

Aus dem Lehrstuhl für
Epidemiologie und Präventivmedizin

Prof. Dr. Dr. Leitzmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Zusammenhang zwischen fettfreier Körpermasse und Sterblichkeit
bei gesunden Erwachsenen zu Studienbeginn:
Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Valerie Luise Haas

2025

Aus dem Lehrstuhl für
Epidemiologie und Präventivmedizin

Prof. Dr. Dr. Leitzmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Zusammenhang zwischen fettfreier Körpermasse und Sterblichkeit
bei gesunden Erwachsenen zu Studienbeginn:
Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Valerie Luise Haas

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Volker Alt

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
1. Einleitung.....	1
1.1. Körperzusammensetzung, Fettfreie Masse, Mortalität	1
1.2. Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung.....	4
1.3. Stand der Forschung	6
1.4. Ziel der Arbeit.....	7
2. Material und Methoden.....	8
2.1. Einschlusskriterien.....	8
2.2. Suchstrategie.....	9
2.3. Datenextraktion	10
2.4. Statistische Methoden.....	10
3. Ergebnisse	13
3.1. Auswahl der Studien.....	13
3.2. Studiencharakteristika	14
3.3. Fettfreie Masse und Gesamtmortalität	15
3.4. Stratifizierte Analysen.....	17
3.5. Sensitivitätsanalyse	20
4. Diskussion	22
4.1. Stärken und Limitationen.....	26
4.2. Schlussfolgerung	27
5. Zusammenfassung	28
6. Anhang	29
7. Literaturverzeichnis	49
8. Selbstständigkeitserklärung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Appendikuläre Skelettmuskelmasse
ASMI	Appendikulärer Skelettmuskelmasse-Index
BIA	Bioelektrische Impendanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CT	Computer Tomographie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung („cardivascular disease“)
DXA	Duale-Röntgen-Absorptiometrie
FFM	Fettfreie Masse
FFMI	Fettfreie Masse-Index
FM	Fettmasse
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfieldeinheit („Hounsfieldunit“)
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 („insulin-like growth factor 1“)
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Relatives Risiko
SMM	Skelettmuskelmasse
SMMI	Skelettmuskelmasse-Index

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Suchterme für die Datenbanken Pub Med und Web of Science.....	9
Tabelle 2. Subanalysen stratifiziert nach potenziell effektverändernden Faktoren....	19
Anhang Tabelle 1. PRISMA Checklist.....	29
Anhang Tabelle 2. Eingeschlossene Studien und ihre Charakteristiken	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung der Körperzusammensetzung	4
Abbildung 2. PRISMA Flow Chart der systematischen Literaturrecherche	14
Abbildung 3. Hauptanalyse: Fettfreie Masse und Mortalität	16
Abbildung 4. Analyse des Publikationsbias.	20

1. Einleitung

1.1. Körperzusammensetzung, Fettfreie Masse, Mortalität

Die Prävalenz von Adipositas nimmt weltweit rapide zu (1). Während 1990 noch 25% der Weltbevölkerung als übergewichtig oder adipös galten, sind es 2022 bereits 43% (2). Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die durch den Zustand von überproportional viel Fettmasse gekennzeichnet ist und mit zahlreichen Komorbiditäten vergesellschaftet ist (2). Die heutigen Lebensumstände sind hauptursächlich für die stetige Zunahme von Adipositas. Zum einen ist der Zugang zu hochkalorischer und zuckerhaltiger Nahrung einfach zugänglich und günstig, gleichzeitig hat die körperliche Aktivität stark abgenommen, sodass langfristig eine positive Energiebilanz entsteht (3).

Aktuell wird zur Beurteilung gesunder Körperparameter der Body-Mass-Index (BMI) verwendet. Der BMI ist definiert als Gesamtkörpergewicht in kg geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Meter. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Übergewicht ab einem BMI von 25 kg/m^2 und Adipositas ab 30 kg/m^2 (2).

Zwischen BMI und Sterblichkeit wurde eine J- oder U-förmige Beziehung festgestellt (4–6). Eine Metaanalyse von Flegal *et al.* zeigte, dass Personen mit Übergewicht (BMI $25 < 30 \text{ kg/m}^2$) verglichen mit normalgewichtigen Personen (BMI $18.5 < 25 \text{ kg/m}^2$) ein geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen und erst ab Adipositas Grad 2 (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht (5). Dieses sogenannte „Adipositasparadoxon“ wird kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um einen vermeintlichen Zusammenhang handelt und nicht um einen protektiven Effekt von Fettmasse. (7,8).

Aufgrund seiner Korrelation zur Fettmasse wird der BMI häufig als Messgröße für Adipositas verwendet (9), jedoch beschreibt er die Gesamtkörpermasse in Relation zur Körpergröße ohne dabei zwischen Fettmasse und fettfreier Masse zu unterscheiden (10). Im Prinzip kann der BMI in Fettmasse-Index (Fettmasse/Körpergröße², FMI) und Fettfreie-Masse-Index (fettfreie Masse/Körpergröße², FFMI) unterteilt werden (8). Die erhöhte Mortalität bei hohen

BMI-Werten kann auf zusätzliche Fettmasse zurückgeführt werden, während die erhöhte Mortalität bei niedrigen BMI-Werten durch Abnahme der Muskelmasse bedingt ist (8).

Bei der Betrachtung der Veränderung der Körperzusammensetzung im Laufe des Lebens, wird deutlich wie anfällig der BMI für Fehlinterpretationen ist. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Umverteilung der Körperzusammensetzung, wobei die Fettmasse zunimmt und die fettfreie Masse abnimmt (11). Trotz dieser Änderung können das Gesamtgewicht und der BMI unverändert bleiben (11,12).

Daher ist es notwendig, Fettmasse und fettfreie Masse separat zu bestimmen, um den Gesundheits- und Ernährungszustand richtig einschätzen zu können (13).

Der progressive und generalisierte Verlust von Muskelmasse, Muskelkraft und Funktion in fortgeschrittenem Alter wird als Sarkopenie bezeichnet und stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar (14). Zahlreiche Erkrankungen stehen mit dem drastischen Verlust von Muskelmasse in Verbindung. So sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufiger von Sarkopenie betroffen als Personen mit normalem Blutzuckerspiegel (15). Zudem wurde beobachtet, dass Sarkopenie mit der Entwicklung des metabolischen Syndroms, definiert als der Zustand von abdomineller Adipositas, pathologischem Nüchternblutzucker, Dyslipidämie und Hypertension, assoziiert ist (16). Zudem sind Krebserkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Schlaganfälle (17) und Angina pectoris (17,18), mit dem Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft assoziiert (19).

Oh *et al.* (20) zeigten, dass die relative Zunahme von Muskelmasse und Abnahme von Fettmasse zu einem verbesserten metabolischen Profil führt und ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung des Metabolischen Syndroms darstellt. Es ist bekannt, dass Muskelgewebe endokrin und parakrin aktiv ist und so den Lipid- und Glucosestoffwechsel beeinflussen kann (21).

Außerdem spielt Muskelmasse eine entscheidende Rolle bei chronischen Krankheitsprozessen. Durch hypermetabolen Stoffwechsel entsteht ein erhöhter Energiebedarf, während aufgrund von Malnutrition und Appetitlosigkeit die Energieversorgung vermindert ist (22). Hierbei kann Muskelmasse die metabolische Versorgung anderer Organe gewährleisten, indem durch Abbau der in der

Muskelmasse enthaltenen Proteine Aminosäuren freigesetzt werden, die für andere Organe lebensnotwendig sind (19).

Die weltweit häufigsten Todesursachen sind nicht übertragbare Erkrankungen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit 17,9 Millionen Fällen pro Jahr am häufigsten, gefolgt von 9,3 Millionen Todesfälle durch Krebserkrankungen pro Jahr (23). Hierbei stellt sich die Frage, ob fettfreie Masse ein protektiver Faktor ist, der das Risiko an nicht übertragbaren Krankheiten zu sterben, reduzieren kann.

Es ist im Interesse des öffentlichen Gesundheitswesens zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität besteht, um gegebenenfalls entsprechende Leitlinien zu definieren und Präventionsstrategien entwickeln zu können.

1.2. Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung

Zur vereinfachten Bestimmung der Körperzusammensetzung wird häufig von einem Zwei-Kompartiment-Modell ausgegangen, das den Körper in Fettmasse und fettfreie Masse unterteilt (Abbildung 1). Der Hauptbestandteil der fettfreien Masse ist die Muskelmasse, gefolgt von Körperwasser und Knochenmasse (24).

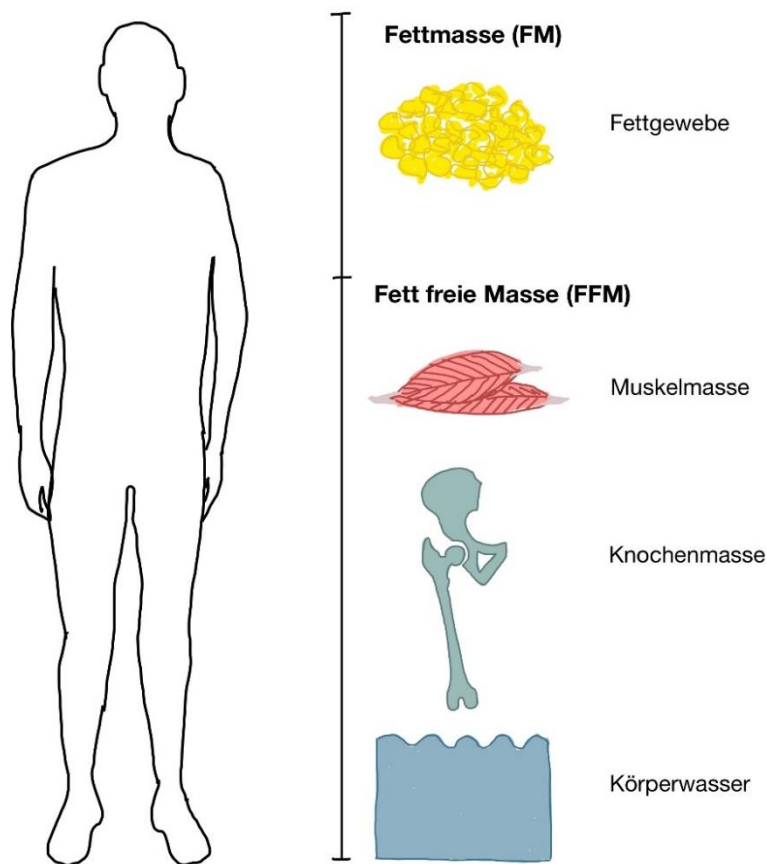


Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung der Körperzusammensetzung (Quelle: eigene Darstellung)

Es gibt verschiedene Messmethoden, um die Körperzusammensetzung bestimmen zu können. Als sehr präzise Methode gilt die Computertomografie (CT). Dabei rotieren eine Röntgenröhre und ein Detektor um den Patienten und je nach Dichte des Gewebes, werden die Röntgenstrahlen unterschiedlich stark abgeschwächt. Der Computer berechnet daraus dreidimensionale Voxel, denen eine bestimmte Hounsfieldeinheit (HU) zugeordnet werden kann. Die Hounsfieldeinheit gibt an, wie stark die Röntgenstrahlen von dem jeweiligen Gewebe im Vergleich zu Wasser

abgeschwächt wurden. Fettmasse hat zwischen -190 bis -30 HU und Skelettmuskelmasse 30 bis 100 HU (25). Diese Untersuchung geht jedoch mit einer erheblichen Strahlenbelastung für den Probanden einher, sodass sie für den flächendeckenden Einsatz im Rahmen von Kohortenstudien ungeeignet ist.

Häufig wird eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) zur Bestimmung von Fettmasse und fettfreier Masse durchgeführt. Diese Methode ist in der Handhabung einfach, kostengünstig, nicht invasiv und breit verfügbar (26). Dabei werden sich die unterschiedliche Leitfähigkeit von Fett und fettfreier Masse zu Nutze gemacht, um indirekt die Körperzusammensetzung zu ermitteln. Im menschlichen Körper wird Strom nach dem Prinzip des geringsten Widerstands hauptsächlich von elektrolytreichem Körperwasser geleitet (25). Fettfreie Masse zeichnet sich durch einen hohen Wassergehalt von 73% aus (27). Über eine Oberflächenelektrode, die am Handgelenk oder Knöchel angebracht wird, wird ein Wechselstrom durch den Körper geschickt. Dieser verändert sich abhängig vom Gesamtwiderstand des Körpers (Impedanz), der durch Zellmembranen (Reaktanz), sowie intra- und extrazellulärer Flüssigkeit (Resistenz) bestimmt wird (27). Diese Veränderungen werden von einer weiteren Oberflächenelektrode erfasst und dann zur Berechnung von fettfreier Masse und Fettmasse verwendet (27).

BIA-Messungen sind von vielen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft abhängig und durch Hydrierung, Körpertemperatur, vorangegangene körperliche Aktivität und Nahrungsaufnahme beeinflussbar (25). Daher ist es wichtig, standardisierte Untersuchungsbedingungen zu beachten.

