

## Abstract: Hoher BMI als kausaler Risikofaktor für vaskuläre Demenz

“High Body Mass Index as a Causal Risk Factor for Vascular-Related Dementia:  
A Mendelian Randomization Study”

### Hintergrund

Adipositas stellt ein bedeutendes globales Gesundheitsproblem dar und ist mit zahlreichen chronischen Erkrankungen assoziiert. Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und Demenz (insbesondere vaskulär bedingter Demenz), ist bislang uneinheitlich beschrieben. Beobachtungsstudien zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. Insbesondere metabolische Begleitfaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperglykämie und chronische Inflammation werden als potenzielle Einflussfaktoren diskutiert. Randomisierte kontrollierte Studien sind zur Klärung kausaler Zusammenhänge oft nicht praktikabel. Daher bietet die Mendelsche Randomisierung (MR) einen Ansatz genetische Varianten als Instrumentvariablen zu nutzen, um kausale Effekte zwischen Risikofaktoren und Erkrankungen zu untersuchen.

### Studiendesign

Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob ein erhöhter BMI kausal das Risiko für vaskulär bedingte Demenz erhöht, und inwieweit dieser Zusammenhang durch kardiometabolische Risikofaktoren vermittelt wird. Die Studie kombiniert Daten aus großen populationsbasierten Kohorten (Copenhagen General Population Study, Copenhagen City Heart Study, UK Biobank) sowie mehreren internationalen genetischen Konsortien. Insgesamt wurden über 500.000 Individuen europäischer Abstammung eingeschlossen. Es kamen sowohl Ein-Stichproben- als auch Zwei-Stichproben-MR-Analysen zum Einsatz, unter Verwendung individueller sowie zusammengefasster genetischer Daten.

Als genetische Instrumente dienten sowohl etablierte Varianten mit bekannter biologischer Funktion, als auch eine erweiterte Anzahl an Varianten aus genomweiten Assoziationsstudien. Primärer Endpunkt war das Auftreten vaskulär bedingter Demenz, sekundäre Endpunkte umfassten Alzheimer-Demenz und ischämische Herzerkrankung.

Zusätzlich wurden Mediationsanalysen durchgeführt, um den Anteil des BMI-Effekts zu quantifizieren, der über intermediäre Risikofaktoren wie Blutdruck, Lipidparameter, Glukose und C-reaktives Protein vermittelt wird.

### Resultate

In den Beobachtungsanalysen zeigte sich ein U-förmiger Zusammenhang zwischen BMI und vaskulärer Demenz mit dem **geringsten Risiko** bei einem **BMI von etwa 27 kg/m<sup>2</sup>**. Im Gegensatz dazu ergaben genetische Analysen einen linearen Zusammenhang: ein **höherer BMI** war kausal mit einem **erhöhten Risiko für vaskulär bedingte Demenz assoziiert**.

Die Ein-Stichproben-MR ergab eine Odds Ratio (OR) von 1,63 pro Standardabweichung (SD) Anstieg des BMI. Die Zwei-Stichproben-MR bestätigte diese Ergebnisse mit ORs zwischen 1,54 und 1,98, abhängig von der verwendeten Methode.

Für Alzheimer-Demenz zeigte sich kein signifikanter kausaler Zusammenhang mit dem BMI, während für ischämische Herzerkrankung ein erwarteter positiver Zusammenhang beobachtet wurde.

Hinsichtlich potenzieller Mediatoren zeigte sich, dass insbesondere Blutdruck eine zentrale Rolle spielt. Eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks war mit einem deutlich erhöhten Demenzrisiko verbunden (OR bis 2,56), ebenso der diastolische Blutdruck. Andere Faktoren wie LDL-Cholesterin, Triglyzeride oder CRP zeigten keine konsistenten kausalen Effekte.

Die Mediationsanalysen ergaben, dass etwa 18 % des BMI-Effekts durch systolischen und 25 % durch diastolischen Blutdruck vermittelt werden.

