

Aus dem  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  
der Universitätsmedizin Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prospektive Beurteilung von Parametern, die in einem  
Beobachtungszeitraum von fünf Jahren mit einem Abfall der  
glomerulären Filtrationsrate in Verbindung stehen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Thomas Leopold Waas  
aus München

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Für meine Tochter Luisa und meine wunderbare Ehefrau.  
Ihr bedeutet mir alles.

## Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Literaturdiskussion .....	2
2.1	Anatomie und Physiologie des Harntraktes.....	2
2.2	Abfall der glomerulären Filtrationsrate und chronische Niereninsuffizienz .....	6
2.2.1	Geschlecht als Einflussfaktor .....	7
2.2.2	Entzündungsmarker als Einflussfaktoren.....	7
2.2.3	Ethnische Zugehörigkeit als Einflussfaktor .....	8
2.2.4	Body-Mass-Index (BMI) und erhöhte Blutfette als Einflussfaktoren.....	8
2.2.5	Serum-Harnsäure als Einflussfaktor.....	9
2.2.6	Blutdruckwerte und Hypertonie als Einflussfaktoren .....	10
2.2.7	Diabetes, Blutglukose und HbA1c als Einflussfaktoren .....	11
2.2.8	Diastolische und systolische linksventrikuläre Funktion als Einflussfaktoren .....	12
2.2.9	Arterielle Steifigkeit als Einflussfaktor .....	12
2.2.10	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate .....	13
3	Material und Methoden .....	15
3.1	Gutenberg- Gesundheitsstudie .....	15
3.1.1	Design und Ziele .....	15
3.1.2	Studienpopulation .....	17
3.1.3	Datenschutz und ethische Aspekte.....	18
3.1.4	Ablauf der Studie und Erhebung der Daten .....	19
3.1.5	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate .....	20
3.1.6	Bestimmung von Blutdruck und Hypertonie.....	21
3.1.7	Bestimmung von Gewicht, Größe, BMI und Adipositas .....	21
3.1.8	Blutentnahme und Laboruntersuchung.....	22
3.1.9	Flussvermittelte Vasodilatation (FMD), Arterielle Steifigkeit und Augmentationsindex 23	
3.1.10	Bestimmung von Ejektionsfraktion (EF) und E/E'-Ratio .....	24
3.1.11	Statistische Auswertung .....	24
4	Ergebnisse .....	26
4.1	Baseline-Charakteristika (gesamte Population).....	26
4.1.1	Nierenfunktion .....	27
4.1.2	Stoffwechsel und Adipositas.....	27
4.1.3	Kardiovaskuläre Funktion .....	27
4.1.4	Biomarker .....	28
4.2	Baseline Charakteristika (Population ohne Einnahme von ausgewählten Medikamenten) .	31

---

4.2.1	Nierenfunktion .....	31
4.2.2	Stoffwechsel .....	32
4.2.3	Kardiovaskuläre Funktion .....	32
4.3	Analyse der Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate in der GHS .....	34
4.3.1	Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate (CKD-EPI für Kreatinin).....	34
4.3.2	Veränderung der eGFR im Beobachtungszeitraum der Studie .....	37
4.3.3	Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate (CKD-EPI für Cystatin C) .....	38
4.4	Analyse von Einflussfaktoren auf die eGFR.....	42
4.4.1	Adjustierung getrennt nach Geschlecht .....	44
4.4.2	Ausschluss von Teilnehmern mit ausgewählter Medikamenteneinnahme .....	46
4.4.3	Ausschluss von Teilnehmern mit ausgewählter Medikamenteneinnahme (Adjustierung getrennt nach Geschlecht) .....	48
5	Diskussion.....	50
6	Zusammenfassung.....	55
7	Quellen .....	III
8	Abbildungsverzeichnis .....	VII
9	Tabellenverzeichnis .....	VIII
10	Abkürzungsverzeichnis .....	IX
11	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## 1 Einleitung

