

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

RANTNER B, KRONENBERG F

Reverse Epidemiologie bei nephrologischen Patienten: Paradoxe Risikofaktoren für Mortalität und Atherosklerose

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2004;
8 (2), 21-29*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Reverse Epidemiologie bei nephrologischen Patienten: Paradoxe Risikofaktoren für Mortalität und Atherosklerose

B. Rantner¹⁾, F. Kronenberg^{1, 2)}

*Patients with chronic kidney disease (CKD) are at a significantly higher risk for cardiovascular complications compared to the general population. In the past decades, numerous factors have been identified as risk factors for the development of coronary artery disease (CAD) in the general population, including obesity, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, and hypertension. However, in dialysis patients, these factors often appear to be protective, a phenomenon known as "reverse epidemiology". This paradoxical relationship is not fully understood, but it may be related to survival bias or the malnutrition-inflammation syndrome. This paper discusses the time discrepancy between competitive risk factors and offers an explanation. Finally, the presence of a "malnutrition-inflammation syndrome" might play an important role for this phenomenon. For many of the paradox relationships an explanation is available from a pathophysiological point of view. **J Hypertonie 2004; 8 (2): 21–29.***

*Patients with end-stage renal disease (ESRD) have a tremendously elevated risk for cardiovascular complications. Even at younger ages, coronary artery disease (CAD) shows a high prevalence and is hallmarked by a markedly reduced life expectancy. Known risk factors for the development of CAD such as obesity, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, and hypertension relate to outcome in dialysis patients, however in a paradox manner: they appear to be protective at the first glance. This phenomenon is called „reverse epidemiology“ and is not fully elucidated. Besides a survival bias the time discrepancy between competitive risk factors could also offer an explanation. Finally, the presence of a „malnutrition inflammation syndrome“ might play an important role for this phenomenon. For many of the paradox relationships an explanation is available from a pathophysiological point of view. **J Hypertonie 2004; 8 (2): 21–29.***

Patienten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz sind als Hochrisikopatienten für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen anzusehen [1] und haben eine daraus resultierende deutlich verkürzte Lebenserwartung [2]. Im Durchschnitt ist das Risiko, an einer kardiovaskulären Komplikation zu versterben, um das 10- bis 20-fache erhöht, wobei das Risiko vor allem in jungen Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen nierengesunden Personen noch wesentlich höher ist [2]. Im Gegensatz zu den für die Allgemeinbevölkerung geltenden Risikofaktoren scheinen ein größerer BMI, erhöhte Cholesterin- oder Homozysteinkonzentrationen oder sogar ein erhöhter Blutdruck bei diesen Patienten eine protektive Wirkung und einen positiven Effekt auf die Morbidität und Mortalität zu haben. Bei näherer Betrachtung gibt es allerdings für fast alle dieser als „reverse Epidemiologie“ bezeichneten Beobachtungen eine relativ plausible Erklärung, so daß man sich nicht verleiten lassen darf, beispielsweise einen erhöhten Blutdruck keiner oder einer unzureichenden Behandlung zuzuführen.

1. Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index (BMI) gibt besser als das Gewicht allein Auskunft über Übergewicht und „Körperdichte“. Zur Bestimmung des BMI wird das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern geteilt (Einheit kg/m²). Bei BMI-Werten ab 25 kg/m² spricht man von Übergewicht. Obwohl bei dieser Indexberechnung durch Einbeziehung der Körpergröße bzw. Körperoberfläche genauere Aussagen über die Proportionen einer Person erreicht werden, bleibt die Frage nach der Zusammensetzung der Körpermasse damit ungeklärt. Zwei in ihrer Morphologie völlig unterschiedliche Personen können durchaus den gleichen BMI aufweisen, wobei der durchtrainierte Ausdauersportler, dessen Hauptgewicht

durch Muskelmasse bedingt ist, in der Bewertung seiner Körperzusammensetzung wesentlich besser abscheiden müßte als der autofahrende Vertreter, der mit 35 % Körperfettanteil gleich viele Kilos auf die Waage bringt.

In der Normalbevölkerung besteht eine eindeutig positive Korrelation des BMI mit der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen. Ergibt der BMI einen Wert über 25 kg/m², muß in der Allgemeinbevölkerung von einem Anstieg der Mortalitätsrate ausgegangen werden [3, 4]. Bei dialysepflichtigen Patienten hingegen fand sich ein annähernd linearer Anstieg der Lebenserwartung mit zunehmendem BMI.

Zwei große epidemiologische Studien an Dialysepatienten zu diesem Thema seien näher angeführt. In der „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“ (DOPPS) wurden 9.714 Hämodialysepatienten über einen Zeitraum von vier Jahren prospektiv beobachtet [5]. Das primäre Ergebnis dieser Untersuchungsreihe zeigte den schon oben angeführten „reversen“ Zusammenhang zwischen hohem BMI und geringerer Mortalität. Ursprünglich wurde vermutet, daß dieser Zusammenhang in den jüngeren und vor allem gesünderen Patientengruppen nicht existieren würde. Die Studienergebnisse bestätigten das jedoch nicht. Abbildung 1 zeigt das relative Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom BMI sowie dem Gesundheitszustand, der durch einen Komorbiditäten-Score erfaßt worden war. Natürlich hatten Patienten mit einem hohen Ausmaß an Komorbiditäten ein höheres Mortalitätsrisiko. Innerhalb jeder dieser drei Komorbiditätengruppen war jedoch ein klarer inverser Zusammenhang mit dem BMI zu beobachten: Patienten mit einem BMI unter 20 kg/m² hatten konsistent das höchste Mortalitätsrisiko, welches mit zunehmendem BMI abfiel. Einer der Erklärungsversuche für diese Beobachtung lautet, daß vor allem mit zunehmenden

