

Klinische vraag

Wat is, na correctie voor bloeddruk- en cholesterolwaarden, het verband tussen overgewicht (BMI tussen 25 en 29,9) of obesitas (BMI \geq 30) en coronair hartlijden?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al; for the 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;167:1720-8.

Achtergrond

De associatie van obesitas met een toegenomen mortaliteit en morbiditeit inclusief coronair hartlijden is voldoende bekend. In het kader van preventie is het belangrijk te weten of overgewicht, naast hypertensie en hypercholesterolemie, kan als een onafhankelijke risicofactor aanzien worden.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- systematische zoektocht in MEDLINE
- referentielijsten van geselecteerde artikels
- experten.

Geselecteerde studies

- inclusie: prospectieve cohortstudies waarbij in functie van BMI (als categorische of continue variabele) een relatief risico (RR) berekend werd voor coronair hartlijden of coronaire mortaliteit
- de auteurs van de originele studies moesten bereid zijn om hun RR's te corrigeren voor leeftijd, geslacht, fysieke activiteit, roken, bloeddruk- en cholesterolwaarde
- inclusie van 21 cohortstudies, waarvan 14 met bruikbare gegevens voor meta-analyse
- gemiddelde follow-up: van 4,8 tot 33 jaar.

Bestudeerde populatie

- 302 296 personen (575 tot 51 000 per studie)
- gezonde, overwegend blanke populatie
- leeftijd: van 20 tot 94 jaar; percentage mannelijke deelnemers: 0 tot 100%.

Uitkomstmeting

- relatief risico voor coronair hartlijden in functie van overgewicht en obesitas met of zonder correctie voor bloeddruk en cholesterolemie
- pooling via het random effects model
- evaluatie van statistische heterogeniteit met Chi²-toets.

Resultaten

- registratie van 18 000 coronaire gebeurtenissen (fatale en niet-fatale)
- RR voor coronaire morbiditeit in functie van BMI: zie tabel.

Besluit van de auteurs

De toename in het risico van coronair hartlijden door overgewicht wordt voor 45% veroorzaakt door hypertensie en hypercholesterolemie. De auteurs besluiten dat overgewicht en obesitas, naast bloeddruk en cholesterolemie, onafhankelijke risicofactoren zijn voor coronair hartlijden, hoewel confounders (zoals dieetfactoren) niet helemaal uitgesloten kunnen worden.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: geen vermeld

Tabel: Relatief risico (RR met 95% BI) in functie van BMI (als continue of categorische variabele: overgewicht = BMI tussen 25 en 29,9; obesitas = BMI \geq 30) voor coronair hartlijden, al dan niet gecorrigeerd voor bloeddruk (overwegend systolisch) en cholesterol (overwegend totale cholesterol) versus normale BMI-waarde.

Uitkomstmaat	RR zonder correctie voor BD en cholesterol (95% BI)	RR met correctie voor BD en cholesterol (95% BI)
Overgewicht	1,32 (van 1,24 tot 1,40)	1,17 (van 1,11 tot 1,23)
Obesitas	1,81 (van 1,56 tot 2,10)	1,49 (van 1,32 tot 1,67)
Vijf eenheden stijging in BMI	1,29 (van 1,22 tot 1,35)	1,16 (van 1,11 tot 1,21)

1. Whitlock C, Lewington S, Mhurchu CN. Coronary heart disease and body mass index: a systematic review of the evidence from larger prospective cohort studies. *Semin Vasc Med* 2002;2:369-81.
2. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006;355:779-87.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9.

4. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-6.
5. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Methodologische beschouwingen

Dit is een zorgvuldig uitgevoerde meta-analyse van cohortstudies met evaluatie van de heterogeniteit en onderzoek naar de oorzaken ervan via een **meta-regressieanalyse**. De heterogeniteit tussen de studies was vooral het gevolg van een verschil in follow-up tijd en in leeftijd tussen de bestudeerde populaties en niet van een verschil in gekozen eindpunt. Een funnel plot werd gebruikt om publicatiebias op te sporen: de redenen waarom oorspronkelijke onderzoekers niet deelnamen waren vooral van praktische aard en er was geen verband met de gevonden relatieve risico's. Ook de studies die niet in de meta-analyse werden opgenomen, toonden een (niet altijd significant) verband aan tussen overgewicht en coronair hartlijden. De auteurs verwijzen voor deze resultaten naar een website.

