

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Kardiologie
Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des Body-Mass-Index auf die Mortalität
bei 27607 Patienten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters
– eine Analyse unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Vorerkrankungen
und Risikofaktoren sowie verbesserter Akuttherapie von 2001 bis 2015

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

von

Volker Laag
aus Bernau

Datum der Promotion: 06.03.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstrakt	5
English abstract	7
1. Einleitung	9
1.1. Adipositas - Definition und deren geschichtliche Entwicklung	9
1.2. Bedeutung der Adipositas als Risikofaktor von Krankheiten	10
1.3. Das Adipositas-Paradoxon	13
1.3.1. Erklärung des Begriffs	13
1.3.2. Das Adipositas-Paradoxon - Beginn und Entwicklung der wissenschaftlichen Debatte	14
1.4. Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Nachweis eines Adipositas-Paradoxons	16
1.4.1. Adipositas-Paradoxon bei stabiler KHK, akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt	18
1.5. Erklärungen zum Adipositas-Paradoxon (bzw. –Paradigma)	20
1.5.1. Patientenalter	20
1.5.2. Unberücksichtigte Einflussfaktoren – Rauchen und Komorbidität incl. Malignome	21
1.5.3. Statistische Fehler	22
1.5.4. Schnellere und effektivere Diagnostik von Adipösen	23
1.5.5. Aggressivere Therapie von Adipösen	23
1.5.6. BMI als unzureichendes Bewertungsinstrument zur Erfassung der Körperfettverteilung bzw. der Körperzusammensetzung	24
1.5.7. Fat-but-fit-Konzept: Unberücksichtigter Einflussfaktor Fitness	26
1.5.8. Geringerer KHK-Schweregrad bei Adipositas	26
1.5.9. Vermehrte Blutungskomplikationen bei niedrigem BMI	27
1.5.10. Metabolischer Benefit bei Adipositas, um Krankheiten bzw. Krankheitsstress zu bewältigen	27
1.5.11. Genetische Faktoren	28
1.5.12. Protektive, endokrine Faktoren des Fettgewebes	28
1.6. Fazit	30
2. Zielstellung und Hypothesen	31
3. Methoden	32
3.1. Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B ₂ HIR) –Allgemeines	32
3.2. Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister – Datensatz	32
3.3. Studienpopulation der Gewichtsanalyse	33
3.4. Datenvalidierung und Datenschutz	37
3.5. Statistische Analyse	37

4. Ergebnisse	39
4.1. Patientenbasischarakteristika und Komorbiditäten in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	39
4.2. Häufigkeit LVEF < 30 % und der Vorerkrankung Apoplex in den BMI – Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	42
4.3. Alter und Geschlecht in Subgruppen 2001 - 2015	43
4.4. BMI-Mittelwert von 2001 bis 2015	44
4.5. Häufigkeitsverteilung in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	44
4.6. Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	45
4.7. Krankenhausmortalität in Patienten-Subgruppen - klassiert nach BMI-Gruppen 2001 bis 2015	45
4.8. Subgruppenanalyse der Mortalität in den BMI-Gruppen: 30 bis < 40 vs. 18,5 bis < 25 kg/m ² 2001 bis 2015	48
4.9. Entwicklung der Krankenhausmortalität während des Beobachtungszeitraumes in den BMI-Gruppen	49
4.10. Zusammenhang von BMI und Mortalität von 2001 bis 2015 (von der U - förmigen zur J - förmigen Relation)	50
4.11. Variablen im multiplen Regressionsmodell zum intrahospitalen Mortalitätsrisiko von 2001 bis 2015	51
4.12. Krankenhausmortalität, multivariat adjustiert, in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	52
4.13. Krankenhausmortalität in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015; multivariat adjustierte Analyse in klinischen Subgruppen	53
4.14. Prähospital- und Interventionszeiten bei STEMI – Patienten in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	58
4.15. Prähospitalzeit und Mortalität bei allen Patienten (STEMI und NSTEMI) - unabhängig vom BMI (1.4.2008 – 31.12.2015)	60
4.16. Häufigkeit der Thrombolyse und der Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten 2001 - 2003	61
4.17. Durchführung einer frühzeitigen PCI ≤ 48h in den BMI-Gruppen im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2015	62
4.18. Häufigkeit der Notfallverlegungen zur ACB-OP in den BMI-Gruppen 2001 bis 2015	63
4.19. Häufigkeit und Anstieg des radialen PCI-Zugangsweges in den BMI-Gruppen vom 1.4.2011 bis 31.12.2015	64
4.20. Krankenhausverweildauer in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	65
4.21. Häufigkeiten der intraprozeduralen und stationären Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	66
4.22. Krankenhausmortalität bei Patienten mit Komplikationen	68
4.22.1. Mortalität mit und ohne Komplikationen (unabhängig vom BMI) vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	68

4.22.2. Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Komplikationen in den BMI – Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	69
4.23. Häufigkeit von Blutungen (transfusionsbedürftig/ schwer) in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	70
4.24. Krankenhausmortalität bei Patienten mit Blutungen (Kriterien nach GUSTO)	71
4.24.1. Mortalität mit und ohne relevante Blutungen (unabhängig vom BMI) vom 1.4.2011 bis 31.12.2015	71
4.24.2. Mortalitätsrisiko bei Blutungen (nach GUSTO) in den BMI-Gruppen vom 1.4.11 bis 31.12.15	72
5. Diskussion	73
5.1. Persistenz des Adipositas-Paradigmas bei akutem Myokardinfarkt	73
5.2. Mortalitätsanalyse der Subgruppen in Abhängigkeit vom BMI	74
5.3. Prozedurale Aspekte in Abhängigkeit vom BMI	77
5.4. Einfluss von Komplikationen	78
5.5. Studienlimitationen	80
6. Zusammenfassung	84
Anhang	
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	85
Abkürzungsverzeichnis	86
Abbildungsverzeichnis	88
Tabellenverzeichnis	90
Literaturverzeichnis	91
Eidesstattliche Versicherung	106
Danksagung	107
Tabellarischer Lebenslauf	108

Abstrakt

Einleitung:

Frühere Studien haben die paradoxe Beziehung zwischen Adipositas und besserem Outcome bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) gezeigt (Adipositas-Paradox oder besser Adipositas-Paradigma).

Die Herzinfarkt-Therapie hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert.

Wir untersuchten daher den Einfluss des BMI auf die Mortalität bei Herzinfarktpatienten unter Berücksichtigung der veränderten, verbesserten Akuttherapie.

Methodik:

Daten von 27607 Patienten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters wurden analysiert (Zeitraum 2001-2015).

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Krankenhausmortalität und BMI (in Gruppen: Untergewicht <18,5; Normalgewicht 18,5 bis <25; Übergewicht 25 bis <30; Adipositas I 30 bis <35; Adipositas II 35 bis <40 und Adipositas III >40 kg/m²) und führten eine multiple logistische Regression durch (auch in Patientensubgruppen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Komplikationen).

Prozedurale Parameter (Prähospital- und Interventionszeiten, PCI-Zugangsweg [radial/femoral], PCI≤48h, Notfallverlegung zur ACB-Operation und Krankenhausverweildauer) wurden auf BMI-Unabhängigkeit untersucht.

Ergebnisse:

Die höchste Mortalität wurde bei untergewichtigen Patienten beobachtet (13,7%).

Dagegen zeigte sich bei Adipositas II die niedrigste Mortalität (4,2%, danach Adipositas I: 5,0%, Übergewicht: 5,6%; Adipositas III: 5,9% und Normalgewicht: 7,1%).

Die Mortalität aller Patienten sank von 9,5% (2001-2003) auf 5,4% (2013-2015). Der Überlebensvorteil bei erhöhtem BMI blieb im Untersuchungszeitraum durchgehend erhalten. Eine zunächst U-förmige Beziehung wurde jedoch im zeitlichen Verlauf durch eine eher J-förmige Relation abgelöst und auch sehr adipöse Patienten wiesen in den letzten Jahren keine erhöhte Mortalität auf.

In der multivariaten logistischen Regression (adjustiert für: Alter, Geschlecht, STEMI, PCI ≤ 48h, Killip IV=Schock bei Krankenhausaufnahme sowie alle erfassten kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren) wurde das niedrigste Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Adipositas II gefunden (OR=0,71; 95%KI: 0,47-1,09), gefolgt von Adipositas I (OR=0,79; 95%KI: 0,61-1,01), Übergewicht (OR=0,83; 95%KI: 0,69-0,99) und Adipositas III (OR=1,18; 95%KI: 0,67-2,09) - jeweils im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten. Bei untergewichtigen Patienten war die Mortalität dagegen verdoppelt (OR=2,02; 95%KI: 1,22-3,36).

Das Adipositas-Paradigma bestätigt sich auch bei bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren, insbesondere unabhängig vom Raucherstatus.

Es fand sich auch ein Überlebensvorteil bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Komplikationen, einschließlich Blutungen.

Die jeweiligen Häufigkeiten der prozeduralen Parameter zeigten keine BMI-Abhängigkeit. Eine verbesserte Myokardinfarkttherapie mit Zunahme einer frühen PCI (≤ 48 h) wurde im zeitlichen Verlauf in allen BMI-Gruppen gefunden. Es gab keine unterschiedlichen Therapieentscheidungen zwischen den BMI-Gruppen.

Schlussfolgerung:

Das Adipositas-Paradigma bei AMI-Patienten bestätigt sich in diesem Register und bleibt im Zeitverlauf unter verbesserter Therapie erhalten.

Patienten mit erhöhtem BMI zeigen ein besseres Überleben als normalgewichtige Patienten, untergewichtige Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Das Adipositas-Paradigma besteht unabhängig von Komorbiditäten und Risikofaktoren, insbesondere dem Raucherstatus, sowie vom Behandlungsschema und auftretenden Komplikationen.

Abstract

Introduction:

Earlier studies have shown a paradox association of obesity with better outcome in patients with acute myocardial infarction (AMI) (obesity paradox or better paradigm).

Treatment of AMI has changed fundamentally over past years.

Therefore we examined the impact of BMI on mortality in patients with AMI, taking into account changed, improved acute therapy.

Methods:

Data of 27,607 patients from the Berlin-Brandenburg Myocardial Infarction Registry were analyzed (period 2001-2015).

We studied association between hospital mortality and BMI (groups: underweight <18.5; normal 18.5 to <25; overweight 25 to <30; obesity I 25 to <30, obesity II 35 to <40 and obesity III >40 kg/m²) and performed multiple logistic regression (also in subgroups of patients with pre-existing cardiovascular diseases, risk factors and complications).

Procedural parameters (pre-hospital-/ intervention times, PCI access path [radial/femoral], PCI ≤48h, emergency relocation to ACB-surgery and duration of hospital stay) were tested for BMI independence.

Results:

Highest mortality was observed in underweight patients (13.7%), however, lowest mortality in group of obesity II (4.2%, followed by obesity I: 5.0%, overweight: 5.6%; obesity III: 5.9%, and normal-weight with 7.1%).

Mortality among all patients decreased from 9.5% (2001-2003) to 5.4% (2013-2015).

Survival benefit with increased BMI was maintained throughout study period.

However, initially U-shaped relation was replaced by more J-shaped over time, also very obese patients showed no increased mortality in recent years.

In multivariate logistic regression (adjusted for: age, sex, STEMI, PCI ≤48h, Killip IV=shock at hospital admission and all recorded pre-existing cardiovascular diseases and risk factors) the lowest mortality was found in patients with obesity II (OR=0.71; 95%CI:0.47-1.09), followed by obesity I (OR=0.79;95%CI:0.61-1.01), overweight (OR=0.83;95%CI:0.69-0.99) and obesity III (OR=1.18;95%CI:0.67-2.09) -each compared to normal weight group. But mortality was doubled in underweight patients (OR=2.02;95%CI:1.22-3.36).

The obesity paradigm was also confirmed in studied patients with cardiovascular diseases and risk factors, especially independent of smoking status.

It was also shown a survival benefit in overweight and obese patients with complications, including bleeding.

The respective rates of procedural parameters were independent from BMI.

Improved treatment of AMI was founded in all BMI groups over time with increasing rate of early PCI ≤48h. There were no different decisions of therapy depending on BMI.

Conclusions:

The obesity paradigm in patients with AMI is confirmed in this registry and maintained over time with improved therapy.

Patients with increased BMI show better survival after AMI than normal weight patients, underweight patients have an increased mortality risk.

The obesity paradigm is independent of comorbidities, cardiovascular risk factors, especially smoking status, treatment regimen and complications.

1 Einleitung

1 Einleitung

Übergewicht und Adipositas sind etablierte Risikofaktoren für eine Reihe von chronischen Krankheiten wie Diabetes mellitus, Herz – Kreislauf - Erkrankungen und Malignome (1, 2, 3). Diese Krankheiten sind zugleich auch die häufigsten Todesursachen weltweit. Andererseits ist seit langem ein Mortalitätsvorteil für übergewichtige und adipöse Patienten bekannt (4).

1.1. Adipositas - Definition und deren geschichtliche Entwicklung

Adipositas und Übergewicht werden definiert anhand des Body-Mass-Index mit den Kategorien Übergewicht oder Präadipositas (25 – 29,99 kg/m²), Adipositas Grad I (30 – 34,99 kg/m²), Adipositas Grad II (35 – 39,99 kg/m²) und Adipositas Grad III (≥ 40 kg/m²) (5). Außerdem wird die Adipositas als „ein Körperzustand mit exzessiver Fettansammlung beschrieben, in einem Ausmaß, dass die Gesundheit beeinträchtigt werden kann“ (5).

Abbildung 1 zeigt die geltenden Kategorien des BMI nach WHO (5):

Untergewicht	< 18,50 kg/m ²
Normalgewicht	18,50 – 24,99 kg/m ²
Übergewicht	≥ 25,00 kg/m ²
Präadipositas	25,00 – 29,99 kg/m ² ,
Adipositas Grad I	30,00 – 34,99 kg/m ²
Adipositas Grad II	35,00 – 39,99 kg/m ²
Adipositas Grad III	≥ 40,00 kg/m ²

Abbildung 1 Kategorien des BMI nach WHO [mod. nach (5)]

Die in der Medizin seit langem bekannte Erfahrung, dass Adipositas die Gesundheit gefährdet und das kardiovaskuläre Risiko erhöht, wurde erstmals von Studien der US-Versicherungsindustrie Ende der 1950-er Jahre statistisch belegt (6, 7). Damals veröffentlichte einer der größten Lebensversicherer der USA, die Metropolitan Life Insurance Company, Tabellen mit dem „wünschenswerten“ Gewicht (7), jeweils nach Körpergröße und Geschlecht angegeben. Die Tabellen basierten auf Daten der Versicherungsnehmer, die in den Jahren 1935 - 54 erfasst wurden. Sie zeigten, dass die Mortalität bei den Personen am niedrigsten war, die etwas weniger als der US-Durchschnitt wogen und dass die Sterblichkeit mit zunehmendem Gewicht anstieg (6, 8). Bis in die 1980er Jahre galten diese Tabellen international als Referenz. Erst danach wurden sie durch den Body-Mass-Index (BMI) ersetzt (im deutschsprachigen Raum auch als Körpermasseindex bekannt = Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat mit der Einheit kg/m²). Ursprünglich von dem belgischen Mathematiker

1 Einleitung

A. Quetelet (1796–1874) erfunden, wurde seine Formel erst 1972 durch den amerikanischen Physiologen A. Keys wieder verwendet und dann als Body-Mass-Index bekannt (9). Dieser setzte sich durch seine einfache Ermittlung rasch allgemein durch und wurde zum Maßstab bei der Bestimmung von Übergewicht und Adipositas. Zunächst gab es über Jahre verschiedene BMI-Klassifikationen, z. B. für die US-Bevölkerung [NHANES II BMI Reference Values mit dem Grenzwert für Übergewicht bei $\geq 27,8 \text{ kg/m}^2$ für Männer und $\geq 27,3 \text{ kg/m}^2$ für Frauen (7)].

1997 wurde dann von der WHO die Einteilung des Body-Mass-Index festgelegt mit den o. g. Kategorien für Übergewicht und Adipositas sowie Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), und Normalgewicht ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) (5), die 1998 auch in den USA [US-Center f. Disease Control (CDC) und National Heart- Lung-, and Blood Institut] übernommen wurden (10).

Das Ausmaß des Übergewichts wird über den BMI erfasst und ermöglicht dabei eine indirekte Abschätzung des Körperfettanteils (11).

Allerdings bestimmt auch die Fettverteilung das metabolische und kardiovaskuläre Risiko. Vor allem eine viszerale (syn. zentrale) Adipositas ist mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert (5, 12).

Der einfach zu erhebende Taillenumfang eignet sich besonders zur Beurteilung der viszeralen Fettmasse (13). Ein Taillenumfang < 80 Zentimetern bei Frauen und < 94 Zentimetern bei Männern gilt als normal (14). Ab einem Taillenumfang ≥ 88 cm bei Frauen bzw. ≥ 102 cm bei Männern besteht eine zentrale Adipositas (15). Bei Übergewicht und Adipositas ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) sollte daher immer auch der Taillenumfang gemessen werden. Eine Studie von 2008 mit ca. 360 000 Personen aus neun europäischen Ländern (2) bestätigte, dass sowohl die allgemeine als auch die viszerale Adipositas mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist (16).

Sie unterstützt somit die gleichzeitige Verwendung des BMI und des Taillenumfanges als Bewertungsinstrumente zur Erfassung der zentralen Adipositas (16).

1.2. Bedeutung der Adipositas als Risikofaktor von Krankheiten

Die Adipositas hat weltweit epidemische Ausmaße angenommen, insbesondere in den Industrieländern (17), aber auch in zahlreichen Schwellen- und Entwicklungsländern (18).

Insgesamt waren im Jahr 2014 global fast 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig und davon mehr als 600 Millionen adipös (19). Die höchsten Prävalenzen bestehen in den USA, einigen Pazifikinseln, aber auch in Kanada und Teilen Westeuropas (18). In den USA sind fast 40 % der Männer und fast 30 % der Frauen übergewichtig ($\text{BMI} 25$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$) (17).

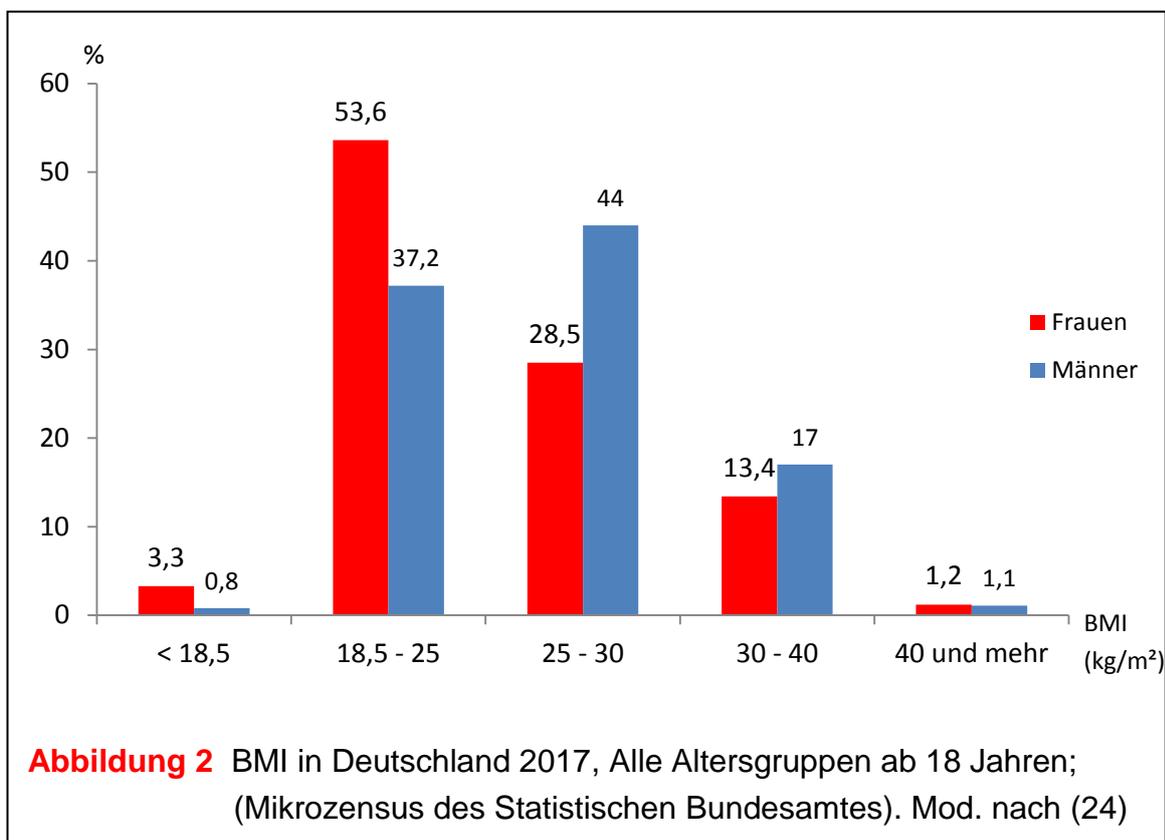
Die altersadjustierte Prävalenz der Adipositas (also $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) beträgt in den USA 35 % bei Männern und 40,4 % bei Frauen. Bei Adipositas Grad III lagen die Werte bei 5,5 % für Männer und 9,9 % für Frauen (20). Vergleichbare Zahlen existieren auch für Europa z. B. England (21).

1 Einleitung

Die Adipositasprävalenz in der Welt hat sich in den letzten drei Jahrzehnten fast verdoppelt und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) hat um 0,4 kg/m² pro Jahrzehnt für Männer und 0,5 kg/m² pro Jahrzehnt für Frauen zugenommen (22).

Ähnliches gilt auch für Deutschland. In einer Studie des Robert-Koch-Institutes (23) wurde die Adipositas- und Übergewichtsprävalenz erfasst sowie deren Zunahme in den letzten 2 Dekaden (durch Vergleich mit früheren Gesundheitsumfragen). Nach diesen Daten waren 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen im Jahr 2013 übergewichtig (davon adipös: 23,3 % der Männer und 23,9 % der Frauen). Der Anteil übergewichtiger Erwachsener hat sich im letzten Jahrzehnt in Deutschland nicht weiter erhöht, ist jedoch weiter auf hohem Niveau. Die Prävalenz der Adipositas hat allerdings weiter zugenommen, besonders stark bei jungen Erwachsenen (23).

Auch die in Abbildung 2 dargestellten Mikrozensus-Ergebnisse des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 (24) zeigen einen hohen Anteil an übergewichtigen und adipösen Personen.



Adipositas ist assoziiert mit vielen Beschwerden und Erkrankungen. So besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (25, 26), Herz-Kreislauf-Krankheiten und Malignome (Kolon-, Pankreas-, Nieren-, Mamma- und Cervixkarzinome (27, 28). Außerdem kann Adipositas die Lebensqualität beeinträchtigen (29).

Auch im regelmäßig veröffentlichten Bericht zur weltweiten Krankheitsbelastung (Global burden of disease report) wurde die Adipositas von Rang 10 im Jahre 1990 auf Rang 6 im Jahre 2010 hochgestuft (30).

1 Einleitung

Zahlreiche Studien haben eine klare Beziehung zwischen Adipositas und dem Risiko der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezeigt, so bereits vor Jahrzehnten in der Nachbeobachtung der Framingham – Langzeitstudie für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse (1, 31).

Auch in aktuelleren Studien bestätigte sich der Zusammenhang, dass Übergewicht und Adipositas etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten (2, 3) darstellen, insbesondere auch für KHK (32). Dass 43 % aller koronaren Revaskularisierungen bei übergewichtigen und 24 % bei adipösen Patienten durchgeführt werden, zeigt ebenfalls die damit verbundene erhöhte KHK-Morbidität (33). Patienten bei fortgeschrittener Adipositas haben auch ein früheres Erstmanifestationsalter bei Myokardinfarkt (34).

Das erhöhte Risiko bei Adipositas einen Schlaganfall zu erleiden, bestätigte sich in einer großen Metaanalyse mit ca. 2 Millionen Teilnehmern (35).

Ein weiteres Follow-up der Framingham Heart Study Kohorte ergab eine 5 – 7%ige Erhöhung der Herzinsuffizienzraten je Anstieg des BMI um 1 kg/m² (36). Das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei der adipösen Bevölkerung war damit doppelt so hoch als beim normalgewichtigen Bevölkerungsanteil (36). Auch das Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern war bei Männern doppelt so hoch (37).

Speziell für die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei Adipositas zeigen Untersuchungen, dass neben den assoziierten chronischen Erkrankungen (insbes. Hypertonie und Diabetes mellitus (38) auch direkte hämodynamische Veränderungen beteiligt sind. Insbesondere das - durch exzessive Körperfettmasse und fettfreie Masse verursachte - erhöhte Blutvolumen (Vorlast + ein verminderter systemischer Gefäßwiderstand und somit ein Anstieg des linksventrikulären Schlagvolumens) führt zu einer LV-Dilatation + kompensatorischen LV-Hypertrophie (39), also strukturellen kardialen Veränderungen bei adipösen Patienten (40).

Adipositas kann außerdem über erhöhte Blutfett- und Glucosewerte mit Entwicklung einer Insulinresistenz bzw. eines manifesten Diabetes mellitus sowie eines erhöhten Blutdruckes durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems bzw. des Renin-Angiotensin-Systems (41) zu einem proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand führen, der dann zu einer LV-Hypertrophie und LV-Dysfunktion beiträgt (16). Die Adipositas stellt mit ihren epidemischen Ausmaßen und deren Folgen ein weltweites und zunehmendes gesundheitliches Problem dar.

Bei der Betrachtung der Adipositas als Risikofaktor wird auch oftmals nicht der sozioökonomische Status beachtet, dabei ist Übergewicht und Adipositas bei bildungsfernen, einkommensschwachen Menschen deutlich häufiger (42, 43). Diese Menschen haben nicht nur durch die Adipositas ein deutlich höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, sondern es spielen hier ebenso Lifestyle-Faktoren (Lebens- und Arbeitsbedingungen, Umweltgifte, Rauchen, Bewegungsmangel und Ernährung) eine Rolle (42, 43).

1 Einleitung

1.3. Das Adipositas-Paradoxon

1.3.1. Erklärung des Begriffs

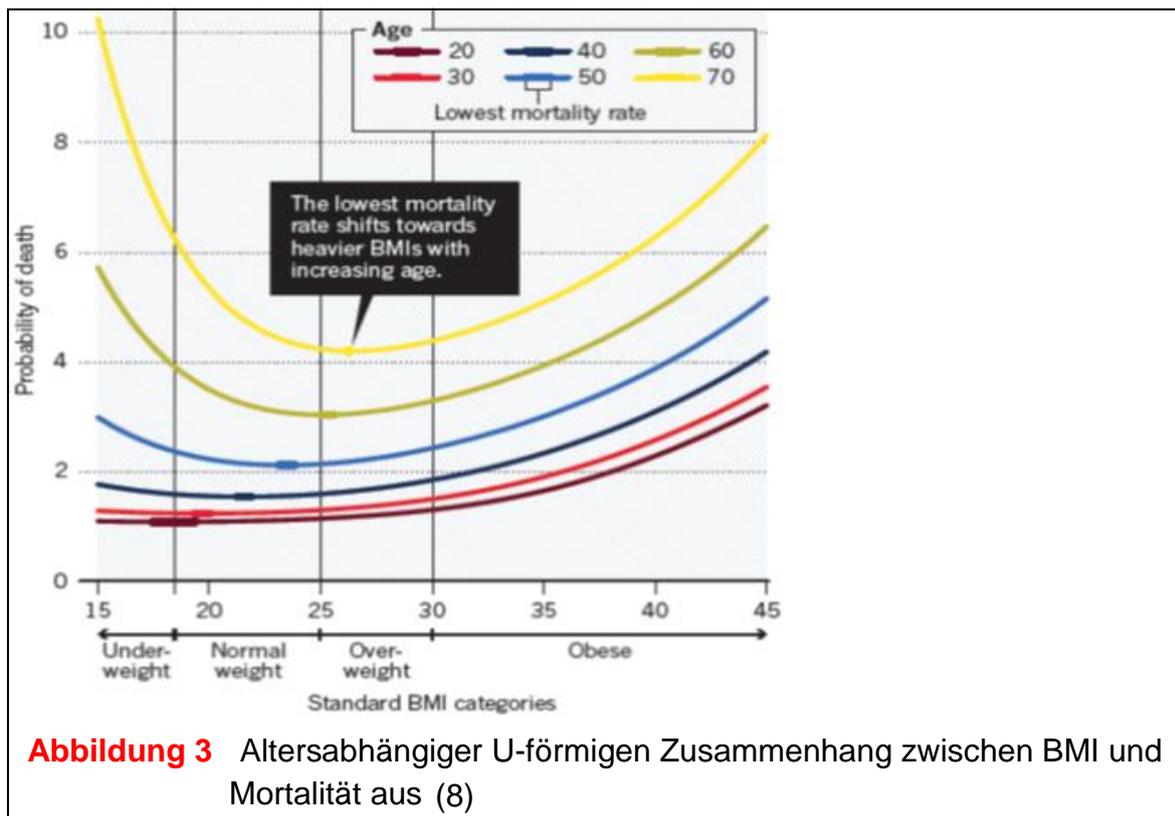
Adipositas als Trigger bei der Entwicklung von Krankheiten wurde in vielen Studien untersucht, ebenso beschäftigt sich die Forschung aber auch seit langem mit dem Einfluss des Körpergewichtes bzw. dessen prognostische Bedeutung bei vorliegenden kardiovaskulären Krankheiten. Der dabei entdeckte Überlebensvorteil adipöser Patienten wird allgemein als Adipositas-Paradoxon bezeichnet. Dieses Phänomen beschreibt somit einen reversen "paradoxen" Zusammenhang des Risikofaktors Adipositas mit der Mortalität der erkrankten Patienten (syn. reverse Epidemiologie). Zwar erhöht Adipositas unbestritten das Risiko kardiovaskulär zu erkranken, bei eingetretener Erkrankung dreht sich aber der Zusammenhang um.

Ein erhöhter BMI führt dann zu einem günstigeren Krankheitsverlauf. Ausgenommen bleiben Patienten mit sehr schwerer Adipositas (Grad III), aber auch bei Patienten mit mäßiger Adipositas (Grad II) wird kein signifikanter Anstieg der Mortalität beobachtet. Ein BMI im Normalbereich bzw. bei Untergewicht und/oder Gewichtsverlust geht dabei mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, so dass sich insgesamt beim Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität eine U-förmige Relation ergibt. Der Nadir der U-Kurve liegt dabei in zahlreichen Studien oft im übergewichtigen (BMI 25 – 30 kg/m²) oder leicht adipösen Bereich (BMI 30 – 35 kg/m²), jedenfalls außerhalb des als optimal bezeichneten Bereiches von 18,5 – 25 kg/m². Auch mit zunehmendem Alter nimmt die Bedeutung der Adipositas als kardiovaskulärer Risikofaktor ab und der BMI-Wert mit dem niedrigsten Mortalitätsrisiko steigt an (8).

1.3.2. Das Adipositas-Paradoxon - Beginn und Entwicklung der wissenschaftlichen Debatte

Die Feststellung, dass Adipositas die Mortalität erhöht, stammte u. a. von den genannten Studienergebnissen der US-Versicherungsindustrie Ende der 1950-er Jahre (6). Eine Re – Analyse dieser Daten in den frühen 1980-er Jahren zeigte den o. g. U-förmigen Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität mit der geringsten Sterblichkeit älterer Personen (> 50 Jahre) bei Übergewicht und somit erstmals das Adipositas-Paradoxon [(44), Abbildung 3 aus (8)].

1 Einleitung



Diese Studienergebnisse stießen damals auf eine breite Ablehnung in der wissenschaftlichen Debatte.

Eine Analyse aus dem Jahre 1987 (45) von J. Manson und W. Willet (später langjähriger Professor für Epidemiologie und Ernährung an der Harvard School of Public Health) führte diese reverse Epidemiologie auf 2 unberücksichtigte Einflussfaktoren zurück. Erstens auf die Nichtbeachtung des Raucherstatus - dadurch würden Raucher (die häufiger schlank sind) das Mortalitätsrisiko von normal- bzw. untergewichtigen Personen erhöhen. Im Vergleich zu den Nichtrauchern mit tendenziell höherem BMI würde sich somit das Adipositas-Paradoxon erklären.

Zweitens wurden unberücksichtigte chronische Krankheiten angenommen, die durch Gewichtsverlust / Kachexie zu einem niedrigeren BMI führen und hier eine erhöhte Mortalität verursachen.

Eine weitere Studie von 1995 an 115 000 Krankenschwestern (46) stützte diese These, da sich hier nach Ausschluss von allen „Jemals“-Rauchern und bei Tod in den ersten 4 Jahren des Follow-up nach Studienbeginn (also mit möglichem krankheitsbedingtem Gewichtsverlust) ein linearer Mortalitätsanstieg mit steigendem BMI und die geringste Mortalität bei einem BMI unter 19 kg/m² zeigte.

Die 1998 in der WHO-Definition festgelegten BMI-Grenzwerte zur Klassifikation zwischen Normalgewicht und Übergewicht bzw. Adipositas orientierten sich dann auch an der - zu diesem Zeitpunkt vorliegenden - Evidenz, dass ab einem BMI > 25 kg/m² das Risiko für metabolische, kardiovaskuläre, orthopädische und onkologische Krankheiten wächst und die Mortalität dadurch kontinuierlich ansteigt (47).

Sie kamen auch unter dem Eindruck der stark zunehmenden Adipositasprävalenz seit

1 Einleitung

den 1980-er Jahren zustande, die als großes gesundheitliches und ökonomisches Problem von der WHO erkannt wurde (48).

Und auch die früheren Referenzdaten der Versicherungsindustrie spielten noch eine Rolle, bei denen allerdings ältere Personen (> 59 Jahre) und Personen mit kardiovaskulären (Risiko)-Erkrankungen ausgeschlossen waren (7). Genau diese alten und chronisch kranken Personen haben aber das niedrigste Mortalitätsrisiko oberhalb des - als normal definierten – BMI (18,5 - 25 kg/m²), was dem Adipositas-Paradoxon entspricht. Eine epidemiologische Untersuchung von 2006 (49) bei 50 bis 71-jährigen Personen (> 200 000 Frauen; > 300 000 Männer] zeigte, das sich der Nadir der geringsten Mortalität mit zunehmendem Alter (und damit potentiell häufiger auftretenden chronischer Krankheiten) zu einem höherem BMI bewegt (≥ 25 kg/m²). Bei U-förmigem Zusammenhang findet sich bei > 66-jährigen Männern das gleiche Mortalitätsrisiko bei einem BMI von 22 und 35 kg/m², bei Frauen bei einem BMI von 21,5 und 32 kg/m² (50).