Die Niereninsuffizienz stellte laut „Statistischem Bundesamt“ im Jahre 2015 unter den Erkrankungen des Urogenitalsystems mit 17.916 von 24.899 Verstorbenen die Haupttodesursache in Deutschland dar. Damit verstarben sogar noch mehr Personen an einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz als an bösartigen Neubildungen im Urogenitaltrakt. (1)

Dennoch ist diese nicht nur für die betroffenen Personen eine enorme Belastung. Durch teure Pharmakotherapien oder die Durchführung oft jahrelang notwendiger Dialysen entstanden 2017 für das Gesundheitssystem Kosten von insgesamt 1.645 Milliarden Euro. Die Kosten, die sich hierdurch ergeben, sind damit sogar höher als zur Behandlung von akuten Myokardinfarkten. (2)

Schon lange ist bekannt, dass es ab dem jungen Erwachsenenalter zu einem stetigen physiologischen Abfall der glomerulären Filtrationsrate kommt. Angesichts der Tatsache, dass die Menschheit durch verbesserte Lebensbedingungen und die Fortschritte in der medizinischen Versorgung immer älter wird, ist es unerlässlich, Risikofaktoren zu identifizieren, die einen Rückgang der Nierenfunktion noch über das physiologische Maß hinaus beschleunigen. Dennoch sind bisher vergleichsweise wenige Studien veröffentlicht, die dieses Thema behandeln. Die wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit diesem Gebiet der Forschung beschäftigen, weisen zudem häufig sehr diskrepante Ergebnisse auf.

Aus diesem Grund befasst sich diese Arbeit mit der Identifikation und Beurteilung bestimmter Einflussfaktoren, die über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate führen. Dabei handelt es sich um die Auswertung von prospektiven Daten, die im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz erhoben wurden.

Im Folgenden werden, nach einer Abhandlung über den aktuellen Stand der Forschung, die Erhebung der Daten und die Ergebnisse der Arbeit dargestellt und diskutiert.

## 2 Literaturdiskussion

Im ersten Schritt wird ein kurzer Überblick über die Anatomie und Physiologie der Niere als zentrales Organ dieser Arbeit gegeben. Weiter erfolgt eine Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Standes bezüglich Faktoren, die im Verdacht stehen, mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate in Verbindung zu stehen.

### 2.1 Anatomie und Physiologie des Harntraktes

Die Niere stellt nicht nur das zentrale Organ zur Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts dar, sondern ist auch an diversen Mechanismen zur Regelung von Blutdruck (z.B. Reninproduktion), Erythropoese (Produktion von Erythropoetin) sowie dem Energiehaushalt (z.B. Gluconeogenese) beteiligt.

Sie ist ein paarig angelegtes Organ, das sich im Retroperitoneum auf Höhe des ersten bis zweiten Lendenwirbelkörpers befindet. Da sich die Leber, am Zwerchfell fixiert, im Bereich des rechten Oberbauchs befindet, steht die rechte Niere häufig etwas tiefer als die linke. Sie werden von einer aus Baufett bestehenden Hülle („Capsula adiposa renis“) umgeben, die sowohl zur Fixierung als auch zum mechanischen Schutz dient.

Die vegetative Innervation erfolgt parasymphatisch über den Nervus vagus und Äste der Nervi splanchnici pelvici. Sympathisch werden die Nieren über die Nervi splanchnici minor und imus innerviert sowie über den Plexus hypogastricus inferior.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt über direkte Abgänge der Aorta, den Arteriae renalis. Nach mehrfacher Verästelung münden diese, über die Arteriola glomerularis afferens in von Podozyten umgebenen Gefäßschlingen, den Glomeruli. Der Glomerulus wird von der so genannten Bowman-Kapsel umgeben. Zusammen bilden diese die im Bereich der Nierenrinde befindlichen Corpuscula renalia („Nierenkörperchen“). Über die Arteriola glomerularis efferens verlässt das Blut den Glomerulus und wird im Verlauf über die Vena renalis und die Vena cava inferior wieder dem venösen Blutkreislauf zugeführt.