Eine Alternative ist die Duale-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), die ebenfalls als zuverlässige Messmethode gilt (28). Ursprünglich wurde DXA zur Bestimmung der Knochendichte im Rahmen der Osteoporose Diagnostik entwickelt, allerdings findet DXA zunehmend Anwendung bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung (29). Dabei können Knochenmineralien von Weichteilgewebe anhand ihres unterschiedlichen Absorptionsverhalten bei der Exposition gegenüber hochenergetischer und niedrigenergetischer Röntgenstrahlen unterschieden werden (30). Das Absorptionsverhalten des Gewebes bei niedrigenergetischer Röntgenstrahlung wird mit dem Absorptionsverhalten bei hochenergetischer Röntgenstrahlung ins Verhältnis gesetzt. Anhand dieser Werte lässt sich

Knochenmasse von Weichteilgewebe unterscheiden. In Abwesenheit von Knochensubstanz lassen sich auch Unterschiede zwischen Fettmasse und knochenfreier fettfreier Masse detektieren, sodass Fettmasse, knochen- und fettfreie Masse und Knochenmasse bestimmt werden können (29). Die Strahlenbelastung ist gegenüber der Computertomografie wesentlich geringer (31). Jedoch führen hohe Anschaffungskosten zu einer begrenzten Verfügbarkeit.

Recht kostengünstig und mit wenig Aufwand lassen sich anthropometrische Körperumfangsmessungen durchführen. Dafür werden mit einem Maßband beispielsweise am Oberarm, Oberschenkel oder an der Wade Umfänge gemessen. Diese Umfänge können als Richtwert für fettfreie Masse verwendet werden. In Kombination mit einer Hautfaltenmessung lassen sich daraus Muskelumfänge berechnen, welche auf die Muskelmasse rückschließen lassen (32). Jedoch neigen Umfangsmessungen dazu, fettfreie Masse tendenziell zu überschätzen (33).

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der fettfreien Masse sind Vorhersagegleichungen. Basierend auf einer repräsentativen Kohorte, deren fettfreie Masse mittels einer anderen Messmethode ermittelt wurde, werden Vorhersagegleichungen, die Parameter wie Größe, Gewicht, Geschlecht, Alter und Taillenumfang beinhalten, aufgestellt und validiert (34).

1.3. Stand der Forschung

In unserer zunehmend älter werdenden Bevölkerung ist es wichtig, Faktoren zu identifizieren, welche Langlebigkeit und gesundes Altern beeinflussen. Die separate Betrachtung von Fettmasse und fettfreier Masse gewinnt zunehmend an Bedeutung zur Beurteilung des Gesundheits- und Ernährungszustandes (13). Es ist bekannt, dass eine positive Assoziation zwischen Fettmasse und Gesamtmortalität besteht (35). Im Gegensatz zur Fettmasse sind die Daten über den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Sterblichkeitsrisiko weniger konsistent.

Zahlreiche Studien haben den Einfluss von fettfreier Masse bzw. ihrem größten Anteil, der Muskelmasse, auf Mortalität untersucht. Einige Studien berichteten über einen inversen Zusammenhang zwischen der fettfreien Masse und dem Mortalitätsrisiko

(36–61), während andere Studien keinen signifikanten Zusammenhang fanden (62–80). Eine Studie stellte einen positiven Zusammenhang zwischen den beiden fest (81). Zwei Metaanalysen konnten bisher einen Zusammenhang von niedriger Muskelmasse und erhöhtem Mortalitätsrisiko feststellen (82,83). Eine Metaanalyse schloss Publikationen bis einschließlich 2017 ein und nahm Studien auf, die vorerkrankte Patienten untersuchten (82). Eine zweite Metaanalyse spezialisierte sich auf die Erfassung der fettfreien Masse als appendikulärer Skelettmuskelmasse-Index und begrenzte das Mindestalter der Teilnehmer auf 65 Jahre (83). In den vergangenen Jahren wurden die Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Mortalitätsrisiko durch über zwanzig Kohortenstudien, die zu Studienbeginn gesunde Erwachsene untersuchten, erweitert. Basierend auf diesen Daten bietet sich die Möglichkeit, die Auswirkungen der Körperzusammensetzung besser zu erforschen und in Bezug auf Langlebigkeit und gesundes Altern zu verstehen.

1.4. Ziel der Arbeit

Diese Übersichtsarbeit und Metaanalyse soll einen Überblick über die aktuelle Datenlage im Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Mortalität geben. Dabei werden Studien, die bis einschließlich Oktober 2024 erschienen sind, aufgenommen. Der Fokus richtet sich auf gesunde, erwachsene Kohorten aller Altersgruppen. Schwere Erkrankungen wie beispielsweise Krebserkrankungen sollen dabei ausgeschlossen werden, da diese sowohl Einfluss auf die Muskelmasse als auch auf Mortalität haben. Ziel ist es, eine möglichst weitreichende Zusammenfassung der Datenlage zu erreichen, weshalb Studien verschiedener Messmethoden aufgenommen werden. Die Metaanalyse soll einen Beitrag dazu leisten, die Rolle der fettfreien Masse als Risikofaktor für Mortalität besser zu verstehen, sodass ein gegebenenfalls erhöhtes Mortalitätsrisiko frühzeitig erkannt werden kann und entsprechende Screening-Verfahren etabliert und Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden können.

Die vorliegende Arbeit bildet die Grundlage für eine Publikation, welche aktuell noch aussteht.

2. Material und Methoden

Diese Metaanalyse folgte den Vorgaben, die in den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; (84)) beschrieben sind. PRISMA gilt als etablierte Richtlinie bei der Erstellung von Metaanalysen. Durch detaillierte Vorgaben in Form einer Checkliste soll die Qualität von Metaanalysen sichergestellt werden. Dies ermöglicht es, den Autoren transparent darzulegen, wie sie bei der Erstellung der Übersichtsarbeit und Metaanalyse vorgegangen sind und wo im Manuskript die jeweiligen Kriterien erfüllt werden. Die PRISMA-Checkliste ist als Anhang Tabelle 1 aufgeführt.

Die Studie wurde zuvor bei Prospero registriert (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=321722).

Prospero ist eine internationale Datenbank, um prospektive, systematische Übersichtsarbeiten zu registrieren. Damit soll zum einen sichergestellt werden, dass Doppelungen vermieden werden und zum anderen soll dadurch Reporting Bias reduziert werden, indem die fertigen Übersichtsarbeiten mit den ursprünglichen Projektprotokollen verglichen werden können (85).

2.1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten von den Studien erfüllt werden, um in die Analyse mit aufgenommen zu werden: Es wurden Beobachtungsstudien, einschließlich prospektiver und retrospektiver Kohortenstudien, aufgenommen, welche initial gesunde, nicht in Einrichtungen lebende Erwachsene untersuchten. Außerdem wurde die Exposition als fettfreie Masse, Magermasse, Muskelmasse oder appendikuläre Skelettmuskelmasse definiert. Als Zielgröße wurde Gesamtmortalität festgelegt. Alle Studien, die diese Einschlusskriterien erfüllten, wurden ausgewählt, unabhängig davon welche anthropometrische Messmethode verwendet wurde. So wurden Studien mit bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Duale-Röntgen Absorptiometrie (DXA), Computertomographie (CT), anderen anthropometrischen Messungen (mittlerer Oberarmumfang, mittlerer Muskelumfang des Oberarms, Wadenumfang oder Oberschenkelumfang) und anthropometrische Vorhersagegleichungen einbezogen.

Ausgeschlossen wurden Studien, die an hospitalisierten Personen, Bewohnern von Pflegeeinrichtungen und Personen mit Sarkopenie durchgeführt wurden. In Ermangelung vergleichbarer Daten wurden auch Studien ausgeschlossen, die die Veränderung der fettfreien Masse über einen bestimmten Zeitraum analysierten.

2.2. Suchstrategie

Geeignete Artikel wurden mittels systematischer Recherche in den Datenbanken PubMed und Web of Science bis einschließlich Oktober 2024 identifiziert. Der verwendete Suchterm beinhaltet relevante Schlüsselwörter bezüglich fettfreier Masse, Studiendesign, Mortalität und schränkte die Suche auf initial gesunde, erwachsene Studienpopulationen ein (Tabelle 1). Die Suche war auf Artikel in Englischer Sprache beschränkt. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse von relevanten Artikeln und Reviews durchgesehen.

Tabelle 1. Suchterme für die Datenbanken Pub Med und Web of Science

Set	Search Term Pub Med	Search Term Web of Science
Body composition (Exposition)	("lean mass" [All fields] OR "fat free mass" [All fields] OR "fat-free mass" [All fields] OR "muscle mass" [All fields] OR "skeletal muscle mass" [All fields] OR "body composition" [All fields])	((((((((((((((ALL=(lean mass)) OR ALL=(fat free mass)) OR ALL=(fat-free mass)) OR ALL=(muscle mass)) OR ALL=(skeletal muscle mass)) OR ALL=(body composition))
Incidence	AND (mortality [All fields] OR death [All fields])	AND ALL=(mortality OR death))
Risk estimate	AND (follow-up [All fields] OR nested [All fields] OR "relative risk" [All fields] OR "hazard ratio" [All fields] OR "odds ratio" [All fields] OR cohorts [All fields])	AND ALL=(follow-up OR nested OR relative risk OR hazard ratio OR odds ratio OR cohorts))
Limit: Publication type included	NOT (editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR guideline[ptyp] OR news[ptyp])	NOT DT=(Editorial Material OR Letter OR News Item))
Limit: Exclude treatment	NOT (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR sarcop*[title])	NOT TI=(treatment OR therapy OR sarcop*)) NOT AB=(treatment OR therapy OR sarcop*))
Limit: Exclude child only include human adults	NOT (("infant"[Mesh] OR "child"[mesh] OR "adolescent"[mh]) NOT (("infant"[Mesh] OR "child"[mesh] OR "adolescent"[mh]) AND "adult"[Mesh] AND humans[Mesh]))	NOT AK=(infant OR child OR adolescent))))

2.3. Datenextraktion

Zu den extrahierten Daten gehörten Erstautor, Publikationsjahr, Publikationszeitschrift, Studiendesign, Studienname, geografische Region, Nachbeobachtungszeitraum, Personenjahre, Geschlecht, Teilnehmerzahl, Alter, Anzahl der Verstorbenen, Art der Todesfeststellung, Risikoschätzer (Hazard Ratios (HR) oder Odds Ratios (OR)) mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (KI), potenzielle Störvariablen und die anthropometrische Messmethode. Die Körperzusammensetzung wurde als fettfreie Masse (FFM) in kg, fettfreie Masse-Index (FFMI) in kg/m^2 , appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASM) in kg, appendikulärer Skelettmuskelmasse-Index (ASMI) in kg/m^2 , Skelettmuskelmasse-Index (SMMI) in kg/m^2 , Magermasse in kg oder %, Magermasse-Index in kg/m^2 , Arm-, Waden- oder Oberschenkelumfang in cm und Muskelfläche in cm^2 bewertet.

2.4. Statistische Methoden

In der vorliegenden Metaanalyse wurde ein Risikoschätzer pro Studie übernommen und dabei immer der maximal adjustierte Schätzer ausgewählt. Wenn Studien mehr als eine Messmethode verwendeten, wurde der Schätzwert der Methode mit der höchsten Validität ausgewählt (CT >DXA >BIA >klassische anthropometrische Messungen>Vorhersagegleichungen). Für die Hauptanalyse wurde ein gemeinsamer Schätzer für Frauen und Männer, zwei separaten geschlechterspezifischen Schätzern vorgezogen. Falls Studien keine gemeinsamen Schätzer angaben, wurde dieser als gepoolter Schätzer berechnet. Bei mehreren angegebenen kategorischen Schätzern, verglichen wir jeweils die Gruppe mit der niedrigsten fettfreien Masse mit der Gruppe der höchsten fettfreien Masse. Wenn die Referenzgruppe als die 50. Perzentile angegeben war, wurde die niedrigste Perzentile als Messpunkt gewählt. Schätzer, welche die komplette fettfreie Masse berücksichtigen, wurden gegenüber appendikulären Schätzern bevorzugt und DXA-Messungen des Beines wurden DXA-Messungen des Armes vorgezogen.

Hohe Werte für fettfreie Masse wurden als Referenz definiert und niedrige Werte als Exposition. Wenn niedrige Werte für fettfreie Masse als Referenz und hohe Werte als

Exposition angegeben waren, wurden sie über die Berechnung der reziproken Schätzer mit entsprechendem Konfidenzintervall vereinheitlicht.

Bei der Berechnung des Gesamtschätzers lag der Fokus auf Überlebensstudien (HR), sodass Inzidenzstudien (OR) getrennt betrachtet wurden.

Die Zielgröße wurde als der natürliche Logarithmus der beobachteten Risikoverhältnisse ($\log(r_i)$) definiert. Anschließend wurden die entsprechenden Stichprobenabweichungen als quadratischer Standardfehler angegeben. Der Standardfehler wurde als der natürliche Logarithmus des Risikoverhältnisses abzüglich des oberen Konfidenzintervalls ($\log(ci.ub) - \log(r_i)$) berechnet (86). Auf Grund der hohen Heterogenität der Studien wurde ein „Random-Effects-Modell“ verwendet. „Restricted-maximum-likelihood-estimation“ wurde zur Berechnung von τ^2 verwendet, um die vorliegende Heterogenität zu bestimmen (86). Weiterhin wurde der Einfluss von Heterogenität mittels I^2 Statistik erfasst (87).

Es wurden Subanalysen durchgeführt, um den potenziell modifizierenden Effekt von Geschlecht (Männer, Frauen, Männer und Frauen), anthropometrischer Messmethode (BIA, DXA, CT, Umfangsmessungen, Vorhersagegleichungen), geografischer Region (Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien/Pazifik), Alter (≥ 65 Jahre, < 65 Jahre) und Todesursache (kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Krebs) zu untersuchen.

Die meisten Studien verwendeten die 10. Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-Klassifikation) zur Klassifizierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs als Todesursache (für Einzelheiten siehe Anhang Tabelle 2). In einer weiteren Subanalyse wurden Todesfälle, die innerhalb der ersten 2 Jahre des Nachbeobachtungszeitraumes auftraten, ausgeschlossen.