Flegal et al. (51) hatte bereits 2005 mit umfangreichen Daten aus der Nationalen Gesundheits- und Ernährungsuntersuchung (NHANES) der Vereinigten Staaten das Adipositas-Paradoxon bei Übergewichtigen bestätigt. Dieses Verteilungsmuster blieb auch bei Menschen erhalten, die niemals geraucht haben (8). Auch nach dem Ausschluss von Personen mit Malignomen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Personen, die früh in der Nachbeobachtungszeit verstorben waren, veränderten sich die Mortalitätsrisiken in den BMI-Kategorien kaum (52). Bei anderen Untersuchungen (3) fand sich in separater Analyse von „Nie“-Rauchern zwar das niedrigste Mortalitätsrisiko im BMI-Normalbereich, allerdings wurden hier mehr als 60 % der ursprünglichen Studienpopulation ausgeschlossen (900 000 von 1,46 Mio.). Der dadurch bedingte Selektionsbias mit einem vermutlich höheren Anteil an einkommensstärkeren und gebildeteren Personen unter den „Nie“-Rauchern wurde dabei nicht beachtet (8). In den folgenden Jahren fanden andere Untersucher in vielen Studien bei verschiedenen kardiovaskulären Krankheiten den gleichen Trend i. S. eines Adipositas-Paradoxons (53, 54). Eine große Metanalyse von 2013 (55) von 97 prospektiven Studien mit 2,88 Mio. Teilnehmer zeigte eine, um 6 % geringere Sterblichkeit bei Übergewicht im Vergleich mit Normalgewichtigen, bei Menschen mit BMI-Werten zwischen 30 und 35 war die Mortalität zumindest nicht signifikant erhöht. Alle eingeschlossenen Studien waren dabei nach dem Raucherstatus adjustiert. Diese Ergebnisse lösten eine z. T. kontroverse, wissenschaftliche Debatte aus. Ein bis dahin zentrales Dogma der Prävention – dass das Vermeiden von Übergewicht das Leben in allen Lebenssituationen verlängert – wurde dadurch in Frage gestellt.

1 Einleitung

1.4. Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Nachweis eines Adipositas-Paradoxons

Mittlerweile ist der Überlebensvorteil für übergewichtige und mild bis moderat adipöse Patienten in einer Vielzahl von Studien und bei fast jeder kardiovaskulären Erkrankung nachgewiesen [siehe Abbildung 4, mod. nach (56)].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Chronische Herzinsuffizienz
- Akute Herzinsuffizienz
- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
- Koronare Herzkrankheit + kardiovaskuläres Risikoprofil
- Akutes Koronarsyndrom
- Instabile Angina / NSTEMI
- Akuter Myokardinfarkt
- Apoplexia cerebri oder Transitorische ischämische Attacke
- Diabetes mellitus + kardiovaskuläres Risikoprofil
- Vorhofflimmern

Kardiovaskuläre Interventionen

- Perkutane Koronarintervention
- TAVI (transcatheter aortic valve implantation)
- Karotis - Endarteriektomie
- Bypass-Chirurgie
- Herzklappenchirurgie
- Gefäßchirurgie
- Herztransplantation

Abbildung 4 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Interventionen mit nachgewiesenem Mortalitätsvorteil bei hohem BMI [mod. nach (56)]

Aufgrund dieser zunehmenden Evidenz wurde vorgeschlagen, nicht mehr von einem Adipositas-Paradoxon (mit scheinbar paradoxem Einfluss dieses Risikofaktors) zu sprechen, sondern den gesicherten protektiven Effekt der Adipositas als ein Paradigma zu betrachten (56).

1 Einleitung

Für Herzinsuffiziente wurde der Überlebensvorteil für Patienten mit hohem BMI bereits 2001 (57) und 2003 (58) beschrieben.

Weitere Analysen bestätigten das Adipositas-Paradigma bei chronischer Herzinsuffizienz - unabhängig vom NYHA-Stadium (59), von der Ätiologie der Herzinsuffizienz (16), bei ischämischer und nichtischämischer Genese (60) sowie bei HFrEF und HFpEF (61).

Auch die Post-hoc-Analysen der Landmark-Studien zur chronischen Herzinsuffizienz (ELITE II, SOLVD, COPERNICUS, Val - HeFT, CIBIS II, COMET, CHARM) haben bei übergewichtigen und adipösen Patienten keine erhöhte Mortalität ergeben (62).

Das Adipositas-Paradigma wurde auch bei > 108 000 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nachgewiesen (63). Ein höherer BMI war hier ebenfalls mit einer geringeren Krankenhausmortalität verbunden, für jeden BMI-Anstieg um 5 kg/m² war die Krankenhausmortalität um 10 % niedriger.

Anhand der vorliegenden Daten wird z. B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hohem BMI ein Überlebensvorteil in verschiedenen Risiko-Scores eingerechnet (64, 65).

Auch bei adipösen Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich dieser Überlebensvorteil (66), ebenso in einer Post-hoc-Analyse der TEMPiS-Studie bei übergewichtigen und adipösen Apoplex- und TIA-Patienten (67). Außerdem gibt es Daten mit Nachweis des Adipositas-Paradigmas bei pAVK (68), chronischer Niereninsuffizienz z. B. Hämodialyse-Patienten (69) sowie für postoperative und postinterventionelle Zustände z. B. nach Herzklappenchirurgie (70) und bei postoperativen ITS-Aufenthalten (71).

Auch bei kardiovaskulären Risikoerkrankungen und Risikoprofil gibt es eine zunehmende Evidenz für eine geringere Mortalität bei hohem BMI im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten, so z. B. in der INVEST-Studie mit arterieller Hypertonie (+ KHK) (72).

In einer Post-hoc-Analyse der Proactive-Studie (73) wurde dieser Mortalitätsbenefit auch bei Diabetes mellitus und bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen nachgewiesen. Diese Studie wurde bei Typ 2-Diabetikern mit dem Ziel durchgeführt, den Blutzucker und die Mortalität durch Pioglitazone-Gabe abzusenken. Die Reduktion der Mortalität war auch signifikant, aber nicht in der Pioglitazone-Gruppe, sondern in der Placebo-Gruppe hatten Adipöse (BMI 30 bis 35 kg/m²) die niedrigste Mortalität. Ein BMI < 22 kg/m² zeigte die höchste Mortalität und Gewichtsverlust war hier mit erhöhter Sterblichkeit verbunden. Die Mortalität dieser Patienten ist genau gegensätzlich zu den gängigen Theorien, dass Adipositas bei Diabetes mellitus die metabolische Kontrolle und das Überleben verschlechtert.

Der Überlebensvorteil bei Übergewicht und Adipositas beginnt also bereits bei kardiovaskulärem Risikoprofil bzw. kardiovaskulären Risikoerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen, HLP) (56).

Weitere Nachweise finden sich dafür auch in anderen großen Registern so im REACH-Register mit > 54000 Patienten (74) und in einer Analyse des kanadischen APPROACH-Registers (75). Hier hatten auch adipöse Patienten mit angiographischem Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit - aber entsprechendem kardiovaskulärem Risikoprofil - ein besseres Überleben gezeigt.

1 Einleitung

Eine weitere Bestätigung des Adipositas-Paradigmas fand sich in der kürzlich veröffentlichten schwedischen Zwillingsstudie (76) mit > 4000 Zwillingspaaren, wobei der Zwilling mit einem höheren BMI ein geringeres Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko hatte. Auch bei einem BMI > 30 kg/m² war das Herzinfarkt- und die Mortalität nicht erhöht (über 12 Jahre!), allerdings zeigte sich bei höherem BMI erwartungsgemäß ein größeres Diabetesrisiko.

1.4.1. Adipositas-Paradigma bei stabiler KHK, akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt

Zum Adipositas-Paradigma bei **stabiler koronarer Herzkrankheit** liegen umfangreiche Daten vor:

- 1996 erstmals nach Ballonangioplastie bei stabiler KHK beschrieben (Krankenhausmortalität) (77)
- bei > 9000 PCI-Patienten zwischen 1994 und `99 nachgewiesen (Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität) (78)
- Nachweis bei Patienten nach ACB- OP 2003 (79)
- Metaanalyse aus dem Jahre 2006 von 40 Kohortenstudien mit > 250 000 KHK-Patienten (Z. n. PCI– akut od. elektiv od. ACB-OP) bestätigte Adipositas-Paradigma (Kurz- und Langzeitmortalität) (80)
- weitere Metaanalyse aus dem Jahre 2008 von insgesamt 22 Kohortenstudien zeigte Mortalitätsvorteil bei übergewichtigen bzw. adipösen PCI- und ACB–OP-Patienten (Kurz- und Langzeitmortalität bis zu 5 Jahren) (81)
- Analyse des APPROACH-Registers mit > 30 000 KHK-Patienten von 2001 bis 2006 (hier auch ca. 45 % mit akutem Myokardinfarkt) fand besseres Outcome bei übergewichtigen und mild adipösen Patienten - unabhängig von der Behandlungsstrategie (medikamentös, PCI, ACB-OP) (75)
- Auswertung des Scottish Coronary Revascularisation-Registers zeigte Adipositas-Paradigma bei > 4880 elektiven PCI-Patienten von 1997 bis 2006 (82)
- Metaanalyse von 2014 von 36 Studien (83) zeigte Adipositas-Paradigma nach Revaskularisation (PCI oder ACB-OP)
- Metaanalyse von 2015 von 89 Studien bestätigte Adipositas-Paradigma an > 1,3 Mio. KHK-Patienten in der Kurz- und Langzeitmortalität, allerdings abgeschwächt bei längerem Follow-up (84)
- Eine weitere aktuelle Metaanalyse von 22 Studien mit > 240 000 Patienten aus den Jahren 2000 bis 2015 (85) zeigte das Adipositas-Paradigma in der Kurz- und Langzeitmortalität

Nur wenige Studien stellten keinen Überlebensvorteil für Patienten mit hohem BMI nach PCI fest (86, 87). Auch in einer Analyse des German Drug Eluting Stent-Register (88) konnten keine signifikanten Unterschiede in der 1-Jahresmortalität von

1 Einleitung

normalgewichtigen und adipösen Patienten gefunden werden. Primäres Ziel dieses Registers war allerdings der Vergleich des Outcomes bei Implantation verschiedener DE-Stents.

Auch **bei akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt** wurde der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität umfangreich untersucht:

- Studie von 1987 zeigte besseres Outcome bei jungen, übergewichtigen AMI-Patienten (< 65 Jahre) (89)
- Post-hoc-Analyse der OPTIMAAL-Studie aus dem Jahre 2005 fand ein Adipositas-Paradigma nach AMI unabhängig vom Patientenalter (90)
- Nachweis des Adipositas-Paradigma in Studien von 2007 (91) und 2008 (92) bei AMI
- bei > 80 000 NSTEMI-Patienten des CRUSADE-Registers (93)
- Analyse des koreanischen KAMIR-Registers aus den Jahren 2005 - 2007 mit > 3800 STEMI-Patienten konnten das Adipositas-Paradigma bei der Intrahospital-, 6 Mon.- und 1-Jahres-Mortalität nachweisen (94)
- Studie mit 50149 STEMI-Patienten mit Nachweis der typischen U-förmigen Mortalitätsverteilung in den BMI-Klassen i. S. des Adipositas-Paradigmas (95)
- Auswertung der US-amerikanischen Infarktregister-Daten (PREMIER-Register 2003 bis 2004 und TRIUMPH-Register 2005 - 2008) mit > 6300 Patienten konnten das Adipositas-Paradigma bestätigen (96)
- Nachweis des Adipositas-Paradigmas in der Langzeitmortalität nach AMI mit 2 - 3 Jahren Follow-up (97, 98)
- aktuelle Untersuchung von 2016 bestätigte Adipositas-Paradigma an > 124 000 Patienten nach AMI in der Kurz- und insbesondere in der Langzeitmortalität (Follow-up über 17 Jahre). Nach einem Jahr hatten übergewichtige und adipöse Patienten ein 13 bis 14 % niedrigeres Mortalitätsrisiko als Normalgewichtige. Nach 17 Jahren fand sich bei Übergewicht weiterhin ein um 9 % niedrigeres Mortalitätsrisiko, ebenso bei Adipositas (7 %) (99)
- weitere Bestätigungen des Adipositas-Paradigmas bei ACS-Patienten zeigten sich anhand von Daten des schwedischen SCAAR-Registers (100), des British Cardiovascular Intervention Society-Registers (101) und des kanadischen APPROACH-Registers (102) in der Kurz- und Langzeitmortalität

Nur wenige Register-Analysen (103) und Studien (104) konnten bei akutem Koronarsyndrom kein Adipositas-Paradigma finden, aber diese Studien waren im Allgemeinen klein und auf einzelne Zentren beschränkt.

1 Einleitung

1.5. Erklärungen zum Adipositas-Paradoxon (bzw. –Paradigma)

Das Adipositas-Paradoxon beschreibt die paradox erscheinende Epidemiologie bei adipösen Patienten. Der Begriff Paradoxon weist dabei auf einen widersprüchlichen und unerwarteten Zusammenhang hin - zwischen Adipositas und Mortalität.

Die ermittelten und vermuteten Ursachen versuchen diesen Widerspruch zu erklären bzw. aufzulösen. Die verschiedenen Überlegungen wurden in der Literatur z. T. kontrovers diskutiert.

Es folgt zunächst eine Übersicht über die wichtigsten Argumente :

- Patientenalter
- unberücksichtigte Einflussfaktoren (Rauchen) und Komorbidität incl. Malignome
- statistische Fehler
- schnellere und effektivere Diagnostik von Adipösen
- aggressivere Therapie von Adipösen
- BMI als Methode mangelhaft zur Erfassung der Körperfettverteilung bzw. der Körperzusammensetzung
- Fat-but-fit-Konzept: Unberücksichtigter Einflussfaktor Fitness
- geringerer Schweregrad der KHK bei Adipositas
- vermehrte Blutungskomplikationen bei niedrigem BMI

sowie Erklärungsmodelle mit plausiblen, pathophysiologischem Konzept:

- metabolischer Benefit bei Adipositas, um Krankheiten bzw. Krankheitsstress zu bewältigen
- genetische Faktoren
- protektive, endokrine Faktoren des Fettgewebes

1.5.1. Patientenalter

Seit der Entdeckung des Adipositas-Paradigma wurde immer wieder das jüngere Manifestationsalter von Patienten mit hohem BMI bei kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich mit normal- und untergewichtigen Patienten als Ursache angenommen (78, 93, 94, 104, 105, 106, 107, 108).

Das bessere Überleben der übergewichtigen und adipösen Patienten wurde dabei auf eine - mit dem jüngeren Alter verbundene - geringere Krankheitschwere und Komorbidität zurückgeführt (105).

Die fehlenden negativen Auswirkungen des Risikofaktors Adipositas auf die Mortalität wurde auch damit erklärt, dass Patienten erst im Alter eine Adipositas entwickeln und zuvor langjährig normalgewichtig waren. Das - in der bereits zitierten aktuellen, schwedischen Zwillingsstudie (76) - gezeigte Ergebnis einer geringeren Mortalität des jeweils übergewichtigen bzw. adipösen Zwillings wurde aber auch dann beobachtet, wenn zuvor bereits über Jahre und Jahrzehnte ein erhöhter BMI vorlag.

1 Einleitung

1.5.2. Unberücksichtigte Einflussfaktoren – Rauchen und Komorbidität incl. Malignome

Zur Erklärung des Adipositas-Paradigmas wurde immer wieder der bereits genannte Raucherstatus sowie weitere unberücksichtigte Einflussfaktoren wie vorbestehende chronische Krankheiten bzw. Malignome mit Gewichtsverlust und Mortalitätsanstieg angeführt (3). Insbesondere der mortalitätserhöhende Risikofaktor Rauchen geht mit einem niedrigeren BMI einher („Raucher sind schlanker und sterben früher“).

Die o. g. große Metanalyse aus dem Jahr 2013 von 97 prospektiven Studien mit 2,88 Mio. Teilnehmern (55) mit nachgewiesenem Adipositas-Paradigma bei Übergewicht war bezüglich des Raucherstatus adjustiert.

Auch in einer früheren Studie (52) veränderten sich die Mortalitätsrisiken in den BMI-Kategorien kaum nach dem Ausschluss von Rauchern, Personen mit Malignomen, chronisch Erkrankten und Personen, die früh in der Nachbeobachtungszeit verstorben waren.

Weiterhin vorgebrachte Gegenargumente über die unterschiedliche Raucher-Expositionsstärke und dem unberücksichtigten Anteil ehemaliger Raucher führten dazu, dass in Studien versucht wurde, auch diese möglichen Einflussfaktoren auszuschließen. Daher wurden sogenannte „Nie“-Raucher separat untersucht.

Auch bei der kürzlich veröffentlichten sehr großen Metanalyse (109) durch die Autoren der Global BMI Mortality Collaboration wurden Personen mit früherem Nikotinabusus, Krebsdiagnosen, kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen sowie Tod < 5 Jahre nach jeweiligem Studienende ausgeschlossen.

Dann zeigte sich bei diesen Personen auch eine optimale Lebenserwartung bei einem BMI zwischen 22 und 24 kg/m², so dass von den Autoren der Schluss gezogen wurde, dass das Adipositas-Paradigma nur durch statistische Verzerrungen infolge von Rauchen bzw. Komorbidität (verbunden mit niedrigerem BMI) bei gleichzeitig gesteigerter Mortalität zustande kommt.

Allerdings konnten durch die Ausschlusskriterien nur ca. 40 % der ursprünglichen Studienteilnehmer (initial > 10 Mio. Teilnehmer aus 239 prospektiven Studien) analysiert werden, mit daraus resultierendem entsprechendem Selektionsbias (110). Es gingen z. B. mit den 60 % ausgeschlossenen Studienteilnehmern auch 75 % der ursprünglich erfassten und verstorbenen Studienteilnehmer nicht in die endgültige Analyse ein (110).

Andererseits konnten die o. g. Ausschlusskriterien wegen fehlenden Daten nicht konsequent umgesetzt werden. So lagen nur bei 28 von ursprünglich 239 Studien komplette Angaben zum Raucherstatus, zu Komorbiditäten und zum Follow-up bis 5 Jahre nach Studienende vor (110).

Auch wurden viele der Studien mit ungeprüften Gewichts- und Größenangaben in die Metaanalyse eingeschlossen mit daraus resultierenden entsprechenden Limitationen durch falsche BMI-Eingruppierung. (110).

1 Einleitung

Die selektierten „Nie“-Raucher der Analyse könnten schließlich auch einen besseren sozialen Status, ein höheres Einkommen oder einen höheren Bildungsstand als zusätzliche Einflussfaktoren auf die Mortalität haben (8).

Die Analyse der ursprünglichen Studiengesamtpopulation der Global BMI Mortality Collaboration (mit > 10 Mio. Probanden), die ja auch eher die reale Bevölkerung abbildet, zeigte ein besseres Überleben von Übergewichtigen und Adipösen.

Wenn man davon ausgeht, dass anhand dieser Daten für 40 % der selektiert gesunden Menschen ein normaler BMI (22 - 24 kg/m²) das Optimum bezüglich der Lebenserwartung darstellt und für die Studiengesamtpopulation dieser aber im Bereich des Übergewichts liegt (43, 55), „dann muss für die Mehrheit der Menschen, nämlich 60 % der Bevölkerung ein noch höherer BMI am besten für die Lebenserwartung sein“ (43).

In der 2016 veröffentlichten Studie (99) an > 124 000 Herzinfarktpatienten zeigten jene mit Normal- bzw. Untergewicht eine stärkere Komorbidität (z. B. CNI, COPD, HIV, Malignome, Demenz, auch chronische Herzinsuffizienz, Anämie und verminderter Albuminspiegel / Kachexie als Zeichen eines schlechten Ernährungszustandes). Aber der Überlebensvorteil von Patienten mit hohem BMI persistierte in dieser Untersuchung auch nach Adjustierung all dieser (kachexieassoziierten) Einflussfaktoren, die somit keine ausreichende Erklärung des Adipositas-Paradigmas bei Patienten mit AMI darstellen.

1.5.3. Statistische Fehler

Ein ebenfalls häufiger Kritik- und Diskussionspunkt sind die zumeist retrospektiven Analysen, in denen das Adipositas-Paradigma nachgewiesen wurde. Die Nachteile retrospektiver Studien mit Anfälligkeit für Fehler bzw. unberücksichtigte Einflussfaktoren und Kausalzusammenhänge sind bekannt.

Prospektiv wurde der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und harten kardiovaskulären Endpunkten nur in einer multizentrischen Studie, der Look AHEAD-Studie (111) mit > 5000 übergewichtigen und adipösen Typ-2-Diabetikern (mit und ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen) untersucht mit einem Follow-up von 13,5 Jahren. Dabei erfolgte zwar ein erfolgreiches Gewichtsreduktionsprogramm (auch mit Verbesserung des Taillenumfanges, der Fitness und der BZ-Kontrolle), jedoch konnte keine Reduktion von kardiovaskulärem Tod, AMI oder Schlaganfallrate beobachtet werden.

Somit bestätigt sich das Adipositas-Paradigma hier indirekt, da eine Gewichtsreduktion keinen Überlebensvorteil ergab und hohes Körpergewicht keinen mortalitätssteigernden Effekt zeigte.

Eine weitere ältere prospektive Studie (112) mit einem Follow-up von 18 Jahren bestätigte ebenfalls indirekt das Adipositas-Paradigma, indem der Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust (entweder durch Diät freiwillig herbeigeführt oder

1 Einleitung

ungewollt) und der beobachteten Mortalität untersucht wurde. Dabei fand sich bei einem Gewichtsverlust ≥ 5 kg (unabhängig, ob gewollt oder ungewollt) ein deutlicher Anstieg der - nach kardiovaskulären Risikofaktoren adjustierten - Mortalität. Auch bei einem freiwilligen, diätetisch herbeigeführten Gewichtsverlust wurde das Mortalitätsrisiko verdoppelt.

1.5.4. Schnellere und effektivere Diagnostik von Adipösen

Eine weitere mögliche Ursache für das Adipositas-Paradigma bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde in einer schnelleren und effektiveren Diagnostik (75) bei Übergewicht und Adipositas vermutet.

Als Erklärung wird angeführt, dass behandelnde Ärzte den kardiovaskulären Risiken bei Adipositas größere Aufmerksamkeit entgegenbringen (113).

Die Folge wäre, dass diese Patienten in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert werden.

In Studien zeigte sich für adipöse Patienten auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung (114, 88).

Von Bucholz et al. (96) wurde auch angeführt, dass übergewichtige und adipöse Patienten früher mit akuten Myokardinfarktsymptomen präsent werden, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Aufmerksamkeit für das Vorliegen eines Myokardinfarktes - oder aufgrund von schwereren Symptomen bei Adipösen.

1.5.5. Aggressivere Therapie von Adipösen

Viele Untersucher führen den Mortalitätsvorteil adipöser Patienten mit KHK und akutem Koronarsyndrom auf eine aggressivere und/oder mehr leitliniengerechte Behandlung (93, 94, 104, 115, 116) und eine größere Wahrscheinlichkeit für eine invasive Therapie zurück (88).

Die bereits zitierte Studie von Steinberg et al. (114) mit $> 130\,000$ KHK-Patienten zeigte eine leitliniengerechtere Therapie bei erhöhtem BMI, außerdem erhielten diese Patienten häufiger eine Revaskularisation (PCI und ACB-OP).

Auch wurde hier vermutet, dass das Verordnen der leitliniengerechten Medikation bei adipösen Patienten mit häufiger vorhandenem Hypertonus und schon bestehender Medikamenteneinnahme einfacher umsetzbar ist.

Ebenso wird in einer Studie des koreanischen KAMIR-Registers (94) die häufigere Verordnung der leitliniengerechten Therapie als Ursache des Adipositas-Paradigmas bei STEMI angenommen. Untergewichtige Patienten mit hämodynamischer Instabilität hatten dagegen einen Trend zu geringerer Verordnung von Betablockern und ACE - Inhibitoren sowie eine häufigere Verwendung von Vasopressoren und Diuretika.

Auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 (117) von 12 Studien mit $> 90\,000$ PCI-Patienten kommt zu dem Schluss, dass das Adipositas-Paradigma bei PCI-Patienten auf einer intensiveren und besseren medikamentösen Therapie bei Übergewicht und Adipositas beruht.

1 Einleitung

Es wurde auch eine bessere Toleranz gegenüber einem aggressiven Therapiemanagement angenommen (113).

Ähnliches wurde bei übergewichtigen und adipösen Herzinsuffizienz-Patienten vermutet mit einer postulierten besseren Verträglichkeit von Nachlast - senkenden Medikamenten, die eine höhere Dosierung von Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren ermöglichen und somit zu einer verbesserten Überlebensrate führen (57).

Auch durch Fonarow et al. (63) wurde angenommen, dass adipöse Patienten die leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie wegen des insgesamt höheren Blutdruckniveaus besser tolerieren.

Diese bessere bzw. aggressivere Therapie wird oft als Schlüsselargument in der Diskussion bezüglich der Existenz des Adipositas-Paradigmas angeführt.

In der bereits zitierten aktuellen Analyse des REACH-Registers (74) mit > 4000 Patienten bestätigte sich auch erwartungsgemäß, dass eine optimale medikamentöse Therapie mit einem besseren Outcome einhergeht.

Allerdings blieb der Überlebensvorteil bei Übergewicht und Adipositas (d. h. die J-förmige typ Mortalitätskurve des Adipositas-Paradigmas) auch dann erhalten, wenn nur die medikamentös optimal behandelten Patienten betrachtet werden (56).

1.5.6. BMI als unzureichendes Bewertungsinstrument zur Erfassung der Körperfettverteilung bzw. der Körperzusammensetzung

Als weiteres Schlüsselargument gegen die Existenz eines Adipositas-Paradigmas wird auch immer die unzureichende Aussagefähigkeit des Body-Mass-Index bezüglich der Körperfettverteilung und des Körperfettanteils betrachtet.

Der BMI - als einfach zu bestimmender, anthropometrischer Wert - kann bzgl. der Körperfettverteilung nicht ausreichend zwischen zentraler und peripherer Adipositas unterscheiden. Daher wird auch bei Übergewicht und Adipositas die o. g. Bestimmung des Taillenumfanges empfohlen (5) und insbesondere exzessives abdominelles und viszerales Fettgewebe gilt als Risiko (2).

Eine Analyse mit > 15000 Personen zeigte das Taillen-Hüftverhältnis als bestes Vorhersageinstrument für die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität (im Vergleich mit dem BMI und prozentualem Körperfettanteil) (118).

Auch in einer Untersuchung von 15547 KHK-Patienten war eine zentrale Adipositas bei normalem BMI mit höherer Mortalität assoziiert (119).

Eine aktuelle, 2016 veröffentlichte, prospektive epidemiologische Untersuchung an > 60 000 Teilnehmern zeigte jedoch weiterhin den BMI als besten Prädiktor für das Outcome bei kardiovaskulären Krankheiten im Vergleich mit anderen anthropometrischen Messungen, insbesondere dem Taillenumfang (120).

Ebenso fand sich bei der Prädiktion des Mortalitätsrisikos bei > 9500 Koronarpatienten nach 14 Jahren Follow-up keine Überlegenheit der Messung des Taillenumfanges bzw. des Körperfettanteils (ermittelt durch hydrostatisches Wiegen und/oder Hautfaltenmessungen) im Vergleich mit dem BMI (121).

1 Einleitung

Auch bezüglich der Körperzusammensetzung kann der BMI nicht zwischen Körperfett („fat mass“) und fettfreier Masse („lean mass“ = Summe der Knochen- und Skelettmuskelmasse + sogenannte Restmasse) (122) unterscheiden.

So könnten Personen mit ähnlichem BMI eine unterschiedliche Körperzusammensetzung haben z. B. Athleten mit höherem Gewicht durch mehr Muskel - statt Fettmasse und auch Normalgewichtige können einen höheren Körperfettanteil haben (123). Somit stellte sich in der Diskussion um das Adipositas-Paradigma auch die Frage, ob nicht die Körperzusammensetzung mit Abbildung des Verhältnisses von Fettmasse zu fettfreier Masse das kardiovaskuläre Risiko besser anzeigt, als der BMI (123). Vermehrte Muskelmasse gilt dabei als protektiv.

Eine Metaanalyse von > 47 000 HFpEF –Patienten (124) zeigte dann auch den Lean-Mass-Anteil als den besseren Mortalitätsprädiktor im Vergleich zum BMI. Allerdings hatte diese Studie Limitationen, da nur standardisierte Hautfaltenmessung zur Abschätzung des Fett- bzw. Lean-Mass-Anteils dienten.

Beobachtet wurde auch, dass alternative Messmethoden der Fettmasse z. B. die Doppel-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (= Dual Energy X-Ray Absorptiometry; DXA) ein besserer Prädiktor für die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als der BMI sein soll. Allerdings war die Untersuchung klein und umfasste nur 140 Patienten (125). Die Anwendung der Doppel-Energie-Röntgen-Absorptiometrie ist auch limitiert durch die Strahlenbelastung.

Eine Metanalyse mit mehr als 35000 Patienten (126) fand, dass sarkopenische Patienten (also adipöse Patienten mit vermindertem Muskelanteil) ein um 24 % höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den nicht - sarkopenischen, adipösen Patienten hatten.

Einige Untersucher berichteten jedoch auch, dass Adipositas bei Herzinsuffizienz-Patienten nicht nur mit erhöhtem Körperfett sondern auch mit vermehrtem und somit protektivem Muskelanteil verbunden ist (123, 127, 128).

Bei KHK-Patienten (129) und Patienten mit verschiedenen anderen kardiovaskulären Krankheiten (130) wurde ein niedrigeres Mortalitätsrisiko bei höherer Muskelmasse (und hohem Körperfettanteil) gezeigt im Vergleich zu Patienten mit niedriger Muskelmasse (und niedriger Körperfettmasse).

Dennoch bestätigte die bereits zitierte aktuelle prospektive epidemiologische Untersuchung mit > 60 000 Teilnehmern (120) den Body-Mass-Index als besten Prädiktor für das Outcome von kardiovaskulären Krankheiten - nicht nur im Vergleich mit anderen anthropometrischen Messungen, sondern auch gegenüber der - durch hydrostatisches Wiegen ermittelten - Körperzusammensetzung.

Obwohl der BMI nicht unbedingt ein genaues Maß der Adipositas abbildet, bleibt er dennoch das am häufigsten verwendete und gleichzeitig einfach und kostengünstig zu erhebende Maß zur Bestimmung der Adipositas und ist ein starker Prädiktor für das Outcome von kardiovaskulären Krankheiten (120, 131).

1 Einleitung

1.5.7. Fat-but-fit-Konzept: Unberücksichtigter Einflussfaktor Fitness

Gemeinsam mit der Körperzusammensetzung bzw. dem höheren und als protektiv einzuschätzenden Muskelanteil wird auch eine größere kardiorespiratorische Fitness als Erklärung des Adipositas-Paradigmas herangezogen, die sich bei ca. 20 % der Adipösen findet, sogenanntes „Fat-but-fit-Konzept“ (132).

Besonders die sogenannte appendikuläre Muskelmasse (d. h. die Skelettmuskelmasse in den Extremitäten) ist eine Hauptdeterminante der kardiorespiratorischen Fitness, z. B. bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (123).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass eine höhere kardiorespiratorische Fitness in der Lage ist, den negativen Auswirkungen der Adipositas und anderer kardiovaskulärer Risikoerkrankungen (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus) auf das kardiovaskuläre Risiko entgegenzuwirken (133, 134).

Die o. g. Studie (121) an > 9500 Koronarpatienten mit 14 Jahren Follow-up untersuchte den Zusammenhang von kardiorespiratorischer Fitness und Adipositas mit dem kardiovaskulären Outcome und fand, dass eine niedrige körperliche Fitness in allen BMI-Kategorien (außer Übergewicht) mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert war im Vergleich zu körperlich fitten Patienten.

Auch eine aktuelle Metaanalyse von 10 epidemiologischen Studien (135) untersuchte den Zusammenhang von kardiorespiratorischer Fitness und BMI mit der Gesamtmortalität. Dabei zeigte sich kein Adipositas-Paradox bei fitten Patienten, während Patienten mit niedrigem Fitnessgrad ein mehr als doppelt so hohes Mortalitätsrisiko zeigten, unabhängig vom BMI, verglichen mit den Normalgewichtigen.

In den o. g. Studien wurde der positive Effekt von kardiorespiratorischer Fitness bei Adipositas gezeigt. Das betrifft aber nach Literaturangaben nur ca. 20 % der adipösen Patienten (132). Eine alleinige Erklärung des Adipositas-Paradigmas ist dadurch aber nicht möglich.

1.5.8. Geringerer KHK-Schweregrad bei Adipositas

In Bezug auf das Adipositas-Paradigma wird auch über einen geringeren KHK-Schweregrad bei Adipositas diskutiert, der sich in einigen Untersuchungen zeigte, so z. B. bei Herzinfarktpatienten mittels Syntax-Score ermittelt (136).

Auch in einer aktuellen Studie (137) an > 8000 Patienten (mit > 50 % Anteil an akutem Koronarsyndrom: instabile APS, NSTEMI / STEMI) wurde bei Adipösen ein geringerer Schweregrad der KHK beobachtet. Schließlich gibt es auch Ergebnisse von autoptischen Untersuchungen, die auf eine geringere Koronarsklerose bei starker Adipositas hinweisen (138).

Die bereits o. g. Studie (82) mit Daten eines schottischen PCI-Registers fand allerdings keinen signifikant unterschiedlichen Anteil an High-risk-Koronaranatomie in den verschiedenen BMI-Gruppen und somit keine leichtere KHK bei Adipositas.

Frühere Studien vermuteten auch als Ursache des besseren Outcomes adipöser PCI-Patienten, dass größere Durchmesser der Koronarien vorliegen und somit ein günstigeres Arterien- / Device-Verhältnis besteht (139) bzw. dass das schlechtere PCI-

1 Einleitung

Outcome bei Patienten mit niedrigem BMI aufgrund von kleineren Gefäßen zustande kommt (140).

1.5.9. Vermehrte Blutungskomplikationen bei niedrigem BMI

Verschiedene Untersuchungen zeigten mehr Blutungsereignisse und eine erhöhte Mortalität bei untergewichtigen PCI-Patienten. Als Ursache wurde eine relative Überdosierung von Antikoagulantien bzw. antithrombotischen Medikamenten angenommen, da diese bei der PCI meist in einer Standarddosierung und nicht gewichtsadaptiert verabreicht werden (33, 78, 82).

Eine weitere mögliche Ursache wurde in einem ungünstigen Größenverhältnis zwischen Zugangsschleuse und Arterie bei Untergewichtigen gesehen, so dass es hier zu vermehrten vaskulären Komplikationen und Blutungen kommt (141).

In der Auswertung des British Cardiovascular Intervention Society–Registers (101) aus den Jahren 2005 bis 2013 zeigten sich für die adjustierten MACE-Raten bei AMI zwar keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen BMI-Klassen. Die intrahospitalen schweren Blutungen waren allerdings auch hier bei Patienten mit hohem BMI signifikant seltener im Vergleich mit normal- und untergewichtigen Patienten.