In den Nierenkörperchen wird durch Filtration der so genannte Primärharn gebildet. Der zur Filtration notwendige Druck ( $P_{Filtr}$ ) ist abhängig von dem im Glomerulus herrschenden hydrostatischen und onkotischen Gradienten,  $P_{hydr(kapilär)}$  und

$P_{onko(kapilär)}$ , sowie dem hydrostatischen Druck im Inneren der Bowman-Kapsel  $P_{hydr(Bowman)}$ . Da sich im Primärharn nur sehr wenige Makromoleküle befinden, ist der onkotische Druck im Kapselraum zu vernachlässigen.

Dadurch ergibt sich der Filtrationsdruck folgendermaßen:

$$P_{Filtr} = P_{hydr(kapilär)} - (P_{hydr(Bowman)} + P_{onko(kapilär)}).$$

Ein weiterer Faktor, der entscheidet, welcher Blutbestandteil filtriert wird, ist die Filterfunktion des Endothels der Glomeruluskapillaren (Poren von ca. 50-100nm), der Basalmembran (negativ geladen) und des viszeralen Blattes der Bowman-Kapsel (Poren von ca. 4-14nm). Daher befinden sich im Primärharn vor allem Moleküle mit einer Masse unter 6-15kDa und positiv geladene Ionen.

Auf dem Weg zum Nierenbecken passiert der Primärharn zunächst den proximalen Tubulus, die Henle-Schleife und den distalen Tubulus, an den sich das Sammelrohr anschließt. Der Bereich des proximalen Tubulus dient primär zur aktiven Rückresorption von Natrium (über verschiedenen Sym- und Antiporter). Das damit entstehende osmotische Gefälle führt zur Wiederaufnahme von Wasser aus dem Tubulus. Dies wiederum zieht passiv („Solvent Drag“) gelöste Stoffe mit sich, was bewirkt, dass im weiteren Verlauf des proximalen Tubulus, Chlorid aber auch Natrium, Kalium, Magnesium und Kalzium, wiederaufgenommen werden.

In der Henle-Schleife kommt es zu Beginn vor allem zur Resorption von Wasser. Im aufsteigenden Teil befinden sich Ionentransporter, die Natrium, Kalium und Chlorid aus dem Tubuluslumen resorbieren (Na-K-2Cl-Transporter). Das Tubulussystem mündet im Sammelrohr, das das Verbindungsstück zum Nierenbecken darstellt. Im Sammelrohr werden vor allem Wasser und Natriumchlorid resorbiert. So wird aus dem hypotonen Primärharn der hypertone Endharn. Dieser wird über die Ureteren in die Harnblase transportiert und kann schließlich über die Urethra abgegeben werden. (3, 4)

Die Menge an produziertem Urin und enthaltenen Elektrolyten wird durch unterschiedliche Mechanismen beeinflusst. Die wichtigsten stellen das in der Hypophyse produzierte antidiuretische Hormon (ADH), das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das atriale natriuretische Peptid (ANP) dar.



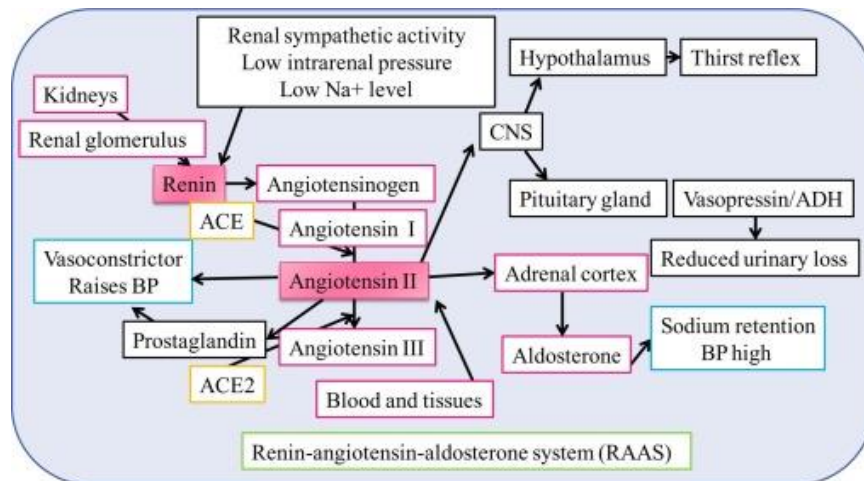
Die Funktion dieser Regulationsmechanismen wird im Folgenden einzeln aufgezeigt:

ADH ist ein Hormon aus neun Aminosäuren und wird in der Neurohypophyse produziert. In den Nieren entfaltet ADH vor allem im Bereich der Henle-Schleife und der Sammelrohre seine Wirkung. So verstärkt es z.B. über eine Aktivierung der Na-K-2Cl-Transporter die Rückresorption von Elektrolyten im Bereich des Tubulussystems. Im Sammelrohr wird über den Einbau von Aquaporinen vor allem die Wasserrückresorption gesteuert. Ein Anstieg der extrazellulären Osmolalität oder ein Abfall des Blutdrucks sind die Hauptfaktoren, die zur Ausschüttung von ADH führen.

(5)

Das RAAS stellt ein weiteres wichtiges Stellglied zur Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes dar und ist in Abb. 1 dargestellt. Im Falle einer erhöhten sympathischen Aktivierung (über  $\beta$ 1-Rezeptoren), niedrigem intrarenalen Blutdruck oder niedriger Natriumkonzentration im Blut, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Renin. Renin, das in den Nieren gebildet wird, wirkt als Angiotensinogenase und spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dieses wiederum wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE, engl. *angiotensin converting enzyme*) zu Angiotensin II umgewandelt, welches im Bereich der Nebennierenrinde zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron führt. Aldosteron erhöht im Austausch mit Kalium die Resorption von Natrium im proximalen Tubulus, was osmotisch bedingt den Einstrom von Wasser bedingt. Auch über eine Stimulation der Neurohypophyse und damit einer erhöhten Ausschüttung von ADH, führt eine Aktivierung des RAAS zu einer vermehrten Wasser- und Elektrolytrückresorption. (6)

Somit haben sowohl eine Aktivierung des RAAS als auch ADH eine blutdrucksteigernde Wirkung.



**Abb. 1: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. (6)**

Gezeigt ist hier Aufbau und Ablauf des Renin- Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). CNS: Zentrales Nervensystem (engl. *Central Nervous System*), BP: Blutdruck (engl. *blood pressure*), ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl. *angiotensin converting enzyme*).

ANP bewirkt anders als die oben beschriebenen Hormone bzw. Hormonsysteme, eine Senkung des Blutdrucks sowie eine gesteigerte Natrium Ausscheidung. Über verschiedene Mechanismen, wie z.B. eine Dehnung von Kardiomyozyten im Bereich des Vorhofs oder getriggert durch ADH oder Katecholamine, kommt es zu einer Spaltung von proANP zu ANP. Dieses wiederum führt zum einen zu einer direkten Vasodilatation und Suppression von blutdrucksteigernden Hormonen (z.B. Renin, Aldosteron, Angiotensin oder ADH), zum anderen zu einer vermehrten Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten über die Nieren. In den Glomeruli entsteht diese unter anderem durch eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch Vasodilatation im Vas afferens bei gleichzeitiger Vasokonstriktion im Vas efferens. In den Tubuli führt ANP zu einer Inhibition von Natriumkanälen was zu einer verminderten Rückresorption von Natrium und damit auch Wasser führt. Auf diese Weise bewirkt ANP über eine Senkung des Blutvolumens eine Blutdrucksenkung. (7)

## **2.2 Abfall der glomerulären Filtrationsrate und chronische Niereninsuffizienz**

Die umfassende Rolle der Niere in der Homöostase (Volumen, Elektrolyte, Blutdruck etc.) zeigt, dass die Entwicklung einer Niereninsuffizienz ein massives gesundheitliches Risiko darstellt. Trotz großer Fortschritte in der Medizin, steigt die Anzahl von Patienten weiter an, die wegen einer chronischen Niereninsuffizienz behandlungsbedürftig sind. (8)