Mindestens drei Studien waren notwendig, um eine Subanalyse durchzuführen. Deshalb war es nicht möglich Subanalysen zu CT (eine Studie) und Oberschenkelumfang (zwei Studien) zu berechnen.

Auf einen möglichen Publikationsbias wurde geachtet, indem eine Funnelplot Analyse mit anschließender Trim-and-Fill-Analyse durchgeführt wurde (88). Zudem wurde der Regressionstest von Egger (88) und der Rangkorrelationstest von Begg (89) zur Evaluation des Publikationsbias herangezogen.

Der Einfluss jeder Studie wurde durch Einflussdiagnostik und Leave-One-Out-Analyse bestimmt (90). Zusätzlich wurde der E-Wert berechnet, um herauszufinden, wie stark eine Assoziation zwischen einem ungemessenen Störfaktor und sowohl Exposition als auch Zielgröße sein müsste, um die beobachtete Effektstärke zu erklären (91).

Die statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version: 4.1.2) durchgeführt. Dabei kamen die Pakete „metafor“ (86), „robumeta“ (92) , „EValue“ (91) und „MetaUtility“ (93) zum Einsatz, um Risikoschätzer mit 95% KI zu berechnen. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Auswahl der Studien

Insgesamt wurden 5.452 Treffer (1.696 durch PubMed, 3.755 durch Web of Science, 1 durch Handrecherche) gefunden. Nachdem 1.094 Duplikate entfernt wurden, verblieben 4.358 Treffer. Beim Durchsehen von Titel und Zusammenfassung der Artikel wurden weitere 4.266 Treffer ausgeschlossen. Von 92 Treffern, welche als Volltext durchgesehen wurden, mussten 45 Studien ausgeschlossen werden (Abbildung 2). Es ist zu beachten, dass Wu *et al.* (79,94) ihre Ergebnisse in zwei separaten Berichten veröffentlichten. Daher wurde eine Studie in die Hauptanalyse einbezogen, während die andere Studie in der geschlechtsspezifischen Subanalyse berücksichtigt wurde. Insgesamt wurden 47 geeignete Studien in die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse eingeschlossen. Mit Ausnahme einer Studie, welche Odds Ratios analysierte, gaben alle anderen Studien Hazard Ratios an.

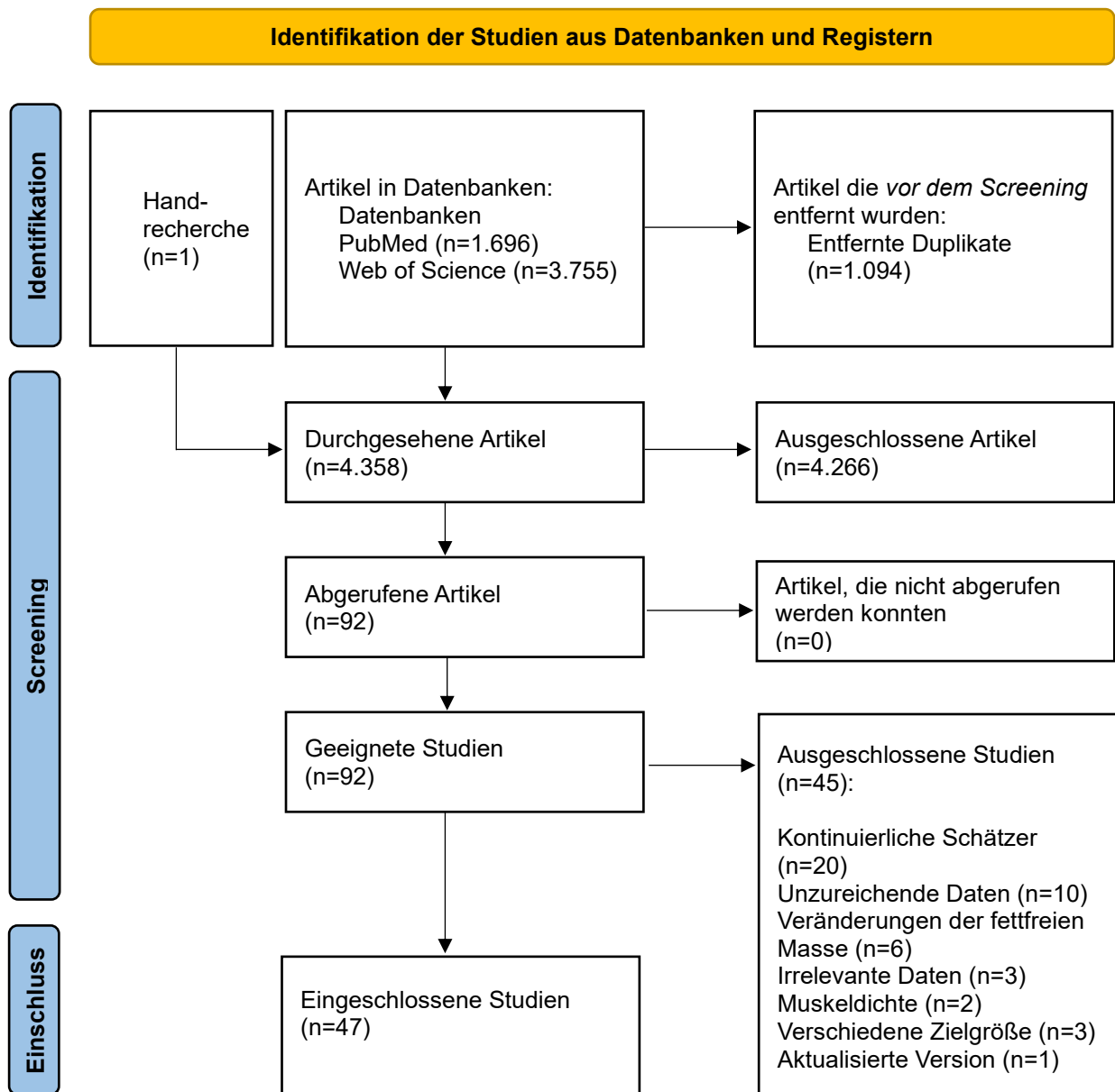


Abbildung 2. PRISMA Flow Chart der systematischen Literaturrecherche

3.2. Studiencharakteristika

Insgesamt wurden 1.095.591 Teilnehmer und 76.731 registrierte Todesfälle in die Metaanalyse eingeschlossen. Im Allgemeinen wurde der maximal adjustierte Schätzer in die Analysen aufgenommen, die von einer bis zu 20 potenziellen Störvariablen reichte (Anhang Tabelle 2). Die Körperzusammensetzung wurde anhand verschiedener Messindizes angegeben. Klassische anthropometrische Umfangsmessungen wurden in zehn Studien erhoben (Armumfang,

Oberschenkelumfang, Wadenumfang), gefolgt von acht Studien, die den fettfreie Masse-Index (FFMI) analysierten. Fettfreie Masse (FFM), appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASMM), appendikulärer Skelettmuskelmasse-Index (ASMI) und der Skelettmuskelmasse-Index (SMI) wurden in jeweils sechs Studien untersucht. Zwei Studien berücksichtigten die Muskelfläche. Skelettmuskelmasse und die Magermasse der Beine wurden jeweils in einer Studie analysiert.

3.3. Fettfreie Masse und Gesamtmortalität

Die Hauptanalyse von 45 HR-Risikoschätzern zeigte, dass eine niedrige gegenüber einer hohen fettfreien Masse mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität verbunden ist (Risikoverhältnis: 1,40; 95 % KI: 1,27; 1,53) (Abbildung 3). Es wurde eine große Heterogenität zwischen den Studien festgestellt ($I^2 = 86,27\%$, P-Heterogenität = 0,000). Von allen analysierten Studien berichteten 26 Studien über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen geringer fettfreier Masse und erhöhter Sterblichkeit (36–61). Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen fettfreien Masse und einer erhöhten Sterblichkeit festgestellt (81). In 19 Studien wurde ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang beobachtet (14 Studien implizierten einen Zusammenhang zwischen niedriger fettfreier Masse und erhöhter Sterblichkeit (62,63,66–69,72–77,79,80), während fünf Studien keinen Zusammenhang berichten oder einen Zusammenhang zwischen hoher fettfreier Masse und erhöhter Sterblichkeit implizierten (64,65,70,71,78)). Eine Studie bestimmte die Odds Ratio und beobachtete ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei geringerer fettfreier Masse (OR: 1,40; 95% CI: 0,91; 2,14), wobei dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte (73).

Fettfreie Masse und Mortalität – niedrig vs. hoch

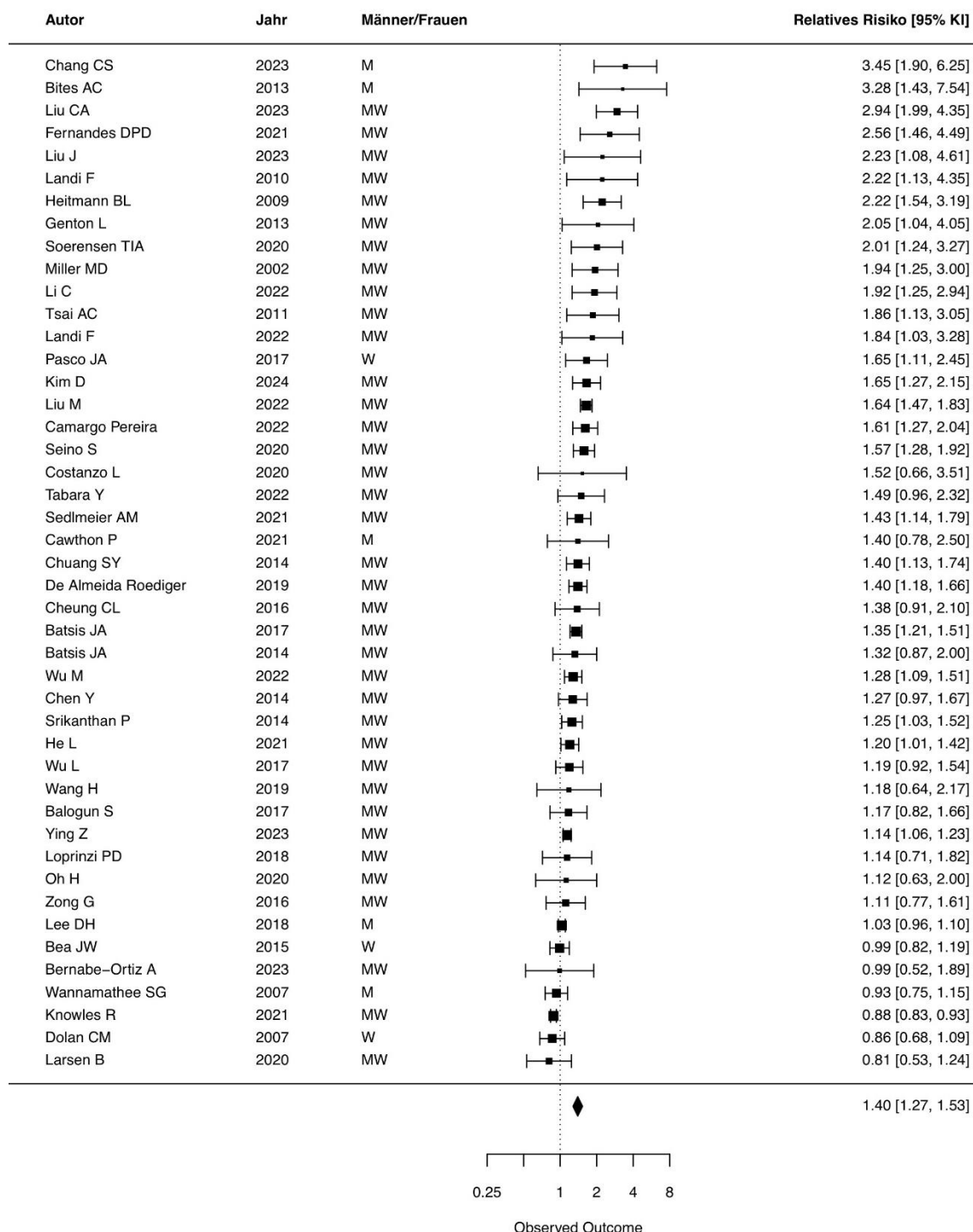


Abbildung 3. Hauptanalyse: Fettfreie Masse und Mortalität – niedrig vs. hoch

Die schwarzen Quadrate und die zugehörigen Fehlerbalken stellen den Risikoschätzer mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (KI) für jede Studie dar. Die Raute zeigt das zusammengefasste relative Risiko mit dem entsprechenden 95 %-KI für geringe fettfreie Masse und Gesamtmortalitätsrisiko an. P: P-Wert; I²: Heterogenität zwischen den Studien.

3.4. Stratifizierte Analysen

In stratifizierten Analysen wurde der Einfluss des Geschlechts, der anthropometrischen Messmethode und der geografischen Region untersucht (Tabelle 2).

Unabhängig des Geschlechts wurde eine Assoziation zwischen geringer fettfreier Masse und erhöhtem Sterberisiko festgestellt. Etwas ausgeprägter zeigte sich diese Assoziation bei Männern (RR: 1,51; 95%KI: 1,26; 1,81) im Vergleich zu Frauen (RR: 1,22; 95%KI: 1,09; 1,37) und gemischten Kohorten (RR: 1,45; 95%KI: 1,30; 1,61). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant ($P=0,1221$).