Hier wurde ebenfalls eine relative Überdosierung von periprozedural verabreichten Antikoagulantien bei Untergewichtigen angenommen (insbesondere in der Akutsituation, wenn das Gewicht nur geschätzt und vielleicht überschätzt wird).

Die geringeren vaskulären Komplikationen bei Adipositas wurden auf eine höhere Rate des radialen Zugangsweges zurückgeführt.

Diese Einflüsse auf die BMI-abhängigen Mortalitätsunterschiede bei der PCI sind nicht von der Hand zu weisen. Andererseits existieren bei adipösen Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen die gleichen Überlebensvorteile - ohne überdosierte oder notfallmäßig verabreichte Gerinnungshemmung, so dass vermehrte Blutungen oder vaskuläre Komplikationen bei untergewichtigen Patienten wahrscheinlich keine alleinige Erklärung bzw. einen relevanten (Haupt-) Mechanismus des Adipositas-Paradigmas darstellen (50). Auch gibt es bei anderen kardiovaskulären Krankheiten keinen direkten Bezug zum Diameter der Koronarien oder der PCI-Zugangsgefäße.

1.5.10. Metabolischer Benefit bei Adipositas, um Krankheiten bzw. Krankheitsstress zu bewältigen

Eine echte Erklärung für den Überlebensvorteil bei adipösen Patienten sieht man heute in einer besseren Abwehrfunktion und höheren Stoffwechsel- und Energiereserven (50), um Krankheiten bzw. Krankheitsstress zu bewältigen z. B. bei Herzinsuffizienz (58).

Insbesondere ein akutes kardiovaskuläres Ereignis wie z. B. ein Myokardinfarkt, ist mit einer hohen metabolischen Stressbelastung für den Organismus und konsekutiver kataboler Imbalance verbunden. Übergewichtige bzw. Adipöse profitieren dann von ihren größeren Energiereserven, um diesen Anforderungen gerecht zu werden (142).

Dass hohes Körpergewicht das Überleben in akuten Stresssituationen wie z. B. bei akutem Myokardinfarkt verbessert, zeigt sich auch durch den Nachweis des Adipositas-

1 Einleitung

Paradigmas in Studien an ITS-Patienten (71). Stoffwechselreserven sind insbesondere auch im Alter wichtig, um Krankheiten zu überleben. Dafür spricht z. B. ein stärker ausgeprägtes Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt und längerem Follow-up (99).

1.5.11. Genetische Faktoren

Weiterhin werden genetische Faktoren diskutiert. Es gibt bei Adipositas ca. 20 - 30 % metabolisch gesunde Personen (132), die aufgrund ihres intakten Stoffwechsels (mit normaler Nüchtern-glucose, erhaltener Insulinsensitivität und normalen Blutfettwerten) und/oder ihrer körperlichen Fitness von vornherein nicht mit den typischen kardiovaskulären Risiken zu rechnen haben (143).

Andererseits gibt es auch eine Subgruppe von Patienten, die trotz Normalgewicht "metabolisch adipös" sind mit erhöhten Insulin- und Triglyceridspiegeln und größerem kardiovaskulärem Risiko. 2012 zeigte sich in einer Analyse von 5 Kohortenstudien (53), dass normalgewichtige Erwachsene mit Typ-2-Diabetes während eines bestimmten Zeitraums doppelt so häufig starben wie diejenigen, die übergewichtig oder adipös waren.

1.5.12. Protektive, endokrine Faktoren des Fettgewebes

Die Ursache des Adipositas-Paradigmas wird auch in der Funktion des Fettgewebes als endokrines Organ vermutet, da dort viele verschiedene Hormone und Zytokine (Adipokine) produziert werden, insbes. Adiponectin und Leptin (144, 145).

Das freigesetzte Adiponectin hat aufgrund von komplexen Interaktionen antiatherogene, antiinflammatorische und antidiabetische Eigenschaften (143, 144, 145, 146).

So konnten im Blut von schlanken, gesunden Personen hohe Adiponectinkonzentrationen gefunden werden, während Patienten mit z. B. Typ-2-Diabetes oder koronarer Herzkrankheit niedrige Adiponectinspiegel aufwiesen (143, 145).

Weitere Adipokine wie z. B. Adipolin, Omentin und Visfatin haben ebenfalls einen günstigen Effekt auf die Insulinsensitivität und den Lipidmetabolismus (144, 145). Pathologisch hypertrophierte Fettzellen produzieren hingegen proinflammatorische Zytokine, insbesondere Leptin und z. B. Tumornekrosefaktor alpha + Interleukin 6, die zur Entwicklung verschiedener Stoffwechselerkrankungen beitragen (143, 144, 145). Gegen das eigentlich im Hypothalamus appetitzügelnd wirkende und gewichtsregulierende Leptin (144, 145) besteht bei Adipositas eine Resistenz mit konsekutiver erhöhter Freisetzung (146).

Diese Hyperleptinämie wirkt inflammatorisch und atherogen (144, 145), der Verlust der Leptinwirkung führt außerdem zu Insulinresistenz.

Der niedrige Adiponectinspiegel bei Adipositas trägt ebenfalls zur Insulinresistenz, Entzündung, endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose und somit zur Entwicklung von Adipositas-bezogenen kardiovaskulären Krankheiten bei (143, 144, 146).

Auch andere Adipokine wie z. B. Resistin wirken proinflammatorisch, verstärken die Insulinresistenz und können zu übermäßiger viszeraler Fettspeicherung beitragen (143,

1 Einleitung

144). Die Freisetzung dieser proinflammatorischen Faktoren ist vor allem bei exzessiver viszeraler Fettgewebsspeicherung (z. B. im Bereich von Leber, Herz, Abdomen) zu beobachten (145).

Das subkutane Fettgewebe kann im Gegensatz zur viszeralen Fettspeicherung aber normalerweise überschüssige Energie durch Hyperplasie speichern, ohne dass es zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms kommt.

Eine exzessive viszerale Adipositas entsteht erst durch dysfunktionales (erschöpftes) subkutanes Fettgewebe, das nicht mehr in der Lage ist, den Energieüberschuss angemessen aufzunehmen, sodass es zu ektooper (viszeraler) Fettgewebsspeicherung und einem metabolischen Syndrom kommt (143, 147).

„Vor einem kardiovaskulären Ereignis ist die positive Kalorienbilanz somit für pathogene Fettgewebsreaktionen verantwortlich, die metabolische Krankheiten verursachen und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Paradoxerweise könnte das Fettgewebe während einer katabolen Stoffwechselsituation z. B. während eines kardiovaskulären Ereignisses, wieder mit verbesserter Funktion reagieren, was dann zu einer besseren Prognose und klinischen Ergebnissen führt“ (129).

Im Gegensatz zur abdominalen, viszeralen Adipositas kann das subkutane Körperfett auch kardioprotektive Effekte vermitteln (143, 145). Bei adipösen Herzinsuffizienzpatienten finden sich z. B. niedrigere TNF alpha-Konzentrationen. Es wird angenommen, dass dieser niedrigere TNF alpha-Spiegel durch den vermehrt im subkutanen Fettgewebe produzierten löslichen TNF alpha-Rezeptor zustande kommt, der TNF alpha bindet und dessen schädliche Effekte auf das Myokard neutralisiert (57). Bei Adipösen ist auch eine bessere endotheliale Funktion als bei Normalgewichtigen beschrieben worden. Hypothesen zur Erklärung führen eine Adipositas-assoziierte Vermehrung endothelialer Progenitorzellen und eine kardiovaskuläre Protektion durch geringere Thromboxan A₂-Produktion und – Spiegel als Marker der Plättchenaktivierung an (4).

Insgesamt überwiegen bei der Betrachtung des Adipositas-Paradigmas offenbar die vorteilhaften metabolischen, antiinflammatorischen und antithrombotischen Effekte des Fettgewebes.

1 Einleitung

1.6. Fazit

Letztlich sind die ursächlichen Faktoren bzw. deren jeweiliger Anteil am Adipositas-Paradigma nicht abschließend geklärt.

Unabhängig von der Ursache ist es jedoch entscheidend, welche Gewichtsempfehlung man übergewichtigen, kardiovaskulär erkrankten Patienten im Alltag geben kann. Mit der Look AHEAD-Studie (111), in der durch eine strenge Gewichtsreduktion keine Senkung der kardiovaskulären Endpunkte erreicht werden konnte, gibt es eine gesicherte Datenlage. Aufgrund dessen erscheint bei diesen Patienten eine undifferenzierte Empfehlung zur Gewichtsabnahme aus gesundheitlichen und auch ökonomischen Gründen nicht ratsam (56, 110).

Auch um die Umsetzung dieser Erkenntnisse bei künftigen Gewichtsempfehlungen für kardiovaskuläre Patienten in der Praxis zu erleichtern, sollte der Begriff des Adipositas-Paradoxons (mit scheinbar paradoxem Einfluss dieses Risikofaktors) bei gesichertem protektiven Effekt durch den Terminus Adipositas-Paradigma ersetzt werden (110).

Trotz des unstrittigen Einflusses des Risikofaktors Adipositas bei der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten, insbesondere bei jungen und zuvor gesunden Menschen, besteht der vielfach nachgewiesene Überlebensvorteil bei chronisch kranken Adipösen mit den o. g. komplexen Ursachen, insbesondere den zuletzt genannten plausiblen pathophysiologischen Erklärungen.

Sicher könnte erst eine Kombination aus den o. g. verschiedenen Faktoren eine Erklärung dieses protektiven Effektes ergeben und vermutlich gibt es für die vielen unterschiedlichen Krankheiten mit Adipositas-assoziiertem Mortalitätsbenefit jeweils auch weitere krankheitsspezifische Gründe.

Umso wichtiger ist es, auch Veränderungen dieses Mortalitätsvorteils adipöser Patienten im zeitlichen Verlauf und unter verbesserter Therapie zu erfassen, dabei insbesondere den möglichen Anteil von Konfoundern und Einflussfaktoren darzustellen.

Es gibt zwar umfangreiche Studienergebnisse zum Adipositas-Paradigma bei KHK und AMI. Dennoch sind viele Studien älteren Datums und auch die Metanalysen schließen lange zurückliegende Studien ein.

Bei kontinuierlich verbesserter Akuttherapie des AMI in den letzten Jahren (z. B. stark sinkender Thrombolyseanteil, regelhaft durchgeführte Akut-PCI, dabei verbesserte PCI- bzw. Stenttechniken und Materialien, zunehmender Anteil des radialen Zugangsweges, neue Medikamente, erweiterte Indikationen zur interventionellen Behandlung und auch neue operative Therapien) sind Einflüsse auf den Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität im Verlauf anzunehmen, die Gegenstand dieser vorliegenden Untersuchung sind.

2 Zielstellung und Hypothesen

2 Zielstellung und Hypothesen

In den letzten 15 Jahren hat sich die Therapie des akuten Myokardinfarktes grundlegend verändert und verbessert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher festzustellen, ob der Mortalitätsvorteil für übergewichtige und adipöse Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter der verbesserten, aktuellen und leitliniengerechten Therapie erhalten bleibt.

Dafür werden Real-Life-Daten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters über 15 Jahre analysiert.

Insbesondere werden wesentliche und viel diskutierte Einflussfaktoren bei der Mortalitätsanalyse in Abhängigkeit vom BMI untersucht:

- wie z. B. kardiovaskulären Risikofaktoren (incl. Raucherstatus)
- kardiovaskulären Vorerkrankungen
- Komplikationen

Außerdem werden auch die erfassten prozeduralen und therapeutischen Variablen bzw. Parameter in den BMI-Klassen analysiert, um dadurch bedingte BMI-abhängige Mortalitätsunterschiede festzustellen oder auszuschließen.

Anhand der derzeitigen vorliegenden Daten und der Studienlage werden folgende Hypothesen formuliert:

- 1.** Das Adipositas-Paradigma bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt persistiert in den letzten 15 Jahren in einem großen Register trotz fundamentaler Veränderungen bzw. Verbesserungen der Therapie des akuten Myokardinfarktes.
- 2.** Das Adipositas-Paradigma bei Herzinfarktpatienten bestätigt sich auch in Subgruppenanalysen bzgl. Alter, Geschlecht, den erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren incl. Raucherstatus, kardiovaskulären Vorerkrankungen und Komplikationen.
- 3.** Die erfassten prozeduralen und therapeutischen Variablen bzw. Parametern zeigen keine BMI-Abhängigkeit und sind nicht ursächlich für das Adipositas-Paradigma bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

3 Methoden

3.1. Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B₂HIR) - Allgemeines

Für die vorliegende Untersuchung wurden Daten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters ausgewertet. Hier wird seit 1999 die alltägliche stationäre Behandlung von Herzinfarktpatienten mit dem Ziel der Qualitätssicherung dokumentiert. Die Datenerfassung, insbesondere von Versorgungsabläufen, eingesetzten Medikamenten und Therapieverfahren trägt zur Sicherung und Verbesserung der leitliniengerechten Patientenversorgung bei. Dazu dient auch ein pseudonymisierter, direkter Datenvergleich der beteiligten Kliniken.

Von 1999 bis 2002 wurden ca. 7000 Patienten aus 27 Berliner Krankenhäusern erfasst. Bis Ende 2007 waren knapp 15000 Patienten im Register dokumentiert. Seit dem 01.04.2008 nehmen 22 (bzw. 23 ab 01.07.2010) Berliner Klinikstandorte teil (davon zwei Kliniken ohne eigenes Herzkatheterlabor). Ab 01.01.2014 kamen zusätzlich 2 Kliniken aus dem Brandenburger Umland hinzu (ca. 2,2 %; 613 von 27607 Patienten, die in die vorliegende Analyse eingeschlossen wurden).

Erfasst werden im B₂HIR alle dokumentierten stationären Herzinfarktpatienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eine der teilnehmenden Kliniken erreichen. Ebenso werden alle intrahospitalen Infarkte in diesen Kliniken erfasst (2001 - 2015: 5,7 %; 1557 von 27607 Patienten, die in die vorliegende Analyse eingeschlossen wurden).

Dabei wird der Herzinfarkt wie folgt definiert: Erhöhung der kardialen Biomarker im Labor, vorzugsweise Troponin und mindestens einer der folgenden Indikatoren: Angina-Pectoris Beschwerden, neue ST- Streckenveränderungen, ein neuer Linksschenkelblock oder Q-Zacken im EKG oder ein mittels Bildgebung nachgewiesener Verlust vitalen Herzmuskelgewebes oder neue Wandbewegungsstörungen (148).

3.2. Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister - Datensatz

Die erfassten Daten schließen folgende Parameter ein:

- patientenbezogene Angaben (incl. BMI)
- Angaben zur Erstversorgung und Akutdiagnostik (incl. Schock bei Aufnahme, später als Killip IV bei Aufnahme)
- kardiovaskuläre Risikofaktoren - und Krankheiten
- Angaben zur Koronarintervention, insbesondere der Interventionszeitabläufe (Zeitpunkt des Infarktbeginns, der Ankunft im Krankenhaus, der arteriellen Punktion im

3 Methoden

Herzkatheterlabor und der Draht - bzw. Devicepassage in das Infarktgefäß - auf die Minute genau erhoben ab 01.04.2008)

- intrahospitale und intraprozedurale Komplikationen wurden ab 01.04.2008 erhoben: stationärer Reinfarkt, stationärer Apoplex, Re-PTCA [TLR], Reanimation, Schock und Intubation während der PCI und sonstige Komplikationen, dabei: Blutungen (als transfusionsbedürftige Blutung ab 01.01.2001 erhoben, ab 01.04.2011 dann nach den GUSTO-Kriterien: leicht – mittel - schwer)
- LVEF (meist innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt; ab 01.04.2008)
- Erhebung des PCI-Zugangsweges (radial oder femoral; ab 01.04.2011)
- intrahospitale Mortalität
- Verlegungsdaten zur ACB-OP
- Entlassungs- bzw. Verlegungsmedikation

3.3. Studienpopulation der Gewichtsanalyse

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden alle im B₂HIR vom 01.01.2001 bis 31.12.2015 dokumentierten Patienten erfasst.

Eingeschlossen in die Analyse wurden dann jene Patienten, bei denen die Körpergröße + Körpergewicht (BMI) und die Krankenhausmortalität erhoben wurden.

Bei den Analysen mit Parametern und o. g. kürzeren Erfassungszeiträumen (und somit kleineren Fallzahlen) wurden ebenfalls alle Patienten mit Angabe des BMI und auch (selten) fehlender Angabe der Mortalität eingeschlossen (z. B. Untersuchung der Häufigkeit von Komplikationen und Blutungen).

Der BMI wurde wie definiert als Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße ins Quadrat [in kg/m²] ermittelt.

Die Patienten wurden in BMI-Gruppen entsprechend der WHO-Definition (5) eingeteilt:

Tabelle 1 Einteilung der Studienpopulation in BMI-Gruppen

BMI-Gruppen	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25,0 - 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

3 Methoden

Die folgende Parameter wurden insgesamt und in den einzelnen BMI-Gruppen analysiert:

- Alter
- Geschlecht
- STEMI / NSTEMI
- Raucher (aktuell) / Nichtraucher (aktuell)
- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Z. n. Infarkt
- Z. n. PCI
- Z. n. ACB-OP
- bekannte Herzinsuffizienz
- bekanntes Vorhofflimmern
- Niereninsuffizienz
- Killip IV oder Schock bei Aufnahme
- Z. n. Apoplex
- LVEF < 30 %
- Prähospitalzeit
- PCI-Punktions- / und Ballonzeiten
- PCI-Zugangsweg (radial / femoral)
- PCI ≤ 48h
- Notfallverlegung zur ACB-OP
- Krankenhausverweildauer

Folgende Outcome-Parameter wurden insgesamt und in den einzelnen BMI – Gruppen untersucht:

- Krankenhausmortalität

- intra- und intraprozedurale Komplikationen:

- stationärer Reinfarkt,
- stationärer Apoplex,
- Re-PTCA (TLR),
- Blutungen ((transfusionspflichtig; ab 01.04.11 nach GUSTO)
- Reanimation während der PCI
- Schock während der PCI
- Intubation während der PCI

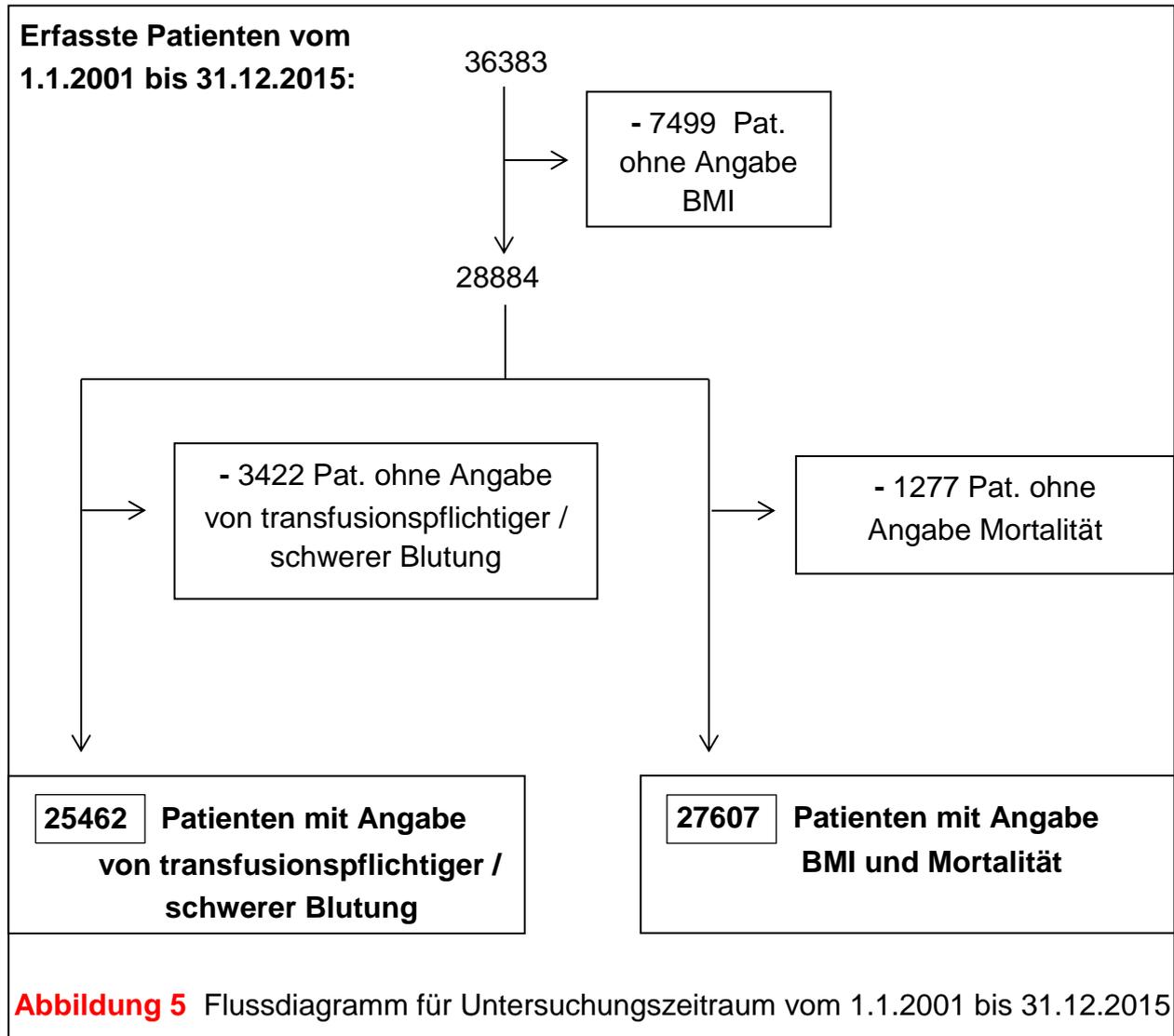
3 Methoden

Die Abbildung 5 verdeutlicht die erfassten und analysierten Patientenzahlen im Untersuchungszeitraum vom 1.1.2001 bis 31.12.2015.

Aufgrund fehlender Daten wurden 27607 Patienten für die Auswertung der Mortalität sowie der Häufigkeit f. PCI \leq 48 h, ACB-OP-Verlegung und Krankenhausverweildauer jeweils in Abhängigkeit vom BMI herangezogen.

Bei 25462 Patienten konnte die transfusionspflichtige / schwere Blutung in Abhängigkeit vom BMI analysiert werden.

Die Abbildung 5 zeigt die Patientenzahlen und Ausschlussgründe im Flussdiagramm.

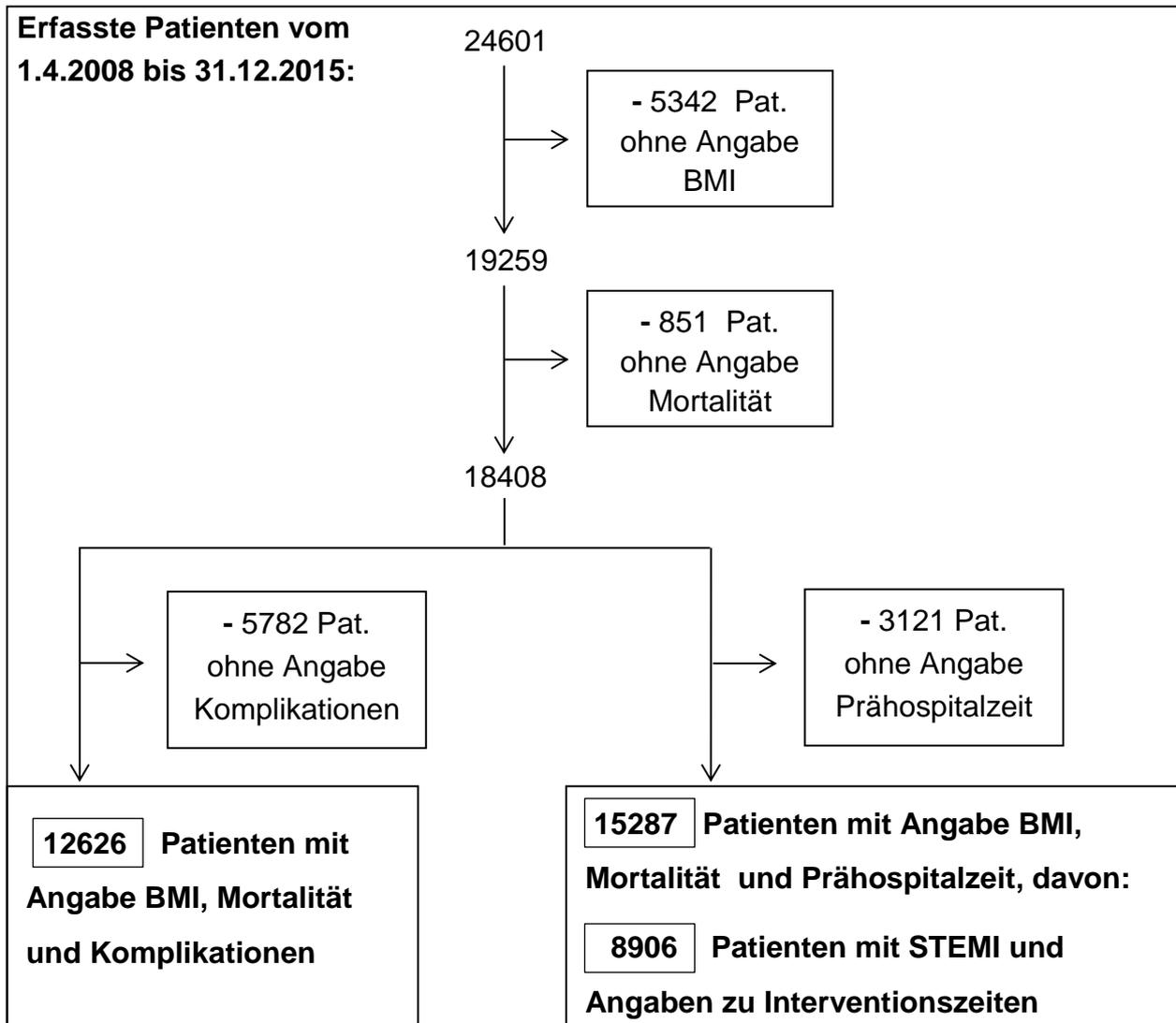


3 Methoden

Die Komplikationen und Interventionszeitabläufe wurden vom 1.4.2008 bis 31.12.2015 und die Blutungen (nach GUSTO) vom 1.4.2011 bis 31.12.2015 in Abhängigkeit vom BMI erfasst und analysiert.

Die Erfassung der Blutungen ab dem 1.4.2011 nach dem GUSTO-Schweregrad erfolgte somit abweichend von der vorherigen Erfassung nach Transfusionspflicht.

Aufgrund fehlender Daten wurden die in Abbildung 6 genannten Patientenzahlen für die Auswertung der Komplikationen, Prähospital- und Interventionszeitabläufe sowie der Blutungen herangezogen. Die Abbildung 6 zeigt die Patientenzahlen und die Ausschlussgründe im Flussdiagramm.



Im Zeitraum vom 1.4.2011 bis 31.12.2015 wurden 13415 Patienten mit Angabe BMI in das Register eingeschlossen, davon:

12749 Patienten mit Angabe Blutungen (nach GUSTO)

12243 Patienten mit Angabe Blutungen (nach GUSTO) und Mortalität

11312 Patienten mit Angabe des PCI - Zugangsweges (rad. / fem.)

Abbildung 6 Flussdiagramm für den Untersuchungszeitraum 1.4.2008 bis 31.12.2015

3 Methoden

3.4. Datenvalidierung und Datenschutz

Die Daten wurden im Rahmen des B₂HIR erhoben. Die Dokumentation erfolgte elektronisch oder papierbasiert auf einem Erfassungsbogen mit nachfolgender Übermittlung an die B₂HIR-Studienzentrale.

Seit 2007 wurde zur Datenvalidierung ein regelmäßiges Monitoring durchgeführt. So konnte der konsekutive Patienteneinschluss sowie die übermittelten Daten von 10 % der Fälle pro Klinik überprüft werden (dabei fand sich eine > 90%ige Übereinstimmung mit nur geringem Korrektur - (< 2 %) bzw. Missing - Anteil (< 3 %).

Die Erhebung der Daten erfolgte anonymisiert und ohne gesonderte Einverständniserklärung der Patienten. Nach dem Berliner Landeskrankenhausgesetz (149) dürfen Krankenhäuser dann Patientendaten ohne deren Einwilligung für Forschungsvorhaben erheben, wenn es aus ethischen Gründen dem Patienten nicht zumutbar ist, diese Einwilligung einzuholen. Dies trifft auf Patienten mit akutem Herzinfarkt (mit entsprechender Symptomatik und weiterhin hoher Sterblichkeit innerhalb der ersten 24 Stunden) zu.

Das Datenschutzkonzept des B₂HIR wurde durch den Berliner Datenschutzbeauftragten begutachtet. Eine entsprechende Genehmigung zur Datenerfassung liegt vor.

Das B₂HIR hält die ethischen Richtlinien gemäß der Deklaration von Helsinki ein (150). Hierzu gibt es eine Stellungnahme der Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin.

3.5. Statistische Analyse

Kategoriale Daten wurden als Fallzahlen und prozentuale Werte angegeben und mit χ^2 -Test (Chi-Quadrat-Test) sowie bezüglich der BMI-Gruppenvergleiche mit einem linearen Trend-Test (Cochran-Armitage Test) getestet.

Für kontinuierliche Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung berichtet (bei nicht-normaler Verteilung mittels Medianwert) und mittels Mann–Withney–U-Test und Kruskal–Wallis-Test getestet.

Bei fehlenden Einträgen für individuelle Variablen wurde die tatsächlich vorhandene Anzahl der Dateneinträge zur Beschreibung der Prävalenz berücksichtigt.

Der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität wurde zunächst bivariat untersucht – insgesamt (Abbildung 9) und in Subgruppen (Tabelle 5, Abbildung 10) mit allen vorhandenen Variablen zu demographischen Patientencharakteristika, Risikofaktoren, Komorbiditäten sowie prozeduralen Parametern.

Variablen die in den bivariaten Analysen Effekte in Bezug auf den Zusammenhang zur Mortalität mit $p \leq 0,05$ aufwiesen (Alter, STEMI / NSTEMI, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, vorangegangener Myokardinfarkt, Z. n. PCI, bekannte Herzinsuffizienz, bekanntes Vorhofflimmern, bekannte Niereninsuffizienz, PCI \leq 48h und Killip IV oder Schock bei Aufnahme) oder als wichtige Konfounder anzusehen sind (Abbildung 13): Alter, Geschlecht, Raucher (aktuell) / Nichtraucher (aktuell), Hypertonie, Z. n. ACB-OP) wurden in die multiplen Regressionsmodelle einbezogen.

Eine zeitliche Verlaufsanalyse des BMI und der Verteilung der BMI-Gruppen im Gesamterfassungszeitraum (Abbildung 7 + 8) erfolgte in 1–Jahres–Kohorten.

3 Methoden

Die zeitliche Verlaufsanalyse der Mortalität (Abbildung 11 und 12), der Blutungshäufigkeit (Abbildung 31) und der Häufigkeit für PCI \leq 48 h (Abbildung 25) im Gesamterfassungszeitraum erfolgte jeweils in 3-Jahres-Kohorten.

Ein p-Wert \leq 0,05 wurde für alle Tests als statistisch signifikant angesehen.

Zur statistischen Auswertung wurde das Software package SPSS-PC Inc. (Chicago, Illinois, USA) Version 24.0 und 25.0 und Excel 2010 (Microsoft Corp.) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1. Patientenbasischarakteristika und Komorbiditäten in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Die eingeschlossenen Patienten (n=27607) wurden entsprechend den BMI-Gruppen eingeteilt:

Untergewicht (< 18,5 kg/m ²):	n=358	△	1,3 %,
Normalgewicht (18,5 – 24,9 kg/m ²):	n=8868	△	32,1 %,
Übergewicht (≥ 25,0 - 29,9 kg/m ²):	n=11767	△	42,6 %,
Adipositas Grad I (30 – 34,9 kg/m ²):	n=4708	△	17,1 %,
Adipositas Grad II (35 – 39,9 kg/m ²):	n=1362	△	4,9 % und
Adipositas Grad III (≥ 40 kg/m ²):	n=544	△	2,0 %.

Übergewichtige und adipöse Patienten sind signifikant jünger als normal- und untergewichtige Patienten (Tabelle 2).

Zwischen den verschiedenen BMI-Gruppen finden sich beim Frauenanteil signifikante Unterschiede (Tabelle 2).

Übergewichtige und adipöse Patienten zeigen außerdem einen signifikant geringeren STEMI-Anteil und Raucher-Anteil, sowie einen signifikant höheren Anteil an Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie und chronischer Niereninsuffizienz. Auch der Anteil an Z. n. AMI, früherer PCI und früherer ACB-OP war bei Übergewicht und Adipositas im Mittel signifikant höher (Tabelle 2).

Beim Anteil an bekannter Herzinsuffizienz zeigen sich in den BMI-Gruppen insgesamt geringe signifikante Unterschiede.

Der Anteil an bekanntem VHF in den BMI-Gruppen war nicht signifikant verschieden. Killip IV (= Schock) bei Aufnahme war bei Übergewicht / Adipositas signifikant geringer (Tabelle 2).

