

Eng assoziiert; aber:

Ist Adipositas ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor?

Übergewichtige sterben früher. Ihr Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben oder hospitalisiert zu werden, ist auch dann erhöht, wenn sie weder eine Hypertonie noch erhöhte Cholesterinwerte aufweisen und Nichtraucher sind. Dies die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie [1]. Die Studienresultate zu diesem Thema sind aber nicht konsistent.

Les obèses meurent plus jeunes. Leur risque de mourir d'une maladie cardiovasculaire ou d'être hospitalisés, est augmenté, même si 'ils n'ont ni une 'hypertension ni une hypercholestérolémie et sont des non-fumeurs. Ce sont les résultats d'une étude prospective observationnelle (1). Mais les résultats des études sur ce sujet ne sont pas conformes.

Bevor 10 Jahren wurde das durch Übergewicht verursachte kardiovaskuläre Risiko unterschätzt. Selbst deutliches Übergewicht wurde weder in Europa [2] noch in den USA [3] als bedrohlich angesehen. Dies obschon grosse epidemiologische Studien wie die Framingham Study [4], die prospektive Nurses' Health Study [5, 6, 7] und die Buffalo Heart Study [8] eindeutig gezeigt haben, dass leichtes und deutliches Übergewicht mit erhöhter Mortalität sowohl bei Männern als auch bei Frauen einhergeht und dass diese Mortalität vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist. Selbst im Normbereich ist die Zunahme des BMI mit Gesundheitsrisiken verbunden, wie aus der Nurses' Health Study hervorgeht. Die Zunahme des BMI von 20kg/m² auf 25kg/m² war mit einer fünffachen Zunahme des Risikos für Typ2 Diabetes assoziiert [9].

Im „Chicago Heart Association Detection Project in Industry“ wurde der Frage, ob Adipositas einen zusätzlichen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse, unabhängig von der etablierten Assoziation mit den bekannten koronaren Risikofaktoren hat, in einer grossen Population nachgegangen [1]. Es handelte sich um eine prospektive Studie an insgesamt 17'643 Arbeitern und Angestellten, deren kardiovaskuläres Risiko bei Anfang als niedrig eingestuft (Blutdruck $\leq 120/80$ mmHg, Gesamtcholesterin ≤ 5.2 mmol/l, derzeit Nichtraucher), oder moderat eingestuft war (Nichtraucher und Blutdruck 121-149/81-89 mmHg und/oder Gesamtcholesterin 5.2-6.2 mmol/l oder die einen, zwei oder alle drei der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, Gesamtcholesterin ≥ 6.2 mmol/l und aktuelles Zigarettenrauchen. Der BMI wurde klassifiziert als normalgewichtig 18.5-24.9, übergewichtig 25.0-29.9 oder adipös ≥ 30 . Die mittlere Beobachtungszeit betrug 32 Jahre. Das Alter der Teilnehmer betrug zwischen 31 und 64 Jahren. Sie waren bei Beginn der Studie frei von KHK, Diabetes oder grösseren elektrographischen Anomalien. Morbiditätsdaten wurden von Medicare fee-for-service Daten aus den Centers for Medicare and



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Diessenhofen

Medical Services für Überlebende Teilnehmer, die 65 Jahre alt oder älter waren, erhalten.

Ein hauptsächliches Outcome-Resultat, das auf Medicare Daten beruhte, war die Hospitalisation infolge kardiovaskulärer Ereignisse oder Diabetes, den hauptsächlichen Gründen für Morbidität und Behinderung bei älteren Personen.

In der multivariaten Analyse, welche Berichtigungen für systolischen Blutdruck und Gesamtcholesterin berücksichtigte, war die OR für KHK Tod bei adipösen Teilnehmern im Vergleich zu Normalgewichtigen in der gleichen Kategorie 1.43 (0.33-6.25) für die Niedrigrisikogruppe und 2.07 (1.29-3.31) für die Gruppe mit moderatem Risiko. Bezüglich Hospitalisationen waren die entsprechenden Resultate 4.25 (1.57-11.5) für tiefes Risiko und 2.04 (1.29-3.24) für moderates Risiko. Die Resultate waren für andere Risikogruppen und für kardiovaskuläre Krankheit ähnlich, aber stärker für Diabetes (z.B. bei niedriges Risiko 11.0 (2.21-54.5) für Gesamt mortalität und 7.84 (3.95-15.6) für Hospitalisation).

BMI – ein unabhängiger Risikofaktor?