In allen geografischen Regionen sind geringe Werte für fettfreie Masse mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Am stärksten zeigte sich der Zusammenhang von geringer fettfreier Masse und Mortalitätsrisiko im südamerikanischen Raum (RR: 1,65; 95%KI: 1,25; 2,17), gefolgt von Europa (RR: 1,53; 95%KI: 1,17; 2,00) und dem asiatisch-pazifischen Raum (RR: 1,40; 95%KI: 1,26; 1,56). Am geringsten ausgeprägt war der Zusammenhang zwischen wenig fettfreier Masse und erhöhter Mortalität in Nordamerika zu beobachten (RR: 1,28; 95%KI: 1,11; 1,47). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen geografischen Regionen waren statistisch nicht signifikant ($P=0,3684$).

Ebenso bestätigten alle Subanalysen der anthropometrischen Messmethoden einen Zusammenhang zwischen geringer fettfreier Masse und erhöhtem Mortalitätsrisiko. Am ausgeprägtesten zeigte sich die Assoziation in Wadenumfangsmessungen (RR: 2,19; 95%KI: 1,63; 2,95), gefolgt von DXA-Messungen (1,47; 95%KI: 1,22; 1,78) und Oberarmumfangsmessungen (RR: 1,45; 95%KI: 1,32; 1,59). Etwas weniger ausgeprägt war der Zusammenhang zwischen geringer fettfreier Masse und Mortalitätsrisiko bei Vorhersagegleichungen (RR: 1,34; 95%KI: 1,12; 1,56) und BIA-Messungen (RR: 1,23; 95%KI: 1,08; 1,40).

In der Hauptanalyse wurden Personen im Alter zwischen 18 und 105 Jahren analysiert. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Studien, die Personen im Alter von ≥ 65 Jahren untersuchten, zeigten einen ähnlichen Zusammenhang wie die Hauptanalyse (RR: 1,45; 95%KI: 1,24; 1,69). Bemerkenswert ist, dass die Subgruppenanalyse von

Personen <65 Jahren (RR: 1,87, 95%KI: 1,42; 2,46) einen stärkeren Zusammenhang zwischen geringer fettfreier Masse und erhöhter Sterblichkeit zeigte als die Subgruppenanalyse von Personen ≥65 Jahren. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($P = 0,1199$).

Darüber hinaus wurde die Mortalität auf Grund spezifischer Todesursachen in Bezug auf fettfreie Masse analysiert. In Übereinstimmung mit der Hauptanalyse war eine niedrige fettfreie Masse mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität verbunden (RR: 1,36, 95%KI: 1,13; 1,64). Krebssterblichkeit und niedrige fettfreie Masse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (RR: 1,10, 95%KI: 0,89; 1,36). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität im Vergleich zu fettfreier Masse und kardiovaskulärer Mortalität ($P = 0,8807$), respektive Krebsmortalität ($P = 0,1200$), festgestellt werden.

Um Verzerrungen aufgrund nicht diagnostizierter Krankheiten, die unter Umständen zu einem zeitnahen Tod führen könnten, zu vermeiden, wurden isoliert Studien analysiert, die mindestens die ersten zwei Jahre der Nachbeobachtung ausschlossen. Die resultierende Effektgröße (RR: 1,22, 95%KI: 1,00; 1,49) fiel etwas geringer als die Hauptanalyse aus, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($P = 0,2762$).

Tabelle 2. Subanalysen stratifiziert nach potenziell effektverändernden Faktoren. Zusammenfassende Risikoschätzer für niedrige gegen hohe fettfreie Masse in Bezug auf die Sterblichkeit

Subanalyse	Anzahl der Studien	RR (95%KIs) ^[1]	P (diff) ^[2]
Geschlecht			
Männer	20	1,51(1,26; 1,81)	0,1221
Frauen	19	1,22 (1,09; 1,37)	
Männer und Frauen	30	1,45 (1,30; 1,61)	
Methode			
Bioelektrische Impedanzanalyse	15	1,23 (1,08; 1,40)	< 0,0001
Duale Röntgen-Absorptiometrie	12	1,47 (1,22; 1,78)	
Umfang des mittleren Oberarms	9	1,45 (1,32; 1,59)	
Wadenumfang	6	2,19 (1,63; 2,95)	
Vorhersagegleichungen	8	1,34 (1,12; 1,62)	
Geographische Region			
Europa	10	1,53 (1,17; 2,00)	0,3684
Nordamerika	17	1,28 (1,11;1,47)	
Südamerika	5	1,65 (1,25; 2,17)	
Asien Pazifik	15	1,40 (1,26; 1,56)	
Alter			
<65 Jahre	8	1,87 (1,42; 2,46)	0,1199
≥65 Jahre	20	1,45 (1,24; 1,69)	
Ursachenspezifische Mortalität			
Kardiovaskuläre Mortalität	12	1,36 (1,13; 1,64)	0,8807
Krebsmortalität	8	1,10 (0,89; 1,36)	0,1200
Frühe Todesfälle			
Ausschluss von Todesfällen mindestens innerhalb der ersten 2 Jahre	7	1,22 (1,00; 1,49)	0,2762
Hazard Ratio (HR) vs. Odds Ratio (OR)			
HR	45	1,40 (1,27; 1,53)	0,9920
OR	1	1,40 (0,91; 2,14)	

^[1] RR: Relatives Risiko; 95%KIs: 95% Konfidenz Intervalle; ^[2]P(diff)= P Wert für einen Unterschied.

3.5. Sensitivitätsanalyse

Zur Beurteilung des Publikationsbias, wurde die Funnelplot Asymmetrie visuell ausgewertet. Der pyramidenförmige Funnelplot zeigte eine geringe Unterrepräsentierung der unteren linken Seite (Abbildung 4a).

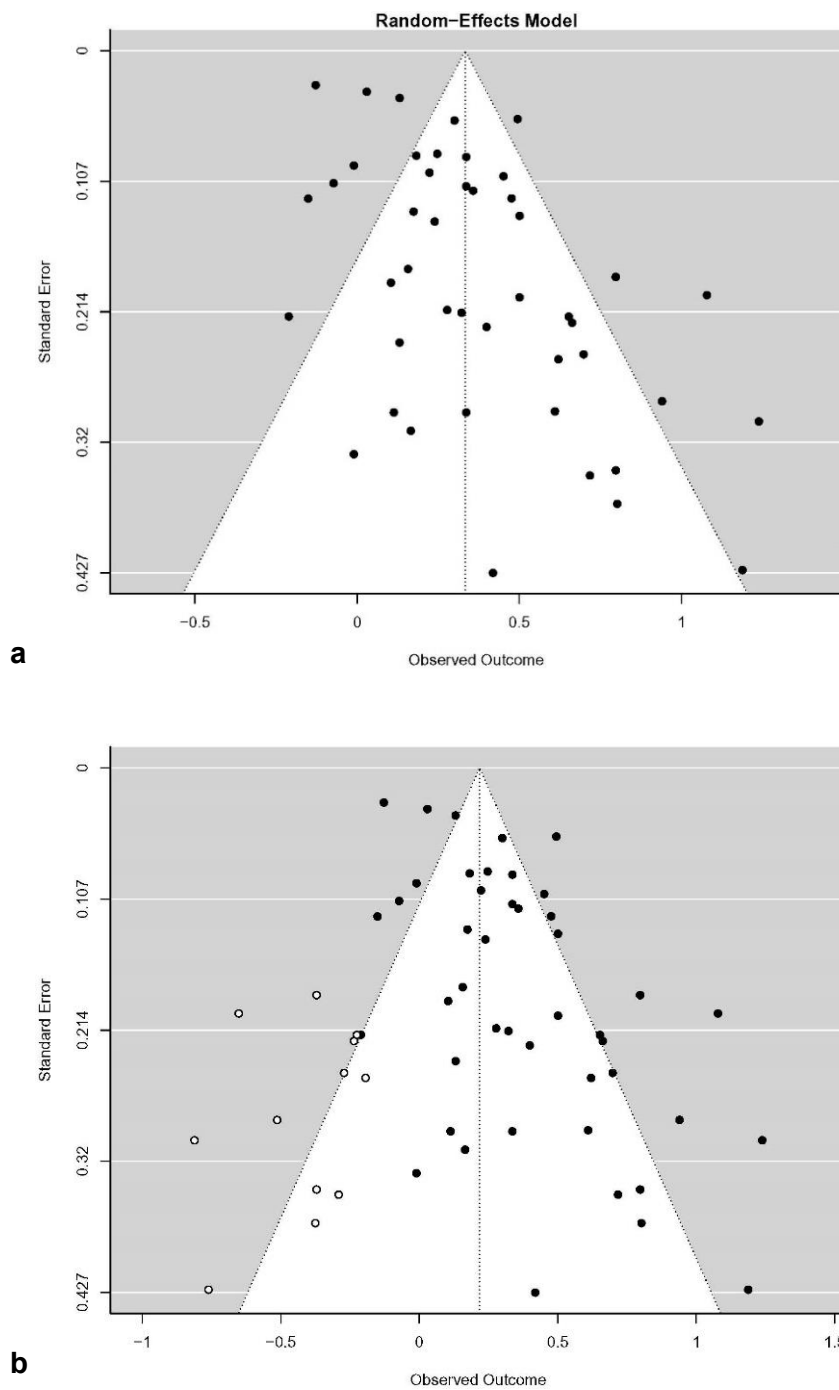


Abbildung 4. Analyse des Publikationsbias a) Funnel-Plot und b) Trim-and-Fill-Analyse.

Begg's Korrelationstest ($P=0,48$) erbrachte statistisch keine Signifikanz, wohingegen Egger's Regressionstest ($P=0,00$) Asymmetrie anzeigte. Abweichende Ergebnisse der beiden Tests weisen auf deren Fehleranfälligkeit hin, welche insbesondere bei geringen Fallzahlen zum Tragen kommt. Des Weiteren offenbarte die durchgeführte Trim-and-Fill-Analyse, dass zwölf Studien den möglichen Publikationsbias kompensieren würden (Abbildung 4b).

Außerdem wurde die Einflussdiagnostik für jede Studie berechnet. Die sogenannte „Leave-One-Out-Analyse“ ergab keine relevanten Änderungen der Risikoschätzer durch den Ausschluss einzelner Studien. Die Risikoschätzer reichten von 1,36 (95% KI: 1,25; 1,49) ohne Liu *et al.* (50) bis zu einem Risikoschätzer von 1,41 (95% KI: 1,29; 1,54) ohne Knowles *et al.* (81) .

Mit Hilfe des E-Wertes wurden potenzielle nicht gemessene Störfaktoren berücksichtigt. Ein Störfaktor müsste sowohl mit fettfreier Masse als auch mit Mortalität mit einer Effektgröße von mindestens 2,15 assoziiert sein, um für die Effektgröße von 1,40 verantwortlich zu sein. Das Risikoverhältnis zwischen Störfaktor und Sterblichkeit müsste 1,86 betragen, um in einem statistisch nicht signifikanten Risikoschätzer zu resultieren.

4. Diskussion

Die vorliegende Metaanalyse bietet eine umfassende Übersicht über den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität bei initial gesunden Erwachsenen. Es konnte gezeigt werden, dass Erwachsene mit geringen Werten für fettfreie Masse ein um 40 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Erwachsenen mit höheren Werten für fettfreie Masse aufwiesen.

Es gibt eine kleine Anzahl von Metaanalysen, die den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Sterblichkeit untersucht haben. Allerdings wurde dabei ein spezifischer Fokus oder spezifische Zielgruppen gewählt. Eine gepoolte Metaanalyse von neun Studien zeigte einen inversen Zusammenhang zwischen appendikulärem Skelettmuskelmasse-Index (ASMI) und der Sterblichkeit bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter (83). Eine andere Metaanalyse umfasst Studien bis einschließlich 2017 und ermittelte auf Grundlage von BIA-, DXA- und CT-Messungen eine signifikante Assoziation zwischen wenig fettfreier Masse und Mortalität (82). Jedoch beinhaltete die Studienpopulation zum Teil schwer kranke Personen wie Krebspatienten. Chronische und maligne Erkrankungen können bekanntermaßen mit einer Abnahme von fettfreier Masse einher gehen (95). Durch den gesteigerten Stoffwechsel im Rahmen des chronischen Krankheitsgeschehens steigt der Energiebedarf an. Zusätzlich leiden die Patienten unter Malnutrition und vermindertem Appetit, sodass der Energiebedarf über die Nahrung nicht gedeckt werden kann (22). Deshalb müssen Energiereserven mobilisiert werden und es kommt zum Abbau von Fett- und Muskelmasse (19). Auf Grund dessen wurde entschieden den Fokus der vorliegenden Metaanalyse auf ursprünglich gesunde Erwachsene zu legen, um möglichst Schlussfolgerungen zur Primärprävention ziehen zu können. Die vorliegende Metaanalyse beinhaltet zudem 26 Studien, die in den vergangenen sieben Jahren das vorhandene Wissen über fettfreie Masse und Sterblichkeit erweitert haben.

Eine differenzierte Analyse für Frauen und Männer ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf fettfreie Masse und Mortalität.

Subanalysen verschiedener anthropometrischer Messmethoden ergaben starke Assoziationen zwischen der fettfreien Masse und der Gesamtmortalität. Signifikante Unterschiede wurden bei der Ausprägung der Risikoschätzer für verschiedene Messmethoden deutlich. Höhere Risikoschätzer wurden für die klassischen

anthropometrischen Messmethoden ermittelt, insbesondere wurde ein starker Zusammenhang zwischen geringem Wadenumfang und erhöhtem Mortalitätsrisiko festgestellt. Frühere Studien haben jedoch gezeigt, dass anthropometrische Messungen dazu neigen, die fettfreie Masse zu überschätzen (33).

Der Risikoschätzer für DXA-Messungen ist etwas höher als der Gesamtschätzer ausgefallen. DXA gilt als präzise Methode, auch in älteren Bevölkerungsgruppen (96).

