ergebnisse der Metaanalyse nicht vorbehaltlos zu verallgemeinern.

Literatur

1. AMB 2013, **47**, 12.
2. The Global BMI Mortality Collaboration: Lancet 2016, **388**, 776.
3. Pischon, T., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2105.
4. Flegal, K.M., et al.: JAMA 2013, **309**, 71.
5. Berrigan, D., et al.: Lancet 2016, **388**, 734.
6. Crump, C., et al.: JAMA Intern. Med. 2016, **176**, 210. Vgl. AMB 2016, **50**, 40DB01.