Editorial

Wien Klin Wochenschr (2007) 119/21–22: 617–619

DOI 10.1007/s00508-007-0894-0

© Springer-Verlag 2007

„Paradoxe“ Epidemiologie – Warum haben „dicke“ Patienten eine bessere Prognose?

Adipositas und Typ-2 Diabetes mellitus bzw. das metabolische Syndrom gelten, wie auch verschiedene kürzlich in dieser Zeitschrift erschienene Arbeiten analysiert haben, als eines der ganz großen Gesundheitsprobleme des 21. Jahrhunderts [1, 2]. Es wird von einer „Epidemie“ gesprochen, die das Gesundheitssystem der meisten Staaten vor kaum lösbare Herausforderungen stellen wird. Die Adipositas ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz, für das Auftreten eines Typ-2 Diabetes mellitus, einer Hypertonie, von Fettstoffwechselstörungen und abgeleiteten Komplikationen, wie Atherosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen.

Daher belegen alle epidemiologischen Studien für die Gesamtbevölkerung, dass, je höher die Körpermasse (aus naheliegenden Praktikabilitätsgründen meist bestimmt als body mass index (BMI) = Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße), desto schlechter die Prognose ist (ab einem BMI von etwa 26) [3]. Dieses Faktum ist heute „Alltagswissen“.

Wenn aber eine Person an einer chronischen Erkrankung leidet, wie etwa einem chronischen Nierenversagen, einem Leberversagen, Herzversagen oder einer COPD, dann lässt sich dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisen. Bemerkenswerterweise ist die Situation dann genau umgekehrt: Je höher bei diesen chronischen Krankheiten die Körpermasse, desto besser ist das Überleben. Selbst eine „morbide“ Adipositas hat sich, zumindest bei einigen Krankheitszuständen, als günstig erwiesen [4]. Ebenso ist – gegen jede Intuition – ein hohes Blut-Cholesterin (auch des „bösen“ LDL-Cholesterin), ein hohes Homocystein oder selbst ein hoher Blutdruck bei diesen chronischen Zuständen ebenfalls mit einer besseren Prognose vergesellschaftet [5].

Dieser insgesamt doch sehr überraschende und bemerkenswerte Sachverhalt, der in krassem Gegensatz zur Situation in der Allgemeinbevölkerung – zu „Gesunden“ – steht, wird als „reverse“ oder „paradoxe“ Epidemiologie bezeichnet.

Als Erklärung für diesen Befund wurden verschiedenste Möglichkeiten diskutiert, die hier nicht ausgeführt werden können (siehe Tabelle 1, Seite 620 bzw. Übersicht [6]). Von vielen Autoren wird bezweifelt, dass es sich um ein tatsächliches Phänomen handelt. Sie meinen, dass sich unter den „mageren“ Patienten mit schlechter

Prognose eben die am schwersten kranken Personen, jene mit schweren Zusatzkrankungen, insbesondere mit Malignomen, mit „terminalen“ Krankheitszuständen befinden, so dass dieser Zusammenhang auch zu erwarten ist [7].

Auch wurde angeführt, dass der BMI ein ungeeigneter Parameter für die Beurteilung der Körperzusammensetzung darstellt, insbesondere ein schlechtes Maß für das „böse“ Fett, für die abdominelle Fettmasse ist. Dieser wohl berechtigte Einwand kann jedenfalls den mit einer hohen Körpermasse verbundenen Überlebensvorteil nicht ausreichend erklären.

Mittlerweile sind einige Studien verfügbar, die nach sorgfältiger Adjustierung für verschiedene Zusatzkrankungen (akut/chronisch) bzw. für das Ausmaß der Inflammation belegen, dass das Phänomen „Reverse Epidemiologie“ einen tatsächlichen Sachverhalt darstellt. Eine wirklich schlüssige pathophysiologische Erklärung für diesen Zusammenhang liegt bislang nicht vor.