Die Bedeutung von Übergewicht für das kardiovaskuläre Risiko wurde auch in der PROCAM-Studie, einer epidemiologischen prospektiven Studie in Münster (Westfalen) untersucht [10]. Dabei wurden 16'288 Männer und 7'328 Frauen im Alter von 16-65 Jahren eingeschlossen. Der BMI bei der Eingangsuntersuchung betrug bei Männern 25.6 ± 3.3 kg/m² und bei Frauen 23.8 ± 4.1 kg/m². Er stieg bei beiden Geschlechtern mit dem Alter an, bei Frauen war dies ausgeprägter als bei Männern. Die altersstandardisierten Werte von Gesamt- und LDL-Cholesterin, der Triglyceride, des Nüchternblutzuckers, der Harnsäure und des Blutdrucks korrelierten positiv, der HDL-Cholesterinwert negativ zum BMI. Im Teilkollektiv der männlichen PROCAM-Teilnehmer im mittleren Lebensalter traten 258 schwerwiegende koronare Ereignisse auf. Die Inzidenz stieg mit zunehmendem BMI an. In einer multivariaten Analyse erwies sich jedoch der BMI nicht als unabhängiger Risikofaktor. Gemäss den PROCAM-Daten ist die Beziehung zwischen BMI und kardiovaskulärem Risiko indirekt. Mit steigendem Körpergewicht verschlechtert sich das Profil der Risikofaktoren und damit steigt das koronare Risiko an.

Die PROCAM-Studie ergab einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Gesamt mortalität und BMI bei Männern im mittleren Le-

bensalter. Die erhöhte Mortalität bei niedrigem BMI trat bei Rauchern auf und war auf Krebserkrankungen zurückzuführen. Bei erhöhtem BMI waren kardiovaskuläre Erkrankungen für die erhöhte Mortalität verantwortlich. Während in der Framingham Study der BMI als unabhängiger koronarer Risikofaktor identifiziert wurde [4], liess sich der Einfluss des BMI auf das koronare Risiko durch die klassischen Risikofaktoren Alter, Blutdruck, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, sowie Familienanamnese für Herzinfarkt und anamnestisch erhobene Angina pectoris erklären. Dies lässt den Schluss zu, dass sich das Übergewicht nicht direkt und unabhängig auf das koronare Risiko auswirkt, sondern über Risikofaktoren, die mit dem Übergewicht assoziiert sind.

Eine Meta-Analyse über 40 Kohorten Studien mit 250'152 Teilnehmern, die einen mittleren Follow-up von 3,8 Jahren hatten ergab erneut ein kontroverses Resultat [11]. Bei niedrigem BMI (<20) war das Risiko für Gesamtmortalität (RR = 1.37 [95% CI 1.32-1.43]) und für kardiovaskuläre Mortalität erhöht (1.45 [1.16-1.81]). Übergewicht (BMI 25-29,9) hingegen hatte im Vergleich zu den Teilnehmern mit normalem BMI das geringste Risiko für die Gesamtmortalität (0.87 [0.81-0.94]) und für kardiovaskuläre Mortalität (0.88 [0.75-1.02]). Adipöse Patienten (BMI 30-35) hatten kein erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität (0.93 [0.85-1.03]) oder kardiovaskuläre Mortalität (0.97 [0.82-1.15]). Patienten mit schwerer Adipositas (≥ 35) wiesen keine erhöhte Gesamtmortalität auf (1.10 [0.87-1.41]), aber sie hatten das höchste Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (1.88 [1.05-3.34]). Die besseren Ergebnisse für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität in den übergewichtigen und leicht übergewichtigen Gruppen konnte durch Anpassung von confounding Faktoren nicht erklärt werden. Diese Erkenntnisse könnten durch den Mangel an Trennschärfe des BMI zwischen Körperfett und Muskelmasse erklärt werden.

Fettverteilung und körperliche Fitness entscheiden

Es ist unbestritten, dass die Fettverteilung im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko eine entscheidende Rolle spielt. Das viszerale Fett ist mit der Erhöhung mehrerer wichtiger koronarer Risikofaktoren assoziiert. Die prospektive Nurses' Health Study [12] untersuchte 43'581 weibliche Pflegefachfrauen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren, bei denen zum Ausgangszeitpunkt der Studie keine Herz-Kreislauferkrankung bekannt war. Im Follow-up über 8 Jahre konnte ein direkter unabhängiger Zusammenhang zwischen dem Bauchumfang und dem alters-adaptierten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen verzeichnet werden. In der gleichen Studie wuchs das Risiko, an Typ 2 Diabetes zu erkranken linear mit dem Bauchumfang. Das relative Risiko von Frauen bei der 90igsten Perzentile des Bauchumfangs (92 cm) lag im Vergleich zu Frauen bei der 10ten Perzentile (67 cm) bei 11.2 (2.9-8.9). Die abdominale Adipositas geht aber auch mit einem erhöhten Risiko für Dyslipidämie einher. Unter fettleibigen Probanden nahm die Tendenz zu hohen Triglycerid- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten mit zunehmendem Ausmass der intra-abdominalen Adipositas zu [13].