Aus dem ¹⁾Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, und ²⁾Institut für Epidemiologie, GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Florian Kronenberg, Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Schöpfstr. 41, A-6020 Innsbruck, E-mail: Florian.Kronenberg@uibk.ac.at

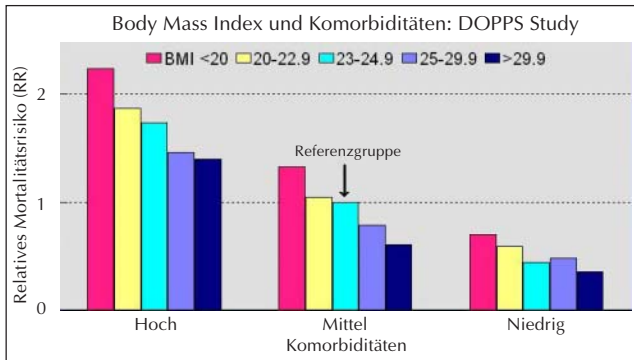


Abbildung 1: Einfluß des Body Mass Index auf das Mortalitätsrisiko in der DOPPS Study. Die Daten sind stratifiziert für drei Klassen an Komorbiditäten dargestellt (Daten aus [5]).

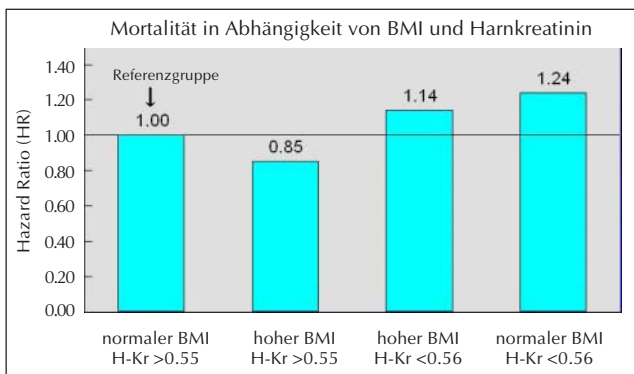


Abbildung 2: Einfluß des Body Mass Index und der täglich ausgeschiedenen Harnkreatininmenge (H-Kr in g/24h) auf das Gesamt mortalitätsrisiko (Daten aus [6]).

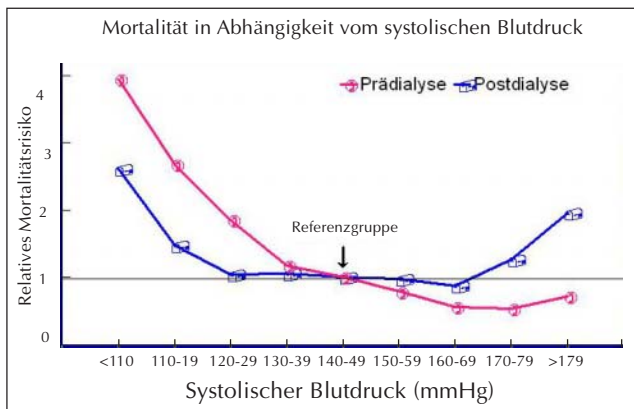


Abbildung 3: Einfluß des prä- und postdialytisch gemessenen systolischen Blutdrucks auf die Gesamt mortalität (Daten aus [31]).

Komorbiditäten der bessere Ernährungszustand mehr positive als negative Effekte mit sich bringt und sich somit protektiv auf das Überleben auswirkt. Übergewichtige Hämodialysepatienten dürften aufgrund ihrer Ernährungsreserven den Belastungen von insuffizienter Proteinzufuhr, Entzündungen und Infektionen, chronischer Azidose und den zahlreichen anderen Komplikationen besser standhalten als jene mit Untergewicht oder Normalgewicht [5].

Beddhu und Kollegen haben den Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität in Abhängigkeit von der Muskelmasse in mehr als 70.000 neu an die Dialyse gekommenen Patienten aus den USA näher beleuchtet [6]. Durch die Bestimmung der 24-Stunden-Kreatinin-Harnausscheidung (H-Kr) konnten Aussagen über die Muskelmasse der

betroffenen Person getroffen werden, wobei eine Ausscheidung von mehr als 0,55 g/d als normale oder hohe Muskelmasse gewertet wurde. Auf diese Weise gewinnt man zusätzliche Informationen über die Zusammensetzung der Körpermasse im Sinne von Anteilen von Fett und Muskulatur am BMI. Auch in dieser großen Studie zeigte sich wiederum der Zusammenhang zwischen hohem BMI und höherer Überlebensrate für Dialysepatienten. In Untersuchungen der Subgruppen fand sich der Überlebensvorteil eines hohen BMI jedoch nur mehr bei Patienten mit normaler oder erhöhter Muskelmasse ($H\text{-Kr} > 0,55 \text{ g/d}$) und einem dementsprechend niedrigen Körperfettanteil. Patienten mit höherem BMI bei gleichzeitig geringer Muskelmasse ($H\text{-Kr} \leq 0,55 \text{ g/d}$) zeigten eine um 14 % höhere Gesamt mortalität im Vergleich zu Patienten mit normalem BMI und normaler oder erhöhter Muskelmasse. Am höchsten war die Gesamt mortalität (+24 %) in jener Patientengruppe mit normalem BMI und geringer Muskelmasse (Abb. 2).