Am frühesten und am besten beschrieben ist diese „paradoxe“ Epidemiologie von der Arbeitsgruppe um Kallantar-Zadeh bei Patienten mit chronischem Nierenversagen unter chronischer Hämodialysetherapie [6]. Bei diesen Patienten ist der Zusammenhang zwischen Mangelernährung bzw. Inflammation und Prognose so gut wie bei keiner anderen Erkrankung belegt. Dies ist eine Patientengruppe mit einer notorisch niedrigen Lebenserwartung, einer schlechteren Prognose als bei vielen Malignomen. Bei diesen Patienten ist die Überlebenswahrscheinlichkeit umso besser, je höher die Körpermasse ist, und dieser günstige Effekt ist auch bei „morbider“ Adipositas zu sehen.

In diesem Heft der *Wiener klinischen Wochenschrift* bieten Peter Kotanko und seine Kollegen vom Renal Research Institute in New York eine neue Hypothese als Erklärung für die paradoxe Epidemiologie bei Dialysepatienten an, die allerdings nur für diese Patienten mit Nierenversagen gilt [8]. Diese Autoren gehen davon aus, dass sich die Masse der „inneren Organe“, insbesondere von Leber und Darm umgekehrt proportional der Körpermasse verhält. Da diese Organe für die metabolische Aktivität und damit auch für die Bildung von urämischen Toxinen verantwortlich sind, ist die Konzentration wasserlöslicher Toxine im Körperwasser bei Patienten mit niedrigem BMI höher. Zusätzlich wird postuliert, dass die

Fettmasse einen „Puffer“ für fettlösliche urämische Toxine darstellt, was sich wiederum bei Patienten mit niedrigem BMI ungünstig auswirkt.

Insgesamt wäre also bei Dialysepatienten mit niedrigem Körpergewicht, damit hoher relativer Organmasse und daher kleinem Verteilungsvolumen die Konzentration, und damit auch die schädigende Wirkung, dieser urämischen Toxine höher als bei höhergewichtigen Patienten [9]. Diese Hypothese könnte auch durch die Beobachtung gestützt werden, dass der Erythropoietin-Bedarf zur Behandlung der urämischen Anämie bei übergewichtigen Patienten niedriger ist als bei „mageren“.

Diese Hypothese kann wohl nur mit Einschränkungen auf Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen ohne Nierenfunktionsstörung übertragen werden, bietet aber „food for thought“ für die weitere Erforschung dieses beeindruckenden Phänomens.

Überraschenderweise gilt das Konzept der paradoxen Epidemiologie mit Modifikationen auch bei Akut-Erkrankungen. Intuitiv würden wohl die meisten von uns annehmen, dass eine Adipositas bei einer Akuterkrankung den Krankheitsverlauf nur komplizieren, die Prognose nur beeinträchtigen kann. Ein adipöser Patient ist schwieriger zu intubieren, kann schwerer von der Beatmungsmaschine entwöhnt werden, hat eine beeinträchtigte Atemmechanik, eine höher Pneumonierate, schlechtere Wundheilung, kann nicht gelagert werden, entwickelt Dekubitalulcera, hat einen höheren Pflegeaufwand, eine längere Liegedauer und insgesamt eine schlechtere Prognose. Stimmen diese „allgemein bekannten Tatsachen“? Nunmehr liegen verschiedene Studien vor, die die meisten dieser „Tatsachen“ (mit „kleinen“ Ausnahmen, wie der schwierigeren Intubation) widerlegen und (wenn auch nicht unwidersprochen) gezeigt haben, dass Intensivpatienten eine umso bessere Prognose haben, je höher das Körpergewicht bzw. der BMI ist [10]. Auch Patienten nach akutem Myokardinfarkt hatten eine geringere Sterblichkeit und niedrigere Rate an kardiovaskulären Ereignissen, je höher der BMI war [11]. „Common sense“ oder „common knowledge“ ist eben oft auch falsch.

Die Einschränkung bei Akutpatienten bezieht sich auf die „krankhaft“ adipösen Patienten mit einem BMI über 40. Auch in prospektiven Studien wurde gezeigt, dass diese Gruppe mit extremem Übergewicht eine schlechtere Prognose aufweist (allerdings nicht schlechter als mangelernährte Patienten) [12].