Neben der Fettverteilung kann aber auch die Fitness zu unterschiedlichen Resultaten bezüglich Übergewicht und koronarem Risiko beitragen. Die Beziehung zwischen kardiorespiratorischer Fitness und Adipositas mit kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität aller Ursachen bei Männern mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzkrankheit (KHK) wurde kürzlich an 9563

Männern in der Aerobics Center Longitudinal Study durch Messung des Baseline Body Mass Index (BMI) und CRF (quantifiziert als die Dauer eines durch Symptom begrenzten maximalen Laufband-Tests), Taillenumfang und Prozent Körperfett untersucht [14]. Nach Adjustierung für Alter und mehrere Baseline Risikofaktoren hatten Männer mit geringer Fitness ein höheres Risiko für Mortalität aller Ursachen in den BMI-Kategorien mit normalem Gewicht (Hazard Ratio [HR] 1,60, 95% Konfidenzintervall [CI], 1,24-2,05), fettleibig Klasse I (HR, 1,38, 95% CI, 1,04-1,82) und fettleibig Klasse II / III (HR, 2,43, 95% CI, 1,55-3,80), aber nicht bei Übergewicht (HR, 1,09; 95% CI, 0,88-1,36) im Vergleich zur Referenzgruppe mit normalem Gewicht und hoher Fitness. Ein ähnliches Muster wurde für den Bauchumfang und Terzilen des Körperfettanteils und kardiovaskuläre Sterblichkeit beobachtet. Bei Männern mit hoher Fitness, gab es keine signifikanten Unterschiede beim Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Mortalität aller Ursachen zwischen BMI, Bauchumfang und Kategorien Körperfettanteil.

Dies bedeutet, dass die Fitness bei Männern mit einer nachgewiesenen oder vermuteten koronaren Herzkrankheit das Verhältnis von Adipositas und Sterblichkeit stark beeinflussen kann. Die Verwendung der Adipositas zur Beurteilung des Sterblichkeitsrisikos bei Patienten mit KHK ohne Berücksichtigung ihrer Fitness kann somit irreführend sein.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Diessenhofen

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Übergewicht ist mit verschiedenen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert
- ◆ Die Frage, ob Übergewicht ohne weitere Risikofaktoren per se ein kardiovaskulärer Risikofaktor darstellt, ist nicht schlüssig beantwortet
- ◆ Bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos von Übergewicht ist die Fettverteilung von grosser Wichtigkeit
- ◆ Viszerales Übergewicht ist mit Diabetes, KHK und koronaren Risikofaktoren eng assoziiert
- ◆ Die Verwendung der Adipositas zur Beurteilung des Sterblichkeitsrisikos bei Patienten mit KHK ohne Berücksichtigung ihrer Fitness kann irreführend sein

Message à retenir

- ◆ L'obésité est associée à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire importants
- ◆ La question de savoir si l'obésité, sans autres facteurs de risque per se représente un facteur de risque cardio-vasculaire, n'est pas une réponse de façon
- ◆ Dans l'évaluation du risque cardiovasculaire de l'obésité, la répartition de la graisse est d'une grande importance
- ◆ La graisse viscérale est associée au diabète, à la maladie coronarienne et aux facteurs de risque coronariens
- ◆ L'utilisation de l'obésité pour évaluer le risque de mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, sans considération de leur condition physique peut être trompeuse

Literatur:

1. Ian LL et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in other age. JAMA 2006; 295:190-198
2. Hauner H et al. Frequency of obesity in medical records and utilization of outpatient health-care by obese subjects in Germany – an analysis of health insurance data. Int J Obes 1996;20:820-824.
3. US Department of Health and Human Services. Nutrition monitoring in the United States – a report from the Joint Nutrition Monitoring Evaluation Committee. PHS 90-132. Washington DC: DHHS, 1986.
4. Hubert HB et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1983;67:968-977 24,
5. Manson JE et al. Bodyweight and mortality among women. N Engl J Med 1995;333:677-685.
6. Rich-Edwards JW et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995;332:1758-1766.
7. Dorn JM et al. Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. Am J Epidemiol 1997;146:919-931
8. Dorn JM et al. body mas index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo health study. Jn. J. Epidemiol 1997; 146: 919-931
9. Colditz GA et al. Weight gain as a riskfactor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995;122:481-486
10. Schulte H et al. Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko. Herz 2001; 26:170-177
11. Romero-Corral A, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. The Lancet 2006;368:666-678
12. Carey vJ et al. Body fat dittribution and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Im J Epidemiol. 1997,145:614-619
13. Poulit MC et al Visceral obesity in men. lipocirations with glukose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein leocl Diabetes 1992;41:826-834
14. Mc Auley PA et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. Mayo Clin Proc. 2012;87:443-51