Mit diesen Aussagen wird der größere BMI als Überlebensvorteil für Dialysepatienten relativiert und das Phänomen der reversen Epidemiologie etwas einsichtiger und weniger revers. Nicht der Wert des BMI an sich spielt die entscheidende Rolle für den Überlebensvorteil, sondern wie der Index zustande kommt, bzw. wie die Körperkomposition aussieht. Mehr Gewicht durch mehr Fett bringt keinen Vorteil, wichtig ist ein hoher relativer Muskelanteil.

2. Cholesterin

Erhöhte Cholesterin-Plasmakonzentrationen bedingen in die Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Morbidität und Mortalität, die hauptsächlich durch KHK verursacht wird. Dem Low-Density-Lipoprotein- (LDL-) Cholesterin wird dabei eine tragende Rolle zugesprochen. Das High-Density-Lipoprotein- (HDL-) Cholesterin hat im Gegensatz dazu eine protektive Wirkung [7]. Diese Beobachtungen können auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wiederum nicht ohne weiteres übertragen werden. Praktisch alle großen Studien haben keinen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Erkrankungen bei Dialysepatienten nachweisen können [8–12]. Zudem haben zahlreiche Studien gezeigt, daß hohe Gesamtcholesterinkonzentrationen mit einem verbesserten Langzeitüberleben verbunden sind [8, 13]. Diese paradoxe Assoziation muß wiederum kritisch hinterfragt werden.

Einen wesentlichen Beitrag dürfte der Zustand der Malnutrition und/oder Inflammation dieser Patienten bewirken, der mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [13]. Eine soeben erschienene Studie hat diesen Zusammenhang sehr eindrucksvoll untersucht [14]. Liu und Mitarbeiter zeigten in der CHOICE-Studie anhand von 823 prospektiv beobachteten Patienten, daß Cholesterin bei Vorliegen einer Malnutrition/Inflammation im Durchschnitt deutlich niedriger war. Innerhalb dieser Gruppe war ein höheres Cholesterin mit einer deutlich erniedrigten Gesamt mortalität assoziiert. Wenn keine Malnutrition/Inflammation vorlag, war jedoch – wie in der allgemeinen Bevölkerung – ein erhöhter Cholesterinspiegel mit einer signifikant höheren Gesamt mortalität als auch kardiovaskulären Mortalität verbunden [14]. Weiters muß man sich die Frage stellen, was hinter zwar einfach zu messenden, aber schwer interpretierbaren Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten bei Nierenpatienten steckt. Während sich in der Normalbevölkerung ein linearer Anstieg der Cholesterinkonzentration

mit dem Alter findet und dieser auch in linearem Zusammenhang mit der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen steht, beobachtet man bei Nierenpatienten dramatische Änderungen der Konzentrationen, die vor allem vom Erkrankungsstadium sowie der Behandlungsmethode abhängen. In den frühen, vor allem nephrotischen Erkrankungsphasen sind die Konzentrationen deutlich erhöht. Sobald die Patienten das Dialysestadium erreichen, kommt es bei Hämodialysepatienten zu normalen bis erniedrigten Konzentrationen, bei CAPD-Patienten bleiben die Konzentrationen weiter erhöht. Nach erfolgreicher Nierentransplantation kommt es häufig wiederum zu hohen Konzentrationen. Mißt man nun z. B. Cholesterin im Stadium der Hämodialyse, dann finden wir in der Regel sehr niedrige Konzentrationen, die in keinsten Weise die früher vorherrschenden hohen Konzentrationen repräsentieren. Eine Einschätzung des Risikos aufgrund des zu diesem Zeitpunkt gemessenen Cholesterins ignoriert die Situation wenige Monate oder Jahre zuvor vollkommen, als hohe Konzentrationen vorherrschten.

Weiters erfahren wir durch eine einfache Cholesterinmessung viel zu wenig über die „Qualität“ des gemessenen Cholesterins. Bei Dialysepatienten findet sich ein wesentlicher Anteil des Cholesterins in den hochatherogenen triglyzeridreichen Lipoproteinen. Zudem stammt gerade bei diesen Patienten ein erhöhter Anteil von Cholesterin aus der Lp(a)-Fraktion, die ebenfalls als hochatherogen einzustufen ist [15, 16]. Zudem wissen wir viel zu wenig über die Verweildauer des Cholesterins in der systemischen Zirkulation dieser Patienten. Es gibt Hinweise, daß diese deutlich verlängert ist und es dadurch zu einer verstärkten Oxidation und damit zu einer Erhöhung der Atherogenität kommt [17]. Diese Parameter sind meist nur mit erhöhtem Aufwand und teilweise nicht routinemäßig erfassbar, würden aber wahrscheinlich zur Erklärung dieses paradoxen Phänomens beitragen.

3. Homozystein

Zahlreiche, wenn auch nicht alle Studien in der allgemeinen Bevölkerung haben einen Zusammenhang zwischen hohen Homozysteinkonzentrationen und KHK berichtet [18]. Patienten mit Nierenerkrankungen zeigen eine deutliche Erhöhung der Homozysteinkonzentrationen [19, 20]. Die ersten, meist kleineren Studien zeigten großteils meistens erhöhte Homozysteinkonzentrationen in nephrologischen Patienten mit atherosklerotischen Komplikationen [18, 21–24].