Auch wenn wir das Phänomen der paradoxen Epidemiologie derzeit nicht verstehen, so ist sie doch ein tatsächlicher Sachverhalt. Meine Interpretation dafür ist eher entwicklungsgeschichtlich orientiert. Der Mensch ist genetisch nicht für chronische Erkrankungen ausgestattet, dies ist in der Entwicklungsgeschichte nicht vorgesehen, ist ein zivilisatorisch-kulturelles Phänomen. In der Entwicklungsgeschichte war die Kompensation eines limitierten Nahrungsangebotes (durch Nahrungsmangel oder verletzungsbedingte Unfähigkeit, sich zu ernähren) überlebensentscheidend. Wenn Nahrung verfügbar war, wurde mehr gegessen, „überkompensiert“, wurde Nahrung als Fett gespeichert, um für Krisenzeiten Reserven verfügbar zu haben. Eine „moderne“ Form von Krisen sind akute und chronische Erkrankungen. Das Krisenpaket „Fettgewebe“ scheint auch in diesen neuen Situationen ebenso

wirksam zu sein wie seit Jahrtausenden. Damit wäre dieser Zusammenhang die „normale“ Epidemiologie und das, was wir heute in der „Normalbevölkerung“ durch permanentes Überessen beobachten, die „pathologische“ Epidemiologie. Sicherlich bleibt diese Hypothese an der Oberfläche, erklärt nicht die biologischen Grundlagen dieses Überlebensvorteils.

Das Fettgewebe wird heute nicht mehr als rein passiver Energiespeicher, sondern als ein sehr aktives endokrines und metabolisches Organ aufgefasst [13]. Bislang hat sich die Wissenschaft fast ausschließlich auf die möglichen negativen Auswirkungen des Fettgewebes, insbesondere den Beitrag zur Inflammation und den zahlreichen nachgeschalteten Komplikationen, wie Insulinresistenz und Atherosklerose konzentriert. Mögliche positive Funktionen des Fettgewebes, die protektiven Effekte, die das Überleben in akuten und chronischen Krankheitszuständen begünstigen, haben bislang wenig Interesse gefunden. Die Erforschung dieser Faktoren im Fettgewebe, die die „überlebensfördernden“ Wirkungen vermitteln, wird ein spannendes Forschungsgebiet der nächsten Jahre darstellen.

Wilfred Druml

Literatur

1. Engl J, Hanusch-Enserer U, Prager R, Patsch JR, Ebenbichler C (2005) The metabolic syndrome: effects of a pronounced weight loss induced by bariatric surgery. *Wien Klin Wochenschr* 117: 243–254
2. Dorner T, Rathmann T, Lechleitner M, Schlogel R, Roden M, Lawrence K, Schwarz F, Kiefer I, Kunze M, Rieder A (2006) Public health aspects of diabetes mellitus – epidemiology, prevention strategies, policy implications: the first Austrian diabetes report. *Wien Klin Wochenschr* 118: 513–519
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF (2006) Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 355: 763–778
4. Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Coats AJ, Horwich TB, Fonarow GC (2005) Obesity paradox as a component of reverse epidemiology in heart failure. *Arch Intern Med* 165: 1797; author reply 1797–1798
5. Suliman M, Stenvinkel P, Qureshi AR, Kalantar-Zadeh K, Barany P, Heimbürger O, Vonesh EF, Lindholm B (2007) The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 22: 209–217
6. Kalantar-Zadeh K (2005) Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: what is next? *Semin Dial* 18: 365–369
7. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ (2004) Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama* 291: 451–459
8. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW (2007) Warum adipöse Dialysepatienten länger leben – eine Hypothese. *Wien Klin Wochenschr* 119: 620–624
9. Kotanko P, Thijssen S, Kitzler T, Wystrychowski G, Sarkar SR, Zhu F, Gotch F, Levin NW (2007) Size matters: body composition and outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif* 25: 27–30

10. Tremblay A, Bandi V (2003) Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest* 123: 1202–1207
11. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, O'Neill WW, Skelding KA, Stone GW, Boura JA, Grines CL (2007) Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 99: 906–910
12. El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J (2001) Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 120: 1989–1997
13. Hauner H (2005) Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 64: 163–169

Key words: Reverse epidemiology, obesity, prognosis, hemodialysis.

Korrespondenz: Prof. Dr. Wilfred Druml, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich,
E-mail: wilfred.druml@meduniwien.ac.at