Die Definitionen der chronischen Niereninsuffizienz unterscheiden sich je nach Autor stark voneinander. So wird je nach Quelle ein Abfall von mehr als  $3\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  pro Jahr, von mehr als 25% der initialen GFR im beobachteten Intervall (normalerweise 5 Jahre) oder unter  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  im allgemeinen als chronische Niereninsuffizienz (CKD, engl. *chronic kidney disease*) bezeichnet. (9)

Es ist bekannt, dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Laufe des Erwachsenenalters stetig sinkt. Vergleicht man unterschiedliche Studien miteinander, so stimmen diese im Wesentlichen darin überein, dass der Abfall pro Jahr im Durchschnitt etwa  $1\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  beträgt (ca.  $0,33 - 2,2\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ). (10-13) Dieser Abfall scheint weitestgehend auf den Verlust von funktionstüchtigen Nephronen zurückzuführen zu sein. (14)

Dies bedeutet, dass bei der aktuell steigenden Lebenserwartung, auch das Risiko, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln, immer höher wird. Aus diesem Grund wäre es für die Patienten und das Gesundheitssystem von größtem Nutzen, Risikofaktoren, die zu einem beschleunigten Abfall der GFR führen, zu identifizieren und diesen so gegebenenfalls gegenwirken zu können.

Immer wieder wurde in der Vergangenheit postuliert, dass unterschiedliche Risikofaktoren mit einer Beschleunigung des Abfalls der GFR einhergehen. Hierzu wurden Adipositas, das Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, chronische Entzündungen, verschiedene Gerinnungsfaktoren, Hypertonie und viele weitere Risikofaktoren gezählt. Häufig konnten die Ergebnisse über mehrere Studien hinweg jedoch nicht endgültig validiert werden. Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand zu einigen Parametern noch einmal dargestellt.

### 2.2.1 Geschlecht als Einflussfaktor

In einer Population von beinahe 5500 Frauen und Männern wurde untersucht, inwieweit das Geschlecht Einfluss auf den Abfall der GFR nimmt. Dabei scheint der Abfall bei Frauen etwas geringer ausgeprägt zu sein als beim männlichen Geschlecht. In der Studie von *Halbesma et al.* wurden Plasmaglukose, erhöhter systolischer Blutdruck und eine gesteigerte Ausscheidung von Albumin über den Urin (UAE) mit einem schnelleren Abfall der GFR in Verbindung gebracht. Die Plasmaglukose unterscheidet sich dabei nur geringfügig bei beiden Geschlechtern, sodass die höhere UAE und der höhere systolische Blutdruck bei Männern die Ursache für den etwas schnelleren Abfall zu sein scheinen. (13)

### 2.2.2 Entzündungsmarker als Einflussfaktoren

Diverse Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss unterschiedlicher Entzündungsmarker auf die glomeruläre Filtrationsrate.

Diesbezüglich wurden beispielsweise der Stellenwert von Leukozytenzahl, C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Rezeptor-2 (TNF- $\alpha$ R2) in Studien aufgenommen.

In einer Veröffentlichung von *Shankar et al.* aus dem Jahre 2011, wurde der Zusammenhang zwischen den oben genannten Markern und der Entwicklung einer CKD untersucht. Dabei beschrieb er, dass diese Marker bei erhöhten Werten mit dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CKD einhergehen. Eine Ausnahme bildet hier das CRP. Die stärkste Assoziation zeigte sich bei TNF- $\alpha$ R2.(15)

Die Korrelation zwischen dem Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz und erhöhter Leukozytenzahl wurde bereits 2009 von *Bash et al.* beschrieben.(16)

*Hiramoto et al.* beschränkte sich bezüglich der Inflammationsmarker auf CRP und IL-6. Es zeigte sich bei erhöhten Werten eine signifikante Assoziation zum Abfall der GFR (bei IL-6 stärker als bei CRP). Allerdings waren, wie schon von *Shankar et al.* beschrieben, nur erhöhte IL-6-Werte mit dem gehäuften Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) assoziiert. (17)