Ein niedrigerer Risikoschätzer ergab sich für BIA-Messungen. Hierbei gilt es zu beachten, dass BIA-Messungen von vielen Faktoren wie dem Alter, dem Grad der Adipositas und der ethnisch bedingten Körperzusammensetzung beeinflusst werden und dazu neigen fettfreie Masse zu überschätzen (96). Außerdem hat die Hydratation des Körpers einen Einfluss auf die Messung, sodass der Tageszeitpunkt, die Ernährungssituation und vorangegangene körperliche Aktivität sich auf die Messergebnisse auswirken können (25,97).

Im Gegensatz dazu konnte die eingeschlossene Studie, welche CT-Messungen verwendete, keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Vielmehr berichtet diese Studie von einem tendenziell erhöhten Mortalitätsrisiko für Menschen mit viel fettfreier Masse (71). Leider gab es keine vergleichbaren CT-Studien, um eine entsprechende Subanalyse zu berechnen.

Über alle geografischen Regionen hinweg, wurde eine Assoziation zwischen wenig fettfreier Masse und erhöhtem Mortalitätsrisiko beobachtet. Die Effektgrößen variierten zwischen den Regionen aber ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. In einigen geografischen Regionen wurden bestimmte Messverfahren häufiger verwendet als in anderen. Ethnische Unterschiede der Körperzusammensetzung könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Effektgröße haben, insbesondere wenn Vorhersagegleichungen für eine bestimmte Population entwickelt wurden (98).

Die Ergebnisse basieren hauptsächlich auf älteren Altersgruppen, da 20 Kohorten ausschließlich Personen über 65 Jahren einbezogen haben. In der Subanalyse von Personen unter 65 Jahren zeigte sich erstaunlicherweise, dass Personen mit wenig fettfreier Masse ein 87 % erhöhtes Sterberisiko verglichen mit Personen mit mittleren oder hohen Werten für fettfreie Masse haben. Bei der Betrachtung der primären Studien zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse. Drei Studien untersuchten beide Altersgruppen. Eine Studie stimmt mit dem Gesamtschätzer überein und gibt ein

höheres Risiko für jüngere Altersgruppen an (75). Eine andere Studie deutete jedoch auf ein erhöhtes Risiko für ältere Menschen hin (52) und die dritte Studie stellte keinen Unterschied der Altersgruppen fest (55). Außerdem ist der starke Risikoschätzer für jüngere Altersgruppen von anthropometrischen Umfangsmessungen dominiert, welche fettfreie Masse tendenziell überschätzen.

Der stärkere Zusammenhang zwischen einer niedrigen fettfreien Masse und erhöhtem Mortalitätsrisiko bei Personen unter 65 Jahren könnte auf ungünstige Stoffwechseleränderungen zurückzuführen sein, die sich in jungen Jahren manifestieren und zu einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil führen.

Eine Studie, die Kinder und Jugendliche untersuchte, zeigte, dass hohe Werte von fettfreier Masse einen protektiven Effekt für hohes Gesamtcholesterin, hohes Low-Density Lipoprotein-Cholesterin, Hyperglykämie und Insulinresistenzen haben (99). Keine signifikanten Unterschiede für kardiometabolische Risikofaktoren wurden zwischen Kindern mit Adipositas und hoher fettfreier Masse und normalgewichtigen Kindern ohne hohe Werte für fettfreie Masse festgestellt (99). Daher liegt die Hypothese nahe, dass fettfreie Masse eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung eines gesunden Stoffwechsels spielt und Adipositas assoziierte Veränderungen, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko verursachen würden, ausgleichen könnte.

Wenig fettfreie Masse ist ebenfalls ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesursachen. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine geringe Muskelmasse mit kardiovaskulären Risikofaktoren (16) und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen sowie mit der Gesamtmortalität (100) in Verbindung steht. Ein zugrunde liegender Faktor könnte die kardiorespiratorische Fitness sein. Sowohl magere als auch fettleibige Erwachsene haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Sterberisiko, wenn ihre kardiorespiratorische Fitness niedrig ist (101).

Erstaunlicherweise war der Zusammenhang zwischen viel fettfreier Masse und reduzierter Krebssterblichkeit nicht signifikant. Es wäre zu erwarten gewesen, dass viel Muskelmasse auch im Rahmen einer Krebserkrankung die Sterblichkeit reduziert. Schließlich konnte gezeigt werden, dass viel Muskelmasse einen Vorteil hinsichtlich Überleben und bezüglich behandlungsinduzierter Toxizität bei Krebspatienten bietet (102). In Mäusen kann die Entstehung eines Tumors und dessen Progression verhindert werden, indem durch trainingsinduziertes Interleukin-6 eine Umverteilung

von natürlichen Killerzellen im Tumorgewebe erreicht wird. (103). Außerdem kann die antiinflammatorische Wirkung von Myokinen gegebenenfalls die krebsinduzierte geringgradige systemische Inflammation ausgleichen (104). Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und krebsspezifischer Mortalität besteht. Denkbar wäre auch, dass unterschiedliche Zusammenhänge abhängig von der Art der Krebserkrankung bestehen.

Die Beobachtungen, dass ein hohes Maß an fettfreier Masse das Sterberisiko verringert, lässt sich möglicherweise durch eine protektive Wirkung der Muskelmasse erklären. Pedersen *et al.* (21) haben gezeigt, dass Muskeln als sekretorisches Organ fungieren und Myokine wie den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) abgeben. Bei körperlicher Aktivität werden diese Myokine freigesetzt und beeinflussen den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Im Muskel werden die Glukoseaufnahme und die Fettoxidation gesteigert, in der Leber wird Glukose produziert und im weißen Fettgewebe wird die Lipolyse angeregt (105). Diese Effekte führen zu einem gesünderen Stoffwechsel, einschließlich einer verbesserten Fettverbrennung, einer besseren Insulinsensitivität, Osteogenese, Entzündungshemmung und Tumorabwehr (21). Interessanterweise kann ein hohes Maß an fettfreier Masse auch der Adipositas bedingten Entzündung entgegen wirken (106). Das daraus resultierende niedrigere Entzündungsprofil geht mit einer besseren Insulinempfindlichkeit und höheren Spiegeln des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 einher, was zu einem verbesserten Stoffwechselprofil führt (107).

Insgesamt kann fettfreie Masse als entscheidender Faktor bei der Bewertung des Mortalitätsrisikos angesehen werden und sollte dabei unabhängig von der Fettmasse betrachtet werden.

Körperliche Aktivität muss als Störvariable für den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Sterblichkeit erwogen werden, da sie sowohl Einfluss auf die Körperzusammensetzung hat (108) als auch das Sterberisiko verringert (109). Zahlreiche Studien, die in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossen wurden, haben für körperliche Aktivität adjustiert, sodass dieser Einfluss vernachlässigbar sein sollte.

Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Armumfang und Gesamtmortalität in verschiedenen BMI-Gruppen. In einer Studie wurde ein geringeres Sterberisiko für einen höheren Armumfang bei normalgewichtigen und übergewichtigen Personen festgestellt, während bei Personen mit Adipositas kein Zusammenhang beobachtet wurde (79). In der anderen Studie fehlten ausreichende Daten für adipöse Personen, doch zeigte sich ein erhöhtes Sterberisiko für einen geringen Oberarmumfang bei Personen mit normalem oder niedrigem BMI (67).

4.1. Stärken und Limitationen

Die vorliegende Metaanalyse umfasst eine große Anzahl von Studien und Teilnehmern und ergibt einen statistisch signifikanten, starken inversen Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität.

Die Ergebnisse beruhen auf der aktuellen Literatur, umfassen sämtliche Altersgruppen zwischen 18 und 105 Jahren und beziehen sich dabei auf initial gesunde Erwachsene, sodass sie bedeutende Rückschlüsse für die öffentliche Gesundheit ermöglichen.

Durch die Berechnung des E-Wertes wurden ungemessene potenzielle Störfaktoren berücksichtigt. Alle Subanalysen bestätigten das Ergebnis der Hauptanalyse.

In der „Leave-one-out“-Analyse wurden nur geringe Abweichungen vom Gesamtschätzer festgestellt. Daher kann ausgeschlossen werden, dass eine einzige Studie die gesamte Risikoschätzung dominiert.

Als Einschränkung der Metaanalyse muss die Heterogenität der verschiedenen anthropometrischen Messmethoden genannt werden.

Durch die Erfassung der fettfreien Masse in Form verschiedener Indizes ergeben sich unterschiedlichste Cut-off-Werte, die den Vergleich der Studien erschweren. Zwar tragen die Ergebnisse zu einem tieferen Verständnis der Rolle der fettfreien Masse in Bezug auf das Mortalitätsrisiko bei, jedoch lassen sich keine absoluten Toleranzgrenzen zur Klassifizierung kritischer Werte ableiten.

Eine weitere Einschränkung ist die Überrepräsentation von älteren Bevölkerungsgruppen. Ungefähr ein Drittel der Studien untersuchte ausschließlich Populationen im Alter von 65 Jahren und älter, alle anderen Studien hatten keine obere

Altersgrenze. Daher sind die Schlussfolgerungen vor allem für ältere Menschen gültig. Zusätzliche Studien für eine detaillierte Analyse jüngerer Erwachsener wäre wünschenswert.

Darüber hinaus wird in der Analyse von einem gleichbleibenden Status der fettfreien Masse über den gesamten Beobachtungszeitraum ausgegangen. Mögliche Schwankungen während des Studienzeitraumes, die sich auf die Mortalität auswirken könnten, werden dabei außer Acht gelassen. Leider gibt es keine aussagekräftigen Daten dazu, ob sich das Mortalitätsrisiko verändert, wenn Schwankungen der fettfreien Masse berücksichtigt werden. Jedoch konnten Recalde *et al.* zumindest für den BMI zeigen, dass der BMI-Basiswert im Vergleich zu BMI-Verläufen bei vielen Krebsarten vergleichbare Risikoschätzungen ergibt (110).

Eine möglicher Publikationsbias muss in Betracht gezogen werden, da der Funnel-Plot eine leichte Asymmetrie aufgezeigt hat. Jedoch könnte die Ursache dessen möglicherweise in der Heterogenität der Studien liegen.

4.2. Schlussfolgerung

Diese Metaanalyse bietet eine aktuelle und umfassende Übersicht der vorhandenen Daten über den Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität. Aus den Daten geht hervor, dass wenig fettfreie Masse ein entscheidender Faktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ist. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit Muskelmasse ein Leben lang zu erhalten und ein frühzeitiges Screening der Körperzusammensetzung einzuführen, um Risikopersonen zu identifizieren und Leitlinien zur Prävention von zu niedriger fettfreier Masse zu entwickeln.

5. Zusammenfassung

Die Körperzusammensetzung rückt bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes eines Individuums zunehmend in den Fokus. Auf Grund der einfachen Handhabung wird aktuell häufig der BMI zur Bewertung des Gesundheits- und Ernährungszustandes verwendet. Ein Nachteil des BMI ist, dass er nicht zwischen Fettmasse und fettfreier Masse unterscheiden kann. Bisher ist nicht eindeutig welche Rolle fettfreie Masse bei den häufigsten Todesursachen, insbesondere Herz-Kreislauferkrankungen und Krebserkrankungen, spielt. Um der Frage nachzugehen welcher Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Gesamtmortalität besteht, wurde in dieser Arbeit eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Studien bis einschließlich Oktober 2024 durchgeführt.

Insgesamt wurden 47 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Personen mit wenig fettfreier Masse im Vergleich zu Personen mit viel fettfreier Masse ein 40% erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (RR: 1,40; 95 % KI: 1,27; 1,53). Es wurden nach potenziell effektverändernden Faktoren stratifizierte Subanalysen berechnet. Dabei wurden Risikoschätzer nach Geschlecht, Messmethode, geografischer Region, Alter und spezifischen Todesursachen getrennt berechnet. Die Assoziation zwischen wenig fettfreier Masse und erhöhtem Mortalitätsrisiko wurde in allen Subanalysen bestätigt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf einen möglichen Publikationsbias hindeuteten. Zudem wurde der E-Wert mit 2,15 berechnet, sodass ungemessenes Confounding als unwahrscheinlich betrachtet werden kann.

Die vorliegende Arbeit trägt dazu bei, die Bedeutung von fettfreier Masse als Risikofaktor für Gesamtmortalität zu verstehen. Sie unterstreicht die Relevanz von ausreichend fettfreier Masse im Hinblick auf Langlebigkeit und gesundes Altern. Langfristig sollten Screeningverfahren etabliert werden, um gefährdete Personen mit zu wenig fettfreier Masse identifizieren zu können und Gegenmaßnahmen für einen gezielten Aufbau von fettfreier Masse einzuleiten. Zudem sollten Präventionsmaßnahmen entwickelt werden, um zu verhindern, dass ein Zustand von zu wenig fettfreier Masse erst erreicht wird.