Toch zijn er ook enkele minpunten: de auteurs raadpleegden slechts één databank (MEDLINE). Ze vermelden nergens dat de literatuurzoektocht, de inclusie van studies en de extractie van de gegevens door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar gebeurden. Slechts een fractie (N=14) van alle gevonden (N=70) cohortstudies werd opgenomen in de meta-analyse. Ook de cohortstudies zelf hadden methodologische tekortkomingen. Zo werden belangrijke **confounders**, zoals nuchtere glykemie en dieetfactoren niet in rekening gebracht. De variabelen waarvoor wel gecontroleerd werd (cholesterol, bloeddruk, fysieke activiteit en roken), werden slechts eenmalig (meestal bij de start) gemeten. Er werd dus geen rekening gehouden met het feit dat deze factoren kunnen veranderen in de loop van de tijd. Bovendien werden variabelen zoals roken en fysieke activiteit op een verschillende manier gemeten. Door echter gebruik te maken van grote categorieën (zoals roken versus niet-roken) werd dit in de pooling opgevangen en konden deze verschillen de uiteindelijke RR's weinig beïnvloeden.

Tot slot, de grootste cohorten werden 30 tot 40 jaar geleden gestart en de aanpak van bloeddruk en cholesterol zijn intussen wel veranderd en verbeterd.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze meta-analyse zijn alleen geldig voor een 'gezonde' blanke populatie en zijn voor deze populatie goed vergelijkbaar met een eerder uitgevoerde systematische review, waar een RR van 1,14 per stijging van twee eenheden in BMI gevonden werd¹.

De auteurs van de meta-analyse geven zelf een aantal biochemische verklaringen waarom, na correctie voor intermediaire variabelen zoals cholesterol en bloeddruk, overgewicht een significante onafhankelijke oorzakelijke factor blijft voor het ontstaan van coronair hartlijden. Nuchtere glykemie en ontstaan van type 2-diabetes als gevolg van obesitas werden niet gemeten. In een Koreaanse studie² zag men namelijk, na correctie voor cholesterol, bloeddruk, roken en nuchtere glykemie, dat de risicoverhoging ten gevolge van BMI alleen nog significant was bij mannen met een BMI ≥ 32 kg/m². Recent werd ook een sterk verband waargenomen tussen middelomtrek of middel/heupomtrek en coronair hartlijden³ of cardiovasculaire pathologie⁴. Deze relatief eenvoudige metingen hebben bovendien een sterkere voorspellende waarde voor coronair hartlijden dan de BMI³.

Implicaties voor de praktijk

De vraag blijft of er bij de berekening van cardiovasculaire risico's rekening gehouden moet worden met gewicht, onafhankelijk van andere risicofactoren. In de huidige aanbeveling over globaal cardiovasculair risicobeheer komt het hebben van diabetes onmiddellijk overeen met >10% risicotoenname. Bij niet-diabetici maakt men gebruik van de Belgische Score-ricicotabellen, waarbij alleen geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en het totaal cholesterolgehalte of cholesterol/HDL-ratio in rekening worden gebracht. De aanbeveling vermeldt dat, in geval van obesitas, het risico waarschijnlijk onderschat wordt zonder dat men precies kan zeggen met welke factor dit risico dan toeneemt⁵. Uit deze studie kan dit evenmin worden afgeleid omdat men geen rekening heeft gehouden met diabetes of nuchtere glykemiewaarden.

Het is echter voor iedereen duidelijk dat bij een globale aanpak van alle risicofactoren het eveneens onontbeerlijk is om het gewicht te optimaliseren en dit vooral ter preventie van diabetes.

De meting van de middelomtrek (of de middel/heupomtrek) is eveneens nuttig gebleken en is nauwkeuriger³ dan de BMI om het cardiovasculaire risico (toegenomen indien middel > 88 cm bij de vrouw en > 102 bij de man) te bepalen³.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van historische cohorten bij een blanke populatie toont aan dat, rekening houdend met leeftijd, geslacht, roken en fysieke activiteit en na correctie voor bloeddruk en cholesterol, overgewicht en obesitas het relatieve risico van coronair hartlijden significant verhogen. De belangrijkste tekortkoming van deze meta-analyse is het niet in rekening brengen van nuchtere glykemiewaarden en dieetfactoren.