Andere, vor allem in letzter Zeit erschienene Arbeiten konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen [25–28]. Wrone et al. beschrieben in einer Querschnittsstudie mit 459 Patienten niedrigere Homozysteinkonzentrationen bei positiver KHK-Anamnese im Vergleich zu einer negativen KHK-Anamnese [27]. Auch in einer prospektiven Nachbeobachtung dieser Patientengruppe über einen medianen Zeitraum von 24 Monaten zeigte sich, daß die höchsten Konzentrationen mit der niedrigsten Rate an Mortalität und kardiovaskulären Zwischenfällen assoziiert waren [28]. Gleichzeitig wurden diese Patienten in einer randomisierten Interventionsstudie mit 1, 5 oder 15 mg Folsäure während des Beobachtungszeitraumes behandelt. Es wurde dadurch der Homozysteinspiegel signifikant gesenkt und zwar am stärksten bei der Dosierung mit 15 mg Folsäure pro Tag ($-10,2 \mu\text{mol/L}$). Dies hatte jedoch keine Auswirkungen auf die Rate der Zwischenfälle [28]. Eine ebenfalls indirekte Assoziation zwischen Homozystein-

konzentrationen und Zwischenfällen wurden in einer prospektiven Studie mit 367 Hämodialysepatienten berichtet, die über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet wurden. Die Hospitalisierungsrate war deutlich höher bei Patienten mit niedrigen Homozysteinkonzentrationen und das relative Risiko, in den 12 Monaten zu versterben, war bei jenen Patienten in der niedrigsten Quartile an Homozysteinkonzentrationen mehr als doppelt so hoch als im Vergleich zu den anderen drei Quartilen [29]. Da eine positive Korrelation zwischen Homozystein- und Albuminkonzentration bei Hämodialysepatienten besteht, könnte ein niedrigerer Homozysteinspiegel Ausdruck einer Malnutrition sein. Tatsächlich fanden sich in dieser Untersuchung eindeutige Korrelationen der Homozysteinkonzentrationen mit Markern für den Ernährungszustand wie Albumin, Präalbumin und Kreatinin. Entzündungsparameter scheinen die Homozysteinkonzentration nicht zu beeinflussen. Die stärkste Korrelation fand sich zwischen Homozystein und Serumkreatinin. Kreatinin ist bei Dialysepatienten nicht nur als Marker für die Dialyседosis und den Dialyseerfolg zu werten, sondern gibt auch Aufschluß über die Muskelmasse und den Ernährungszustand der Patienten. Der schlechte Ernährungszustand könnte eine Erklärung für diese im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung paradoxe Assoziation darstellen [27, 29, 30].

4. Hypertonie

Hypertonie gilt in der generellen Bevölkerung als unumstrittener Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK. In frühen Untersuchungen an Dialysepatienten fand sich ebenfalls dieser lineare Zusammenhang zwischen Hypertonie und höherer Mortalität. Die Ergebnisse aktueller, großangelegter Untersuchungsreihen hingegen deuten darauf hin, daß bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöhte Blutdruckwerte nicht als unabhängige Risikofaktoren für eine gesteigerte Mortalität angesehen werden können [31–35]. Im Gegenteil, an einer prospektiv beobachteten Kohorte von 1.243 Dialysepatienten konnten Iseki et al. wiederum dem Schema der reversen Epidemiologie entsprechend eine inverse Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und Mortalität zeigen. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Kohorte von 5.433 Patienten berichtet, in denen das relative Mortalitätsrisiko auf das fast Vierfache erhöht war, wenn der prädialytisch gemessene systolische Blutdruck unter 110 mmHg lag [31]. Wenn dieser Druck nach der Dialyse unter 110 mmHg lag, war das Risiko immerhin noch auf das mehr als 2,5-fache erhöht (Abb. 3). Beim postdialytisch gemessenen systolischen Blutdruck zeigte sich im Gegensatz zum prädialytisch gemessenen Druck eine eindeutige U-förmige Assoziation zwischen Blutdruck und Mortalität. Das heißt, daß sowohl niedrige als auch – wenn auch schwächer ausgeprägt – hohe systolische Blutdruckwerte mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden waren (Abb. 3) [31].

Die Erklärungsansätze für diese überraschenden Korrelationen gehen dahin, daß ein niedriger Blutdruck im fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz auf eine kardiale Dekompensation hinweist. Anfangs führt ein erhöhter Blutdruck zu einer konzentrischen Linksventrikelhypertrophie, in weiterer Folge zu einer Ventrikeldilatation und somit zur Sauerstoffminderversorgung des Myokards. Kommt es zu einem Absinken des Blutdrucks, so muß dies als ein Überschreiten der kardialen Kompensationsmechanismen und als Hinweis für eine gesteigerte Mortalität interpretiert werden. Zusätzlich kann ein erniedrigter Blutdruck in der Risikogruppe der chronisch niereninsuffizienten Personen eine au-

tonome Neuropathie widerspiegeln. Diese weist ihrerseits auf schwerwiegende urämische Komplikationen hin.

5. Lipoprotein(a)

In den vergangenen 20 Jahren konnte Lipoprotein(a) [Lp(a)] als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung atherosklerotischer Zwischenfälle identifiziert werden [36, 37].