6. Anhang

Anhang Tabelle 1. PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Titelseite
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	28
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1-3,6-7
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	7,8
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	9
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	9, Tabelle 1, Abbildung 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9,10
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if	10

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	8-10; Abbildung 2
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	8-10
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	In Publikation
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	10
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	10
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	10
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	11,12
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	11

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	11
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	11,12
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	11
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	12
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	13; Abbildung 2
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Abbildung 2
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	14,15; Anhang Tabelle 2
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Abbildung 3 Tabelle 2
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	14,15
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Tabelle 2
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	15

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	21
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	20; Abbildung 4
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	21
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	22
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	26,27
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	26
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	27
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	8
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	8
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	8
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	In Publikation
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	In Publikation
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses;	In Publikation

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Anhang Tabelle 2. Eingeschlossene Studien und ihre Charakteristiken

Author, year, country	Study name	Follow-up duration (years)	Men, women, combined	Number of participants/deaths	Age range in years	Exposition: body composition and measurement method	Outcome: mortality assessment	CVD ¹ mortality definition	Cancer mortality definition	Research design (HR, OR) ²	Adjustment variables
Kim D, 2024, USA	NHANES 1999-2006, 2011-2018	1999/2006 -12/2019 2011/2018-12/2019 NA	Men and women combined	16839/ 2109	>20	Appendicular skeletal muscle index (ASMI) in kg/m ² by DXA	National death index	NA	-	HR	Age, sex, race, smoking status, alcohol consumption, estimated glomerular filtration rate, central obesity, history of cancer
Liu CA, 2023, USA	NHANES 2003-2006	2003-06 - 2019, Mean 14.625 years	Men and women combined	5052/ 826	20-59	Total lean mass in g by DXA	National death index	-	-	HR	Age, sex, race/ethnicity, education level, marital status, family income-poverty ratio level, hypertension, coronary heart disease, diabetes, cancer, smoke, covered by health insurance, alcohol, BMI, waist, muscle strengthening activities, Healthy Diet Index score

¹ CVD: Cardiovascular disease² HR: Hazard ratio, OR: Odds ratio

Bernabe-Ortiz A, 2023, Peru	CRONIC AS cohort study	2010-2018, Mean 7.0 years	Men and women combined	3216/172	≥30	Skeletal muscle mass (SMM) in kg by BIA	National records	-	-	HR	Age, sex, education level, socioeconomic level, daily smoking, alcohol use, physical activity levels and body mass index
Chang CS, 2023, Taiwan	Cohort from Townships in Taiwan	2009/10-2018	Men	224/NA	≥65	Skeletal muscle mass index (SMMI) in kg/m ² by BIA	Taiwan cause of death database	-	-	HR	Exercise, gender, age, socioeconomic status, smoking, alcohol consumption, and Charlson comorbidity index
Liu J, 2023, US	NHANES	1999-2006, Mean 11.8 years	Men and women	17735/3446	≥65	Anthropometric circumference measurements in cm	Interviews with close family members	ICD-10: 100-178	-	HR	Age, sex, race/ethnicity, education
Ying Z, 2023, Taiwan	Taiwan MJ Cohort	1997-2011, Mean 9 years	Men and women combined	422230/11892	≥20	Fat-free mass index (FFMI) in kg/m ² by BIA	Linkage of health data to mortality data	ICD-9 and ICD-10, no further specification	ICD-9 and ICD-10, no further specification	HR	Fat mass index, age, gender, marital status, education, occupation, smoking status, drinking status, physical activity, and dietary intake (light vegetable, dark vegetable, fruit, and meat intake)
Camargo Pereira C, 2022	Goiânia Older Adults project	2008-2018/19, Mean 10 years	Men and women combined	418/147	≥60	Arm muscle circumference in cm ²	Brazilian Mortality Information System	-	-	HR	Age, sex, skin colour, education, socioeconomic class, marital status, age, smoking, alcohol consumption, physical

											activity, consumption of fruits and vegetables
Landi F, 2022, Italy	IISIRENT E study	2003/04-2013/14, NA	Men and women combined	346/245	≥80	Appendicular skeletal muscle (ASMM) in kg	National Death registry	-	-	HR	Age, gender, ADL (activities of daily living) impairment, cognitive impairment, BMI (body mass index), CRP (C-reactive protein), and IL-6 (interleukin 6)
Li C, 2022, Taiwan	Taichung, Taiwan community-based cohort study	2009-2021, Mean 12 years	Men and women combined	641/198	≥65	Skeletal muscle index (SMI) in kg/m ² by DXA	National Registry of Death	-	-	HR	Age, sex, education, marital status, smoking, alcohol drinking, physical activity, exercising program, hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke, cancer, cognitive impairment, fasting
Tabara Y, 2022, Japan	Nagahama study	2008/10-2013/16 and 2022, Mean 7.02 years	Men and women	3582/189	≥65	Skeletal muscle index (SMI) in kg/m ² by BIA	Reviewing residential registry records	-	-	HR	Age, BMI, history of cardiovascular disease, history of cancer, current smoking, systolic blood pressure, albumin, haemoglobin A1c, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein

Wu M, 2022, China	China Kadoorie Biobank study	2004/08-2017, 2013/14-2017 , Mean 3.98 years	Men and women	23290/739	38-88	Appendicular muscle mass index (AMMI) in kg/m ² by BIA	Disease Surveillance Points in China	-	-	HR	Sex, educational attainment, marital status, occupation, household income, smoking status, alcohol consumption, levels of physical activities, scores of dietary patterns, prevalent hypertension, prevalent diabetes, prevalent COPD
Liu M, 2022, US	NHANES, NHANES III	1988/1994-2015; 1999/2014-2015 Median 9.7 years	Men and women combined	55818/10408	≥18	Predicted lean mass in kg by anthropometric prediction equations	Linkage to the National Death Index	ICD 10: I00-09, I11, I13, I20-25, I26-51, I60-I69	ICD 10: C00-C97	HR	Age, sex, height, race/ethnicity, education level, marital status, smoking status, history of hypertension and diabetes, leisure physical activity level, HDL cholesterol, total cholesterol, predicted fat mass
Knowles R, 2021, UK	UK Biobank	2006/2010-2020 Median 10.5 years	Men, women separately	356590/15844	40-69	Appendicular skeletal muscle mass (ASMM) in kg by BIA	Linkage to the National Death Index	-	-	HR	Age, height, Townsend deprivation index, education, smoking, alcohol intake, physical activity, oily fish intake, fruit and vegetable intake, saturated fat intake, diabetes, cancer history, menopause (women)

Sedlmeier AM, 2021, Germany, US	Pooled study of KORA, SHIP and NHANES	1994/1994-2016; 1999/2001-2016; 1999/2000-2015; 2001/2002-2015; 2003/2004-2015; 2008-2015 Median 14.3 years	Men and women combined	16155/ 1347	25-74, 20-49, 20-79	Fat-free mass index (FFMI) in kg/m ² by BIA	Population registries and death certificates from local health authorities, linkage to the National Death Index	-	-	HR	Age, sex, cohort, ethnicity, baseline history of diabetes, education, smoking, physical activity, alcohol intake, fat mass index
Cawthon P, 2021, US	MrOS (Osteoporotic fractures in men) study	2014/16-2019 Mean 3.3 years	Men	1400/ 197	77-101	Appendicular lean mass (ALM) in kg by DXA	Notification during follow-up (every 4 months), death certificates	ICD-9: 401.90 to 442.0, 394.0, 394.9, 396.9, 398.9, 401.1, 443.9, 459.7, 459.9, 557.0, 785.51, 996.71	ICD-9: 140.0–208.0	HR	Age, ethnicity, clinical center, alcohol, smoking, comorbidities, physical activity, percent fat, exhaustion, cognitive function, self-reported health status, weight change, weight, height, strength & physical performance (chair stand, gait speed and grip strength)
He L, 2021, China	The China Health and Nutrition	1993-2015 Median 9.2 years	Men and women combined	17717/ 167	≥18	Mid-upper arm circumference in cm	Report from family members	-	-	HR	Age, sex, BMI ³ , marital status, education, income, region, urbanization index, smoking, alcohol,

³ BMI: Body Mass Index

	Study (CHNS)										physical activity, total energy intake, fat intake, protein intake, carbohydrate intake, blood pressure (systolic, diastolic), diabetes, TSF ⁴ thickness, subcutaneous fat
Fernandes DPD, 2021, Brazil	Population from the National Older Adults Vaccination Campaign from a Brazilian City	2009-2018 NA	Men and women combined	796/ 197	≥60	Calf circumference in cm	Mortality Information System by Viscosa Municipal Health Department	-	-	HR	Age, sex, education, quality of diet, physical activity, smoking, BMI
Soerensen TIA, 2020, Denmark	Danish MONICA project	1993/94-2012 NA	Men and women combined	1951/ 486	35-65	FFMI in kg/m ² by BIA	Linkage to the national Central Person Register	-	-	HR	Age, sex, smoking, alcohol intake, physical activity, education
Seino S, 2020, Japan	Kusatsu Longitudinal Study and	2008/2016-2017; 2010/2014-2015	Men, women	966/ 128 (men)	65-74; ≥75	FFMI in kg/m ² by BIA	Linking records with the Japanese	-	-	HR	Age, FM ⁵ , study area, year, alcohol, smoking, hypertension, CVD ⁶ (stroke, heart disease),

⁴ TSF: triceps skinfold

⁵ FM: Fat mass

⁶ CVD: Cardiovascular disease

	Hatoyama Cohort Study	Median 5.3 years	separately	1011 /75 (women)			National Vital Statistics				diabetes, cancer, cholesterol level, hypoalbuminemia, anemia, chronic kidney disease
Costanzo L, 2020, Italy	InCHIANTI study	2001-2010 Mean 3.1	Men and women combined	535/ 56	≥65	SMI in kg/m ² by BIA	Mortality General Registry by the Tuscany Region and from death certificates of the municipality of residence	-	-	HR	Age, sex, BMI ¹ , marital status, education, and comorbidities
Oh H, 2020, Korea	Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018	2008/2011-2016 NA	Men and women combined	17284/ 1072	20-95	SMI in kg/m ² by DXA	Matching death certificates and medical records based on the resident registration number	ICD-10: I00–I99	ICD-10: C00–D48	HR	Marital status, residence, income, occupation, smoking, alcohol, predicted fat mass, height
Larsen B, 2020, US	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)	2002-NA Mean 10.6 years (men)	Men, women separately	946/118 (men) 955/119 (women)	45-85	abdominal muscle area in cm ² /m ² by CT	Phone calls and death certificates	-	-	HR	Age, ethnicity, height, diabetes, systolic blood pressure, CVD ⁴ medication (antihypertensive medication, statin use), total cholesterol, HDL

		10.9 years (women)									cholesterol, smoking, cancer, kidney function, physical activity, sedentary time, visceral fat, BMI ¹
De Almeida Roediger M, 2019, Brazil	SABE (Health, Well-being, and Aging)	2000-2010 NA	Men and women combined	1504/ 769	≥60	Mid-upper arm circumference in cm Calf circumference in cm	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados; PRO-AIM - Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade	-	-	HR	Age, sex, marital status, education, working status, income, alcohol, physical activity, smoking, hypertension, CVD ⁴ , lung disease, stroke, cancer, number of diseases, MMSE ⁷ , geriatric depression scale
Wang H, 2019, China	Project of Longevity and Aging in Dujiangyan (PLAD)	2005-2009 Median 4 years	Men, women separately	238/ 132 (men) 500/ 255 (women)	90-105	SMI in kg /m ² by anthropometric equations	Requested from local government registries and confirmed by relatives or neighbors	-	-	HR	Age, smoking, alcohol, cognitive impairment (MMSE ⁵), disability
Loprinzi PD, 2018, US	National Health and Nutrition Examination	1999/2002-2011 Median	Men and women combined	1079/ 277	50-85	Leg lean mass in g by DXA	Linkage to the National	-	-	HR	Age, sex, race-ethnicity, relative protein intake, carbohydrate intake, fat intake, mean arterial

⁷ MMSE: Mini Mental State exam

	on Survey (NHANES)	10.3 years					Death Index				pressure, smoking status
Li R, 2018, US	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	1999/2002-2011	Men and women combined	4449/NA	≥50	Appendicular lean mass (ALM) in kg by DXA	Public linked mortality files, death certificates	-	-	OR	Age, sex, ethnicity, BMI ¹ , smoking, alcohol, education, physical activity (LTPA ⁸), sedentary time, cardiovascular disease, diabetes, cancer, chronic obstructive lung disease, chronic kidney disease
Lee DH, 2018, US	The Health Professionals Follow-up Study	1987-2012; 1996-2012; 2008-2012 Mean 21.4 years	Men	38006/ 12356	40-75	Predicted lean mass in kg by anthropometric prediction equations	Reports from the next of kin or postal authorities or by searching the National Death Index	ICD-8: 390-459	ICD-8: 140-239	HR	Age, ethnicity, family history of CVD ⁴ , family history of cancer, physical activity, alcohol consumption, total energy intake, smoking, Alternate Healthy Eating index
Batsis JA, 2017, US	National Health and Nutrition Examination Survey	1999/2004-2016 Median 8.5 years	Men and women combined	4984/ 1901	≥60	Appendicular lean mass (ALM) in kg by DXA	Linkage to National Death Index	ICD-10: I00-I78	-	HR	Age, sex, ethnicity, poverty income ratio, smoking, diabetes, CVD ⁴ (congestive heart failure, coronary heart disease), non-

⁸ LTPA: leisure time physical activity

	(NHANES)										melanoma skin cancer, arthritis, physical activity
Pasco JA, 2017, Australia	The Geelong Osteoporosis Study	1993/1997-2003/2007 NA	Women	750/ 190	50-92	Appendicular lean mass (ALM) in as t-scores by DXA	Linkage to the Australian National Deaths Index	-	-	HR	Age, weight, height, BMI ¹ , mobility, polypharmacy
Balogun S, 2017, Australia	Tasmania n Older Adult Cohort (TASOAC)	2002/2004-2015; 2005/2006-2015; 2007/2009-2015 NA	Men and women combined	1041/ 145	51-81	Appendicular lean mass index (ALMI) in kg/m ² by DXA	National and state death registry	-	-	HR	Age
Wu L, 2017, US	The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)	1988/1994-2006 Median 14.3 years	Men and women combined	11958/ NA	20-90	Mid-arm circumference (MAC) in cm	Probabilistic matching between National Health Index certificate records and NHANES III participants	NA	-	HR	Age, sex, ethnicity, BMI ¹ , serum triglycerides, serum aspartate transaminase, serum HDL, serum glucose, CRP ⁹ , serum uric acid, serum total bilirubin, systolic blood pressure, smoking, diabetes, physical activity
Wu L, 2017, US	The Third National Health and	1988/1994-2006 Median	Men, women	3373/ 1396 (men)	40-90	Mid-arm muscle	Probabilistic matching between National	NA	-	HR	Age, ethnicity, BMI ¹ , waist circumference, serum total cholesterol, serum HDL, serum