Tabelle 2 Patientenbasischarakteristika und Komorbiditäten in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

BMI (kg/m ²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
2001 - 2015 Pat. n (%)	27607 (100 %)	358 (1.3 %)	8868 (32.1 %)	11767 (42.6 %)	4708 (17.1 %)	1362 (4.9 %)	544 (2.0 %)	-
Pat. n Alter (Jahre)	27468/27607 65.8 ± 13.1	354/358 69.8 ± 14.4	8826/8868 67.3 ± 13.7	11712/11767 65.8 ± 12.8	4680/ 4708 64.3 ± 12.3	1355/1362 63.2 ± 12.4	541/544 61.1 ± 12.1	< 0,001
Frauen	8607/27434 (31.4 %)	221/358 (61.7 %)	3125/8822 (35.4 %)	3030/11687 (25.9 %)	1451/4676 (31.0 %)	536/1350 (39.7 %)	244/541 (45.1 %)	< 0,001
STEMI	13801/27200 (50.7 %)	170/348 (48.9 %)	4629/8738 (53.0 %)	5980/11599 (51.6 %)	2201/4633 (47.5 %)	581/1345 (43.2 %)	240 /537 (44.7 %)	< 0,001
Raucher	10927/25127 (43.5 %)	178/323 (55.1 %)	3714/8065 (46.1 %)	4532/10710 (42.3 %)	1786/4312 (41.4 %)	499/1235 (40.4 %)	218/482 (45.2 %)	= 0,015
D. mellitus	7812/26832 (29.1 %)	68/346 (19.7 %)	1764/8588 (20.5 %)	3121/11434 (27.3 %)	1865/4594 (40.6 %)	681/1337 (50.9 %)	313/533 (58.7 %)	< 0,001
Hypertonie	20226/26687 (75.8 %)	222/330 (67.3 %)	5869/8517 (68.9 %)	8646/11375 (76.0 %)	3793/4588 (82.7 %)	1206/1343 (89.8 %)	490/534 (91.8 %)	< 0,001
Hyperchol.	12677/24725 (51.3 %)	130/298 (43.6 %)	3603/7836 (46.0 %)	5455/10550 (51.7 %)	2413/4280 (56.4 %)	751/1264 (59.4 %)	325/497 (65.4 %)	< 0,001

weiter Tabelle 2								
BMI (kg/m²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
Z. n. Infarkt	5427/26547 (20.4 %)	70/339 (20.6 %)	1673/8517 (19.6 %)	2292/11308 (20.3 %)	973/4544 (21.4 %)	318/1315 (24.2 %)	101/523 (19.3 %)	= 0,004
Z. n. PCI	5586/26647 (21.0 %)	48/342 (14.0 %)	1581/8542 (18.5 %)	2413/11357 (21.2 %)	1081/4561 (23.2 %)	340/1322 (25.7 %)	123/523 (23.5 %)	< 0,001
Z. n. ACB-OP	1932/26869 (7.2 %)	16/345 (4.6 %)	540/8621 (6.3 %)	892/11458 (7.8 %)	344/4589 (7.5 %)	97/1322 (7.3 %)	43/534 (8.1 %)	= 0,081
Bek. Herzinsuff.	3516/26649 (13.2 %)	77/330 (23.3 %)	1173/8541 (13.7 %)	1427/11368 (12.6 %)	571/4556 (12.5 %)	179/1320 (13.6 %)	89/534 (16.7 %)	= 0,031
Bek. VHF	2265/26983 (8.4 %)	36/351 (10.3 %)	752/8651 (8.7 %)	942/11500 (8.2 %)	368/4616 (8.0 %)	115/1334 (8.6 %)	52/531 (9.8 %)	= 0,846
chron. NI	4018/26736 (15.0 %)	60/343 (17.5 %)	1283/8584 (14.9 %)	1593/11407 (14.0 %)	697/4550 (15.3 %)	261/1318 (19.8 %)	124/534 (23.2 %)	< 0,001
Killip IV / Schock bei Aufnahme	1602/24468 (6.5 %)	24/304 (7.9 %)	545/7743 (7.0 %)	705/10447 (6.7 %)	244/4214 (5.8 %)	59/1248 (4.7 %)	25/512 (4.9 %)	= 0,002

4 Ergebnisse

4.2. Häufigkeit LVEF < 30 % und der Vorerkrankung Apoplex in den BMI – Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

Die im Untersuchungszeitraum vom 1.4.2008 bis 31.12.2015 intrahospital bestimmte LVEF (meist innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme) ist bei übergewichtigen und leicht bis moderat adipösen Patienten seltener stark eingeschränkt als bei normalgewichtigen, untergewichtigen und stark adipösen Patienten (Tabelle 3).

Die im selben Untersuchungszeitraum erfasste Vorerkrankung Apoplex zeigt keine signifikanten BMI-abhängigen Häufigkeitsunterschiede (Tabelle 3).

Tabelle 3 Häufigkeit LVEF < 30 % und Z. n. Apoplex

BMI (kg/m ²)	Gesamt	< 18,5	18,5 - <25	25 bis <30	30 bis <35	35 bis <40	40+	p-Wert
<u>1.4.08-31.12.15</u> Pat. n (%)	<u>19259</u> (100 %)	201 (1.0 %)	6024 (32.3 %)	8182 (42.5 %)	3380 (17.6 %)	1053 (5.5 %)	419 (2.2 %)	-
LVEF < 30%	1540/16199 (9,5 %)	25/166 (15,1 %)	518/5097 (10,2 %)	649/6854 (9,5 %)	246/2853 (8,6 %)	68/890 (7,6 %)	34/339 (10,0 %)	= 0,004
Z. n. Apoplex	1251/18806 (6,7 %)	14/194 (7,2 %)	413/5865 (7,0 %)	504/7986 (6,3 %)	228/3324 (6,9 %)	64/1027 (6,2 %)	28/410 (6,8 %)	= 0,459

4 Ergebnisse

4.3. Alter und Geschlecht in Subgruppen 2001 - 2015

Der Altersdurchschnitt liegt bei 65.8 ± 13.1 Jahren. Männer, Patienten mit STEMI, Raucher, Nichtdiabetiker, Patienten ohne bek. Herzinsuffizienz und mit Killip IV / Schock bei Aufnahme sind jeweils jünger als die u. g. entsprechenden Vergleichs-Subgruppen (Tabelle 4 A). Der Gesamt-Frauenanteil beträgt 31,4 %. Bei < 65 Jahre, Patienten mit STEMI, Rauchern, Nichtdiabetikern, Patienten ohne bek. Herzinsuffizienz und Killip IV / Schock bei Aufnahme ist der Frauenanteil jeweils geringer als in der u. g. entsprechenden Vergleichs-Subgruppe (Tabelle 4 B).

Tabelle 4 A Alter in Subgruppen

Subgruppe	Pat..-Anzahl n / gesamt	Jahre
Gesamalter	27468/27607	65,8 ± 13,1
Frauen	8557/8607	71,0 ± 12,8
Männer	18740/18827	63,5 ± 12,6
STEMI	13733/13801	63,6 ± 13,2
NSTEMI	13330/13399	68,1 ± 12,6
Raucher	10872/10927	58,4 ± 11,7
Nichtraucher	14130/14200	70,8 ± 11,5
Diabetiker	7769/7812	69,6 ± 11,4
Nichtdiabetiker	18933/19020	64,3 ± 13,4
Bek. Herzinsuffizienz ja	3492/3516	73,2 ± 11,4
Bek. Herzinsuffizienz nein	23027/23133	64,6 ± 13,0
Killip IV / Schock ja	1590/1602	66,9 ± 12,7
Killip IV / Schock nein	23754/22866	65,8 ± 13,1

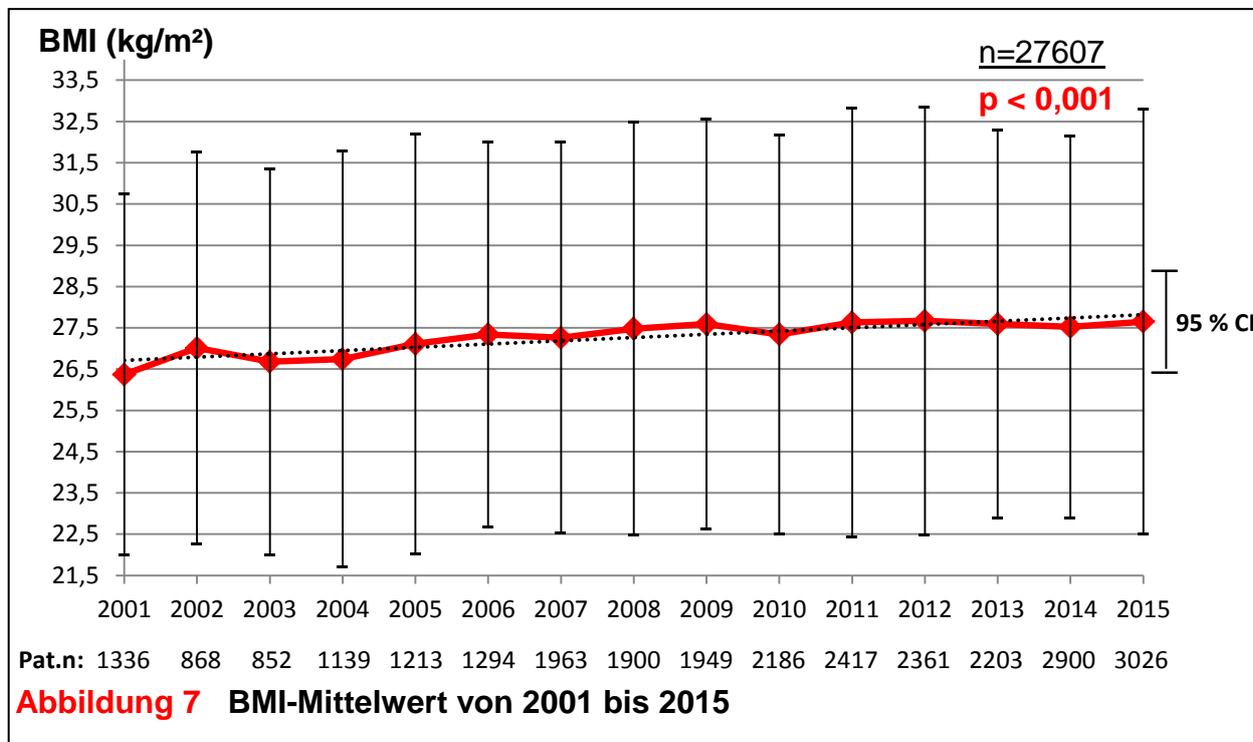
Tabelle 4 B Geschlecht in Subgruppen

Subgruppe	Pat..-Anzahl n / gesamt	Frauenanteil
Gesamt ♀-Anteil	8607/27434	31,4 %
♀-Anteil < 65 Jahre	2432/12112	20,1 %
♀-Anteil ≥ 65 Jahre	6125/15185	40,4 %
♀-Anteil STEMI	4053/13716	29,5 %
♀-Anteil NSTEMI	4427/13316	33,2 %
♀-Anteil Raucher	2460/10856	22,7 %
♀-Anteil Nicht-Raucher	5388/14112	38,2 %
♀-Anteil Diabetes mellitus	2838/77618	36,6 %
♀-Anteil Nicht- D. mellitus	5552/18902	29,4 %
♀-Anteil bei Herzinsuffizienz ja	1301/3492	37,3 %
♀-Anteil b. Herzinsuffizienz nein	6985/22992	30,4 %
♀-Anteil Killip IV / Schock ja	453/1596	28,4 %
♀-Anteil Killip IV / Schock nein	7118/22748	31,3 %

4 Ergebnisse

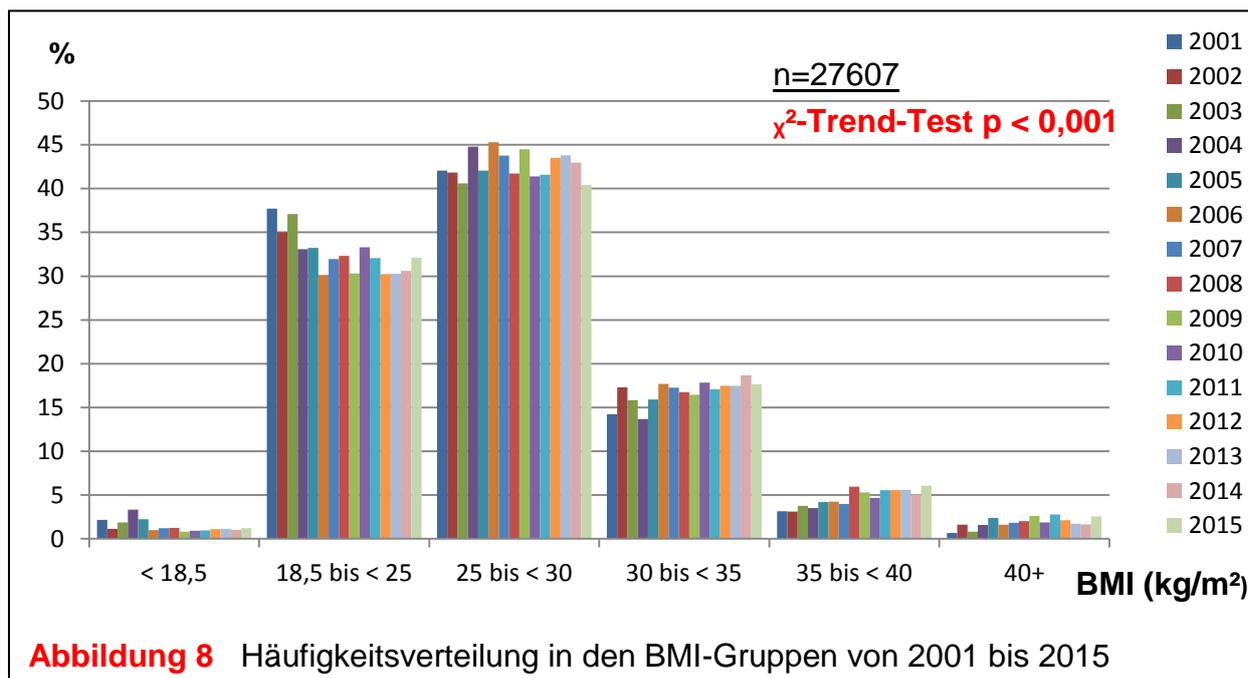
4.4. BMI-Mittelwert von 2001 bis 2015

Zur Analyse von Veränderungen des BMI über die Zeit wurden die Patienten ($n=27607$) in 15 Ein-Jahresgruppen mit folgenden Patientenzahlen unterteilt (Abbildung 7). Der BMI steigt von 2001 bis 2015 signifikant an (Kruskal-Wallis-Test auf Trend $p < 0,001$).



4.5. Häufigkeitsverteilung in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Im Untersuchungszeitraum zeigt sich insbesondere ein signifikanter Anstieg in den BMI-Gruppen Adipositas Grad I und II (χ^2 -Trend-Test $p < 0,001$) (Abbildung 8).

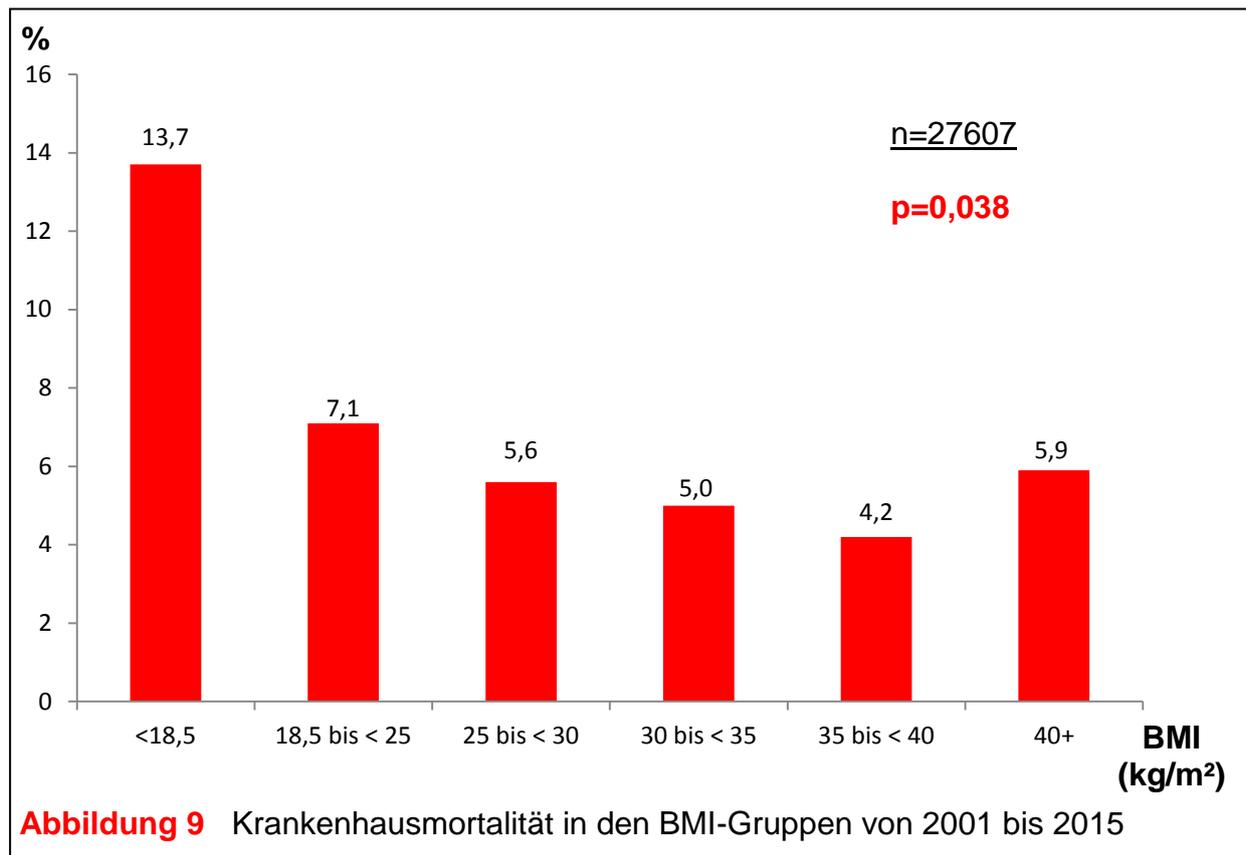


4 Ergebnisse

4.6. Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Die Krankenhausmortalität von 2001 bis 2015 ist bei AMI-Patienten mit Übergewicht und Adipositas Grad I - III signifikant niedriger als bei Normalgewicht (Abbildung 9). Die geringste Mortalitätsrate liegt bei den Patienten mit Adipositas Gr. II vor (4.2 %). Auch die – im Vergleich zu Übergewicht und Adipositas Grad I und II - wieder leicht höhere Mortalitätsrate bei Adipositas Grad III ist immer noch geringer als bei normalgewichtigen Patienten (Abbildung 9).

Die untergewichtigen Patienten haben eine besonders hohe Mortalität (Abbildung 9).



4.7. Krankenhausmortalität in Patienten-Subgruppen - klassiert nach BMI-Gruppen 2001 bis 2015

Bei der bivariaten Analyse der Mortalitätsrate ist ein Überlebensvorteil bei Übergewicht / Adipositas und ein schlechtes Outcome bei Untergewichtigen in allen untersuchten Subgruppen signifikant nachweisbar (Tabelle 5):

- außer bei Patienten mit Killip IV / Schock bei Aufnahme (Tabelle 5, s.a. Abbildung 10).

Die jeweils niedrigste Krankenhausmortalität findet sich insgesamt (Abbildung 9) und in allen analysierten Subgruppen bei Adipositas Grad II (Tabelle 5).

Tabelle 5 Krankenhausmortalität in Patienten-Subgruppen - klassiert nach BMI-Gruppen 2001 bis 2015

BMI (kg/m ²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
2001 - 2015 Pat. n (%)	27607 (100 %)	358 (1.3 %)	8868 (32.1 %)	11767 (42.6 %)	4708 (17.1 %)	1362 (4.9 %)	544 (2.0 %)	-
Mortalität; gesamt Pat. n (%)	1663/27607 (6,0 %)	49/358 (13,7 %)	627/8868 (7,1 %)	664/11767 (5,6 %)	234/4708 (5,0 %)	57/1362 (4,2 %)	32/544 (5,9 %)	= 0,038
Patienten-Subgruppen	Mortalität in den Subgruppen: Pat. n (%)							
< 65 Jahre	345/12194 (2,8 %)	5/123 (4,1 %)	123/3601 (3,4 %)	146/5196 (2,8 %)	50/2271 (2,2 %)	12/687 (1,7 %)	9/316 (2,8 %)	= 0,003
≥ 65 Jahre	1309/15274 (8,6 %)	42/231 (18,2 %)	502/5225 (9,6 %)	517/6516 (7,9 %)	181/2409 (7,5 %)	45/668 (6,7 %)	22/225 (9,8 %)	< 0,001
Frauen	676/8607 (7,9 %)	30/221 (13,6 %)	268/3125 (8,6 %)	232/3030 (7,7 %)	100/1451 (6,9 %)	27/536 (5,0 %)	19/244 (7,8 %)	= 0,001
Männer	977/18827 (5,2 %)	19/137 (13,9 %)	356/5697 (6,2 %)	426/8657 (4,9 %)	133/3225 (4,1 %)	30/814 (3,7 %)	13/297 (4,4 %)	< 0,001
STEMI	1039/13801 (7,5 %)	30/170 (17,6 %)	385/4629 (8,3 %)	430/5980 (7,2 %)	143/2201 (6,5 %)	33/581 (5,7 %)	18/240 (7,5 %)	< 0,001
NSTEMI	580/13399 (4,3 %)	18/178 (10,1 %)	228/4109 (5,5 %)	218/5619 (3,9 %)	80/2432 (3,3 %)	24/764 (3,1 %)	12/297 (4,0 %)	< 0,001

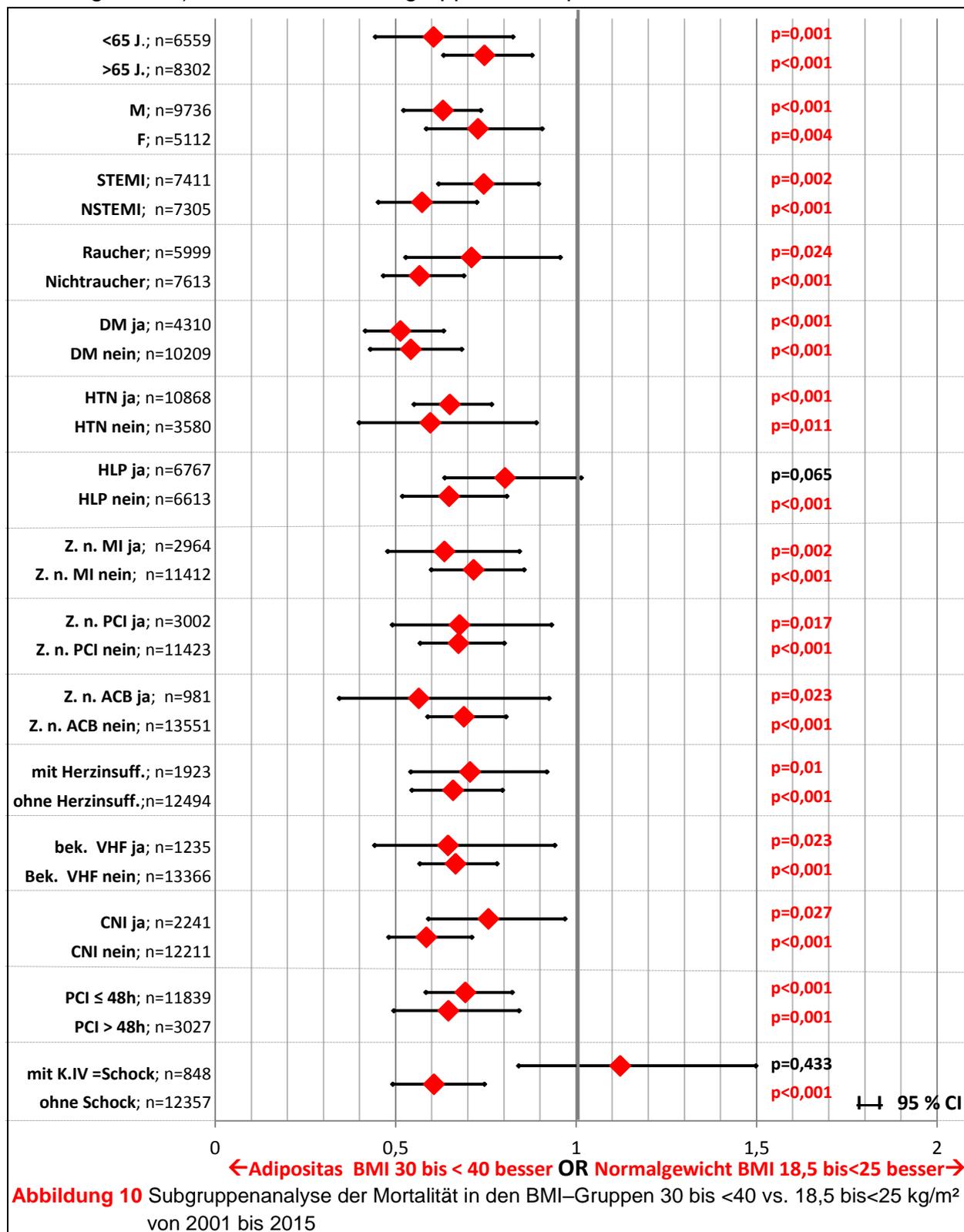
weiter Tabelle 5								
BMI (kg/m²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
Raucher	402/10927 (3,7 %)	22/178 (12,4 %)	147/3714 (4,0 %)	160/4532 (3,5 %)	54/1786 (3,0 %)	11/499 (2,2 %)	8/218 (3,7 %)	< 0,001
Nichtraucher	884/14200 (6,2 %)	21/145 (14,5 %)	350/4351 (8,0 %)	340/6178 (5,5 %)	123/2526 (4,9 %)	31/36 (4,2 %)	19/264 (7,2 %)	< 0,001
Diabetiker	683/7812 (8,7 %)	11/68 (16,2 %)	217/1764 (12,3 %)	258 /3121 (8,3 %)	138/1865 (7,4 %)	33/681 (4,8 %)	26/313 (8,3 %)	< 0,001
Nichtdiabetiker	793/19020 (4,2 %)	34/278 (12,2 %)	345/6824 (5,1 %)	314/8313 (3,8 %)	77/2729 (2,8 %)	18/656 (2,7 %)	5/220 (2,3 %)	< 0,001
Bek. Herzinsuff. ja	526/3516 (15,0 %)	15/77 (19,5 %)	198/1173 (16,9 %)	207/1427 (14,5 %)	73/571 (12,8 %)	21/179 (11,7 %)	12/89 (13,5 %)	= 0,007
Bek. Herzinsuff. nein	919/23133 (4,0 %)	27/253 (10,7 %)	352/7368 (4,8 %)	358/9941 (3,6 %)	133/3985 (3,3 %)	31/1141 (2,7 %)	18/445 (4,0 %)	< 0,001
Killip IV / Schock ja	600/1602 (37,5 %)	12/24 (50,0 %)	201/545 (36,9 %)	258/705 (36,6 %)	100/244 (41,0 %)	20/59 (33,9 %)	9/25 (36,0 %)	= 0,980
Killip IV / Schock nein	764/22866 (3,3 %)	26/280 (9,3 %)	299/7198 (4,2 %)	289/9742 (3,0 %)	102/3970 (2,6 %)	30/1189 (2,5 %)	18/487 (3,7 %)	< 0,001

4 Ergebnisse

4.8. Subgruppenanalyse der Mortalität in den BMI-Gruppen:

30 bis < 40 vs. 18,5 bis < 25 kg/m² 2001 bis 2015

In der bivariaten Mortalitätsanalyse (Abbildung 10) für Patienten mit einem BMI von 30 bis < 40 kg/m² im Vergleich mit der Referenzgruppe (BMI 18,5 – 25 kg/m²) zeigt sich ein besseres Überleben in allen untersuchten Subgruppen (bei Hypercholesterinämie nicht-signifikant) - außer für die Subgruppe mit Killip IV / Schock bei Aufnahme.



4 Ergebnisse

4.9. Entwicklung der Krankenhausmortalität während des Beobachtungszeitraumes in den BMI-Gruppen

Die Krankenhausmortalität nach AMI nimmt im Zeitraum von 2001 bis 2015 in der Gesamtpopulation und in allen BMI-Gruppen ab (mit Bildung eines Mortalitätsplateaus ab ca. 2007) (Abbildung 11).

Der Mortalitätsvorteil für übergewichtige und adipöse Patienten ist dabei in allen untersuchten Zeitabschnitten konstant nachweisbar. Im Verlauf reduziert sich besonders die Mortalität bei Adipositas Grad II + III. Das schlechteste Outcome bleibt bei den untergewichtigen Patienten bestehen mit hoher Mortalität (Abbildung 11).

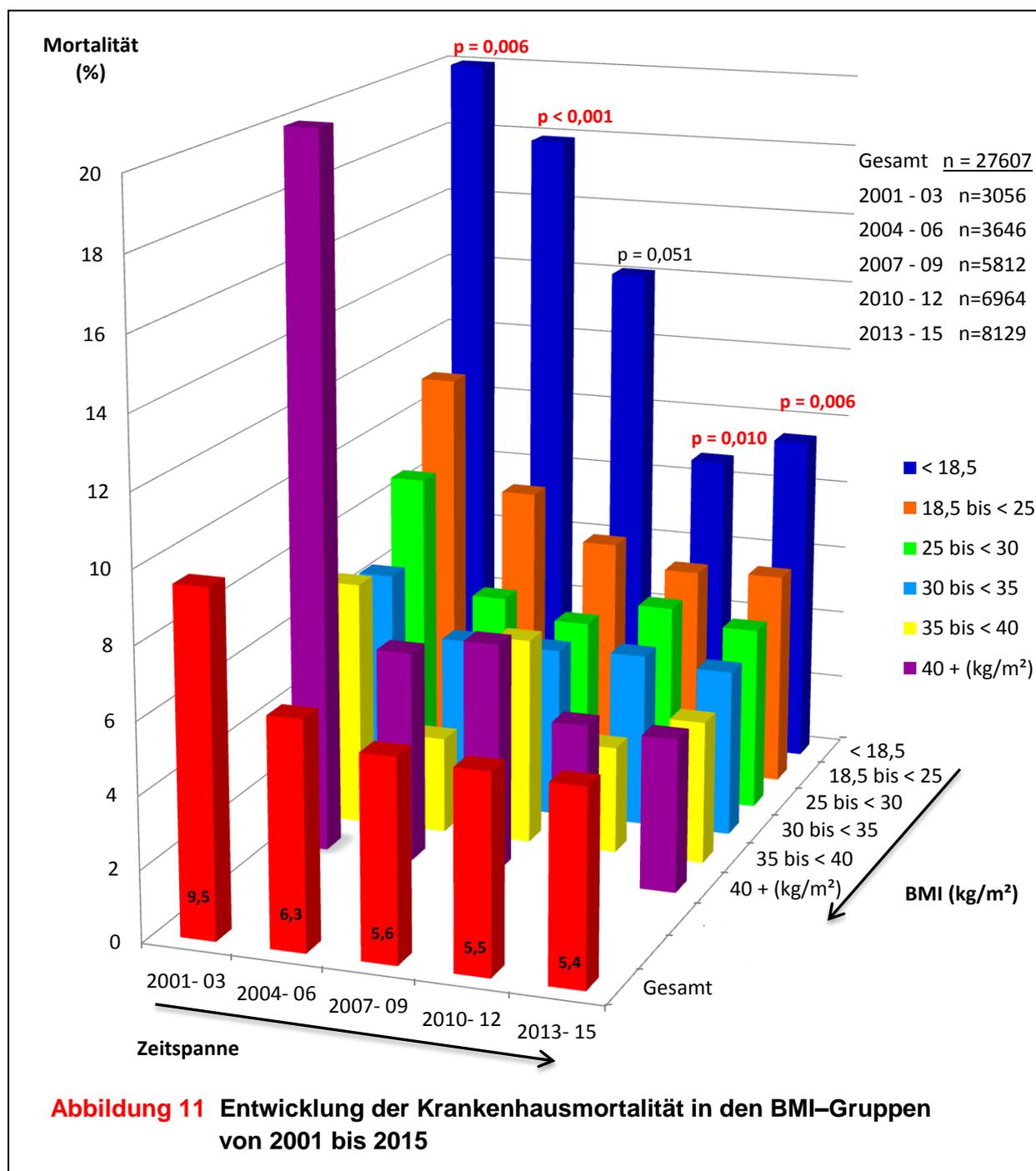
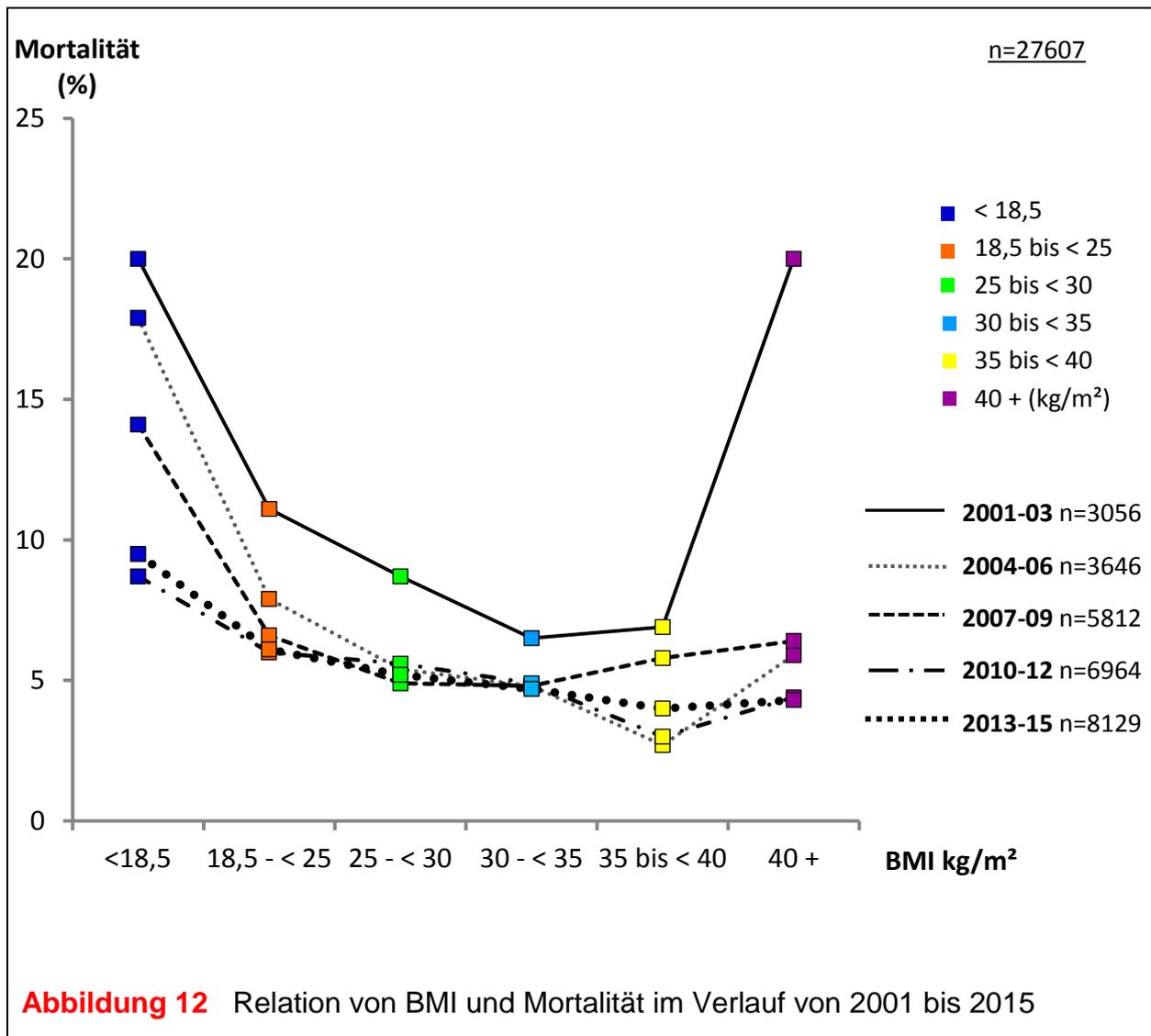


Abbildung 11 Entwicklung der Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

4 Ergebnisse

4.10. Zusammenhang von BMI und Mortalität von 2001 bis 2015 (von der U - förmigen zur J - förmigen Relation)

Die BMI-abhängige Mortalität verändert sich im Untersuchungszeitraum (2001 - 2015) von einer initial U - förmigen zu einer eher J - förmigen Relation, da insbesondere die Mortalität bei Adipositas Grad II + III abnimmt und bei Untergewicht deutlich erhöht bleibt (Abbildung 12).