2015 wird von *Liu et al.* ebenfalls eine signifikante Verbindung zwischen erhöhten TNF- $\alpha$ 2-Werten und dem gehäuften Auftreten einer CKD aufgeführt. Bezüglich IL-6 und CRP ist dies jedoch nicht der Fall. (18)

Zusammenfassend ist bezüglich der Inflammationsmarker zu sagen, dass sehr unterschiedliche Ergebnisse aus den bisherigen Studien hervorgingen. TNF- $\alpha$ 2 wurde allerdings in allen Studien, die es einschlossen, als signifikante Einflussgröße für den beschleunigten Abfall der GFR und das gehäufte Auftreten einer CKD dargestellt.

### **2.2.3 Ethnische Zugehörigkeit als Einflussfaktor**

Auch werden in einer Studie von *Derose et al.* aus dem Jahre 2013 Unterschiede im Abfall der GFR in unterschiedlichen ethnischen Gruppen untersucht. Es wurden Abweichungen bei Afroamerikanern, Lateinamerikanern, Weißen und Asiaten untersucht. Hierbei wurde sich jedoch vor allem auf die Probanden mit extremem Abfall (erste Perzentile) bezogen. Demnach neigt die GFR in der afroamerikanischen, gefolgt von der lateinamerikanischen und weißen Population, zu den ausgeprägtesten Abfällen. Asiaten hatte im Vergleich die geringste Neigung zu extremen Abfällen. Umgekehrt zeigte sich in dieser Gruppe allerdings auch die geringste Neigung zu einem Anstieg der GFR, sodass die 50. Perzentile der GFR bei allen Gruppen etwa gleich lag.(19)

### **2.2.4 Body-Mass-Index (BMI) und erhöhte Blutfette als Einflussfaktoren**

Schon lange wird eine Assoziation zwischen erhöhtem Körpergewicht und einem schnelleren Abfall der GFR bzw. einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz postuliert. Die Einschätzung des erhöhten Körpergewichts wird im Allgemeinen durch die Ermittlung des BMI vorgenommen. Eine Metaanalyse aus dem November 2018 von *Chang et al.* beschäftigt sich mit dieser Assoziation. Insgesamt wurden dabei mehr als fünfeinhalb Millionen Probanden in über 60 Kohorten untersucht. Rund zwei Prozent der Teilnehmer wiesen bereits zu Beginn der Studien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Etwa die gleiche Anzahl litt an chronischer

Niereninsuffizienz. Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit höherem BMI auch eine höhere Prävalenz für Hypertension, Diabetes und Albuminurie vorlag. Diese werden im Allgemeinen ebenfalls mit einem schnelleren Abfall der GFR in Verbindung gebracht. (20)

Im Gegensatz hierzu steht die MAREMAR-Studie von *Gharbi et al.* aus dem Jahre 2016. Diese umfasste insgesamt mehr als 10.000 Teilnehmer aus Marokko. Hierbei konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der GFR hergestellt werden. (11)

In einer Veröffentlichung von *Hou et al.* aus dem Jahre 2014, wurde untersucht, ob ein milder Abfall der glomerulären Filtrationsrate mit der Serumkonzentration von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), Gesamt-Cholesterin und Triglyzeriden im Zusammenhang steht. Die untersuchte Population stellten ca. 2650 Männer und Frauen aus China mit einem Alter von  $\geq 40$  Jahren ohne Dyslipidämie dar. Eine Dyslipidämie wurde nach den „Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults“ definiert als LDL-Cholesterin  $\geq 130$ mg/dl (3.37mmol/l), HDL-Cholesterin  $< 40$ mg/dl (1.04mmol/l), Gesamtcholesterin  $\geq 200$ mg/dl (5.18mmol/l) oder Triglyzeride  $\geq 150$ mg/dl (1.70mmol/l). Dabei zeigte sich, nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, systolischen Blutdruck, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Nikotin- und Alkoholkonsum, ein signifikanter Zusammenhang nur noch für Triglyzeride und Gesamtcholesterin. Nach Aufgliederung der untersuchten Laborparameter in Quartile, zeigte sich ein signifikanter Abfall der GFR nur noch in der Gruppe mit den höchsten Triglyzeridwerten (108–150mg/dl [1.22–1.70mmol/l]).(21)