⁹ CRP: C-reactive protein

	Nutrition Examination Survey (NHANES III)	14.3 years	separately	3396/ 1097 (women)		circumference (MAMC) in cm	Health Index certificate records and NHANES III participants				glucose, CRP ⁷ , serum uric acid, serum total bilirubin, systolic blood pressure, smoking, diabetes, congestive heart failure, serum albumin, marital status, number of prescription medications taken
Cheung CL, 2016, US	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	1999/2004-2006 NA	Men and women combined	2304/ 330	≥65	Appendicular lean mass index (ALMI) in kg/m ² by DXA	Linkage to the National Death Index	-	-	HR	Age, sex, ethnicity, smoking, alcohol, CRP ⁷ , triglycerides, HDL cholesterol, eGFR ¹⁰
Zong G, 2016, US	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	1999/2006-2010 Mean 8.8 years	Men and women combined	9471/ 682	≥20	Fat-free mass index (FFMI) in kg/m ² by DXA	Linkage to the National Death Index	ICD-10: I00-I79	ICD-10 C00-C97	HR	Age, sex, ethnicity, education, marital status, family income to poverty ratio, family history of chronic diseases (diabetes, hypertension, stroke, or angina) physical activity, smoking status, alcohol consumption, BMI ¹
Bea JW, 2015, US	WHI Clinical Trials and Observati	1993/1998-2007 Mean	Women	10525/ 1762	50–79	Lean mass in % by DXA	Medical records and death certificates, National	-	-	HR	Age, age at menopause, physical activity, diet quality, ethnicity,

¹⁰ eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

	onal Study	13.6 years					Health Index				smoking, alcohol, hormone use
Srikanth an P, 2014, US	The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)	1988/1994-2004 Median 13.2 years	Men and women combined	3659/2012	≥55	Skeletal muscle mass index (SMMI) in kg/m ² by BIA	National Death Index record, Social Security Administration, Centers for Medicare and Medicaid Services	-	-	HR	Age, sex, ethnicity, central obesity, smoking, cancer, CRP ⁷ , hypertension, cholesterol (HDL and total), HOMA-IR, HbA1C, diabetes, prediabetes, serum creatinine
Chuang SY, 2014, Taiwan	The Elderly Nutrition and Health Survey in Taiwan (1999-2000) (Elderly NAHSIT)	1999/2000-2008 Median 9.2 years	Men and women combined	1512/506	≥65	Skeletal muscle mass index (SMMI) in kg/m ² by BIA	National Death Registry through personal identification number	ICD-9: 390-459	-	HR	Age, sex, BMI, smoking, alcohol, physical activity, CRP ⁷ , eGFR ⁸ , number of comorbidities
Batsis JA, 2014, US	The Third National Health and Nutrition Examination Survey	1988/1994-2006 Mean 11.9 years	Men and women combined	1569/792	≥60	Lean mass in kg by BIA	Linkage to National Death Index	ICD-10: I00-I78	-	HR	Age, sex, ethnicity, smoking, CVD ⁴ , self-reported health, hypertension, diabetes, dyslipidemia, physical activity

	(NHANES III)										
Chen Y, 2014, Bangladesh	Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS)	2000/2002-2012; 2006/2008-2012 Mean 7.9 years	Men and women combined	19575/ 744	≥18	Mid-upper arm circumference (MUAC) in cm	Report by family or neighbours, death certificates	ICD-10: I00-I99	ICD-10: C00-C97	HR	Age, sex, BMI ¹ , education level, betel use, smoking status, baseline systolic blood pressure
Genton L, 2013, Switzerland	Geneva university hospital - recruitment of healthy subjects through advertisement	1999-2010; 2002-2010; 2005-2010; 2008-2010 NA	Men and women combined	203/ 58	≥65	Fat-free mass index (FFMI) in kg/m ² by BIA	Investigators checked with the administration of the cities they were living in at the last follow-up	-	-	HR	Age, sex, FMI ¹¹ , physical activity, Charlson index
Bites AC, 2013, Chile	Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA) University of Chile	1999/2005-2008 Median 7.2 years	Men	75/ 23	61-91	Lean mass/height in g/cm by DXA	Mortality records of Servicio de Registro Civil e Identificación del Ministerio de Justicia del Gobierno de Chile	-	-	HR	Age, hand grip strength, 12-min walking capacity, total lean mass/height ²

¹¹ FMI: Fat mass index

Tsai AC, 2011, Taiwan	Survey of Health and Nutrition Status of the Elderly in Taiwan	1999-2003 NA	Men and women combined	4191/ 566	≥53	Mid-arm circumference (MAC) in cm Calf circumference in cm	Records from Universal Health Insurance Program and the National Household Registration	-	-	HR	Age, sex, smoking, physical activity
Landi F, 2010, Italy	Aging and Longevity Study in the Sirente Geographic Area (ilSIRENTE Study)	2002/2003-2007/2008	Men and women combined	357/ 146	≥80	Mid-arm muscle circumference (MAMC) in cm	National Death Registry	-	-	HR	Age, sex, living alone, sensory impairments, albumin, cholesterol, body mass index
Heitman BL, 2009, Denmark	The Danish MONICA project	1987-2002 Mean 12.5 years	Men	1436/ 257	35-65	Thigh circumference in cm	Personal identification number at National Registers of Hospital Discharge and Death Registry	-	-	HR	Age, smoking, physical activity, education, body fat percentage, body height, BMI ¹ , waist circumference, alcohol, systolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides
Wannamethee SG,	The British Regional	1998/2000-2005 Mean 6.0 years	Men	4107/ 713	60-79	Fat-free mass index (FFMI) in kg/m ² by BIA	Established "tagging" procedures provided by the	-	-	HR	Age, social class, physical activity, alcohol intake, smoking

2007, UK	Heart Study						National Health Service registers				
Dolan CM, 2007, US	The Study of Osteopor otic Fractures	1989/1991- 1997 Mean 8.0 years	Women	8029/ 945	≥65	Lean mass in kg by BIA	Study participants were contacted every 4 months	-	-	HR	Age, self-reported health, grip strength, non-thiazide diuretic use, femoral neck bone mineral density
Miller MD, 2002, Australia	Australian Longitudi nal Study of Ageing (ALSA)	1992-2000 NA	Men and women combined	1396/ 579	≥70	Corrected arm muscle area (CAMA) in cm ²	Every 12 months from government birth, death and marriage records			HR	Age, sex, marital status, smoking, self-rated health, activities of daily living, cancer, CVD ⁴ , diabetes, hypertension, respiratory disease, depression (CESD ¹²), cognitive impairment (MMSE ⁵)

¹² CESD: Center Epidemiological Studies Depression scale

7. Literaturverzeichnis

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024: No area of the world is unaffected by the consequences of obesity | World Obesity Federation [Internet] [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2024>.
2. Obesity and overweight [Internet] [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Mitchell NS, Catenacci VA, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: overview of an epidemic. *Psychiatr Clin North Am* 2011;34(4):717–32. PubMed PMID: 22098799; PubMed Central PMCID: PMC3228640.
4. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016;353:i2156. PubMed PMID: 27146380; PubMed Central PMCID: PMC4856854.
5. 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. PubMed PMID: 23280227; PubMed Central PMCID: PMC4855514.
6. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Gonzalez AB de, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016;388(10046):776–86.
7. Bosello O, Vanzo A. Obesity paradox and aging. *Eat Weight Disord* 2021;26(1):27–35. PubMed PMID: 31865598.
8. Allison DB, Faith MS, Heo M, Kotler DP. Hypothesis concerning the U-shaped relation between body mass index and mortality. *Am. J. Epidemiol.* 1997;146(4):339–49. PubMed PMID: 9270413.
9. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am. J. Epidemiol.* 1996;143(3):228–39. PubMed PMID: 8561156.
10. Scafoglieri A, Probyn S, Bautmans I, van Roy P, Clarys JP. Direct relationship of body mass index and waist circumference with body tissue distribution in elderly persons. *J Nutr Health Aging* 2011;15(10):924–31. PubMed PMID: 22159784.
11. Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:861. PubMed PMID: 31993018; PubMed Central PMCID: PMC6970947.
12. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001;2(3):141–7. PubMed PMID: 12120099.
13. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab* 2012;60(1):6–16. PubMed PMID: 22179189.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age*

- Ageing 2019;48(1):16–31. PubMed PMID: 30312372; PubMed Central PMCID: PMC6322506.
15. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(8):585–92. PubMed PMID: 23537893.
 16. Moon S-S. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocr J* 2014;61(1):61–70. PubMed PMID: 24088600.
 17. Park S, Ham J-O, Lee B-K. A positive association between stroke risk and sarcopenia in men aged ≥ 50 years, but not women: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *J Nutr Health Aging* 2014;18(9):806–12. PubMed PMID: 25389958.
 18. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang Y-C, Jeong I-K, Oh S, et al. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One* 2013;8(3):e60119. PubMed PMID: 23533671; PubMed Central PMCID: PMC3606314.
 19. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84(3):475–82. PubMed PMID: 16960159.
 20. Oh YH, Choi S, Lee G, Son JS, Kim KH, Park SM. Changes in Body Composition Are Associated with Metabolic Changes and the Risk of Metabolic Syndrome. *J Clin Med* 2021;10(4). PubMed PMID: 33668451; PubMed Central PMCID: PMC7918782.
 21. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457–65. PubMed PMID: 22473333.
 22. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(9):789–96. PubMed PMID: 27324808.
 23. Non communicable diseases [Internet] [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
 24. Abe T, Kearns CF, Fukunaga T. Sex differences in whole body skeletal muscle mass measured by magnetic resonance imaging and its distribution in young Japanese adults. *Br J Sports Med* 2003;37(5):436–40. PubMed PMID: 14514537; PubMed Central PMCID: PMC1751351.
 25. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(2):81–97. PubMed PMID: 24735332.
 26. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J* 2008;7:26. PubMed PMID: 18778488; PubMed Central PMCID: PMC2543039.
 27. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD de, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23(5):1226–43. PubMed PMID: 15380917.

28. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone* 2017;104:101–5. PubMed PMID: 28625918; PubMed Central PMCID: PMC5659281.
29. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, Souza MJ de. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(1):30–9. PubMed PMID: 21760631.
30. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 1):E941–51. PubMed PMID: 8997211.
31. Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 2006;38(6):935–42. PubMed PMID: 16376161.
32. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36(4):680–90. PubMed PMID: 7124671.
33. Rice CL, Cunningham DA, Paterson DH, Lefcoe MS. A comparison of anthropometry with computed tomography in limbs of young and aged men. *J Gerontol* 1990;45(5):M175–9. PubMed PMID: 2394914.
34. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Sun Q, et al. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2006. *Br J Nutr* 2017;118(10):858–66. PubMed PMID: 29110742.
35. Lee DH, Giovannucci EL. Body composition and mortality in the general population: A review of epidemiologic studies. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243(17–18):1275–85. PubMed PMID: 30537867; PubMed Central PMCID: PMC6348595.
36. Almeida Roediger M de, Fátima Nunes Marucci M de, Quintiliano Scarpelli Dourado DA, Oliveira C de, Licio Ferreira Santos J, Oliveira Duarte YA de. Body Composition Changes and 10-Year Mortality Risk in Older Brazilian Adults: Analysis of Prospective Data from the SABE Study. *J Nutr Health Aging* 2019;23(1):51–9. PubMed PMID: 30569068.
37. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Low Lean Mass With and Without Obesity, and Mortality: Results From the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72(10):1445–51. PubMed PMID: 28207042; PubMed Central PMCID: PMC5861857.
38. Bites AC, Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Leiva L, La Maza MP de. Association Between Functional Measures and Mortality in Older Persons. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERONTOLOGY* 2013;7(1):17–21.
39. Camargo Pereira C, Pagotto V, Oliveira C de, Silveira EA. Low muscle mass and mortality risk later in life: A 10-year follow-up study. *PLoS One* 2022;17(7):e0271579. PubMed PMID: 35901119; PubMed Central PMCID: PMC9333286.
40. Chang C-S, Liu I-T, Li C-C, Sun Z-J, Chao T-H, Liang F-W, et al. Optimal body composition indices cutoff values based on all-cause mortality in the elderly. *Exp Gerontol* 2023;171:112026. PubMed PMID: 36400117.