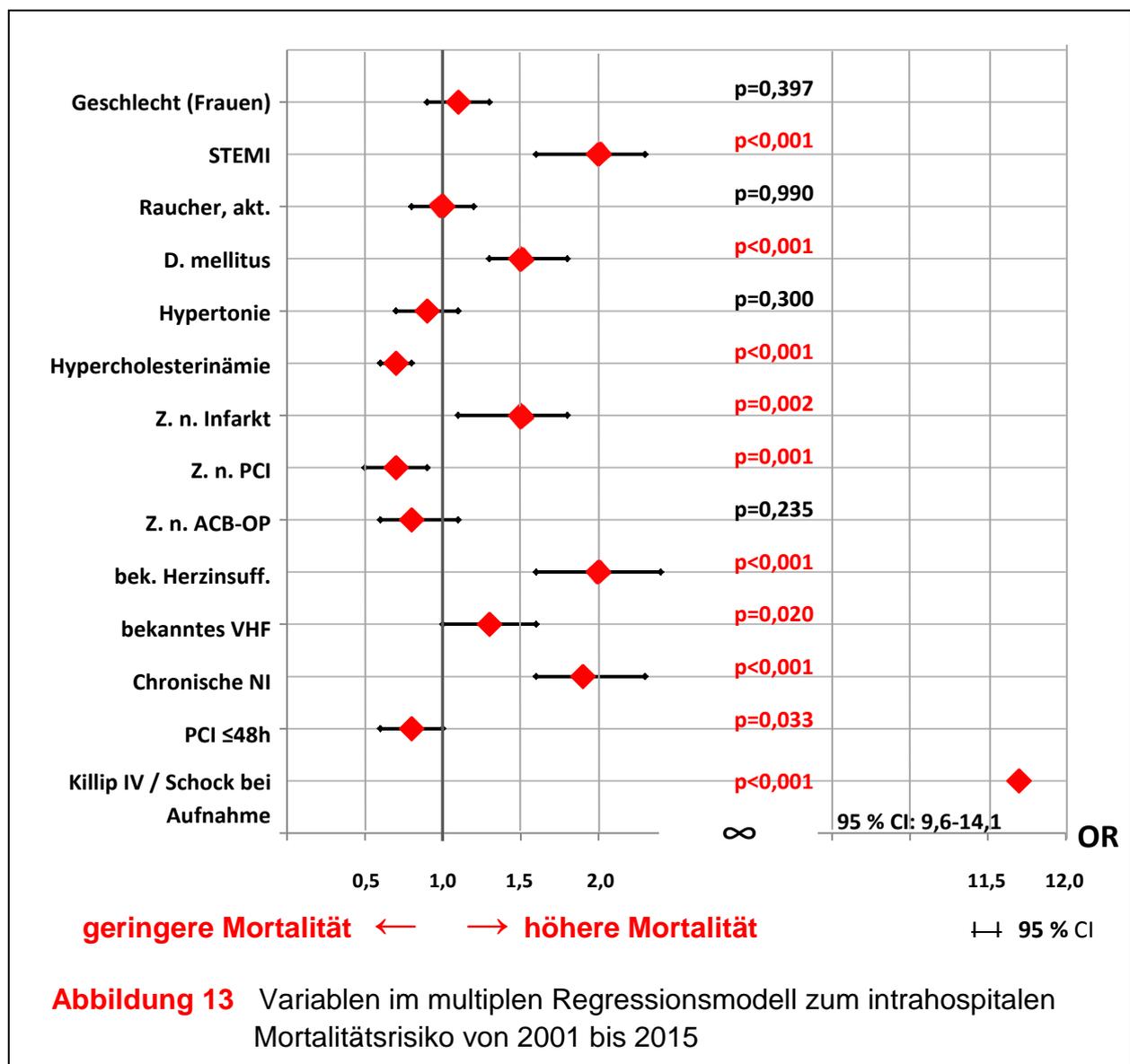


4.11. Variablen im multiplen Regressionsmodell zum intrahospitalen Mortalitätsrisiko von 2001 bis 2015

Der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität wurde multivariat analysiert. Somit wurden die Variablen, die in den bivariaten Analysen Effekte in Bezug auf den Zusammenhang zur Mortalität mit $p \leq 0,05$ aufwiesen (Tabelle 5, Abbildung 10), in einem univariaten Model getestet (Abbildung 13).

Alle Variablen, die hier signifikant sind, gehen in das multiple Regressionsmodell ein. Weitere als wichtig anzusehende Konfounder (Alter, Geschlecht, Raucher (aktuell) / Nichtraucher (aktuell), Hypertonie, Z. n. ACB-OP) wurden ebenfalls mit einbezogen (Abbildung 13).

Das Ergebnis der multivariaten Analyse des intrahospitalen Mortalitätsrisikos in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015 ist in Abbildung 14 dargestellt.



4.12. Krankenhausmortalität, multivariat adjustiert * **in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015**

In der multivariaten Analyse der Mortalität nach den BMI-Gruppen zeigt sich eine signifikant geringere Mortalität bei Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m² und fast signifikant bei leichtgradiger Adipositas. Patienten mit höhergradiger Adipositas haben keine erhöhte Mortalität gegenüber der Referenzgruppe (BMI 18,5 bis < 25 kg/m²). Dagegen zeigt sich im Vgl. zur Referenzgruppe eine signifikant erhöhte Mortalität bei untergewichtigen Patienten (Verdopplung !) (Abbildung 14).

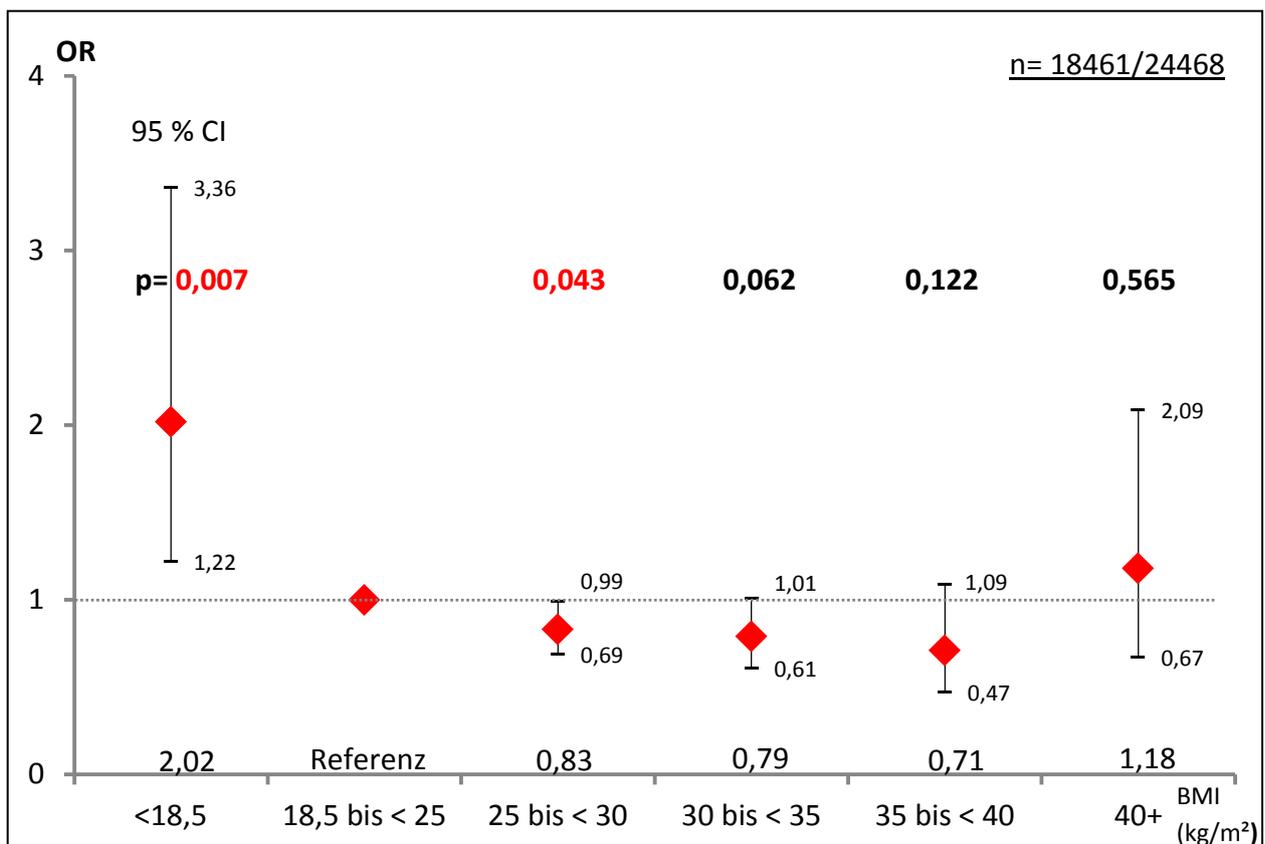


Abbildung 14 Multivariat adjustierte Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

* Adjustierung der Mortalitätsanalyse für: Alter, Geschlecht, STEMI / NSTEMI, Raucher, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Z. n. Infarkt, Z. n. PCI, Z. n. ACB-OP, bekannter Herzinsuffizienz, bekanntes VHF, CNI, PCI ≤ 48h, Killip IV / Schock bei Aufnahme.

**4.13. Krankenhausmortalität in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015;
multivariat adjustierte Analyse in klinischen Subgruppen**

Der Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität wurde weiterhin in den folgenden Subgruppen multivariat analysiert (Abbildung 15 – 24).

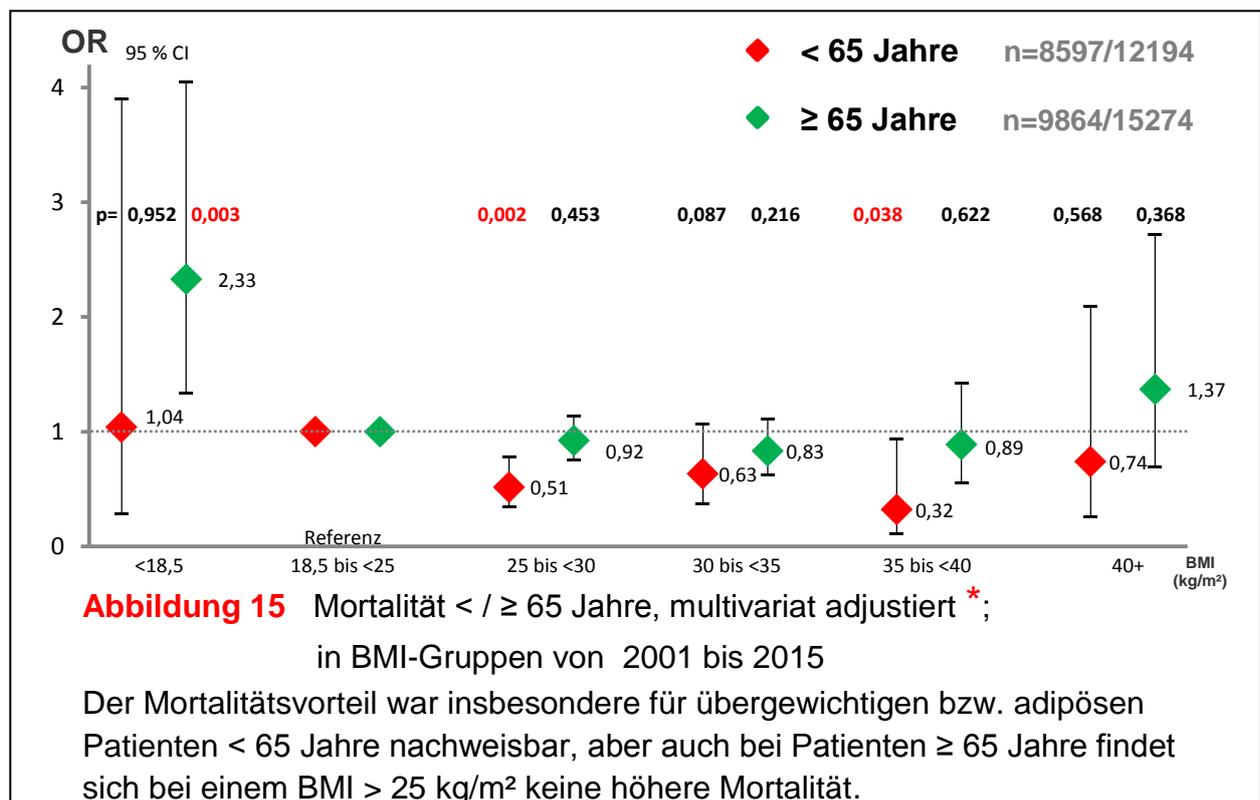
Auch hier erfolgt die **Adjustierung für die folgenden Parameter***: Alter, Geschlecht, STEMI / NSTEMI, Raucher, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Z. n. Infarkt, Z. n. PCI, Z. n. ACB-OP, bekannte Herzinsuffizienz, bekanntes Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz, PCI ≤ 48h, Killip IV oder Schock bei Aufnahme (jedoch keine Adjustierung in den einzelnen Subgruppen nach dem jeweils analysierten Parameter).

Die Patienten mit Z. n. Infarkt, Z. n. PCI und Z. n. ACB-OP wurden zu einer Subgruppe mit bekannter (vorbestehender) KHK (Abbildung 20) zusammengefasst.

In allen untersuchten multivariat adjustierten Subgruppen findet sich keine erhöhte Mortalität bei hohem BMI im Vergleich zur Referenzgruppe (BMI 18,5 bis < 25 kg/m²) - auch nicht bei Adipositas Grad III (Abbildung 15 - 24).

Für einige Subgruppen findet sich eine signifikant niedrigere Mortalität bei Übergewicht bzw. Adipositas: < 65 Jahre, Männer, Diabetes mellitus, vorbestehende KHK, ohne bekannte Herzinsuffizienz, ohne bekanntes Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz (Abbildung 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23).

Bei den meisten Subgruppen zeigt sich eine signifikant höhere Mortalität bei Untergewicht: ≥ 65 Jahre, Männer / Frauen, NSTEMI, Raucher, ohne Diabetes mellitus, ohne vorbestehende KHK, ohne bekannte Herzinsuffizienz, mit bekanntem Vorhofflimmern, ohne chronische Niereninsuffizienz, ohne Killip IV / Schock bei Aufnahme (Abbildung 15 - 24).



4 Ergebnisse

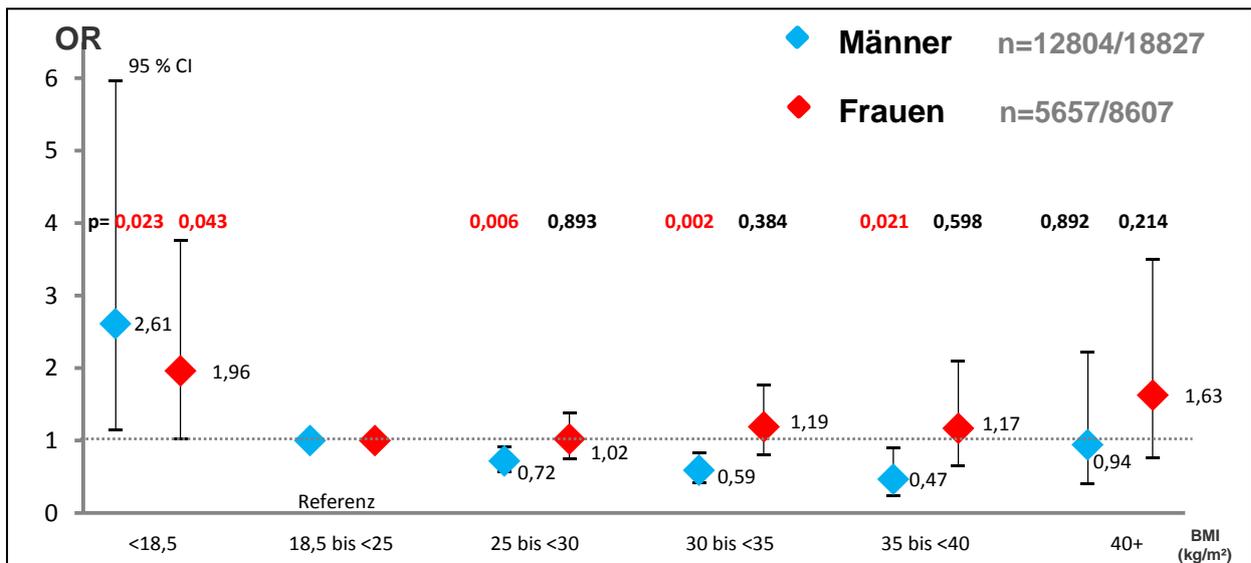


Abbildung 16 Mortalität nach Geschlecht, multivariat adjustiert *,
in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Bei übergewichtigen und adipösen Frauen nach Myokardinfarkt findet sich in der multivariat adjustierten Analyse kein Mortalitätsvorteil (jedoch auch kein Nachteil). Umso deutlicher zeigt sich ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko bei Männern mit Übergewicht und Adipositas Grad I + II. Ein Test auf Interaktion zwischen BMI und Geschlecht zeigte hier keine Signifikanz (p-Wert = 0,183).

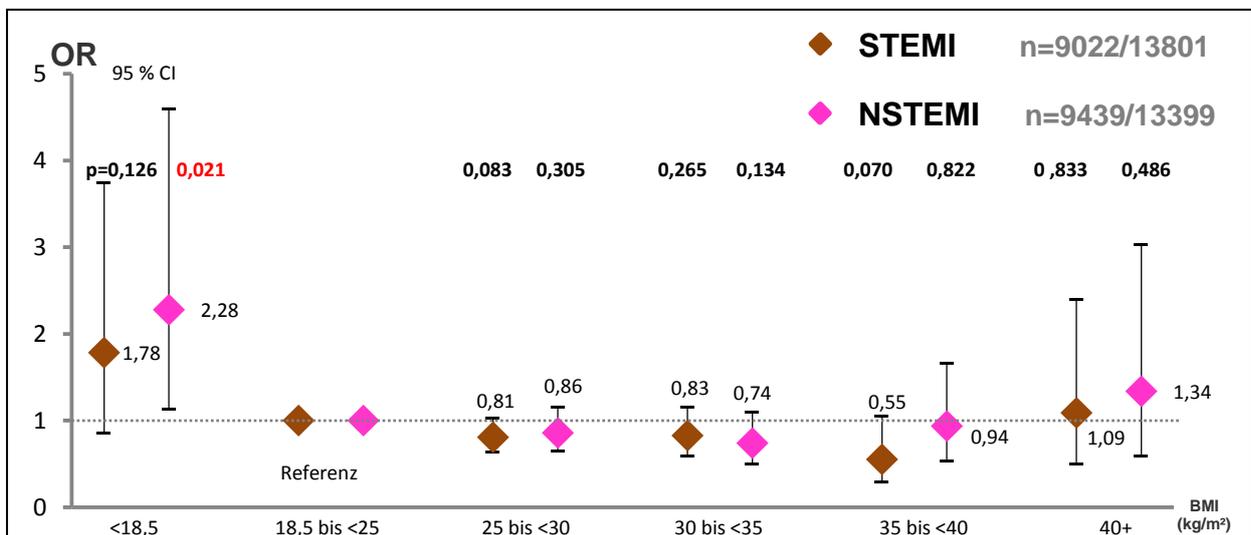


Abbildung 17 Mortalität bei STEMI und NSTEMI, multivariat adjustiert *,
in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

4 Ergebnisse

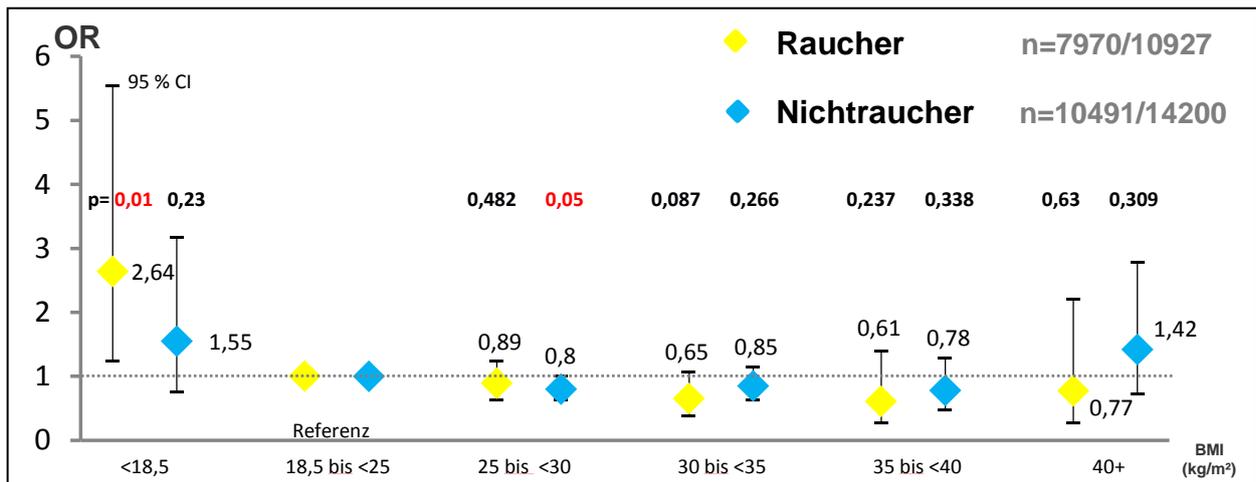


Abbildung 18 Mortalität bei Rauchern und Nichtrauchern, multivariat adjustiert*, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern findet sich keine höhere Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Vergleich zur normalgewichtigen Referenzgruppe. Das Adipositas-Paradigma besteht hier also unabhängig vom Raucherstatus. Untergewichtige Raucher haben eine signifikant höhere Mortalität als die normalgewichtige Referenzgruppe.

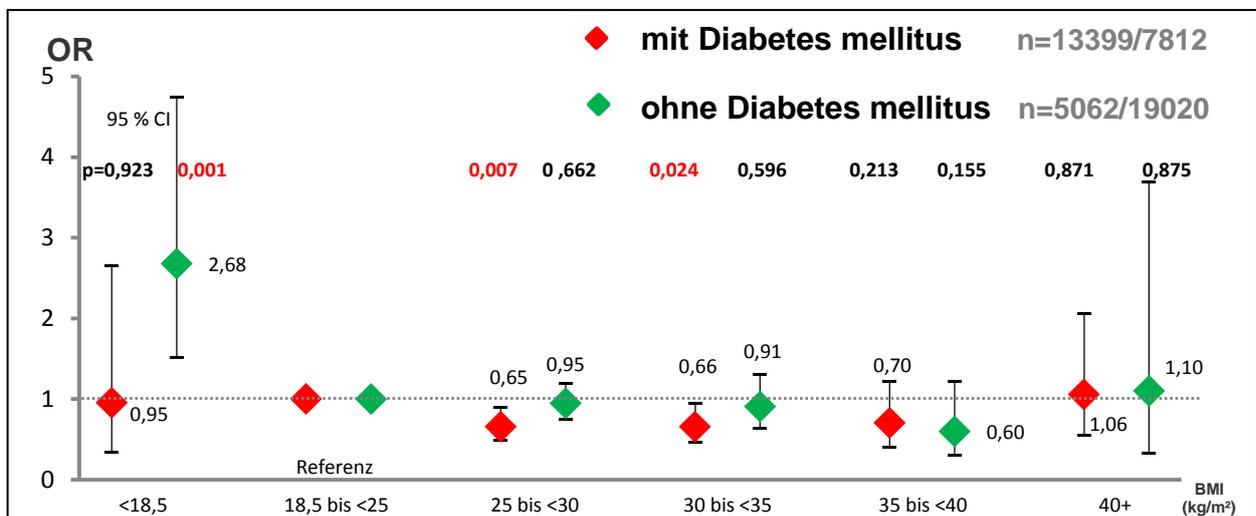
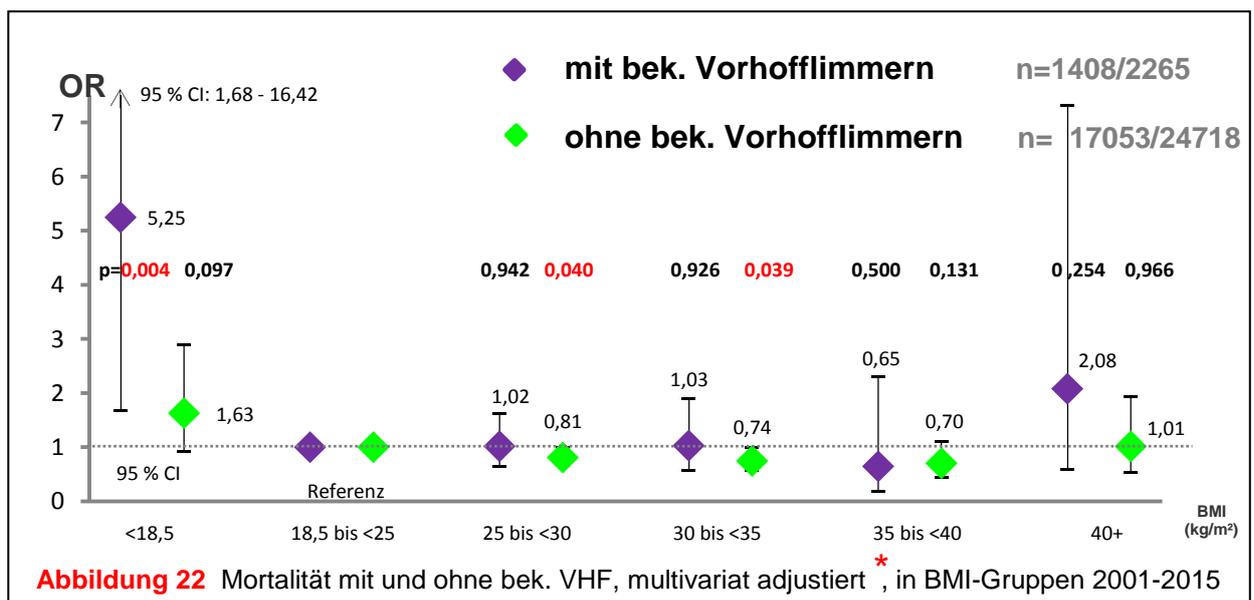
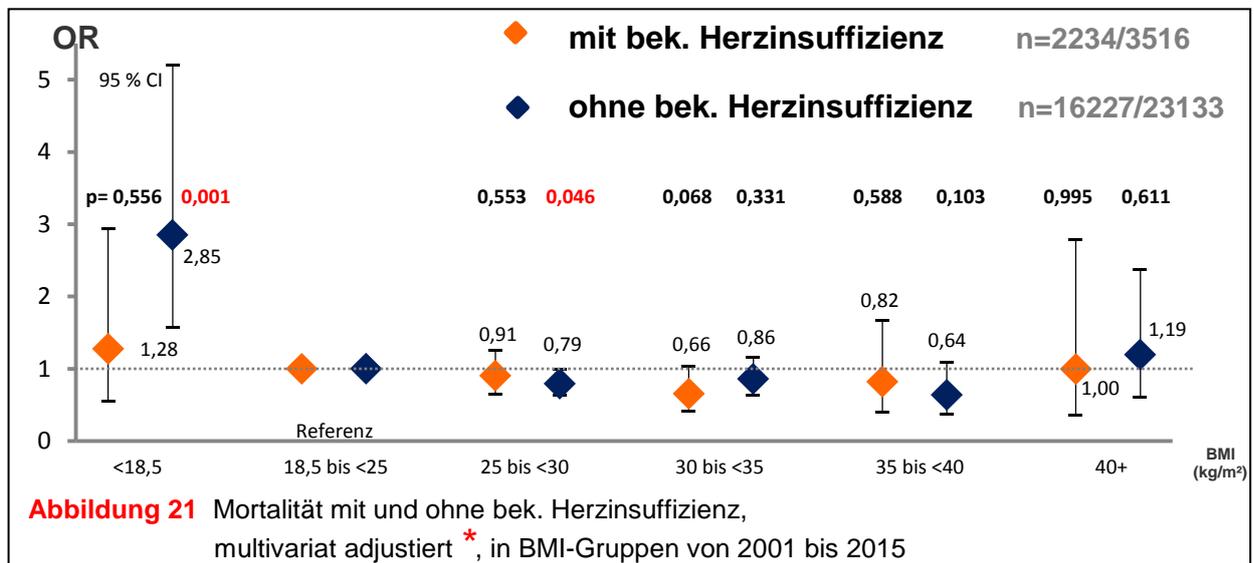
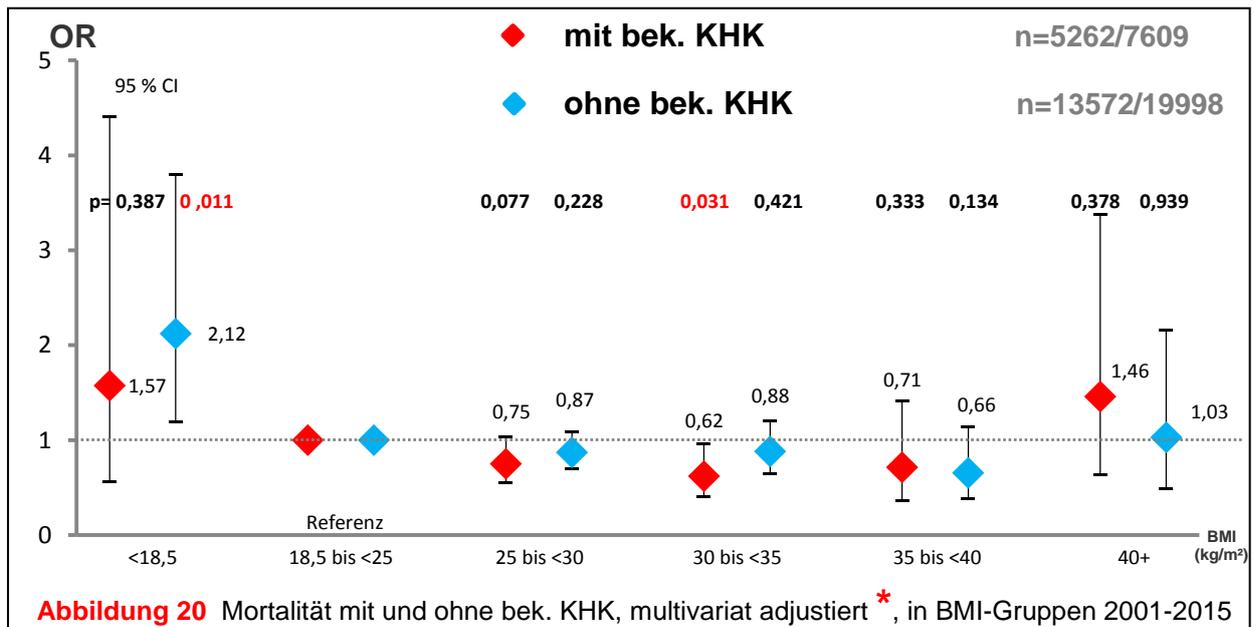


Abbildung 19 Mortalität mit und ohne Diabetes mellitus, multivariat adjustiert*, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

4 Ergebnisse



4 Ergebnisse

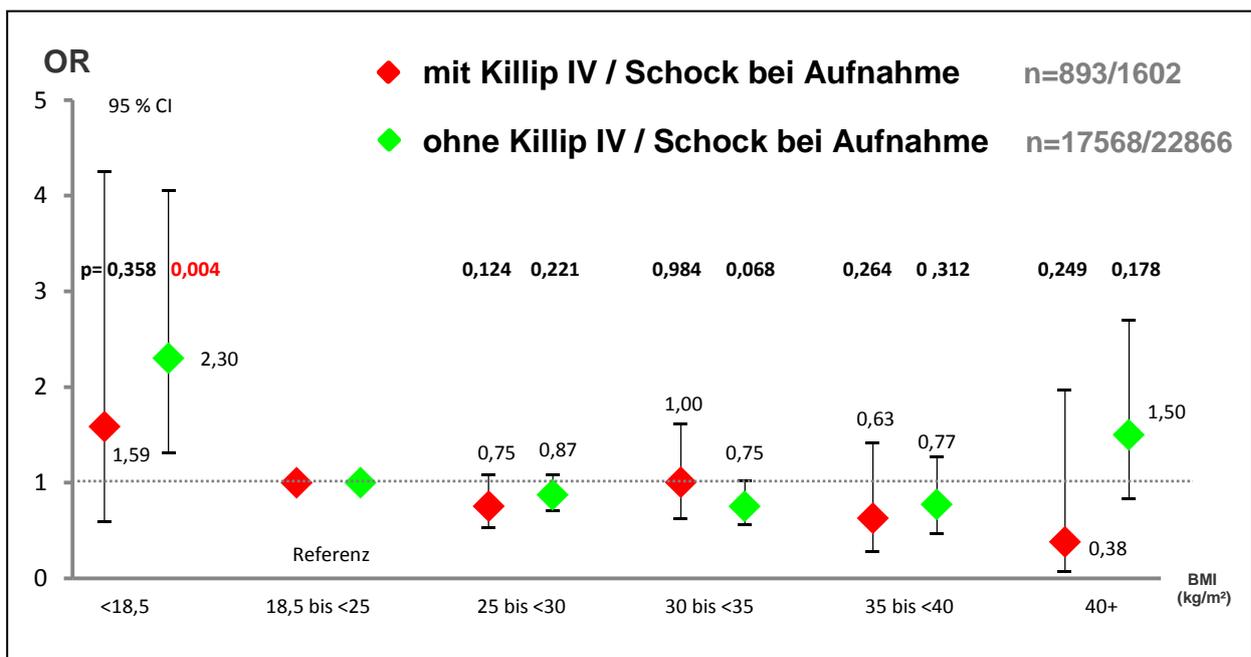
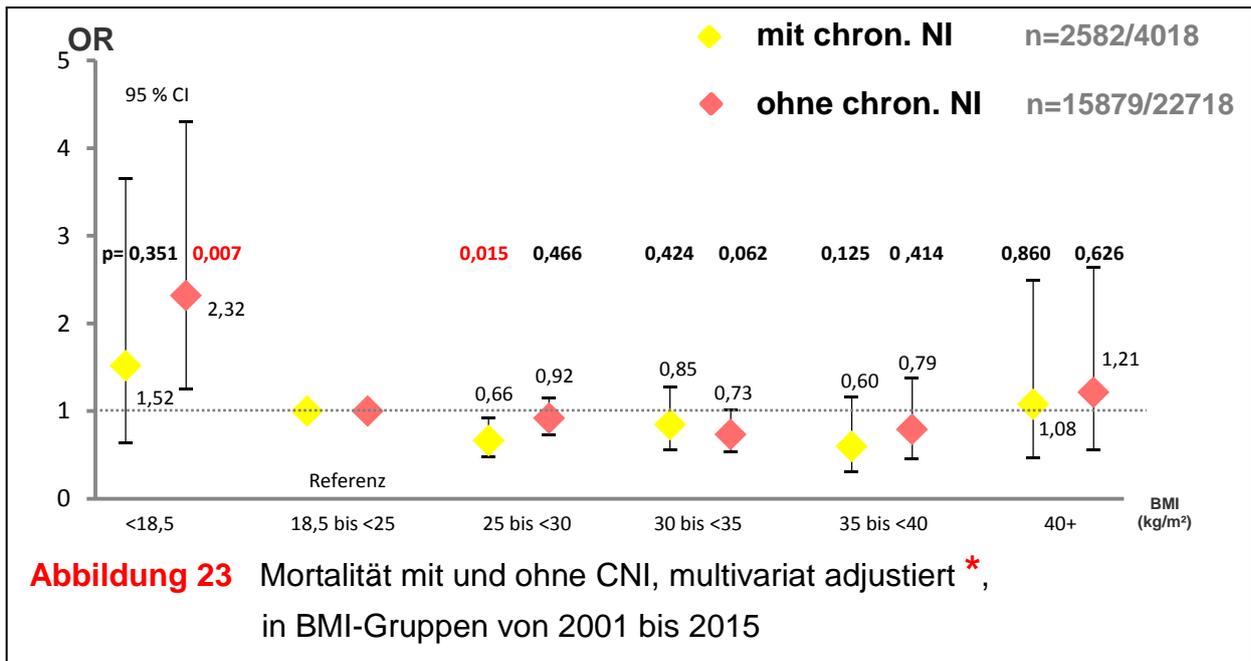


Abbildung 24 Mortalität mit und ohne Killip IV = Schock bei Aufnahme, multivariat adjustiert *, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Übergewichtige und adipöse Patienten mit und ohne Schock bei Aufnahme zeigen in der Subgruppenanalyse keine höhere Mortalität als Patienten mit einem BMI von 18,5 bis < 25 kg/m². Allerdings ist der Risikoschätzer bei den Schockpatienten mit Adipositas Grad I mit 1,0 höher als bei den meisten anderen multivariat analysierten Subgruppen dieser BMI-Gruppe.