Lipoprotein(a) ist ein dem Low-Density-Lipoprotein (LDL) ähnliches Partikel, an welches über eine Disulfidbrücke das Apolipoprotein(a) [Apo(a)] gebunden ist. Dieses Glykoprotein, welches eine hohe Homologie zum Plasminogen aufweist, ist durch einen extremen Größenpolymorphismus mit insgesamt mehr als 40 Isoformen charakterisiert [38]. Grundlage für die unterschiedlichen Isoformen ist eine variierende Anzahl an Kringle-IV (K-IV) Wiederholungen. Die beobachtete Anzahl der Wiederholungen reicht dabei von elf bis mehr als 40. Anhand der Länge des Proteins (= Anzahl der K-IV-Wiederholungen) wird wiederum eine Einteilung in nieder- (11–22 K-IV-Wiederholungen) und hochmolekulare (> 22 K-IV-Wiederholungen) Isoformen des Apo(a) vorgenommen.

Die physiologische Funktion von Lp(a) ist nach wie vor nicht klar, wobei durch die Homologie zum Plasminogen ein Einfluß auf das fibrinolytische System vermutet wird. Synthetisiert wird Lp(a) in der Leber, Ort und Mechanismus des Abbaus sind zum Großteil ungeklärt. Im Mittel finden sich in der weißen Bevölkerung Plasmakonzentrationen von etwa 15–20 mg/dl, bei einem extrem breiten Spektrum von unter 0,1 bis zu über 300 mg/dl im Einzelindividuum. Zwischen den Apo(a)-Isoformen und den Lp(a)-Plasmakonzentrationen besteht eine negative Korrelation. Oder anders ausgedrückt: Patienten mit einer niedermolekularen Apo(a)-Isoform zeigen im Durchschnitt höhere Lp(a)-Plasmakonzentration, jene mit hochmolekularen Isoformen haben meistens niedrige Konzentrationen.

Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien konnten signifikant höhere Lp(a)-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen aus dem koronaren, zerebrovaskulären oder peripheren Formkreis zeigen. Viele Arbeiten weisen darauf hin, daß Lp(a)-Konzentrationen über 30 mg/dl mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KHK assoziiert sind [37]. Findet sich eine Kombination aus erhöhten Lp(a)-Spiegeln mit anderen Risikofaktoren wie erhöhte LDL- oder erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen, so steigt das kardiovaskuläre Komplikationsrisiko noch deutlicher an [36, 38].

Mittlerweile liegt auch bereits eine stattliche Anzahl an Publikationen vor, die bei Patienten mit KHK nicht nur die Lp(a)-Plasmakonzentrationen, sondern auch die Apo(a)-Phänotypen untersucht haben. Dabei fand sich die Konstellation eines niedermolekularen Apo(a)-Phänotyps mit gleichzeitig erhöhten Lp(a)-Konzentrationen besonders häufig. Regressionsanalysen zeigten, daß der Apo(a)-Phänotyp als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK verwertbar scheint, und zwar unabhängig vom Gesamt- und HDL-Cholesterin, aber sehr wohl in Assoziation mit den Lp(a)-Konzentrationen. Aus diesen Beobachtungen läßt sich ableiten, daß die genetischen Varianten des Apo(a) durch ihren Einfluß auf die Lp(a)-Konzentration das Risiko für die Entwicklung einer KHK mitbestimmen.

Wie sieht nun die Situation bei Patienten mit Nierenerkrankungen aus? Untersuchungen mit einer ausreichenden Fallzahl berichteten über deutlich erhöhte Plasmaspiegel von Lp(a) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Dabei steigen die Konzentrationen bereits in den frühesten Phasen der Nierenfunktionseinschränkung an [39] und sind bei Patienten mit nephrotischem Syndrom mit drei- bis vierfach höheren Konzentrationen bei weitem am höchsten ausgeprägt [40–42]. Bei Hämodialysepatienten sind die Konzentrationen um etwa 50 % erhöht, bei CAPD-Patienten um ca. 100 % [43, 44]. Aus bisher ungeklärter Ursache kann man bei Hämodialysepatienten lediglich eine Lp(a)-Erhöhung in den hochmolekularen Apo(a)-Isoformen im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit gleichen Isoformen beobachten [11, 43, 45].

Die Auswirkungen der erhöhten Lp(a)-Plasmaspiegel auf die kardiovaskuläre Komplikationsrate bei Nierenpatienten waren Inhalt mehrerer Studien. Die Hoffnung, Lp(a) könnte als Risikoprädiktor herangezogen werden, wurde initial durch eine Studie von Cressmann und Kollegen genährt [46]. In einer prospektiven Verlaufsbeobachtung an 129 Dialysepatienten über 48 Monate zeigten 26 Patienten, die atherosklerotisch bedingte Komplikationen entwickelten, signifikant erhöhte Lp(a)-Konzentrationen im Vergleich zu jenen, die unauffällig blieben [46]. In Folge wurden mehrere kontroverse Studien veröffentlicht, bis sich herausstellte, daß der Apo(a)-Phänotyp besser als Prädiktor geeignet sein könnte als die Lp(a)-Konzentrationen. Die erste Studie, die darauf hinwies, untersuchte sonographisch die extrakraniellen Karotisgefäße von Hämodialysepatienten [47]. Dabei gelangte man zu der Erkenntnis, daß das Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques sowie die Anzahl der von Plaques veränderten Gefäßabschnitte in direkter Korrelation mit den niedermolekularen Apo(a)-Isoformen stehen. In einer prospektiven Studie in 440 Hämodialysepatienten, die durchschnittlich 5 Jahre beobachtet worden waren, war das Vorliegen eines niedermolekularen Apo(a)-Phänotyps einer der besten Prädiktoren für das Auftreten eines schweren kardiovaskulären Zwischenfalles (Abb. 4) [10]. Longenecker und Kollegen haben sogar einen Zusammenhang mit der Gesamtmortalität in der CHOICE-Studie beobachten können [48]. Damit spricht vieles dafür, daß der niedermolekulare Apo(a)-Phänotyp bei Hämodialysepatienten als eine Art „Arteriosklerose-Langzeitgedächtnis“ gesehen werden kann.