41. Chuang S-Y, Chang H-Y, Lee M-S, Chia-Yu Chen R, Pan W-H. Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(7):784–91. PubMed PMID: 24529491.
42. Fernandes, Dalila Pinto de Souza, Juvanhol LL, Lozano M, Ribeiro AQ. Calf circumference is an independent predictor of mortality in older adults: An approach with generalized additive models. *Nutrition in Clinical Practice* 2021. PubMed PMID: 34648208.
43. Genton L, Graf CE, Karsegard VL, Kyle UG, Pichard C. Low fat-free mass as a marker of mortality in community-dwelling healthy elderly subjects. *Age Ageing* 2013;42(1):33–9. PubMed PMID: 22789764.
44. He L, Yang N, Wang J, Huang J, Li W, Xu L, et al. Mid-Arm Muscle and Subcutaneous Fat Associated with All-Cause Mortality Independent of BMI: A Prospective Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29(7):1203–14. PubMed PMID: 34021531.
45. Heitmann BL, Frederiksen P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. *BMJ* 2009;339(sep03 2):b3292. PubMed PMID: 19729416; PubMed Central PMCID: PMC2737606.
46. Kim D, Lee J, Park R, Oh C-M, Moon S. Association of low muscle mass and obesity with increased all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024;15(1):240–54. PubMed PMID: 38111085; PubMed Central PMCID: PMC10834318.
47. Landi F, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Ciciarello F, Galluzzo V, Zazzara B, et al. Estimated appendicular skeletal muscle mass using calf circumference and mortality: Results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). *Exp Gerontol* 2022;169:111958. PubMed PMID: 36150586.
48. Landi F, Russo A, Liperoti R, Pahor M, Tosato M, Capoluongo E, et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). *Clin Nutr* 2010;29(4):441–7. PubMed PMID: 20116909.
49. Li C-I, Liu C-S, Lin C-H, Yang S-Y, Li T-C, Lin C-C. Independent and joint associations of skeletal muscle mass and physical performance with all-cause mortality among older adults: a 12-year prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2022;22(1):597. PubMed PMID: 35850584; PubMed Central PMCID: PMC9295364.
50. Liu CA, Liu T, Ge YZ, Song MM, Ruan GT, Lin SQ, et al. Muscle distribution in relation to all-cause and cause-specific mortality in young and middle-aged adults. *J Transl Med* 2023;21(1).
51. Liu JJ, Jin XS, Feng ZY, Huang JM. The association of central and extremity circumference with all-cause mortality and cardiovascular mortality: a cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2023;10.
52. Liu M, Zhang Z, Zhou C, Ye Z, He P, Zhang Y, et al. Predicted fat mass and lean mass in relation to all-cause and cause-specific mortality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(2):1064–75. PubMed PMID: 35068076; PubMed Central PMCID: PMC8978015.

-
53. Miller MD, Crotty M, Giles LC, Bannerman E, Whitehead C, Cobiac L, et al. Corrected arm muscle area: An independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1272–7.
 54. Pasco JA, Mohebbi M, Holloway KL, Brennan-Olsen SL, Hyde NK, Kotowicz MA. Musculoskeletal decline and mortality: prospective data from the Geelong Osteoporosis Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(3):482–9. PubMed PMID: 28025860; PubMed Central PMCID: PMC5476862.
 55. Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, Fischer B, Thorand B, Ittermann T, et al. Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2021;113(3):639–46. PubMed PMID: 33437985.
 56. Seino S, Kitamura A, Abe T, Taniguchi Y, Yokoyama Y, Amano H, et al. Dose-Response Relationships Between Body Composition Indices and All-Cause Mortality in Older Japanese Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(6):726-733.e4. PubMed PMID: 32067890.
 57. Sørensen TIA, Frederiksen P, Heitmann BL. Levels and changes in body mass index decomposed into fat and fat-free mass index: relation to long-term all-cause mortality in the general population. *Int J Obes* 2020;44(10):2092–100. PubMed PMID: 32518354.
 58. Srikanthan P, Karlamangla AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *Am J Med* 2014;127(6):547–53. PubMed PMID: 24561114; PubMed Central PMCID: PMC4035379.
 59. Tsai AC, Chang T-L. The effectiveness of BMI, calf circumference and mid-arm circumference in predicting subsequent mortality risk in elderly Taiwanese. *Br J Nutr* 2011;105(2):275–81. PubMed PMID: 21129232.
 60. Wu M, Wei Y, Lv J, Guo Y, Pei P, Li J, et al. Associations of muscle mass, strength, and quality with all-cause mortality in China: a population-based cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(11):1358–68. PubMed PMID: 35838536; PubMed Central PMCID: PMC9433076.
 61. Ying Z, Wen CP, Tu H, Li W, Pan S, Li Y, et al. Association of fat mass and fat-free mass with all-cause and cause-specific mortality in Asian individuals: A prospective cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2023. PubMed PMID: 37731225.
 62. Balogun S, Winzenberg T, Wills K, Scott D, Jones G, Aitken D, et al. Prospective Associations of Low Muscle Mass and Function with 10-Year Falls Risk, Incident Fracture and Mortality in Community-Dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging* 2017;21(7):843–8. PubMed PMID: 28717816.
 63. Batsis JA, Singh S, Lopez-Jimenez F. Anthropometric measurements and survival in older Americans: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr Health Aging* 2014;18(2):123–30. PubMed PMID: 24522462.
 64. Bea JW, Thomson CA, Wertheim BC, Nicholas JS, Ernst KC, Hu C, et al. Risk of Mortality According to Body Mass Index and Body Composition Among Postmenopausal Women. *Am. J. Epidemiol.* 2015;182(7):585–96. PubMed PMID: 26350478; PubMed Central PMCID: PMC4715226.
 65. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Smeeth L, Checkley W, Miranda JJ. Skeletal muscle mass and all-cause mortality: Findings from the CRONICAS

- cohort study. *Trop Med Int Health* 2023;28(2):107–15. PubMed PMID: 36573344; PubMed Central PMCID: PMC9945657.
66. Cawthon PM, Blackwell T, Cummings SR, Orwoll ES, Duchowny KA, Kado DM, et al. Muscle Mass Assessed by the D3-Creatine Dilution Method and Incident Self-reported Disability and Mortality in a Prospective Observational Study of Community-Dwelling Older Men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2021;76(1):123–30. PubMed PMID: 32442245; PubMed Central PMCID: PMC7756711.
67. Chen Y, Ge W, Parvez F, Bangalore S, Eunus M, Ahmed A, et al. A prospective study of arm circumference and risk of death in Bangladesh. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(4):1187–96. PubMed PMID: 24713183; PubMed Central PMCID: PMC4121562.
68. Cheung C-L, Lam KSL, Cheung BMY. Evaluation of Cutpoints for Low Lean Mass and Slow Gait Speed in Predicting Death in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2016;71(1):90–5. PubMed PMID: 26273021.
69. Costanzo L, Vincentis A de, Di Iorio A, Bandinelli S, Ferrucci L, Antonelli Incalzi R, et al. Impact of Low Muscle Mass and Low Muscle Strength According to EWGSOP2 and EWGSOP1 in Community-Dwelling Older People. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2020;75(7):1324–30. PubMed PMID: 32157272; PubMed Central PMCID: PMC7302167.
70. Dolan CM, Kraemer H, Browner W, Ensrud K, Kelsey JL. Associations between body composition, anthropometry, and mortality in women aged 65 years and older. *Am J Public Health* 2007;97(5):913–8. PubMed PMID: 17395851; PubMed Central PMCID: PMC1854878.
71. Larsen B, Bellettiere J, Allison M, McClelland RL, Miljkovic I, Vella CA, et al. Muscle area and density and risk of all-cause mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism* 2020;111:154321. PubMed PMID: 32712219; PubMed Central PMCID: PMC8062068.
72. Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ* 2018;362:k2575. PubMed PMID: 29970408; PubMed Central PMCID: PMC6028901.
73. Li R, Xia J, Zhang XI, Gathirua-Mwangi WG, Guo J, Li Y, et al. Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(3):458–67. PubMed PMID: 28991040; PubMed Central PMCID: PMC5820209.
74. Loprinzi PD, Frith E. Effects of Sedentary Behavior, Physical Activity, Frequency of Protein Consumption, Lower Extremity Strength and Lean Mass on All-Cause Mortality. *J Lifestyle Med* 2018;8(1):8–15. PubMed PMID: 29581955; PubMed Central PMCID: PMC5846639.
75. Oh H, Kwak S-Y, Jo G, Lee J, Park D, Lee DH, et al. Adiposity and mortality in Korean adults: a population-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2020;113(1):142–53. PubMed PMID: 33037431.

-
- 76.Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, Matsuda F. Skeletal muscle mass index is independently associated with all-cause mortality in men: The Nagahama study. *Geriatr Gerontol Int* 2022;22(11):956–60. PubMed PMID: 36205330.
 - 77.Wang H, Hai S, Liu Y, Liu Y, Dong B. Skeletal Muscle Mass as a Mortality Predictor among Nonagenarians and Centenarians: A Prospective Cohort Study. *Sci Rep* 2019;9(1):2420. PubMed PMID: 30787413; PubMed Central PMCID: PMC6382937.
 - 78.Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1339–46. PubMed PMID: 17991644.
 - 79.Wu L-W, Lin Y-Y, Kao T-W, Lin C-M, Wang C-C, Wang G-C, et al. Mid-Arm Circumference and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality among Obese and Non-Obese US Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Sci Rep* 2017;7(1):2302. PubMed PMID: 28536435; PubMed Central PMCID: PMC5442157.
 - 80.Zong G, Zhang Z, Yang Q, Wu H, Hu FB, Sun Q. Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2414–21. PubMed PMID: 27667735; PubMed Central PMCID: PMC5117479.
 - 81.Knowles R, Carter J, Jebb SA, Bennett D, Lewington S, Piernas C. Associations of Skeletal Muscle Mass and Fat Mass With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study of UK Biobank Participants. *J Am Heart Assoc* 2021;10(9):e019337. PubMed PMID: 33870707; PubMed Central PMCID: PMC8200765.
 - 82.Li GH-Y, Lee GK-Y, Au PC-M, Chan M, Li H-L, Cheung BM-Y, et al. The effect of different measurement modalities in the association of lean mass with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Sarcopenia* 2021;7(Suppl 1):S13-S18. PubMed PMID: 33997304; PubMed Central PMCID: PMC8088995.
 - 83.Santana FM de, Premaor MO, Tanigava NY, Pereira RMR. Low muscle mass in older adults and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2021;152:111461. PubMed PMID: 34214624.
 - 84.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]; 2021 [cited 2022 Mar 12]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/>.
 - 85.PROSPERO [Internet] [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/#aboutpage>.
 - 86.Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J. Stat. Soft.* 2010;36(3):1–48.
 - 87.Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539–58. PubMed PMID: 12111919.
 - 88.Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629–34. PubMed PMID: 9310563; PubMed Central PMCID: PMC2127453.
 - 89.Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088–101. PubMed PMID: 7786990.

-
90. Viechtbauer W, Cheung MW-L. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010;1(2):112–25. PubMed PMID: 26061377.
 91. Mathur MB, VanderWeele TJ. Sensitivity Analysis for Unmeasured Confounding in Meta-Analyses. *J Am Stat Assoc* 2020;115(529):163–72. PubMed PMID: 32981992; PubMed Central PMCID: PMC7518377.
 92. Fisher Z, Tipton E. robumeta: An R-package for robust variance estimation in meta-analysis; 2015. Available from: <https://arxiv.org/pdf/1503.02220>.
 93. Marthur MB VTJ. MetaUtility: Utility Functions for Conducting and Interpreting Meta-Analysis [Internet].
 94. Wu LW, Lin YY, Kao TW, Lin CM, Liaw FY, Wang CC, et al. Mid-arm muscle circumference as a significant predictor of all-cause mortality in male individuals. *PLoS One* 2017;12(2). PubMed PMID: 28196081.
 95. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology* 2011;12(5):489–95.
 96. Lustgarten MS, Fielding RA. Assessment of analytical methods used to measure changes in body composition in the elderly and recommendations for their use in phase II clinical trials. *J Nutr Health Aging* 2011;15(5):368–75. PubMed PMID: 21528163; PubMed Central PMCID: PMC3376910.
 97. Sergi G, Rui M de, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(4):591–7. PubMed PMID: 27568020.
 98. Blue MNM, Tinsley GM, Ryan ED, Smith-Ryan AE. Validity of Body-Composition Methods across Racial and Ethnic Populations. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2021;12(5):1854–62. PubMed PMID: 33684215; PubMed Central PMCID: PMC8528114.
 99. Xiao P, Cheng H, Yan Y, Liu J, Zhao X, Li H, et al. High BMI with Adequate Lean Mass Is Not Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *J Nutr* 2021;151(5):1213–21. PubMed PMID: 33245131.
 100. Oterdoom LH, Gansevoort RT, Schouten JP, Jong PE de, Gans ROB, Bakker SJL. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis* 2009;207(2):534–40. PubMed PMID: 19535078.
 101. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69(3):373–80. PubMed PMID: 10075319.
 102. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin M-D. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *Oncologist* 2016;21(11):1396–409. PubMed PMID: 27412391; PubMed Central PMCID: PMC5189631.
 103. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab* 2016;23(3):554–62. PubMed PMID: 26895752.
 104. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev* 2020;41(4). PubMed PMID: 32393961; PubMed Central PMCID: PMC7288608.

-
105. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews* 2008;88(4):1379–406. PubMed PMID: 18923185.
 106. Bekkelund SI, Jorde R. Lean body mass and creatine kinase are associated with reduced inflammation in obesity. *Eur J Clin Invest* 2017;47(11):803–11. PubMed PMID: 28796313.
 107. Fornari R, Francomano D, Greco EA, Marocco C, Lubrano C, Wannenes F, et al. Lean mass in obese adult subjects correlates with higher levels of vitamin D, insulin sensitivity and lower inflammation. *J Endocrinol Invest* 2015;38(3):367–72. PubMed PMID: 25352234.
 108. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164(1):31–9. PubMed PMID: 14718319.
 109. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1270–81. PubMed PMID: 31095084; PubMed Central PMCID: PMC6527136.
 110. Recalde M, Pistillo A, Davila-Batista V, Leitzmann M, Romieu I, Viallon V, et al. Longitudinal body mass index and cancer risk: a cohort study of 2.6 million Catalan adults. *Nat Commun* 2023;14(1):3816. PubMed PMID: 37391446; PubMed Central PMCID: PMC10313757.

8. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Valerie Haas, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.“

Januar 2025

Valerie Haas