4.14. Prähospital- und Interventionszeiten bei STEMI – Patienten in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

Die Prähospital- und Door-To-Punktion-Zeiten (nur STEMI, erfasst ab 1.4.2008 – 31.12.2015) sind unabhängig vom BMI identisch (Tabelle 6).

Die Door-To-Balloon –Zeit ist in den BMI-Gruppen nur gering, **aber signifikant unterschiedlich – und bei den übergewichtigen und adipösen STEMI-Patienten länger !** - trotzdem besteht der Mortalitätsvorteil bei Übergewicht und Adipositas! (Tabelle 6).

Tabelle 6 Prähospital- und Interventionszeiten in den BMI-Gruppen

BMI (kg/m²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
1.4.2008-31.12.2015 Pat. n	8906 (100 %)	81 (0.9 %)	2971 (33.4 %)	3838 (43.1 %)	1429 (16.0 %)	413 (4.6 %)	174 (2.0 %)	-
<u>Prähospitalzeit</u> Medianwert (in h) Mittelwert ±SD (in h) Pat. n	7905/8906	1,9 3,6 ±4,8 70/81	2,0 4,2 ±7,8 2647/2971	2,0 4,2 ±5,6 3399/3838	2,0 4,2 ±5,3 1268/1429	2,1 4,1 ±4,7 366/413	2,0 4,1 ±4,9 155/174	= 0,518
<u>Door - Punktionszeit</u> Medianwert (in min) Mittelwert ±SD(in min) Pat. n	8067/8906	57 129,5 ±238,1 73/81	52 153,6 ±896,9 2682/2971	52 160,8 ±1001,1 3461/3838	52,5 134,5 ±540,6 1296/1429	55,0 150,9 ±346,4 396/413	60,0 215 ±879,7 159/174	= 0,069
<u>Door - Ballonzeit</u> Medianwert (in min) Mittelwert ±SD(in min) Pat. n	7962/8906	79,0 154,2 ±242,5 71/81	75,0 170,8 ±893,9 2652/2971	73,0 180,5 ±1002,3 3437/3838	75,0 154,4 ±536,1 1280/1429	79,0 171,3 ±340,8 366/413	83,0 232,3 ±885,4 156/174	= 0,038

4.15. Prähospitalzeit und Mortalität bei allen Patienten (STEMI und NSTEMI) - unabhängig vom BMI (1.4.2008 – 31.12.2015)

Die Prähospitalzeit **aller intrahospital verstorbenen** Patienten (STEMI + NSTEMI, unabhängig vom BMI) ist im Mittel mit 1,9 h **nicht länger, sondern signifikant kürzer** im Vgl. zu den nicht-verstorbenen Patienten (2,5 h) (Tabelle 7).

Die bereits in Tabelle 6 gezeigten Prähospitalzeiten in den BMI-Gruppen zeigten ja außerdem keine signifikanten Unterschiede. Eine Ursache für die höhere Mortalität bei den normal- und untergewichtigen Herzinfarktpatienten ist also davon nicht ableitbar.

Tabelle 7 Prähospitalzeit und Mortalität unabhängig vom BMI

Prähospitalzeit vom 1.4.2008 bis 31.12.201 (alle; STEMI + NSTEMI)	im Krankenhaus <u>verstorben</u>	im Krankenhaus <u>nicht verstorben</u>	p-Wert
Medianwert (in h) Mittelwert ± SD (in h)	1,9 MW: 4,1 ± 4,9 1.Qu. 1,2 /3.Qu. 4,9	2,5 MW: 5,0 ± 6,5 1.Qu. 1,3 von 3.Qu. 6,3	< 0,001
Anzahl der Pat.: 15287 von 19259	716 von 15287	14571 von 15287	

4 Ergebnisse

4.16. Häufigkeit der Thrombolyse und der Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten 2001 - 2003

Die Lysetherapie zeigte in den Jahren von 2001 bis 2003 keine relevanten Unterschiede in den BMI-Gruppen (Tabelle 8).

Es erfolgte hier keine Testung auf Signifikanz, da nur relativ geringe Fallzahlen vorliegen.

Die Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten war insbesondere bei den untergewichtigen Infarktpatienten seltener (bei niedriger Fallzahl), ansonsten finden sich hier ebenfalls keine relevanten BMI-abhängigen Unterschiede (Tabelle 8).

Die Thrombolyse spielt aktuell in der Therapie des Myokardinfarktes kaum noch eine Rolle (Häufigkeit sank von 24,2 % in den Jahren 2001 bis 2003 auf 0,8 % im Zeitraum 2013 bis 2015).

Tabelle 8 Häufigkeit der Thrombolyse und der Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten 2001 bis 2003

BMI (kg/m²)	Gesamt	<18,5	18,5 bis <25	25 bis <30	30 bis <35	35 bis <40	40+
2001 - 2003 Pat. n	<u>3208</u>	56	1171	1346	498	104	33
<u>Lyse</u> Patienten n (%)	766/3170 (24,2 %)	14/56 (25,0 %)	261/1156 (22,6 %)	332/1331 (24,9 %)	128/492 (26,0 %)	24/102 (23,5 %)	7/33 (21,2 %)
<u>GP IIb/IIIa</u> Patienten n (%)	1162/3187 (36,5 %)	12/56 (21,4 %)	402/1162 (34,6 %)	522/1339 (39,0 %)	185/494 (37,4 %)	29/103 (28,2 %)	12/33 (36,4 %)

4.17. Durchführung einer frühzeitigen PCI $\leq 48h$ in den BMI-Gruppen im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2015

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bestehende Häufigkeitsunterschiede bei der Durchführung einer frühzeitigen PCI ($\leq 48h$) sind im zeitlichen Verlauf nicht mehr nachweisbar (Abbildung 25).

Die Häufigkeit der PCI $\leq 48h$ zeigt dann auch für den späteren Zeitraum vom 1.4.2008 bis 31.12.2015 einen vergleichbaren Anteil einer frühzeitigen PCI in allen BMI-Gruppen ohne signifikante Unterschiede (Tabelle 9).

Eine BMI-abhängige unterschiedliche Aggressivität des therapeutischen Vorgehens ist somit nicht nachweisbar.

Die Gesamt-Häufigkeit einer frühen PCI ($\leq 48h$) steigt von 55,4 % (2001 bis 2003) auf 83,3 % (2013 bis 2015).

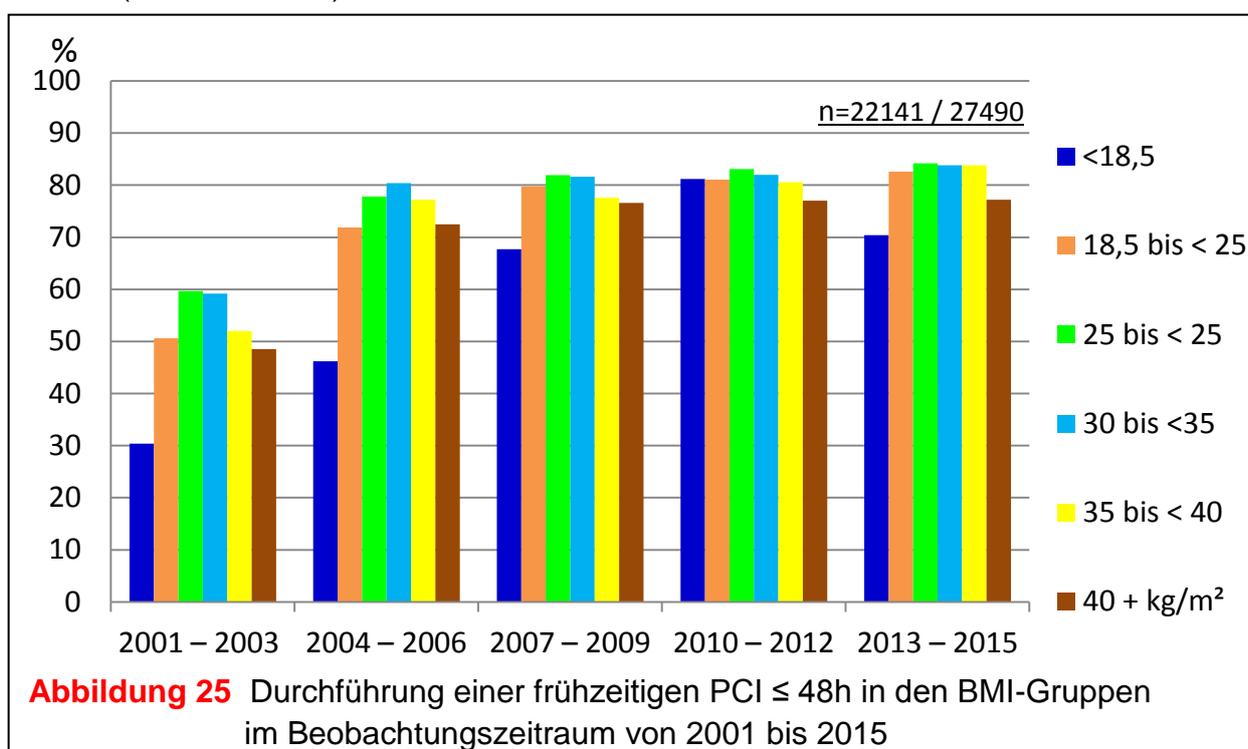


Tabelle 9 Häufigkeit einer PCI $\leq 48h$ in den BMI-Gruppen für den Zeitraum vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

BMI (kg/m ²)	Gesamt	< 18,5	18,5 - < 25	25 - < 30	30 - < 35	35 - < 40	40+	p-Wert
1.4.08 - 31.12.15 Pat. n (%)	19259 (100 %)	201 (1.0 %)	6024 (32.3 %)	8182 (42.5 %)	3380 (17.6 %)	1053 (5.5 %)	419 (2.2 %)	-
PCI $\leq 48h$	15852/19172 (82,3%)	151/200 (75,5 %)	4925/5994 (82,2 %)	6803/8149 (83,5 %)	2793/3365 (83,0 %)	857/1046 (81,9 %)	323/410 (77,3 %)	=0,797

4 Ergebnisse

4.18. Häufigkeit der Notfallverlegungen zur ACB-OP in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Bei der Rate an Notfallverlegungen zur ACB-OP finden sich von 2001 bis 2015 in den verschiedenen BMI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Das ändert sich auch nicht bei Betrachtung verschiedener Zeiträume: 1.1.01 bis 31.3.08 und 1.4.08 bis 31.12.15 (→ also auch nach der Syntax-Studie).

Die Häufigkeit der Therapieentscheidung für eine ACB-OP ist somit unabhängig vom BMI. Es zeigt sich auch hier kein BMI-abhängig unterschiedliches therapeutisches Vorgehen (Tabelle 10).

Tabelle 10 Notfallverlegungen zur ACB-OP in den BMI-Gruppen 2001 - 2015

BMI (kg/m²)	Gesamt	<18,5	18,5 bis <25	25 bis <30	30 bis <35	35 bis <40	40+	p-Wert
<u>01.01.01 - 31.12.15</u>								
Pat. n (%)	462/24858 (1.9 %)	6/329 (1.8 %)	139/8031 (1.7 %)	462/24858 (1.9 %)	81/4196 (1.9 %)	18/1222 (1.5 %)	3/497 (0.6 %)	= 0,474
<u>01.01.01 - 31.3.08</u>								
Pat. n (%)	207/11854 (1.7 %)	6/208 (2.9 %)	62/4093 (1.5 %)	102/5093 (2.0 %)	31/1837 (1.7 %)	4/450 (0.9 %)	2/173 (1.2 %)	= 0,587
<u>01.04.08 - 31.12.15</u>								
Pat. n (%)	298/15659 (1.9 %)	2/165 (1.2 %)	93/4953 (1.9 %)	132/6611 (2.0 %)	55/2713 (2.0 %)	14/862 (1.6 %)	2/355 (0.6 %)	= 0,467

4 Ergebnisse

4.19. Häufigkeit und Anstieg des radialen PCI-Zugangsweges in den BMI-Gruppen vom 1.4.2011 bis 31.12.2015

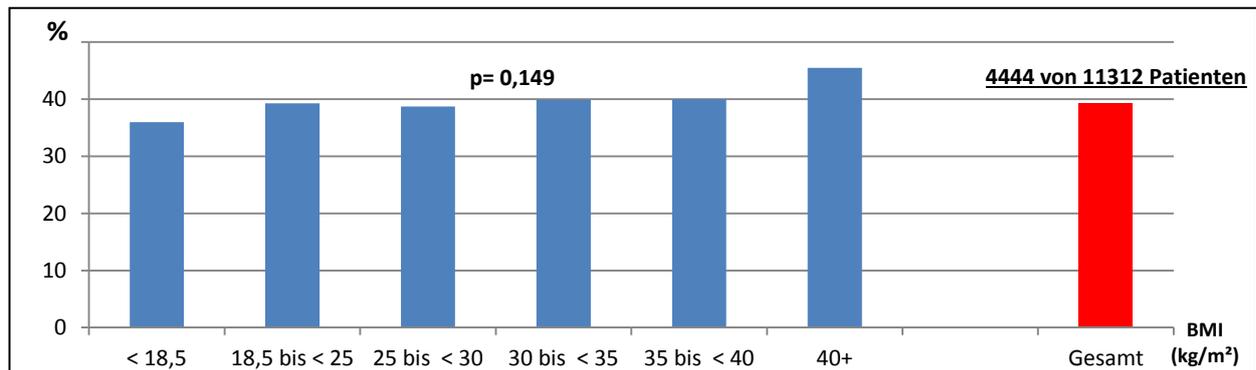


Abbildung 26 Häufigkeit des radialen PCI-Zugangsweges in den BMI-Gruppen vom 1.4.2011 bis 31.12.2015

Es zeigen sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen BMI-Gruppen (nur Trend zur höherer Rate bei Adipositas Grad III).

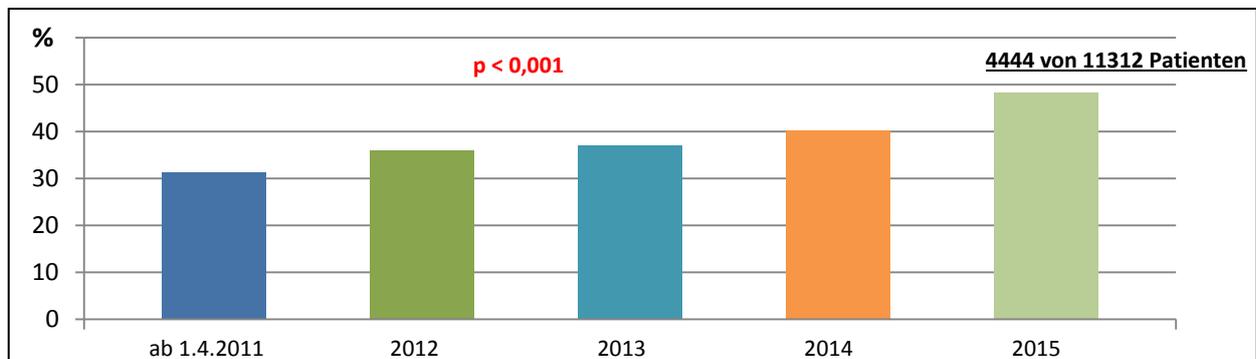


Abbildung 27 Anstieg der Häufigkeit des radialen Zugangsweges vom 1.4.2011 bis 31.12.2015

Die Häufigkeit des radialen PCI-Zugangsweges steigt im Untersuchungszeitraum signifikant an.

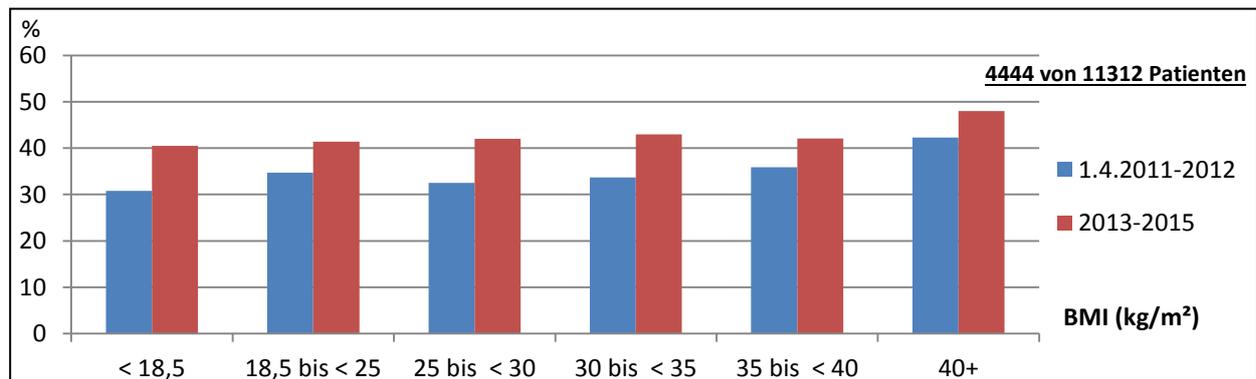


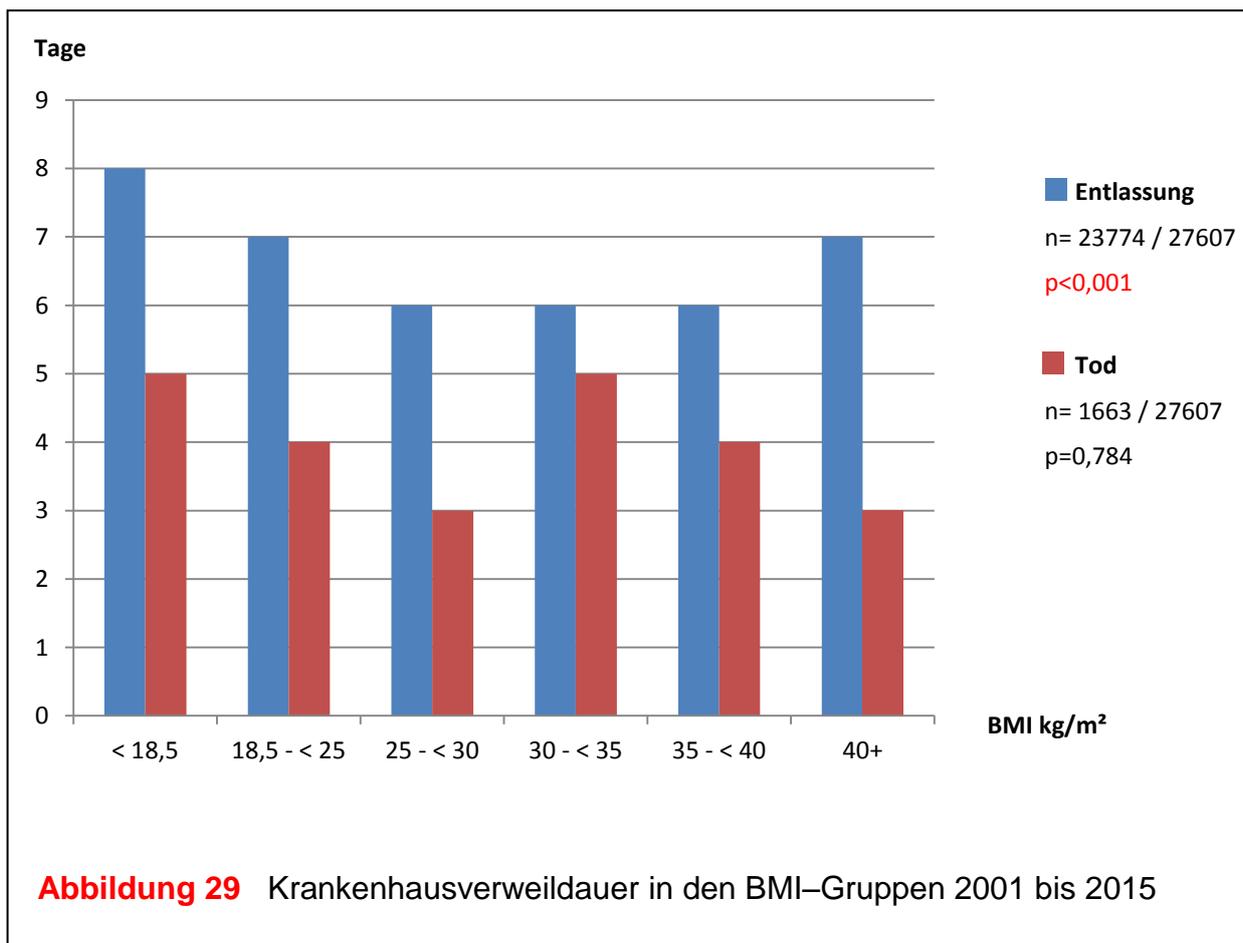
Abbildung 28 Anstieg der Häufigkeit des radialen Zugangsweges innerhalb jeder BMI-Gruppe vom 1.4.2011 bis 31.12.2015

Diese steigt im Untersuchungszeitraum in allen BMI-Gruppen an (keine Testung auf Signifikanz, da geringe Fallzahlen in den einzelnen Untersuchungszeiträumen).

4.20. Krankenhausverweildauer in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Die erfasste Krankenhausverweildauer bei Tod zeigt keine signifikanten BMI-abhängigen Unterschiede (Abbildung 29).

Bei der Verweildauer bis zur Entlassung finden sich zwischen den BMI-Gruppen geringe, aber signifikante Unterschiede, allerdings lag die Verweildauer bis zur Entlassung in den einzelnen BMI-Gruppen stets oberhalb der Verweildauer für Tod. Insgesamt finden sich bei Entlassung und Tod keine relevanten BMI-abhängigen Unterschiede bei der Krankenhausverweildauer (Abbildung 29).



4.21. Häufigkeiten der intraprozeduralen und stationären Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

Bei den erfassten intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen (Reanimation bei PCI, Intubation bei PCI, Schock bei PCI, stationärem Reinfarkt, Re-PTCA [TLR] und stationärem Apoplex) zeigen sich nur bei der intraprozeduralen Reanimation signifikante BMI-abhängige Unterschiede mit geringerer Rate bei Übergewicht und Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht und Untergewicht (Tabelle 11).

Vom 01.04.2011 bis 31.12.2015 zeigt sich eine niedrigere Blutungsrate (nach GUSTO-Kriterien mittel-schwer) bei übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten (**aber**: nur geringe Fallzahl bei Untergewicht !) (Tabelle 11).

Im zeitlichen Verlauf besteht nur noch eine leicht erhöhte Blutungsrate bei Untergewicht (im Vgl. zu Normalgewicht) → Darstellung in Abbildung 31.

Tabelle 11 Häufigkeiten der intraprozeduralen und stationären Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

BMI (kg/m ²)	Gesamt	< 18,5	18,5 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 35	35 bis < 40	40+	p-Wert
1.4.08-31.12.15 Patienten n (%)	19259 (100 %)	201 (1.0 %)	6024 (32.3 %)	8182 (42.5 %)	3380 (17.6 %)	1053 (5.5 %)	419 (2.2 %)	-
Reanimation bei PCI	378/18982 (2,0 %)	5/195 (2,6 %)	132/5933 (2,2 %)	165/8063 (2,0 %)	51/3340 (1,5 %)	18/1035 (1,7 %)	7/416 (1,7 %)	= 0,03
Intubation bei PCI	235/18982 (1,2 %)	5/195 (2,6 %)	71/5933 (1,2 %)	105/8063 (1,3 %)	38/3340 (1,1 %)	10/1035 (1,0 %)	6/416 (1,4 %)	= 0,537
Schock bei PCI	208/19053 (1,1 %)	5/196 (2,6 %)	68/5955 (1,1 %)	90/8097 (1,1 %)	35/3352 (1,0 %)	6/1037 (0,6 %)	4/416 (1,0 %)	= 0,105
Reinfarkt stat.	194/19146 (1,0 %)	2/198 (1,0 %)	5/5985 (1,0 %)	87/8137 (1,1 %)	32/3359 (1,0 %)	12/1048 (1,1 %)	2/419 (0,5 %)	= 0,747
Re-PTCA (TLR) stat.	358/18808 (1,9 %)	0/195 (0 %)	118/5891 (2,0 %)	151/7984 (1,9 %)	63/3300 (1,9 %)	20/1024 (2,0 %)	6/414 (1,4 %)	= 0,874
Apoplex stat.	56/19145 (0,3 %)	1/198 (0,5 %)	14/5985 (0,2 %)	25/8136 (0,3 %)	11/3359 (0,3 %)	3/1048 (0,3 %)	2/419 (0,5 %)	= 0,406
1.4.11-31.12.15 Patienten n (%)	13415 (100 %)	148 (1.1 %)	4152 (31.0 %)	5691 (42.4 %)	2383 (17.8 %)	749 (5.6 %)	292 (2.8 %)	-
Blutung nach GUSTO mittel-schwer	200/12749 (1,6 %)	4/132 (3,0 %)	73/3928 (1,9 %)	84/5427 (1,6 %)	29/2268 (1,3 %)	7/712 (1,0 %)	3/282 (1,1 %)	= 0,012

4.22. Krankenhausmortalität bei Patienten mit Komplikationen

In der Zeit vom 1.4.2008 bis 31.12.2015 traten bei 2442 von 12626 untersuchten Patienten (mit Angabe BMI, Mortalität und Komplikationen) mindestens eine der folgenden intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen auf: **Reanimation bei PCI, Intubation während PCI, Schock bei PCI, stationärer Reinfarkt, stationärer Apoplex, stationäre Re-PTCA [TLR]), mittel- oder schwere Blutung nach GUSTO und Sonstige.**

4.22.1. Mortalität mit und ohne Komplikationen (unabhängig vom BMI) vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

Die in Tabelle 12 dargestellte BMI-unabhängige Mortalitätsrate bei Patienten **mit o. g. Komplikationen** ist besonders hoch (27,3 %) im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen (1,4 %).

Tabelle 12 Mortalität mit und ohne Komplikationen (unabhängig vom BMI)

<u>Komplikationen</u> <u>vom 1.4.2008 bis 31.12.2015</u>	<u>im Krankenhaus</u> <u>verstorben</u>	<u>im Krankenhaus</u> <u>nicht verstorben</u>	<u>p-Wert</u>
<u>mit Komplikationen:</u> Anzahl der Pat.: 2442/12626 (19,3 %)	666 (27,3 %)	1776 (72,7 %)	< 0,001
<u>ohne Komplikationen:</u> Anzahl der Pat.:10184/12626 (80,7 %)	138 (1,4 %)	10046 (98,6 %)	

4.22.2. Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015

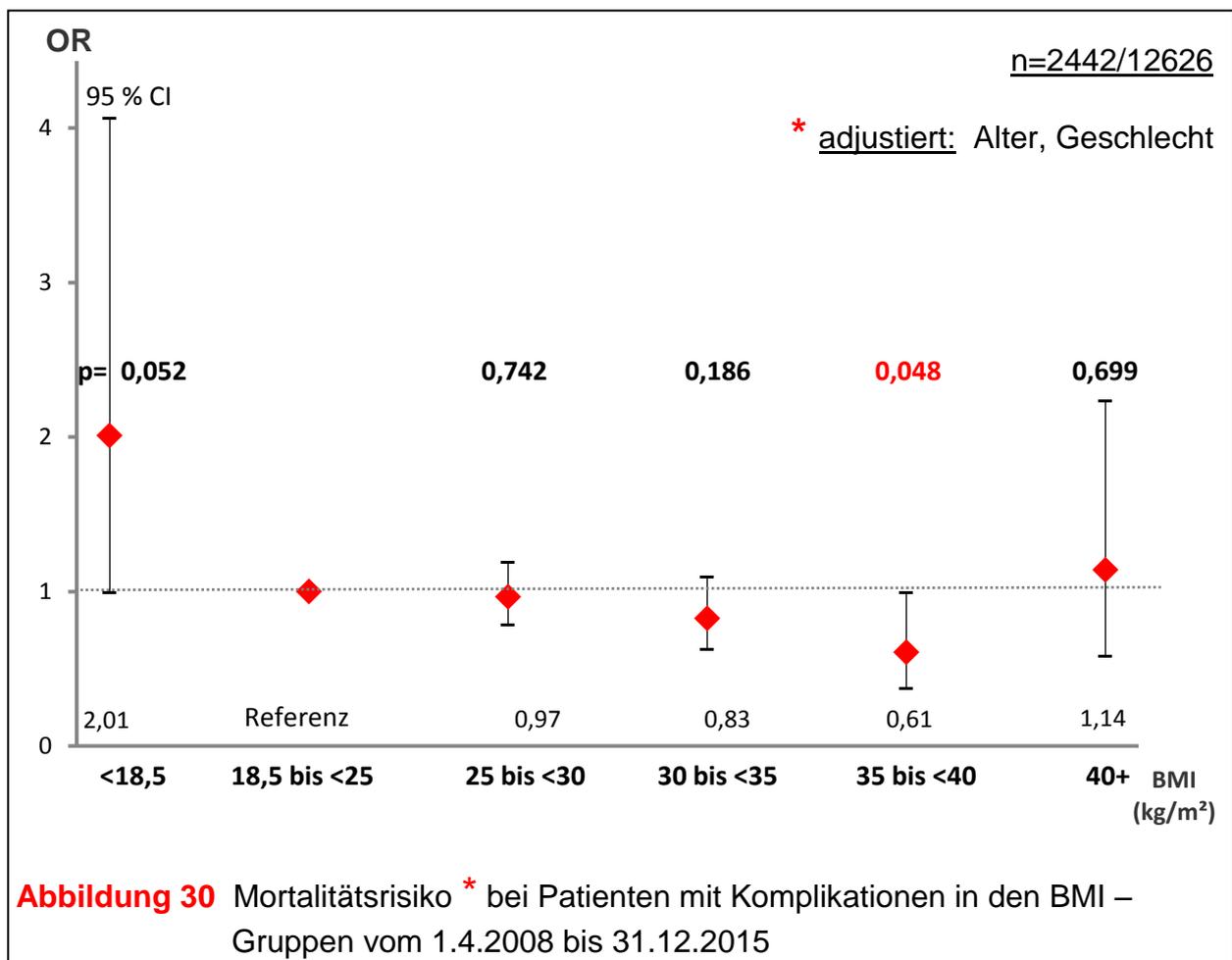
Nachfolgend wurde das Mortalitätsrisiko der Patienten mit mindestens einer der intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen (Reanimation bei PCI, Intubation während PCI, Schock bei PCI, stationärer Reinfarkt, stationärer Apoplex, stationäre Re-PTCA [TLR]), mittel- oder schwere Blutung nach GUSTO und Sonstige)

in den einzelnen BMI-Gruppen untersucht (Zeitraum 1.4.2008 bis 31.12.2015, Abbildung 30).

Bei der Analyse von Komplikationen erfolgte hier nur die Adjustierung nach Alter und Geschlecht, um eine Überadjustierung zu vermeiden.

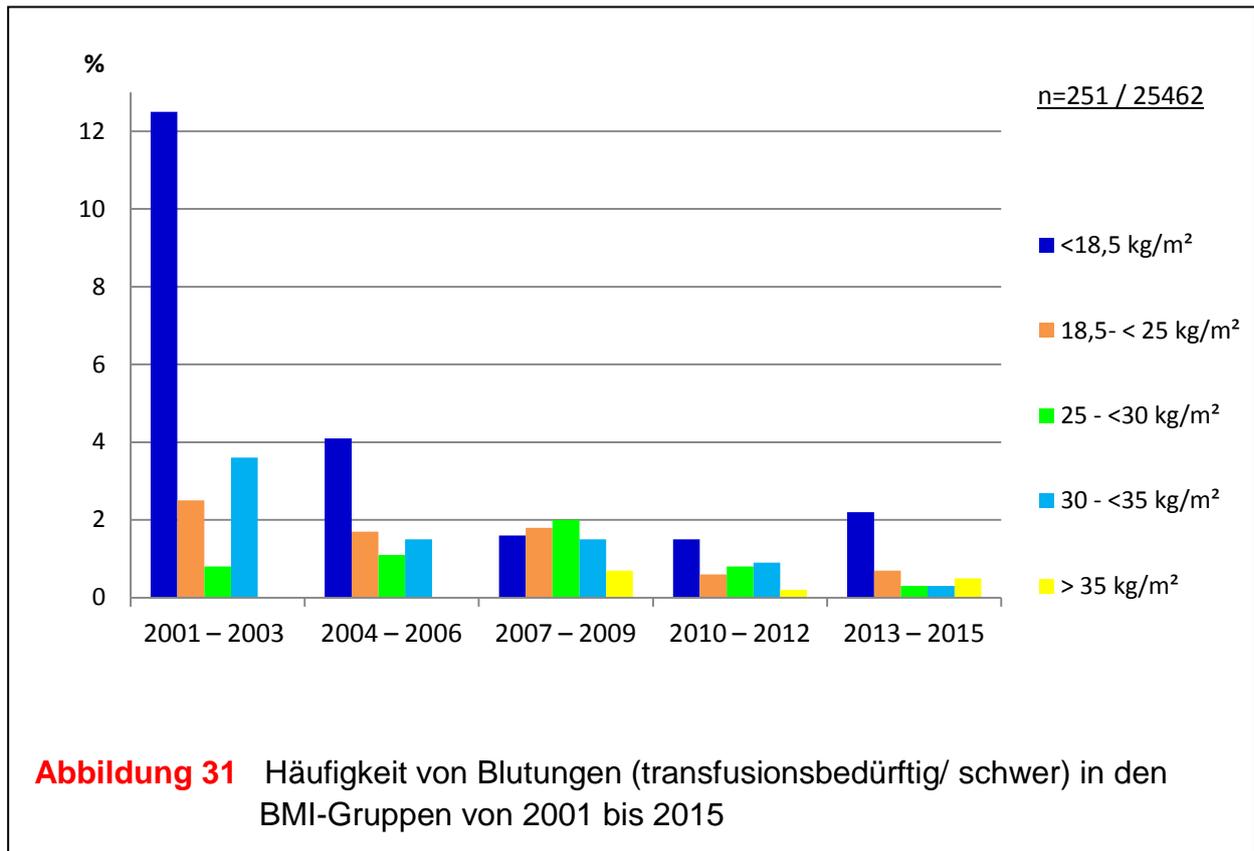
Bei adipösen Patienten (Grad I + II) mit o. g. intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen zeigt sich ein geringeres Mortalitätsrisiko im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten (bei Adipositas Grad II signifikant !).