### **2.2.5 Serum-Harnsäure als Einflussfaktor**

Auch die Konzentration der Harnsäure im Serum scheint einen Einfluss auf den Abfall der GFR zu haben. 2014 wird von der Arbeitsgruppe um Hiroshi Akasaka dieser Zusammenhang beschrieben. Die Studie betrachtet Bewohner von städtischen Regionen im Vergleich zu eher ländlichen Regionen. Die Teilnehmer in den ruralen Gegenden zeigten geschlechtsunspezifisch einen höheren BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck, höheres Alter sowie erhöhte Werte für HbA1c und

Plasmaglukose. Bei Frauen lag die Gesamtcholesterin- und Triglyceridkonzentration im Serum über dem Wert der Stadtbewohner. Bei Männern war dieses Verhältnis umgekehrt. Zusätzlich befanden sich unter den Stadtbewohnern weit mehr habituelle Trinker und Raucher.

Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der GFR und den Serum-Harnsäure-Werten bei beiden Geschlechtern. Dabei verlief der Abfall der GFR bei höheren Harnsäure-Werten bei Frauen steiler als bei Männern. In den eher ruralen Gegenden verschwand die Korrelation bei Männern, blieb beim weiblichen Geschlecht jedoch erhalten. Bei ausschließlicher Betrachtung der Probanden, die Allopurinol (ein Urikostatikum) einnahmen, zeigt sich bei Frauen sowohl 2010 als auch 2012 eine signifikante Korrelation zwischen GFR und Serum-Harnsäure, bei Männern nur 2012. Zusammenfassend scheinen, nach *Akasaka et al.*, Frauen für einen harnsäure-induzierten Abfall der GFR anfälliger zu sein als Männer. (10)

### **2.2.6 Blutdruckwerte und Hypertonie als Einflussfaktoren**

Bereits seit längerem ist bekannt, dass Hypertonie eine der Hauptursachen der terminalen Niereninsuffizienz darstellt. (22-24) Der Zusammenhang zwischen systolischem bzw. diastolischem Blutdruckwert und der GFR wird jedoch weiterhin sehr kontrovers diskutiert.

In einer Studie von *Eriksen et al.* wurde 2017 untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Blutdruckwert und der altersabhängigen Verminderung der GFR besteht. Hier zeigte sich keine Assoziation zwischen erhöhten Blutdruckwerten (systolisch  $\geq 140$ mmHg, diastolisch  $\geq 90$ mmHg) und einem beschleunigten Abfall der GFR. Es zeigte sich im Gegenteil sogar, dass zu niedrige Blutdruckwerte, vor allem unter Einnahme von Antihypertensiva, zu einer Beschleunigung führen. Höhere Blutdruckwerte hingegen (vor allem unter antihypertensiver Therapie) führten eher zu einer Verlangsamung des Rückgangs. (25)

Die Mehrzahl der Arbeiten hingegen stellen eine klare Assoziation zwischen dem systolischen Blutdruckwert und einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate dar. Uneinig sind sich diese jedoch über die Rolle des diastolischen Blutdruckwerts. Während *Hirayama et al.* keine Assoziation zwischen dem Abfall der GFR und dem

diastolischen Druck beschreibt, zeigen sowohl *Rifkin et al.*, als auch *Kronborg et al.* eine Assoziation auf, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung.(26-28)

### **2.2.7 Diabetes, Blutglukose und HbA1c als Einflussfaktoren**

Diabetes mellitus stellt einer der Hauptrisikofaktoren für chronische Niereninsuffizienz dar. (29, 30)