Wie schon weiter oben angeführt, ändert sich der Lipidstoffwechsel bei Patienten mit Niereninsuffizienz abhängig vom Krankheitsstadium. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion und Erreichen des Stadiums der Dialysetendenz nähern sich die Lp(a)-Plasmakonzentrationen der hochmolekularen Isoformen an jene der niedermolekularen an. Somit kann die Absolutkonzentration mit Eintritt in die Dialyse nicht mehr als Prognosefaktor für atherosklerotische Komplikationen verwertet werden. Der Apo(a)-Phänotyp hingegen reflektiert das Langzeitrisiko des Patienten auch vor Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (Abb. 5). Der Zeitraum vor der Dialyse dürfte in der Abschätzung des atherosklerotischen Risikos eine beträchtliche Rolle spielen, wenn man davon ausgeht, daß er meistens wesentlich länger ist als die an der Dialyse verbrachten Jahre.

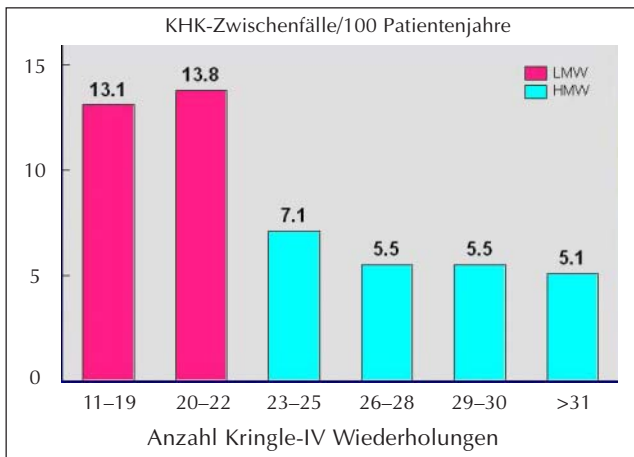


Abbildung 4: Anzahl der kardiovaskulären Zwischenfälle pro 100 Patientenjahre in bezug auf die Anzahl der Kringle-IV-Wiederholungen in 440 Hämodialysepatienten, die über einen Zeitraum von fünf Jahren prospektiv beobachtet wurden. LMW = niedermolekulare Apo(a)-Phänotypen, HMW = hochmolekulare Apo(a)-Phänotypen (Daten aus [10]).

6. Weitere allgemeine Erklärungsansätze für die paradoxen Phänomene

Wie soll und kann nun neben den bereits erwähnten spezifischen Erklärungsansätzen diese Anhäufung der auf den ersten Blick paradox anmutenden Korrelationen erklärt und interpretiert werden?

Survival Bias

Eine mögliche Ursache für die Umkehr des Risikoprofils könnte ein „Survival Bias“ sein. Was versteckt sich hinter diesem Ausdruck? Dialysepatienten sind an sich ein schon vorselektiertes Patientengut, weil sie im Krankheitsverlauf der chronischen Nierenerkrankung den Endpunkt Dialyse erreicht haben. Aufgrund der Multimorbidität dieser Patienten und der damit einhergehenden hohen Mortalität erreicht nur ein geringer Teil der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung das Stadium der Dialyse. Diese selektierten Patienten entsprechen offensichtlich weder in genetischer Hinsicht noch vom Phänotyp her der Norm des klassischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Es wurde sogar spekuliert, daß diese Patienten gegen die „regulären“ Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen besonders resistent sein könnten. Auf diese Weise kommt es zu dem in der Epidemiologie als „Inzidenz-Prävalenz-Bias“ oder auch „Survival-Bias“ bezeichneten Phänomen [49]. Das bedeutet nichts anderes, als daß diese besonders resistenten Patienten in epidemiologischen Querschnitt-Studien überrepräsentiert werden, während der „durchschnittliche“ Nierenpatient zu früh an den vorwiegend kardiovaskulären Komplikationen verstirbt, um in eine Untersuchungsreihe eingeschlossen zu werden. Andererseits könnte es sich bei den untersuchten Patienten genau um jene handeln, die eine besonders rasche Progression der Nierenerkrankung an den Tag gelegt haben.

Expositionsdauer

Auf der Suche nach Erklärungen darf der Zeitfaktor keinesfalls übersehen werden. Die auf lange Sicht gesehen schädigenden Faktoren wie ein erhöhter Blutdruck, Übergewicht und reichlich Triglyzeride im Blut scheinen kurzfristig einen Selektionsvorteil zu bringen. Die Lebenserwartung der Dialysepatienten ist insgesamt derart vermindert,

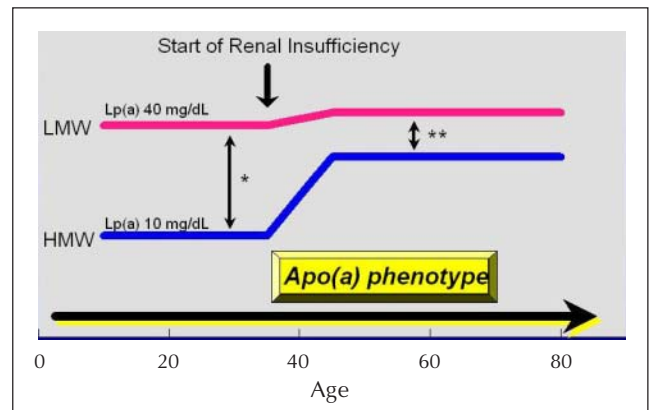


Abbildung 5: Vorteile des Apo(a)-Phänotyps im Vergleich zu den Lp(a)-Plasmakonzentrationen für die Diskriminierung des Atheroskleroserisikos bei Hämodialysepatienten (siehe Erklärungen im Text). LMW = niedermolekulare Apo(a)-Phänotypen, HMW = hochmolekulare Apo(a)-Phänotypen (mod. nach [56]).