## **Conclusio**

Die Ergebnisse dieser umfassenden MR-Studie sprechen dafür, dass ein erhöhter BMI ein kausaler Risikofaktor für vaskulär bedingte Demenz ist. Der Zusammenhang wird teilweise durch erhöhten Blutdruck vermittelt, was die Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Zusammenhang mit Demenz unterstreicht.

Die Diskrepanz zwischen beobachteten (U-förmigen) und genetisch bestimmten (linearen) Zusammenhängen weist auf mögliche Verzerrungen in klassischen Beobachtungsstudien hin. Klinisch relevant ist insbesondere die Identifikation von BMI und Hypertonie als modifizierbare Risikofaktoren. Präventionsstrategien, die auf Gewichtsreduktion und Blutdruckkontrolle abzielen, könnten somit einen wichtigen Beitrag zur Reduktion des Demenzrisikos leisten.

---

### Literatur:

LT. Nordestgaard, J. Luo, F. Emanuelsson et al, High Body Mass Index as a Causal Risk Factor for Vascular-Related Dementia: A Mendelian Randomization Study, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2025; 1-14

## Tipps für die Praxis Hoher BMI und Risiko für Demenz

### Für Ärzt:innen

#### Frühe Risikostratifizierung und Prävention

Bereits im mittleren Lebensalter sollte ein erhöhter BMI als relevanter Risikofaktor für kognitive Erkrankungen betrachtet werden. Die Demenzprävention sollte stärker in die kardiovaskuläre Prävention integriert werden.

#### Konsequente Blutdruckkontrolle

Da Blutdruck eine wesentliche Rolle in der kognitiven Gesundheit spielt sollte der Fokus auf einer strikten Blutdruckeinstellung liegen. Dies gilt insbesondere für Patient:innen mit Adipositas. Zielwerte sollten leitliniengerecht konsequent verfolgt werden.

#### Multimodaler Therapieansatz

Neben antihypertensiver Therapie sollten auch andere metabolische Faktoren (Glukose, Lipide) optimiert werden, auch wenn deren direkter kausaler Beitrag geringer erscheint. Lebensstilintervention bleibt dabei zentral.

#### Gewicht als langfristiger Risikofaktor kommunizieren

Patient:innen sollten darüber aufgeklärt werden, dass Übergewicht nicht nur kurzfristige kardiovaskuläre Risiken birgt, sondern auch langfristig das Demenzrisiko erhöht.

#### Vorsicht bei niedrigen BMI-Werten im Alter

Ein niedriger BMI kann in Beobachtungsstudien mit erhöhtem Demenzrisiko assoziiert sein, was jedoch wahrscheinlich durch reverse Kausalität bedingt ist. Ungewollter Gewichtsverlust im Alter sollte daher als mögliches Frühzeichen kognitiver Erkrankungen abgeklärt werden.

### Für Patient:innen

#### Gesundes Körpergewicht anstreben

Ein dauerhaft erhöhter BMI kann das Risiko für bestimmte Demenzformen erhöhen. Schon eine moderate Gewichtsreduktion kann positive Effekte auf die Gesundheit haben.

#### Blutdruck regelmäßig kontrollieren

Bluthochdruck ist ein zentraler Faktor für Gefäßschäden im Gehirn. Regelmäßige Kontrollen und ggf. medikamentöse Behandlungen sind entscheidend.

#### Bewegung in den Alltag integrieren

Regelmäßige körperliche Aktivität hilft sowohl beim Gewichtsmanagement als auch bei der Blutdrucksenkung und wirkt sich damit auch positiv auf die Gesundheit des Gehirns aus.

#### Gesunde, abwechslungsreiche Ernährung

Eine Ernährung reich an Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und gesunden Fetten unterstützt sowohl das Herz-Kreislauf-System als auch das Gehirn.

#### Veränderungen ernst nehmen

Ungewollter Gewichtsverlust oder nachlassende geistige Leistungsfähigkeit sollten ärztlich abgeklärt werden.