Bei untergewichtigen Patienten mit Komplikationen ist das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen erhöht (Abbildung 30).



4.23. Häufigkeit von Blutungen (transfusionsbedürftig / schwer) in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015

Die Häufigkeit von transfusionsbedürftigen / schweren Blutungen hat im Verlauf von 2001 bis 2015 insgesamt deutlich abgenommen, bleibt aber bei untergewichtigen Infarktpatienten weiter erhöht (Abbildung 31) - auch nach der Ära der Thrombolyse (s. a. Tabelle 8)



4.24. Krankenhausmortalität bei Patienten mit Blutungen (Kriterien nach GUSTO)

In der Zeit vom 1.4.2011 bis 31.12.2015 trat bei 197 (= 1,6 %) von 12243 Patienten (mit Angabe BMI, Mortalität und Blutungen) eine mittelschwere bis schwere Blutung (nach GUSTO) auf (Tabelle 13).

4.24.1. Mortalität mit und ohne relevante Blutungen (unabhängig vom BMI) vom 1.4.2011 bis 31.12.2015

Die BMI-unabhängige Mortalitätsrate bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Blutung (nach GUSTO) ist besonders hoch (19,8 %) im Vergleich zu Patienten ohne Blutung bzw. nur leichter Blutung (4,9 %) (Tabelle 13).

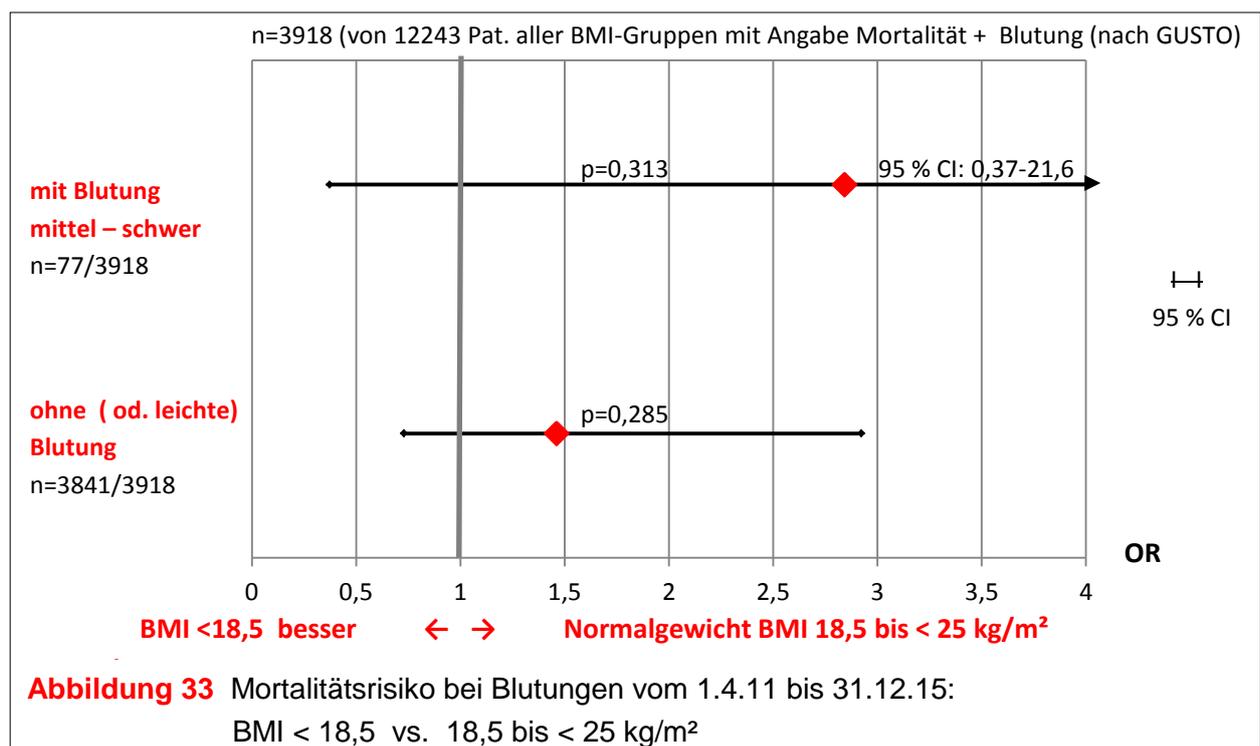
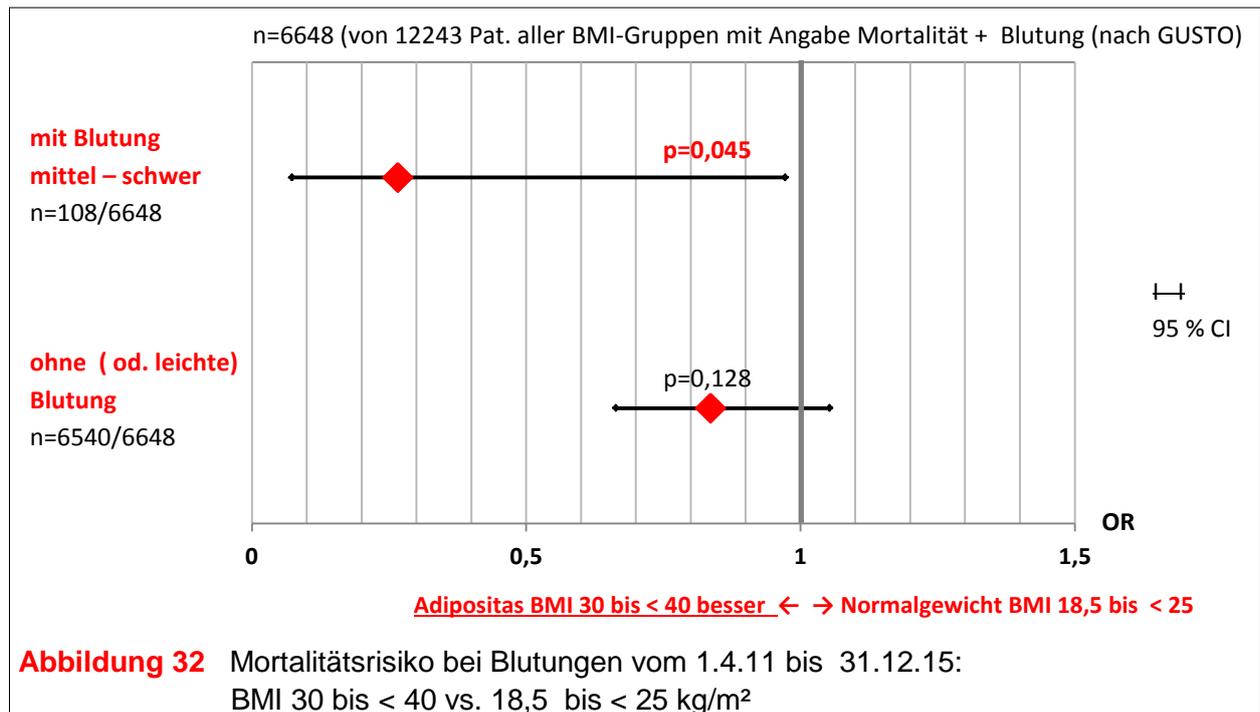
Tabelle 13 Mortalität mit und ohne relevante Blutungen (unabhängig vom BMI)

Blutung (nach GUSTO) vom 1.4.2011 bis 31.12.2015	im Krankenhaus verstorben	im Krankenhaus nicht verstorben	p-Wert
mit Blutung mittel - schwer Anzahl Pat.: 197/12243 (1,6 %)	39 (19,8 %)	158 (80,2 %)	< 0,001
ohne (od. leichte) Blutung Anzahl Pat.:12046/12243 (98,4 %)	592 (4,9 %)	11454 (95,1 %)	

4.24.2. Mortalitätsrisiko bei Blutungen (nach GUSTO) in den BMI – Gruppen vom 1.4.11 bis 31.12.15

Bei Patienten mit Adipositas Grad I + II zeigt sich ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko bei Blutungen (nach GUSTO mittel- bis schwer) im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (Abbildung 32).

Bei untergewichtigen Patienten mit Blutungen (nach GUSTO mittel- bis schwer) besteht im Vergleich zur Referenzgruppe (BMI 18 bis 25 kg/m²) kein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (Abbildung 33).



5 Diskussion

5.1. Persistenz des Adipositas-Paradigmas bei akutem Myokardinfarkt

Als Hauptergebnis dieser Untersuchung zeigt sich ein persistierender Überlebensvorteil für übergewichtige und adipöse Patienten mit akutem Myokardinfarkt für den Zeitraum von 2001 bis 2015.

Dieser Mortalitätsbenefit bleibt im Untersuchungszeitraum auch mit den einhergehenden Therapieverbesserungen und der Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung bestehen (z. B. stark sinkender Thrombolyseanteil, regelhaft durchgeführte Akut-PCI, dabei verbesserte PCI- bzw. Stenttechniken und Materialien, zunehmender Anteil des radialen Zugangsweges, neue Medikamente, erweiterte Indikationen zur interventionellen Behandlung, ACB-OP-Anteil).

Das bessere Überleben findet sich in der unadjustierten Analyse bei übergewichtigen und adipösen Patienten (Grad I - III), dabei ist die Mortalität bei adipösen Patienten Grad II mit 4,2 % am geringsten (Abbildung 9).

Die niedrigere Mortalität bei Patienten mit hohem BMI ist auch nach Adjustierung für Konfounder bzw. Einflussfaktoren nachweisbar – für übergewichtige Herzinfarktpatienten signifikant (Abbildung 14). Im Gegensatz dazu ist die Mortalität bei untergewichtigen Patienten signifikant erhöht (Abbildung 9, Abbildung 14).

Auch bei Adipositas Grad III zeigt sich nach Adjustierung keine höhere Mortalität im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (Abbildung 14).

Somit ist das Weiterbestehen des Adipositas-Paradigmas bei akutem Myokardinfarkt in diesem sehr großen und gut dokumentierten Register nachgewiesen. Dabei gab es keinen Patienten-Selektionsbias, sondern einen konsekutiven Einschluss. Die Dokumentation der Daten wurde außerdem durch das regelmäßige Monitoring und das Peer-Review überprüft, wobei sich eine große Übereinstimmung der übermittelten Daten zeigte.

Meine Analyse bestätigt und vertieft die Ergebnisse früherer und auch kürzlich veröffentlichter Studien zum Adipositas-Paradigma bei akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt (91, 92, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102).

Das Untersuchungsergebnis ist vor allem auch unter dem Aspekt bemerkenswert, da trotz der o. g. Therapieverbesserungen bei den übergewichtigen und adipösen Herzinfarktpatienten weiterhin mit besonderen Schwierigkeiten i. R. einer PCI und Intensivtherapie zu rechnen ist (z. B. höherer Kontrastmittelverbrauch, Strahlenbelastung, Atemwegsmanagement, Mobilisierung...).

Außerdem ist das Untersuchungsergebnis auch bedeutsam, da es eine regionale Perspektive auf das Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt in Berlin über 15 Jahre eröffnet mit Erfassung eines Großteils aller Infarkte und somit Abbildung des sogenannten „Real-Life“ der Versorgung von Herzinfarktpatienten.

5 Diskussion

Im zeitlichen Verlauf von 2001 bis 2015 zeigt sich durch die o. g. verbesserte Therapie in allen BMI-Gruppen eine Mortalitätsreduktion von 9,5 % (2001 - 2003) auf 5,4 % (2013 - 2015) mit einer Plateaubildung ab ca. 2007 (Abbildung 11). Diese generelle Mortalitätsreduktion aller Patienten findet sich auch vor dem Hintergrund des insgesamt signifikant ansteigenden BMI der Studienpopulation (Abbildung 7), insbes. bei Adipositas Grad I + II (Abbildung 8), so wie auch für die Gesamtbevölkerung beschrieben (22, 23).

Die geringere Mortalität bei Übergewicht und Adipositas i. S. des Adipositas-Paradigmas ist in allen Zeitabschnitten nachweisbar (Abbildung 11).

Insbesondere Patienten mit Adipositas Grad II + III zeigen im zeitlichen Verlauf eine weitere deutliche Mortalitätsreduktion. Dadurch ändern sich die Mortalitätsraten in den ansteigenden BMI-Gruppen von einer initial U - förmige zu einer eher J - förmigen Relation (Abbildung 11, Abbildung 12). Somit zeigt sich im zeitlichen Verlauf ein ausgeprägteres Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt und Adipositas Grad II und III. Möglicherweise profitieren vor allem diese Patienten von der (BMI-unabhängig) verbesserten Therapie z. B. steigender PCI-Anteil, verbesserte PCI-Techniken bzw. Materialien und steigender Anteil des radialen Zuganges. Hier wären weitere Analysen erforderlich.

5.2. Mortalitätsanalyse der Subgruppen in Abhängigkeit vom BMI

Die hohe Fallzahl und die sehr gut dokumentierten kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Komplikationen erlauben weitere Untersuchungen.

Bereits ohne Adjustierung zeigte sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für übergewichtige und adipöse Patienten i. S. des Adipositas-Paradigmas bei allen untersuchten Subgruppen der kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen (Tabelle 5, Abbildung 10). Die jeweils niedrigste Krankenhausmortalität findet sich hier konstant bei Adipositas Grad II (Tabelle 5).

Die Signifikanz für die geringere Mortalität bei hohem BMI geht in der multivariat adjustierten Mortalitätsanalyse z. T. verloren, es findet sich aber in keiner untersuchten Subgruppe eine höhere Mortalität bei Übergewicht und Adipositas - auch nicht bei Adipositas Grad III (Abbildung 15 - 24). Bei Untergewicht zeigt sich in den meisten Subgruppen eine signifikant höhere Mortalität.

Bei Betrachtung der multivariat adjustierten Mortalitätsanalyse in Altersgruppen ist der Mortalitätsvorteil insbesondere für übergewichtige und adipöse Patienten < 65 Jahre nachweisbar, aber auch bei Patienten ≥ 65 Jahre findet sich bei einem BMI > 25 kg/m² keine höhere Mortalität (Abbildung 15).

Das bestätigt die Ergebnisse einer Studie (99) mit Nachweis des Adipositas-Paradigmas an > 124 000 Patienten nach akutem Myokardinfarkt und einem mittleren

5 Diskussion

Patientenalter von 75,8 (\pm 7.2) Jahren. Dort zeigte sich, dass Übergewicht und Adipositas in jedem Alter mit besserer Lebenserwartung verbunden waren.

Bei übergewichtigen und adipösen Frauen findet sich in der multivariat adjustierten Analyse jedoch kein Mortalitätsvorteil - allerdings auch kein Nachteil (Abbildung 16).

Umso deutlicher zeigt sich ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko bei den untersuchten Männern mit Übergewicht und Adipositas Grad I + II (Abbildung 16). Ein Test auf Interaktion zwischen BMI und Geschlecht zeigte hier keine Signifikanz.

In der Literaturrecherche fand sich dazu nur eine kleine Studie von 2015 mit 341 Patienten, die ebenfalls nur bei den adipösen Männern mit akutem Koronarsyndrom einen Mortalitätsvorteil fand und nicht bei Frauen (151). Somit bestätigt meine Analyse dieses Ergebnis.

Der Mortalitätsvorteil zeigt sich in dieser Studie vor allem auch bei Patienten mit hohem BMI und Diabetes mellitus, Hypertonie und Hypercholesterinämie.

Der hier in bivariat (Abbildung 10) und nachfolgend multivariat adjustierter Analyse gezeigte Überlebensvorteil in den entsprechenden Subgruppen bestätigt eindrucksvoll das Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt, insbesondere bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen (Abbildung 19 - 23).

Besonders deutlich ist das in der multivariaten Subgruppenanalyse für Diabetiker nachweisbar (Abbildung 19) mit signifikant geringerem Mortalitätsrisiko bei Übergewicht und Adipositas Grad I im Vergleich zu den normalgewichtigen diabetischen Herzinfarktpatienten.

Damit bestätigen sich frühere Ergebnisse des PREMIER- und TRIUMPH-Infarktregisters von 2012 mit > 6300 Patienten (96) mit Nachweis des Adipositas-Paradigma in der Subgruppe der Diabetiker.

Auch die bereits zitierte aktuelle Studie des APPROACH-Registers von 2017 (102) mit > 37500 Patienten aus den Jahren 2003 - 2014 (ACS-Anteil bei PCI 48 %) zeigte das Adipositas-Paradigma für Diabetiker in der Kurz- und Langzeitmortalität. Bei den Nichtdiabetikern nach PCI und Adipositas Grad III war dort eine signifikant höhere 6 – Monats- und 5–Jahres-Mortalität und somit eine tendenziell stärkere Ausprägung des Adipositas-Paradigmas bei Herzinfarktpatienten mit Diabetes mellitus zu beobachten. Ein immer wieder diskutiertes Argument, das sich das Adipositas-Paradigma auf jüngere und gesündere Patienten mit geringerer Komorbidität und dadurch bedingtem besseren Überleben beschränkt (94, 104), kann mit den hier präsentierten Studienergebnissen widerlegt werden.

Sowohl in der Subgruppe der Raucher als auch bei Nichtrauchern findet sich bei Übergewicht und Adipositas keine erhöhte Mortalität in der multivariat adjustierten Analyse. Das Adipositas-Paradigma besteht hier also unabhängig vom Raucherstatus (Abbildung 18).

5 Diskussion

Die Gesamtmortalitätsanalyse (Abbildung 14) war ja ebenfalls bezüglich des Raucherstatus adjustiert und zeigte das bessere Überleben übergewichtiger und adipöser Herzinfarktpatienten. Rauchen erklärt somit nicht das Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt. Auch das signifikant erhöhte Mortalitätsrisiko bei den untergewichtigen Rauchern im Vgl. zu normalgewichtigen Patienten (Abbildung 18) kann nicht die Ursache des Adipositas-Paradigmas sein. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die Nichtraucher in der vorliegenden Untersuchung nicht nach sogenannten „Nie“-Rauchern bzw. „Jemals“-Rauchern differenziert wurden. Auch zur Expositionsstärke wurden bei den Rauchern keine Daten im B₂HIR erhoben. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, bestätigen die jetzigen Untersuchungsergebnisse auch hier frühere Daten epidemiologischer Studien (52, 55). Der bereits eingangs erwähnte Ausschluss von Rauchern in früheren Untersuchungen (incl. der „Jemals“-Raucher) führte zu statistischen Verzerrungen, zuletzt auch in der kürzlich veröffentlichten sehr großen Metanalyse (mit 10 Millionen Probanden) durch die Autoren der Global BMI Mortality Collaboration (109). Die Analyse der ursprünglichen Studiengesamtpopulation, die ja auch eher die reale Bevölkerung abbildet, zeigte auch hier ein besseres Überleben von Übergewichtigen und Adipösen.

Zusammenfassend lassen meine Ergebnisse den Schluss zu, dass insbesondere auch Herzinfarktpatienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen ein Adipositas-Paradigma zeigen.

Analysiert wurde auch die Mortalität in den Patientensubgruppen mit und ohne Killip IV (=Schock) bei Aufnahme - als besonders relevanten Einflussfaktor auf die Mortalität (Abbildung 13).

Ohne Schock bei Aufnahme zeigt sich bivariat ein signifikanter Mortalitätsvorteil bei hohem BMI (Tabelle 5, Abbildung 10), der zwar in der multivariat adjustierten Analyse verloren geht (Abbildung 24) – es findet sich jedoch auch hier keine höhere Mortalität bei Übergewicht und Adipositas.

Bei adipösen Patienten Grad I + II mit Schock bei Aufnahme ist hingegen das bivariat analysierte Mortalitätsrisiko im Vergleich zur normalgewichtigen Referenzgruppe nicht-signifikant erhöht (Abbildung 10).

Die multivariat adjustierte Analyse bei Schockpatienten mit Übergewicht und Adipositas zeigt jedoch keine erhöhte Mortalität (Abbildung 24). Allerdings ist der Risikoschätzer bei den Schockpatienten mit Adipositas Grad I mit 1,0 höher als bei den meisten anderen multivariat analysierten Subgruppen dieser BMI-Gruppe.

Als mögliche Erklärung käme eine kompliziertere Schockbehandlung adipöser Herzinfarktpatienten (z. B. Atemwegsmanagement, Herzdruckmassage, schwieriger femoraler PCI-Zugangsweg bei Schock) in Betracht, so dass sich der Mortalitätsvorteil i. S. des Adipositas-Paradigmas hier abschwächen könnte. Diesbezüglich wären weitere Untersuchungen erforderlich.

Ein erhöhtes adjustiertes Mortalitätsrisiko ist jedoch bei adipösen Herzinfarktpatienten

5 Diskussion

mit und ohne Schock nicht nachweisbar, was als Adipositas-Paradigma zu interpretieren ist.

5.3. Prozedurale Aspekte in Abhängigkeit vom BMI

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, führen viele Untersucher den Mortalitätsvorteil adipöser Patienten mit KHK und akutem Koronarsyndrom auf eine aggressivere und/oder mehr leitliniengerechte Behandlung (93, 104, 115, 116, 117) sowie auf eine größere Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Revaskularisation (PCI und/oder ACB-OP) zurück (88, 114).

In meiner Analyse fanden sich in den untersuchten Variablen keine Hinweise auf ein BMI-abhängig unterschiedliches prozedurales oder therapeutisches Vorgehen. Die Häufigkeit einer frühzeitigen PCI (≤ 48 h) war in den ersten Jahren des Untersuchungszeitraumes bei untergewichtigen Patienten zwar geringer, stieg dann aber gemeinsam mit allen BMI-Gruppen auf vergleichbare Raten an (Abbildung 25 und Tabelle 9) und erklärt nicht das persistierende Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt.

Ebenso zeigen die Notfall-Verlegungsraten zur ACB-OP keine relevanten BMI-abhängigen Unterschiede (Tabelle 10). Auch bei Betrachtung von verschiedenen Zeiträumen (insbesondere auch nach der Syntax-Studie von 2009) zeigen sich in den verschiedenen BMI-Gruppen keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bei den Notfall-ACB-OP-Verlegungen (Tabelle 10). Die in der Literatur beschriebene leichtere KHK bei adipösen Patienten (100, 136, 137, 138) lässt sich aus diesen vorliegenden Daten nicht ableiten.

In Untersuchungen (96) wurde auch vermutet, dass übergewichtige und adipöse Patienten früher mit Infarktsymptomen präsent werden. Als Ursache wurde ein erhöhtes Bewusstsein für einen möglichen Myokardinfarkt bei adipösen Patienten oder schwerere Symptome bei adipösen Herzinfarktpatienten aufgrund von erhöhten Anforderungen an das Myokard angenommen.

Dafür gibt es in dieser Untersuchung keinen Anhalt. Die Prähospital- und die Door-To-Punktion-Zeit zeigen in den verschiedenen BMI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

Das bestätigt frühere Analysen (94). Dort bestand auch bei der Door-To-Balloon-Zeit kein Unterschied.

In der jetzigen Untersuchung finden sich geringe, aber signifikante Unterschiede bei der Door-To-Balloon-Zeit, die insbesondere bei Adipositas Grad II + III länger war (Tabelle 6). Gerade in diesen BMI-Gruppen zeigt sich aber dennoch der Überlebensvorteil i. S. des Adipositas-Paradigmas.

Zusammenfassend kann in dieser Analyse diesbezüglich kein Behandlungsbias als Ursache des Adipositas-Paradigmas festgestellt werden. Das bedeutet, dass adipöse Herzinfarktpatienten nicht schneller bzw. effektiver therapiert werden.

5 Diskussion

Als weiterer prozeduraler Parameter wurde in dieser Analyse die Rate des radialen bzw. femoralen Zugangsweges in den BMI-Gruppen ausgewertet.

Eine kürzlich veröffentlichte Registerstudie (101) zeigte, dass der radiale Zugang bei adipösen Patienten etwas häufiger angewandt wurde (48 % vs. 44 % bei normalgewichtigen Patienten).

In einer früheren Analyse der Berliner Herzinfarktregister-Daten (152) wurde außerdem bei radialem Zugang eine niedrigere Blutungsrate und bei femoralem Zugangsweg eine höhere Wahrscheinlichkeit für moderate bzw. schwere Blutungen sowie für Mortalität festgestellt.

In der jetzigen Analyse findet sich keine signifikant unterschiedliche Häufigkeit des radialen PCI-Zugangsweges in den verschiedenen BMI-Gruppen (Abbildung 26). Die Daten zeigen eine Zunahme des radialen Zugangsweges im zeitlichen Verlauf (Abbildung 27) – dieser ist soweit bei niedriger Fallzahl beurteilbar unabhängig vom BMI (Abbildung 28).

Es findet sich somit auch hier kein BMI-abhängig unterschiedliches therapeutisches Vorgehen. Somit kann daraus auch keine Erklärung für die geringere Blutungsrate bei übergewichtigen und adipösen Patienten (Abbildung 31, Tabelle 11) abgeleitet werden. Möglich wäre dennoch, dass adipöse Patienten stärker vom zunehmenden radialen Zugangsweg (und/oder der verbesserten PCI-Therapie) profitieren als normal- und untergewichtige Patienten (Abbildung 11, Abbildung 12) z. B. durch schnellere Mobilisierung der adipösen Herzinfarktpatienten bei radialem Zugangsweg (?). Hier müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Die erfasste Krankenhausverweildauer bei Tod zeigt keine signifikanten BMI-abhängigen Unterschiede (Abbildung 29). Bei der Verweildauer bis zur Entlassung finden sich geringe, aber signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen (Abbildung 29), allerdings lag die Verweildauer bis zur Entlassung in den einzelnen BMI-Gruppen stets oberhalb der Verweildauer für Tod und erklärt somit nicht den intrahospitalen Überlebensvorteil übergewichtiger und adipöser Patienten.

5.4. Einfluss von Komplikationen

Die erfassten intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen dieser Studie zeigten außer bei der Rate intraprozeduraler Reanimationen keine signifikanten BMI-abhängigen Unterschiede (Tabelle 11). Zu einer Reanimation während der PCI kommt es aber nur bei 2 % der Patienten (Tabelle 11), dies kann somit keine Erklärung des Adipositas-Paradigmas sein.

Auch eine aktuelle Auswertung des British Cardiovascular Intervention Society–PCI–Registers (101) aus den Jahren 2005 bis 2013 zeigte für die adjustierten MACE-Raten bei AMI keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen BMI-Klassen.

Bei BMI-unabhängiger Untersuchung zeigt sich in der vorliegenden Studie bei Auftreten von intraprozeduralen und intrahospitalen Komplikationen insgesamt eine deutlich

5 Diskussion

erhöhte Mortalität (Tabelle 12).

Bei den adipösen Patienten mit Komplikationen zeigt sich aber dabei - idem zu früheren Untersuchungen (94) - ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko (Grad II signifikant) im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten (Abbildung 30).

Bei untergewichtigen Patienten mit Komplikationen ist das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur normalgewichtigen Referenzgruppe erhöht (mit $p=0,052$ fast signifikant, Abbildung 30). Somit bestätigt sich auch bei Auftreten von Komplikationen ein Überlebensvorteil für adipöse Patienten i. S. des Adipositas-Paradigmas.

Bei alleiniger Betrachtung von relevanten Blutungskomplikationen finden sich diese seltener bei den übergewichtigen und adipösen Patienten als bei untergewichtigen Patienten (Tabelle 11, Abbildung 31). Es besteht hier auch ein Signifikanznachweis (Tabelle 11), allerdings liegen bei den untergewichtigen Patienten nur geringe Fallzahlen vor.

Es bestätigen sich damit frühere Untersuchungsergebnisse (78). Auch in der bereits genannten Auswertung des British Cardiovascular Intervention Society–PCI–Registers (101) waren die intrahospitalen schweren Blutungen bei adipösen Herzinfarktpatienten signifikant seltener im Vergleich mit normal- und untergewichtigen Patienten.

Die Blutungsrate bei den stark adipösen Patienten (Grad III) zeigte jedoch in der jetzigen Analyse keine relevante Erhöhung - im Gegensatz zu früheren Studien (95, 153, 154, 155).

Bezüglich der hier im Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2003 nachweisbaren stark erhöhten Blutungsrate bei den untergewichtigen Patienten (Abbildung 31) waren die Raten für die damals häufig angewandte Thrombolyse in den BMI-Gruppen nicht unterschiedlich (Tabelle 8), eine stärkere Wirkung dieser Medikamente ist als Blutungsursache bei Untergewicht aber nicht auszuschließen. Die Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten war insbesondere bei den untergewichtigen Infarktpatienten seltener. Im zeitlichen Verlauf der Registerbeobachtung hat sich die stark erhöhte Blutungsrate bei den untergewichtigen Patienten deutlich reduziert (Abbildung 31).

Die Lysetherapie spielt aktuell bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes auch kaum noch eine Rolle (Häufigkeit sank von 24,2 % in den Jahren von 2001 bis 2003 auf 0,8 % in den Jahren 2013 bis 2015).

Bei BMI-unabhängiger Untersuchung zeigt sich in dieser Studie bei Auftreten von relevanten Blutungen eine damit verbundene deutlich erhöhte Mortalität (Tabelle 13) - idem zu früheren Studien (156, 157).

Bei der Mortalitätsanalyse in den BMI-Gruppen findet sich bei adipösen Patienten mit relevanten Blutungen hier aber eine signifikant niedrigere Mortalität im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (Abbildung 32).

Untergewichtige Patienten mit Blutungen zeigen keine signifikante Mortalitätssteigerung (Abbildung 33).

5 Diskussion

Der Mortalitätsvorteil bei adipösen Patienten mit relevanten Blutungen ist als Adipositas-Paradigma zu werten.

Als Ursache der höheren Blutungsrate bei den untergewichtigen Patienten wird in der Literatur eine Überdosierung von Antikoagulantien bzw. antithrombotischen Medikamenten vermutet (78, 82), da diese in der Akutsituation z. B. nicht gewichtsadaptiert, sondern in einer Standarddosierung verabreicht werden. Die häufigeren Blutungsereignisse und die höhere Mortalität bei Untergewichtigen könnten dann als Erklärung des Adipositas-Paradigmas bei akutem Myokardinfarkt herangezogen werden (82).

Daten zur Dosierung dieser Medikamente wurden im B₂HIR nicht erfasst. In dieser Analyse findet sich zwar bei den untergewichtigen Patienten eine persistierende erhöhte Blutungsrate (trotz der gezeigten deutlichen Reduktion im zeitlichen Verlauf; Abbildung 31).

Das Mortalitätsrisiko dieser Patienten war im Vergleich mit den Normalgewichtigen nicht signifikant erhöht (Abbildung 33). Eine ausreichende Erklärung für das persistierende Adipositas-Paradigma kann daraus nicht abgeleitet werden.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, findet sich außerdem das Adipositas-Paradigma auch bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, bei denen z. B. eine gerinnungshemmende Therapie kein relevanter Faktor ist, sodass die höhere Blutungsrate bei untergewichtigen Herzinfarktpatienten keine alleinige Erklärung bzw. einen relevanten (Haupt-) Mechanismus des Adipositas-Paradigmas darstellen kann (50).

5.5. Studienlimitationen

Wie in allen Registerstudien gibt es auch in dieser Analyse Studienlimitationen. So handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungs- (Register) -Studie. Die Nachteile retrospektiver Studien mit Anfälligkeit für Fehler bzw. unberücksichtigte Einflussfaktoren und Kausalzusammenhänge sind bekannt.

Dennoch sind die meisten Studien zum Adipositas-Paradigma retrospektiv. Die 2 durchgeführten prospektiven Studien (111, 112) wurden bereits in der Einleitung vorgestellt.

Eine weitere Studienlimitation ist die Erfassung des BMI als einzigen anthropometrischen Parameter ohne zusätzliche Bestimmung von Taillenumfang und/oder Taillen–Hüft-Verhältnis, was ja - wie einleitend beschrieben - oft als Hauptargument gegen die Existenz des Adipositas-Paradigmas angeführt wird (wegen der unzureichende Aussagefähigkeit des BMI bzgl. der Körperfettverteilung und des Körperfettanteils).

Wie bereits einleitend ausgeführt, zeigen aktuelle epidemiologische Untersuchungen, dass der BMI weiterhin den besten Prädiktor für das Outcome von kardiovaskulären

5 Diskussion

Krankheiten im Vergleich mit anderen anthropometrischen Messungen, insbes. dem Taillenumfang, darstellt (120, 121).

Einen weiteren ganz aktuellen Beleg für die Bedeutung des BMI bei der Prädiktion des Mortalitätsrisikos erbrachte eine 09/2018 veröffentlichte Studie aus Schweden mit Einschluss von > 14000 Herzinfarktpatienten. Sie zeigte bei einem Follow-up von > 8 Jahren, dass ein erhöhter BMI mit der besten Prognose einherging und dass ein niedriger BMI und eine Gewichtsabnahme nach Myokardinfarkt signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert war (158). Auch ein hoher Taillenumfang war ungünstig, es bestand hier aber keine Signifikanz.

Eine Stärke der vorliegenden Analyse ist durch die vergleichsweise gute Dokumentation von Körpergröße und Körpergewicht (→ BMI) im B₂HIR gegeben, die im Untersuchungszeitraum vom 1.1.2001 bis 31.12.2015 bei 79,4 % der erfassten Patienten lag. Dieser Wert ist besser als in vielen anderen entsprechenden Untersuchungen z. B. nur ca. 1/3 BMI-Erfassung in der TEMPiS-Studie (67).