* gute Diskriminierung des Atheroskleroserisikos anhand der Lp(a)-Plasmakonzentration in der generellen Bevölkerung.
** schlechte Diskriminierung des Atheroskleroserisikos anhand der Lp(a)-Plasmakonzentration bei Hämodialysepatienten

daß kaum jemand nach längerer Dialysedauer das Lebensalter erreicht, in dem die rigorose Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren mit einer höheren Lebenserwartung verknüpft wäre [2].

Eiweißmangelernährung und Entzündungsprozesse

Beide Faktoren gelten als Prädiktoren für den Krankheitsverlauf bei Dialysepatienten. Eine Hypoalbuminämie steht in direkter Korrelation mit der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen [50]. Pathogenetisch besonders wichtig dürften dabei Entzündungsprozesse sein. Die häufig beobachtete Zytokinausschüttung sowie die ständige Aktivierung des Immunsystems durch die extrakorporale Blutwäsche und die Implantation von Shunts führen zu einem anhaltenden inflammatorischen Prozeß, einer Reduktion des Hungergefühls und in weiterer Folge zu Abmagerung, die mit einem Muskelabbau einhergeht [51].

Ergänzend zu den genannten Faktoren des Malnutritions-Inflammationssyndroms spielt sicherlich die Atherosklerose eine entscheidende Rolle in der Pathogenese. Auf molekularbiologischer Ebene wird ein vermehrter oxidativer Streß als Verbindungsglied zwischen Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose angesehen.

Wenn auch die genauen Zusammenhänge der Elemente dieser Kette nicht restlos geklärt sind [52], so kann man die Interaktionen doch an den Patienten sehen und verstehen. Mangelernährung prädisponiert für höhere Infektanfälligkeit und für einen fulminanteren Krankheitsverlauf. Schließlich hängen viele der diskutierten „paradoxen Risikofaktoren“ wie Übergewicht, Hypercholesterinämie und Hyperhomozysteinämie mit dem Ernährungszustand zusammen.

7. Ist die „reverse Epidemiologie“ spezifisch für Dialysepatienten?

Das Phänomen der „reversen Epidemiologie“ kann keinesfalls nur bei Dialysepatienten beobachtet werden. Gerade bei älteren Menschen können ähnliche Beobachtungen gemacht werden. In der Longitudinal Study of Aging mit 7.527 Teilnehmern mit einem Alter von 70 Jahren und aufwärts wurde eine reduzierte Mortalität gerade bei den über-

gewichtigen Studienteilnehmern gezeigt. Studienteilnehmer mit einem niedrigen BMI ($< 19,4 \text{ kg/m}^2$) hatten über einen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko verglichen mit Normalgewichtigen (54 % vs. 37 %). Bei den Übergewichtigen mit einem BMI $> 28,5 \text{ kg/m}^2$ war das Risiko mit 33 % am niedrigsten [53]. Ein niedriger BMI wurde nicht nur bei älteren, sondern auch bei jungen hospitalisierten Patienten in einer Studie mit mehr als 18.000 Patienten als prädiktiv für das Ableben beschrieben [54].

Ähnliche Ergebnisse wurden für Cholesterin in der älteren Bevölkerung beschrieben. In einer prospektiven Kohorte mit mehr als 4.000 Menschen mit einem Durchschnittsalter von beinahe 79 Jahren war die Gesamtmortalität in der Gruppe mit einem Gesamtcholesterin $\leq 160 \text{ mg/dl}$ deutlich höher, im Vergleich zu jenen mit erhöhtem Cholesterin [55].

8. Abschließende Bemerkung

Das Phänomen der „reversen Epidemiologie“ bezüglich Mortalität und Atherosklerose bei Nierenpatienten sieht auf den ersten Blick paradox und verwirrend aus und kann keinesfalls dadurch erklärt werden, daß die zu diesem Thema publizierten Studien zu klein gewesen wären. Ganz im Gegenteil – viele dieser Studien haben große Kohorten prospektiv beobachtet. Bei einer näheren und differenzierteren Betrachtungsweise finden sich jedoch sehr häufig Erklärungen für diese Phänomene, die sich aus der Pathophysiologie herleiten.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, die immer wieder an unseren Projekten mitarbeiten. Herrn OA Dr. Martin Auinger, Krankenhaus Wien-Lainz, danken wir für die kritischen Anregungen zu diesem Manuskript.

Eigene, in diesem Überblick erwähnte Forschungsarbeiten wurden durch die Österreichische Nationalbank (Projekt-Nr. 9331) sowie von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften gefördert.

Literatur:

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1–S266.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112–S119.
3. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–85.
4. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32: 563–76.
5. Levey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386–94.
6. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366–72.
7. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413–9.
8. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103–10.
9. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 50: 1672–5.

10. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasnik A, Meisl T, König P, Dieplinger H. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027–36.
11. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–58.
12. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 992–1000.
13. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–82.
14. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451–9.
15. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1–25.
16. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, König P, Thiery J, Koch M, Von Eckardstein A, Dieplinger H. Lp(a) and LDL cholesterol in nephrotic syndrome: impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int* 2004; in press.
17. Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Tsujimoto Y, Tabata T, Nishizawa Y. Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 62: 2230–7.
18. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363–75.
19. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10–20.
20. Bostom AG, Kronenberg F, Jacques PF, Kuen E, Ritz E, König P, Kraatz G, Lhotta K, Mann JFE, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Schwenger V, Riegler P, Selhub J. Proteinuria and plasma total homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: critical impact of true glomerular filtration rate. *Atherosclerosis* 2001; 159: 219–23.
21. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554–8.
22. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138–41.
23. Jungers P, Chauveau P, Bandin O, Chadeaux B, Aupetit J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 170–3.
24. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, Bellanuova I, Malatino LS, Soldarini A, on behalf of the CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609–14.
25. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B, Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727–35.
26. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Nadeau MR, Sutherland P, Chan J, Rozen R, Yoburn D, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Atherosclerosis* 1996; 123: 193–202.
27. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1106–113.
28. Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420–6.
29. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 442–53.
30. Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Kopple JD. Outcome research, nutrition, and reverse epidemiology in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 2004; 14: 64–71.

31. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561–9.
32. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212–7.
33. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J* 2001; 47: 74–81.
34. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353–62.
35. Duranti E, Imperiali P, Sasdelli M. Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? *Kidney Int* 1996; (Suppl 55): S173–S174.
36. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33: 495–543.
37. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–5.
38. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. Eighth ed. McGraw-Hill, 2000; 2753–87.
39. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, Lhotta K, Mann JFE, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Riegler P, Schwenger V, Von Eckardstein A. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 105–15.
40. Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 263–9.
41. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, Pettersson E, Alvestrand A. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 1116–23.
42. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, König P, Thiery J, Koch M, Von Eckardstein A, Dieplinger H. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 65: 606–12.
43. Kronenberg F, König P, Neyer U, Auinger M, Pribasniq A, Lang U, Reitingner J, Pinter G, Utermann G, Dieplinger H. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 110–20.
44. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M, Wiesholzer M, Andersson H, Dieplinger H. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): S113–S114.
45. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F, Sandholzer C, Lhotta K, Hoppichler F, Graf H, König P. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993; 91: 397–401.
46. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–82.
47. Kronenberg F, Kathrein H, König P, Neyer U, Sturm W, Lhotta K, Gröchenig E, Utermann G, Dieplinger H. Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1405–11.
48. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, Powe NR, Fink NE, Giaculli F, Coresh J. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The Choice Study. *Circulation* 2002; 106: 2812–8.
49. Friedman EA. Selection bias impacts outcome reports of uremia therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 208–10.
50. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–6.
51. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 1): S28–S36.
52. Kaysen GA, Kumar V. Inflammation in ESRD: causes and potential consequences. *J Ren Nutr* 2003; 13: 158–60.
53. Grabowski DC, Ellis JE. High body mass index does not predict mortality in older people: analysis of the Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 968–79.
54. Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carboni P, Bernabei R. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2641–4.
55. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, Harris TB, Guralnik JM. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1142–7.
56. Kronenberg F. Lipoprotein(a) in renal disease: what we have, what we need, what we can forget. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 766–9.

Univ.-Prof. Dr. Florian Kronenberg

Geboren 1963 in Pfarrrkirchen (OÖ). Von 1981 bis 1989 Medizinstudium an der Universität Innsbruck. Von 1988 bis 1990 Dissertation („Thromboembolische Komplikationen nach Nierentransplantation“). Von 1991 bis 1997 Ausbildung zum Facharzt für Medizinische Biologie am Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik der Universität Innsbruck. Von 1997 bis 2000 APART-Stipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften mit einem Forschungsaufenthalt am Department of Cardiovascular Genetics der University of Utah, Salt Lake City (USA) von 1997 bis 1999. Von 1999 bis 2002 Aufbau einer Arbeitsgruppe für Genetische Epidemiologie im Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik der Universität Innsbruck. Im Jahr 2000 Habilitation im Fach „Medizinische Biologie und Humangenetik“ (Habilitationsthema: Genetisch-epidemiologische Untersuchungen zum Apolipoprotein(a)-Polymorphismus und seiner Bedeutung bei Atherosklerose, nephrologischen Erkrankungen und Typ-1 Diabetes mellitus). Seit Dezember 2002 Leiter der Arbeitsgruppe für Genetische Epidemiologie am Institut für Epidemiologie des Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit – GSF, Neuherberg/München. September 2003: Berufung auf die Professur für Genetische Epidemiologie der Medizinischen Universität Innsbruck.



Wissenschaftliche Schwerpunkte: Genetik, Genetische Epidemiologie, Atherosklerose, Fettstoffwechselstörungen. Die genannten Themen werden insbesondere in Hochrisikopatientengruppen wie Patienten mit nephrologischen Erkrankungen oder Patienten mit peripherer Atherosklerose bearbeitet. Seit November 2000 Consultant für die beiden NIH-geförderten Projekte „NHLBI Family Heart Study“ und „Genetic Epidemiology of Aging in Utah Pedigrees“ des Department of Cardiovascular Genetics der University of Utah, USA. Seit 2001 Workgroup member of the “National Kidney Foundation’s K/DOQI clinical practice guidelines on cardiovascular disease in dialysis patients“.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)