Die Basischarakteristika der Patienten ohne erfassten BMI (= 7499 Patienten; entspricht 20,6 % der erfassten Patienten vom 1.1.2001 bis 31.12.2015) unterscheiden sich nur gering von denen mit BMI-Erfassung. So waren die Patienten ohne BMI-Angabe im Mittel etwas älter (69,4 Jahre vs. 65,8 Jahre ± 13,1 mit BMI) und hatten einen leicht höheren Frauenanteil (36,7 % vs. 31,4 % mit BMI), insgesamt handelt es sich nur um geringe Abweichungen.

Eine typische Limitation von Registerstudien, die auch hier vorliegt, sind die unvollständigen Angaben zu einzelnen Parametern, obwohl ein kompletter Datensatz in Bezug auf die gesamte Patientenzahl erhoben wurde.

Diese fehlenden Angaben wurden in den Tabellen und Abbildungen nicht gesondert dargestellt. Sie ergeben sich aber aus den entsprechenden Häufigkeitsangaben in Bezug auf das Gesamtkollektiv und betreffen jeweils nur wenige Prozente der Gesamtkohorte.

Bei der multivariaten Analyse konnten jedoch nur die Fälle einbezogen werden, bei denen lückenlos alle zu adjustierenden Variablen dokumentiert wurden.

Weiterhin wurde im B₂HIR nur die intrahospitale Mortalität dokumentiert.

Wünschenswert wäre für meine Untersuchung ein längeres Patienten – Follow-up gewesen. In neueren Studien konnte das Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt auch in der Langzeitmortalität bestätigt werden (99, 101, 102).

Bei den Basischarakteristika der untersuchten Patienten bestehen relevante Unterschiede (Tabelle 2, Tabelle 4 A + B).

Es findet sich ein Frauenanteil von 31 %. Allerdings tritt das akute Koronarsyndrom bzw. der akute Myokardinfarkt entsprechend häufiger bei Männern auf. In der Literatur

5 Diskussion

werden ähnliche Prozentzahlen bei der Geschlechterverteilung angegeben (92, 94, 95, 96, 100, 101, 102). Wie in diesen Studien wurde auch in der jetzigen Analyse eine diesbezügliche Adjustierung bei der Mortalitätsanalyse vorgenommen (Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 17 - 24). Zwischen den verschiedenen BMI-Gruppen zeigen sich beim Frauenanteil signifikante Unterschiede (Tabelle 2).

Übergewichtige und adipöse Patienten (Grad I + II) sind in dieser Analyse seltener Raucher. Auch das ist in Studien zum akuten Koronarsyndrom vorbeschrieben (90, 91, 99). Es gibt aber auch Registerdaten mit vergleichbarem Raucheranteil in den verschiedenen BMI-Gruppen (101, 102).

Übergewichtige und adipöse Patienten sind außerdem jünger als normal- und untergewichtige Patienten, auch hier besteht im Vergleich mit früheren Studien zum akuten Koronarsyndrom Übereinstimmung (94, 96, 98, 104, 100).

Bei jüngerem Manifestationsalter der adipösen Patienten könnte vermutet werden, dass es zum Adipositas-Paradigma bei akutem Myokardinfarkt beiträgt, was auch oft in der Literatur angenommen wurde (94, 104).

Wie in anderen Studien zum Adipositas-Paradigma wurde aber auch in dieser Studie bei den multivariaten Mortalitätsanalysen den Altersunterschieden durch eine Adjustierung Rechnung getragen und der Mortalitätsbenefit bei übergewichtigen Patienten blieb danach erhalten (Abbildung 14).

Andererseits haben in dieser Analyse die übergewichtigen und adipösen Patienten mit ihrem gezeigten Mortalitätsvorteil deutlich und signifikant mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie und Hypercholesterinämie; Tabelle 2) - ebenfalls idem zu früheren Studien (94, 100).

Die häufig als Ursache des Adipositas-Paradigmas diskutierte geringere Belastung adipöser Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen (infolge ihres jüngeren Alters) kann somit in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Weitere relevante Vorerkrankungen zeigten nur geringe (chronische Herzinsuffizienz) oder keine signifikanten BMI-abhängigen Häufigkeitsunterschiede (Vorhofflimmern) (Tabelle 2).

Auffällig ist noch, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei übergewichtigen und leicht bis moderat adipösen Patienten seltener stark eingeschränkt ist, als bei normalgewichtigen, untergewichtigen und stark adipösen Patienten (Tabelle 3).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde meist innerhalb von 24 Stunden nach dem Myokardinfarkt echokardiographisch oder angiographisch ermittelt, der genaue Zeitpunkt ist aber in den Daten nicht erfasst. Möglicherweise spielt also hier auch ein postischämisches „Stunning“ des Myokards eine Rolle, das die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Myokardinfarkt beeinflusst haben könnte.

Man kann die bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei übergewichtigen und adipösen Herzinfarktpatienten aber auch als Ausdruck des Adipositas-Paradigmas

5 Diskussion

interpretieren, was auf die bereits dargelegten protektiven Stoffwechsel- und Energiereserven zurückzuführen ist.

Limitierend könnten auch nichterfasste Konfounder z. B. vorbestehende physische Inaktivität und sozioökonomische Faktoren und unbeabsichtigter Gewichtsverlust aufgrund von Malignomen mit erhöhter Mortalität bei untergewichtigen Patienten sein. Allerdings wurde in dieser Analyse eine sehr große Patientenanzahl untersucht, so dass die Auswirkungen auf die Ergebnisse aufgrund von betroffenen Patienten gering sein dürften.

Zu erwähnen ist auch, dass Herzinfarktpatienten die bereits prähospital verstorben sind, nicht in diese Analyse eingehen.

Im B₂HIR wurde im Rahmen eines Projektes die prästationäre Sterblichkeit am Herzinfarkt in Berlin ermittelt (159). Es zeigte sich, dass lt. Leichenschauschein im Zeitraum von 07/2014 bis 06/2015 zwei Drittel der Herzinfarkt-toten in Berlin prästationär verstarben. Eine Untersuchung nach BMI-Gruppen erfolgte hier nicht.

Dennoch gibt es keinen Anhalt dafür, dass adipöse Herzinfarktpatienten prähospital mehr (oder auch weniger) versterben als Normal- oder Untergewichtige. Die Prähospitalzeiten, der hier analysierten Patienten (die das Krankenhaus lebend erreichten) zeigen jedenfalls keine signifikanten BMI-abhängigen Unterschiede (Tabelle 6). Damit werden frühere Studienergebnisse bestätigt (94). Insgesamt ist auch die erfasste Prähospitalzeit bei allen intrahospital verstorbenen Patienten (NSTEMI + STEMI) sogar signifikant kürzer (Tabelle 7). Eine Ursache für die erhöhte Mortalität bei normal- und untergewichtigen Patienten ist also auch davon nicht ableitbar.

6 Zusammenfassung

Das Adipositas-Paradigma bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wird in diesem großen Register bestätigt und bleibt unter verbesserter, aktueller Therapie im Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2015 erhalten.

Übergewichtige und adipöse Herzinfarktpatienten zeigen ein besseres Überleben als normalgewichtige Patienten, hingegen haben Patienten mit Untergewicht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Das zeigt sich auch in den Analysen von Patientensubgruppen der erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Komplikationen.

Ein BMI-abhängig unterschiedliches Vorgehen bei der Versorgung der Herzinfarktpatienten konnte in den erfassten prozeduralen und therapeutischen Variablen bzw. Parametern ausgeschlossen werden.

Das Adipositas-Paradigma bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt besteht unabhängig von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere dem Raucherstatus sowie unabhängig vom Behandlungsschema und auftretenden Komplikationen.

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Volker Laag hatte folgenden Anteil an den u.g. Publikationen:

Publikation 1:

Laag V, Maier B, Behrens S, Schoeller R, Schuehlen H, Theres H, Doehner W. Impact of body mass index on hospital mortality in acute myocardial infarction over 15 years: Findings from 27,607 patients of a local myocardial infarction registry. European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx504.P4632, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.P4632>

Beitrag im Einzelnen: Kongressbeitrag als Poster bei der Jahrestagung der European Society of Cardiology in Barcelona vom 26. bis 30. 08.2017

Komplette Erstellung des Posters, Datenanalyse und statistische Auswertung, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen sowie Interpretation der Ergebnisse, Schreiben des Manuskriptes bzw. Abstracts, Literaturrecherche

Publikation 2:

Maier B, Laag V, Doehner W. Hat der Body-Mass-Index in den letzten 15 Jahren einen Einfluss auf das stationäre Überleben von Herzinfarktpatienten? Gesundheitswesen 2017; 79(08/09): 656-804
DOI: 10.1055/s-0037-1605865

Beitrag im Einzelnen Kongressbeitrag als Vortrag bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie e. V. in Lübeck vom 05. bis 08.09.2017

Datenanalyse und statistische Auswertung, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen sowie Interpretation der Ergebnisse, Schreiben des Abstracts, Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des
betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Abkürzungsverzeichnis

ACB–OP	Aortocoronary Bypass Operation
ACS	Acute Coronary Syndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt bzw. acute myocardial infarktion
APPROACH–Register	Alberta Provincial Project for Outcomes Assessments in Coronary Heart Disease –Register
B₂HIR	Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister
BMI	Body-Mass-Index
CADILLAC–Studie	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
CHARM–Studie	Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity–Studie
CHF	Chronic Heart Failure
CIBIS II–Studie	Cardiac Insufficiency Bisoprolol-Studie II
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COMET–Studie	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COPERNICUS–Studie	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival – Studie
CRUSADE–Register	Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines–Register
DM syn. D. m.	Diabetes mellitus
ELITE-Studie	Evaluation of Lorsartan In The Elderly–Studie
GP IIb/IIIa–Hemmer	Glycoprotein IIb/IIIa – Hemmer
GUSTO	Global Utilisation of Streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFReF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
INVEST–Studie	International Verapamil - Trandolapril–Studie
ITS	Intensivstation
K. IV	Einteilung nach Killip: Klasse IV

KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Events
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NSTEMI	Non - ST segment Elevation Myocardial Infarction
OPTIMAAL–Studie	OPTimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan–Studie
OR	Odds Ratio
Pat.	Patienten
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PREMIER–Register	Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery–Register
REACH–Register	Reduction of Atherothrombosis For Continued Health–Register
SCAAR–Register	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty–Register
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SOLVD–Studie	Studies of Left Ventricular Dysfunction
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
STEMI	ST - Elevation Myocardial Infarction
TEMPiS–Studie	Telemedical project for integrative stroke care – Studie
TLR	target lesion revascularization
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIUMPH–Register	Translational Research Investigating Underlying disparities in acute Myocardial infarction Patients' Health status–Register
TVR	target vessel revascularization
Val-HeFT–Studie	Valsartan Heart Failure Trial - Studie
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Kategorien des BMI nach WHO [mod. nach (5)]	9
Abbildung 2	BMI in Deutschland 2017, Alle Altersgruppen ab 18 Jahren; (Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes). Mod. nach (24)	11
Abbildung 3	Altersabhängiger U-förmigen Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität aus (8)	14
Abbildung 4	Kardiovaskuläre Erkrankungen und Interventionen mit nachgewiesenem Mortalitätsvorteil bei hohem BMI [mod. nach (56)]	16
Abbildung 5	Flussdiagramm für Untersuchungszeitraum vom 1.1.2001 bis 31.12.2015	35
Abbildung 6	Flussdiagramm für Untersuchungszeitraum vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	36
Abbildung 7	BMI-Mittelwert von 2001 bis 2015	44
Abbildung 8	Häufigkeitsverteilung in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	44
Abbildung 9	Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	45
Abbildung 10	Subgruppenanalyse der Mortalität in den BMI-Gruppen 30 bis < 40 vs. 18,5 bis < 25 kg/m ² von 2001 bis 2015	48
Abbildung 11	Entwicklung der Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	49
Abbildung 12	Relation von BMI und Mortalität im Verlauf von 2001 bis 2015	50
Abbildung 13	Variablen im multiplen Regressionsmodell zum intrahospitalen Mortalitätsrisiko von 2001 bis 2015	51
Abbildung 14	Multivariat adjustierte Krankenhausmortalität in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	52
Abbildung 15	Mortalität < / ≥ 65 Jahre, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	53
Abbildung 16	Mortalität nach Geschlecht, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen 2001 bis 2015	54
Abbildung 17	Mortalität bei STEMI und NSTEMI, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	54

Abbildung 18	Mortalität bei Rauchern und Nichtrauchern, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	55
Abbildung 19	Mortalität mit und ohne Diabetes mellitus, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen 2001- 2015	55
Abbildung 20	Mortalität mit und ohne bek. KHK, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	56
Abbildung 21	Mortalität mit und ohne bek. Herzinsuffizienz, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	56
Abbildung 22	Mortalität mit und ohne bek. VHF, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen 2001- 2015	56
Abbildung 23	Mortalität mit und ohne chronische Niereninsuffizienz, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015.....	57
Abbildung 24	Mortalität mit und ohne Killip IV = Schock bei Aufnahme, multivariat adjustiert, in BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	57
Abbildung 25	Durchführung einer frühzeitigen PCI \leq 48h in den BMI-Gruppen im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2015.....	62
Abbildung 26	Häufigkeit des radialen PCI-Zugangsweges in den BMI- Gruppen vom 1.4.2011 bis 31.12.2015	64
Abbildung 27	Anstieg der Häufigkeit des radialen PCI-Zugangsweges vom 1.4.2011 bis 31.12.2015	64
Abbildung 28	Anstieg der Häufigkeit des radialen Zugangsweges innerhalb jeder BMI-Gruppe vom 1.4.2011 bis 31.12.2015.....	64
Abbildung 29	Krankenhausverweildauer in den BMI-Gruppen 2001 bis 2015	65
Abbildung 30	Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015.....	69
Abbildung 31	Häufigkeit von Blutungen (transfusionsbedürftig/ schwer) in den BMI-Gruppen von 2001bis 2015	70
Abbildung 32	Mortalitätsrisiko bei Blutungen vom 1.4.11 bis 31.12.15: BMI 30 bis < 40 vs. 18,5 bis < 25 kg/m ²	72
Abbildung 33	Mortalitätsrisiko bei Blutungen vom 1.4.11 bis 31.12.15: BMI < 18,5 vs. 18,5 bis < 25 kg/m ²	72

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Einteilung der Studienpopulation in BMI-Gruppen	33
Tabelle 2	Patientenbasischarakteristika und Komorbiditäten in den BMI-Gruppen von 2001 bis 2015	40-41
Tabelle 3	Häufigkeit LVEF < 30 % und Z. n. Apoplex	42
Tabelle 4 A+B	Alter und Geschlecht in Subgruppen 2001 - 2015	43
Tabelle 5	Krankenhausmortalität in Patienten-Subgruppen - klassiert nach BMI-Gruppen 2001 bis 2015	46-47
Tabelle 6	Prähospital- und Interventionszeiten in den BMI-Gruppen...	59
Tabelle 7	Prähospitalzeit und Mortalität unabhängig vom BMI	60
Tabelle 8	Häufigkeit der Thrombolyse und der Gabe von GP IIb/IIIa -Antagonisten 2001bis 2003	61
Tabelle 9	Häufigkeit einer PCI ≤ 48h in den BMI-Gruppen für den Zeitraum vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	62
Tabelle 10	Notfallverlegungen zur ACB-OP in den BMI-Gruppen 2001 - 2015.....	63
Tabelle 11	Häufigkeiten der intraprozeduralen und stationären Komplikationen in den BMI-Gruppen vom 1.4.2008 bis 31.12.2015	67
Tabelle 12	Mortalität mit und ohne Komplikationen (unabhängig vom BMI)	68
Tabelle 13	Mortalität mit und ohne relevante Blutungen (unabhängig vom BMI)	71

Literaturverzeichnis

- 1** Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867–1872.
- 2** Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
- 3** Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee I-Min, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23): 2211-2219.
- 4** Hainer, V., Aldhoon-Hainerová, I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013; 36: S276–S281(Suppl. 2).
- 5** WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 6** Metropolitan Life Insurance Company. New weight standards for men and women. *Stat Bull Metropol Life Insur Co* 1959;40:1–4.
- 7** Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5):1074-81.
- 8** Hughes V. The big fat truth. *Nature*. 2013;497: 428–30.
- 9** Keys, A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indexes of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 1972. 25(6-7): p. 329-343.
- 10** Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):899-917.
- 11** Deurenberg, P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, Testolin G, Viganò R, Vollaard N. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2001. 55(11): p. 973-979.

12 Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-1313.

13 Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-161.

14 Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008; 2:106-116.

15 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr, Tomaselli GF, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Society. 2013AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102–38.

16 Nagarajan V, Kohan L, Holland E, Keeley EC, Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail* 2016; 3: 227–234.

17 Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 491-497.

18 WHO Global InfoBase team (2005) The SuRF Report 2. Surveillance of chronic disease risk factors: country-level data and comparable estimates. World Health Organization, Geneva.

19 World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed July 15, 2016.

20 Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005-2014. *JAMA* 2016;315: 2284–91.

21 National Health Service Information Centre. Health survey for England: 2010 trend tables. <http://www.ic.nhs.uk/pubs/hse10trends>. Accessed April 9, 2012.

22 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic

analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377: 557–567.

23 Mensink G.B.M., Schienkiewitz A., Haftenberger M., Lampert T., Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56:786–794.

24 BMI in Deutschland 2017 (Statistisches Bundesamt, Ergebnisse des Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung. Erschienen am 2.August 2018.

25 Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17: 961–969.

26 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122: 481–486.

27 Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161: 1581–1586.

28 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569–578.

29 Sarwer DB, Lavery M, Spitzer JC. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function. *Obes Surg.* 2012;22: 668–676.

30 Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012,380,2224–2260.

31 Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. 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.

32 Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ Jr, Jamrozik K, Calling S, Strand BH, Shipley MJ; BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167: 1720–1728.

33 Minutello RM, Chou ET, Hong MK, Bergman G, Parikh M, Iacovone F, Wong SC. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1229-1232.

-
- 34** Madala MC, Franklin BA, Chen AY, Berman AD, Roe MT, Peterson ED, Ohman EM, Smith SC Jr, Gibler WB, McCullough PA; CRUSADE Investigators. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 979–985.
- 35** Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418–e426.
- 36** Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347: 305–313.
- 37** Schmidt M, Bøtker HE, Pedersen L, Sørensen HT. Comparison of the frequency of atrial fibrillation in young obese versus young nonobese men undergoing examination for fitness for military service. *Am J Cardiol*. 2014;113(5): 822-826.
- 38** Yang H, Wang Y, Negishi K, Nolan M, Marwick TH. Pathophysiological effects of different risk factors for heart failure. *Open Heart* 2016; 3: e000339-2015-000339. eCollection 2016.
- 39** Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Dávila-Román VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1399-1404.
- 40** Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–1932.
- 41** Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19: 457– 66.
- 42** Kuntz, B, Lampert, T. Sozioökonomische Faktoren und Verbreitung von Adipositas. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(30): 517–22.
- 43** Mühlhauser I. Dicke leben länger.10/2016; www.ebm-netzwerk.de/was-wir-tun/publikationen/kvh/kvh-1610.pdf
- 44** Andres R, Elahi D, Tobin JD, Muller DC, Brant L. Impact of age on weight goals. *Ann Intern Med* 1985;103: 1030-1033.
- 45** Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity: a reassessment. *JAMA*. 1987;257(3):353-358.
- 46** Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333: 677-685.
- 47** US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Dietary Guidelines Advisory Committee. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the dietary guidelines for Americans, 1995, to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Beltsville, MD: US Department of Agriculture, 1995.

-
- 48** Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22: 39-47.
- 49** Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355: 763–78.
- 50** Doehner W, Clark A, Anker SD. The obesity paradox: weighing the benefit. *Eur Heart J*. 2010;31 (2):146-148.
- 51** Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293: 1861-1867.
- 52** Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Impact of smoking and preexisting illness on estimates of the fractions of deaths associated with underweight, overweight, and obesity in the US population. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8): 975-982.
- 53** Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, Golden SH, Liu K, Mukamal KJ, Campbell-Jenkins B, Dyer AR. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA*. 2012;308(6):581- 590.
- 54** Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3(1):1-4.
- 55** Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1): 71-82.
- 56** Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from 'paradox' to 'paradigm'. *Eur Heart J* 2015;36(40): 2729-32.
- 57** Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 789–795.
- 58** Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, Clark AL, Anker SD. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003;9: 29–35.
- 59** Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156: 13–22.
- 60** Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, Kitzman D, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman D, West E, Guazzi M. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1116–1121.
- 61** Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, et al; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8): 1110-1114.

-
- 62** Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Alterations in nutrition and body mass in heart failure. In Mann DL, ed. *Heart Failure—A Companion to Braunwald’s Heart Disease*. 2nd Ed. St Louis, MS: Elsevier Saunders; 2010. p330–345.
- 63** Fonarow, GC, Srikanthan, P, Costanzo, MR, Cintron, GB, Lopatin, M, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74–81.
- 64** Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
- 65** Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
- 66** Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, Jacob S. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010; 123: 646–651.
- 67** Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPIS trial. *Eur Heart J*. 2013;34:268–277.
- 68** Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Winkel TA, Bax JJ, Verhagen H, Awara AMM, Klein J, van Domburg RT, Poldermans D. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008;134: 925–930.
- 69** Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, Greenland S. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *American Journal of Epidemiology*, 2012; 175 (8): 793–803.
- 70** Florath I, Albert AA, Rosendahl UP, Hassanein WM, Bauer S, Ennker IC, Ennker JC. Body mass index: a risk factor for 30-day or six-month mortality in patients undergoing aortic valve replacement? *J Heart Valve Dis* 2006;15: 336–34.
- 71** Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 515–521.
- 72** Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120: 863–870.
- 73** Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the

PROactive study population. *Int J Cardiol*. Advance Access published October 29, 2011, doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.039.

74 Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y, Eagle KA, Elisaf M, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv347.

75 Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM, Kovesdy CP, Fonarow GC, Norris CM. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *European Heart J* 2009; 30 (21): 2584–2592.

76 Nordström P, Pedersen NL, Gustafson Y, Michaëlsson K, Nordström A. Risks of myocardial infarction, death, and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes. *JAMA Intern Med* (2016) 176(10): 1522–9.

77 Ellis SG, Elliott J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. Low-normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1996; 78: 642–6.

78 Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay J Jr. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 578–84.

79 Potapov EV, Loebe M, Anker S, Stein J, Bondy S, Nasser BA, Sodian R, Hausmann H, Hetzer R. Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur Heart J* 2003;24: 1933–1941.

80 Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368: 666–678.

81 Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity* 2008; 16: 442–50.

82 Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222–226.

83 Sharma A, Vallakati A, Einstein AJ, Lavie CJ, Arbab-Zadeh A, Lopez-Jimenez F, Mukherjee D, Lichstein E. Relationship of body mass index with total mortality, cardiovascular mortality, and myocardial infarction after coronary revascularization: evidence from a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89: 1080–100.

-
- 84** Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101: 1631–8.
- 85** Bundhun PK, Li N, Chen MH. Does an obesity paradox really exist after cardiovascular intervention?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 94:e1910, 2015.
- 86** Poston WS, Haddock CK, Conard M, Spertus JA. Impact of obesity on diseasespecific health status after percutaneous coronary intervention in coronary disease patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28: 1011–7.
- 87** Nikolsky E, Kosinski E, Mishkel GJ, Kimmelstiel C, McGarry TF Jr, Mehran R, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am J Cardiol* 2005;95: 709–15.
- 88** Akin I, Tölg R, Hochadel M, Bergmann MW, Khattab AA, Schneider S, Senges J, Kuck KH, Richardt G, Nienaber CA; DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Study Group. No evidence of “obesity paradox” after treatment with drugeluting stents in a routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5: 162–9.
- 89** Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross JJ. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987; 114: 1334–134.
- 90** Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, Kristianson K, Willenheimer R; OPTIMAAL Study Group. The prognostic importance of body mass index after complicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 156–58.
- 91** Mehta L, Devlin W, McCullough PA, O'Neill WW, Skelding KA, Stone GW, Boura JA, Grines CL. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 906–910.
- 92** Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Lorgis L, Laurent Y, Sicard P, Janin-Manificat L, Beer JC, Makki H, Lagrost AC, Rochette L, Cottin Y; RICO Survey Working Group. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 118: 482–490.
- 93** Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr, Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr, Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J,* 2006; 152: 140–148.

-
- 94** Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Obesity paradox in Korean patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2010; 55: 84-91.
- 95** Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, Roe MT, de Lemos JA. Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-Segment elevation myocardial infarction results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;59: 2642–50.
- 96** Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, Jones PG, Chan PS, Rich MW, Spertus JA, Krumholz HM. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med* 2012; 125: 796-803.
- 97** O'Brien EC, Fosbol EL, Peng SA, Alexander KP, Roe MT, Peterson ED. Association of body mass index and long-term outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the CRUSADE Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 102–109.
- 98** Wienbergen H, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Heer T, Towae F, Gohlke H, Senges J; MITRA PLUS study group. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2008; 97: 83–88.
- 99** Bucholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: the obesity paradox reexamined. *Am Heart J*. 2016;172: 173–81.
- 100** Angeras O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S, Lagerqvist B, Rosengren A, Omerovic E. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*, 2013; 34: 345–353.
- 101** Holroyd EW, Sirker A, Kwok CS, Kontopantelis E, Ludman PF, De Belder MA, Butler R, Cotton J, Zaman A, Mamas MA. The relationship of body mass index to percutaneous coronary intervention outcomes: does the obesity paradox exist in contemporary percutaneous coronary intervention cohorts? Insights from the British Cardiovascular Intervention Society Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10: 1283–1292.
- 102** Terada T, Forhan M, Norris CM, Qiu W, Padwal R, Sharma AM, Nagendran J, Johnson JA. Differences in Short- and Long-Term Mortality Associated With BMI Following Coronary Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 14;6(4). pii: e005335. doi: 10.1161/JAHA.116.005335.
- 103** Camprubi M, Cabrera S, Sans J, Vidal G, Salvadó T, Bardají A. Body mass index and hospital mortality in patients with acute coronary syndrome receiving care in a

university hospital. *J Obes* 2012; 2012: 287939 [PMID: 22900151 DOI: 10.1155/2012/287939].

104 Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Shirai M, Hiraoka H, Honda T, Ogata Y, Ogawa H. Impact of body mass index on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2008; 72: 521-525.

105 Akin I, Nienaber C. "Obesity paradox" in coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2015;7(10):603–8.

106 Shechter M, Hammerman H, Boyko V, Hod H, Behar S, Matetzky S.

The obesity paradox in hospitalized acute coronary syndrome patients in Israel: a National Survey. *CVD Prevention Control*, 2010; 5: 81–87.

107 Mahaffey KW, Tonev ST, Spinler SA, Levine GN, Gallo R, Ducas J, Goodman SG, Antman EM, Becker RC, Langer A, White HD, Aylward PE, Col JJ, Ferguson JJ, Califf RM. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*, 2010; 139: 123–133.

108 Sarno G, Räber L, Onuma Y, Garg S, Brugaletta S, van Domburg RT, Pilgrim T, Pfäffli N, Wenaweser P, Windecker S, Serruys P. Impact of body mass index on the five-year outcome of patients having percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents. *J Am Cardiol*, 2011; 108: 195–201.

109 Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016 ;388(10046): 776–786.

110 Flegal KM, Ioannidis, JPA, Doehner W. Flawed methods and inappropriate conclusions for health policy on overweight and obesity: the Global BMI Mortality Collaboration meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (2019) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/jcsm.12378.

111 Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo

A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369: 145-154.

112 Yaari S, Goldbourt U. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol.* 1998;148: 546 – 55.

113 Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164: 145714—63.

114 Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the “obesity paradox” in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1331-1335.

115 Schenkeveld L, Magro M, Oemrawsingh RM, Lenzen M, de Jaegere P, van Geuns RJ, Serruys PW, van Domburg RT. The influence of optimal medical treatment on the ‘obesity paradox’, body mass index and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMJ Open*, 2012; 2: e000535.

116 Li Y, Wu C, Sun Y, Jiang D, Zhang B, Ren L, Gao Y, Yu H, Yang G, Guan Q, Tian W, Zhang H, Guo L, Qi G. Obesity paradox: clinical benefits not observed in obese patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter, prospective, cohort study of the northern region of China. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 2949–2950.

117 Tan XF, Shi JX, Chen AM. Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis of 12 studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16: 125.

118 Myint PK, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Body fat percentage, body mass index and waist-to-hip ratio as predictors of mortality and cardiovascular disease. *Heart* 2014;100: 1613–9.

119 Coutinho T, Goel K, de Sa DC, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L, Lee SH, Kim YJ, Thomas R, Roger VL, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease role of “normal weight central obesity”. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61: 553–560.

120 Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4): 443-455.

-
- 121** McAuley PA, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Lavie CJ, Myers JN, España-Romero V, Blair SN. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87: 443–51.
- 122** Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8): 940-953.
- 123** Carbone, S., Lavie, C.J., Arena, R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2017;92: 266–279.
- 124** De Schutter A, Lavie CJ, Kachur S, Patel DA, Milani RV. Body composition and mortality in a large cohort with preserved ejection fraction: untangling the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8): 1072-1079.
- 125** Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, Johnson JA, Padwal RS. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 609–617.
- 126** Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(2): 155-166.
- 127** Lavie CJ, Forman DE, Arena R. Bulking up skeletal muscle to improve heart failure prognosis. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4): 274-276.
- 128** Zavin A, Daniels K, Arena R, Allsup K, Lazzari A, Joseph J, Schulze PC, Lecker SH, Forman DE. Adiposity facilitates increased strength capacity in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;167(6): 2468-2471.
- 129** Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani RV. Body composition and survival in stable coronary heart disease impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox”. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60: 1374–1380.
- 130** Srikanthan, P., Horwich, T.B., Tseng, C.H. Relation of muscle mass and fat mass to cardiovascular disease mortality. *Am J Cardiol.* 2016;117: 1355–1360.
- 131** Mukherjee, D., Ojha, C. Obesity paradox in contemporary cardiology practice. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10: 1293–1294.
- 132** Ortega FB, Lavie CJ and Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016; 118: 1752-1770.
- 133** Oktay, A.A., Lavie, C.J., Kokkinos, P.F., Parto, P., Pandey, A., Ventura, H.O. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60: 30–44.
- 134** Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1345–54.
- 135** Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56: 382–390.

-
- 136** Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, Pressman GS, Figueredo VM, Lavie CJ, Morris DL, Romero-Corral A. Association between obesity and severity of coronary artery disease at the time of acute myocardial infarction: another piece of the puzzle in the “obesity paradox.” *Int J Cardiol.* 2014; 176: 247–249.
- 137** Gregory AB, Lester KK, Gregory DM, Twells LK, Midodzi WK, Pearce NJ. The Relationship between Body Mass Index and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Referred for Coronary Angiography. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017: 5481671.
- 138** Kortelainen ML, Porvari K. Extreme obesity and associated cardiovascular disease verified at autopsy: time trends over 3 decades. *Am J Forensic Med Pathol* 2011; 32: 372–377.
- 139** Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 40-48.
- 140** Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1239-1251.
- 141** Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization. Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 834-840.
- 142** Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. *Stroke* 2011;42: 3646–3650.
- 143** Kim SH, Despres JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J.* 2016 Dec 21;37(48):3560-3568.
- 144** Smitka K, Dana Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Medical Report / Vol. 116 (2015) No. 2, p. 87–111.*
- 145** Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29: 2959–71.
- 146** Kaur JA. Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
- 147** Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 795–797.
- 148** Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK,

Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20): 2551-67.

149 Landeskrankenhausgesetz in der gültigen Fassung vom 18.09.2011 Verfügbar unter <http://gesetze.berlin.de/jportal/?quelle=jlink&query=KHG+BE+%C2%A7+30&psml=bsbeprod.psml&max=true>.

150 Deklaration von Helsinki. (2013) Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung von Menschen. Verfügbar unter: www.bundesaerztekammer.de/ileadmin/user_upload/downloads/DeklHelsinki2013.pdf.

151 Migaj, J, Prokop, E, Straburzynska-Migaj, E, Lesiak, M, Grajek, S, Mitkowski, P. Does the influence of obesity on prognosis differ in men and women? A study of obesity paradox in patients with acute coronary syndrome. *Kardiolog. Pol.* 2015;73: 761–767.

152 Roehnisch J-U, Maier B, Behrens S, Schuehlen H, Schoeller R, Theres H. Transradial vs. transfemoral access in patients with ACS: bleeding complications and outcome. *European Heart Journal*. 2016; 37 (Abstract Supplement): 821-822.

153 Byrne J, Spence MS, Fretz E, Mildenerger R, Chase A, Berry B, Pi D, Janssen C, Klinke P, Hilton D. Body mass index, periprocedural bleeding, and outcome following percutaneous coronary intervention (from the British Columbia Cardiac Registry). *Am J Cardiol* 2009; 103: 507–511.

154 Buschur ME, Smith D, Share D, Campbell W, Mattichak S, Sharma M, Gurm HS. The burgeoning epidemic of morbid obesity in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insight from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 685-691.

155 Payvar S, Kim S, Rao SV, Krone R, Neely M, Paladugu N, Daggubati R. In-hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in extremely obese and normal-weight patients: findings from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 692–696.

156 Kwok, C.S., Rao, S.V., Myint, P.K., Keavney, B., Nolan, J., Ludman, P.F., de Belder, M.A., Loke, Y.K., Mamas, M.A. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1:e000021.

157 Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, de Belder MA, Ludman PF, Nolan J, Loke YK, Mamas MA. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e001645. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001645.

158 Berglund L, Risérus U, Hambraeus K. Repeated measures of body mass index and waist circumference in the assessment of mortality risk in patients with myocardial infarction. *Ups J Med Sci.* 2018 Sep 26:1-5.

159 Wagner, K., Maier, B., Loewe, A., Larscheid, P., Behrens, S., Schoeller, R., Helmut Schühlen, Heinz Theres, Stockburger, M. (2017). *Herzinfarktsterblichkeit innerhalb und außerhalb der Kliniken*: German Medical Science GMS Publishing House; Düsseldorf.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Volker Laag, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des Body-Mass-Index auf die Mortalität bei 27607 Patienten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters – eine Analyse unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie verbesserter Akuttherapie 2001-2015“, 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 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 Betreuer, 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

Danksagung

Als erstes danke ich von ganzem Herzen meiner lieben Frau, die mir stets die Zuversicht für meine Arbeit gab. Sie hat mich immer im Studium und Beruf unterstützt, mich in schwierigen Phasen aufgemuntert und mir in den letzten arbeitsreichen Monaten den Rücken freigehalten.

Ebenso danke ich meiner ganzen Familie, vor allem meinen Eltern und meinen Kindern.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner für seine zuverlässige und geduldige Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit, so dass ich kontinuierlich daran arbeiten konnte.

Ich danke dem gesamten Vorstand des Berliner Herzinfarktregisters, insbesondere Frau Dr. Birga Meyer, die mich bei der Datenauswertung in den Räumen des B₂HIR großartig betreute.

Ein großes Dankeschön geht an Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charite, die mich bei statistischen Fragen und Problemen sehr gut unterstützte.

Weiterhin sei allen gedankt, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, aber namentlich keine Erwähnung finden.

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.