Laut einer Studie aus dem Jahre 2018 entwickeln etwa 20%-40% der Typ-I- oder Typ-II-Diabetiker in Europa, Japan oder den USA eine Niereninsuffizienz. Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich regelhaft eine zunehmende Proteinurie. Unbehandelt kommt es nach 5-15 Jahren häufig zu einem immer weiter voranschreitenden Abfall der GFR, was schließlich in einer terminalen Niereninsuffizienz enden kann. (31)

Trotz der immer besser werdenden Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus, sind die Möglichkeiten den Abfall der GFR aufzuhalten weiter sehr eingeschränkt. Bei einer Auswertung des National Health and Nutrition Examination Surveys in den USA zeigte sich, dass die Prävalenz für eine CKD bei Diabetikern zwischen den Jahren 1988-1994 (9,2%) und 2009-2014 (14,1%) sogar angestiegen ist. (30)

Bereits seit langer Zeit ist bekannt, dass eine akute Hyperglykämie mit einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate einhergeht.(32)

Betrachtet man jedoch die Assoziation zwischen der GFR und dem glykierten Hämoglobin (HbA1c) so zeigen sich in der Literatur recht widersprüchliche Angaben. Anders als erwartet, scheint das HbA1c nicht eindeutig mit einem beschleunigten Abfall der glomerulären Filtrationsrate assoziiert zu sein.

Mehreren Arbeiten legen dar, dass ein erhöhter HbA1c-Wert mit einer Hyperfiltration und damit einem Anstieg der GFR assoziiert ist.(33, 34)

Andererseits berichten *Lee et al.*, dass ein erhöhter Wert für glykiertes Hämoglobin in der Baseline-Untersuchung mit einem schnelleren Abfall der GFR assoziiert ist.(34)

Wieder andere Arbeitsgruppen zeigen, dass weniger ein erhöhter HbA1c-Wert zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt als vielmehr die Schwankungen zwischen hohen und niedrigen HbA1c-Werten während der Therapie eines Diabetes mellitus.(35, 36)



Zusammenfassend ist zu sagen, dass Diabetes mellitus einer der Hauptrisikofaktoren der chronischen Niereninsuffizienz darstellt. Inwieweit jedoch ein erhöhter HbA1c-Wert zu einem schnelleren Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt, ist weiter nicht eindeutig geklärt.

### **2.2.8 Diastolische und systolische linksventrikuläre Funktion als Einflussfaktoren**

Schon lange wird Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zugeschrieben.(37) Dennoch kann auch eine verminderte kardiale Leistung, wie es zum Beispiel im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder einer akuten kardialen Dekompensation der Fall sein kann, zu einer Verschlechterung der renalen Funktion führen. Dies wird im Allgemeinen als kardiorenales Syndrom beschrieben und kann sowohl durch eine verminderte linksventrikuläre als auch rechtsventrikuläre Leistung hervorgerufen werden. (38)

Eine Studie von *Nerpin et al.* beschäftigt sich vor allem mit dem Zusammenhang zwischen der diastolischen und systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem Abfall der GFR bei Probanden ohne chronische Niereninsuffizienz. Es zeigte sich eine klare Assoziation zwischen erhöhten GFR-Werten und einer guten linksventrikulären Auswurfleistung. Bezüglich der diastolischen linksventrikulären Funktion konnte nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, systolischen und diastolischen Blutdruck, BMI, Diabetes mellitus, LDL-Cholesterin und Rauchgewohnheiten nur noch in einer Teilkohorte eine Assoziation dargestellt werden. Es zeige sich kein Unterschied bezüglich der Assoziation bei Kreatinin- oder Cystatin-C-basierter Berechnung der GFR.(39)

### **2.2.9 Arterielle Steifigkeit als Einflussfaktor**

Mit zunehmendem Alter entstehen vor allem in Anwesenheit kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Adipositas, Hypertonie) besonders im Bereich der peripheren Arterien multiple Veränderungen. Im Laufe der Zeit kommt es zu einer Zunahme der Wanddicke und damit zu einer verminderten Compliance sowie erhöhten

arteriellen Steifigkeit. (40) Folgen für einzelne Organe wie Gehirn und Herz in Form von z.B. Apoplex bzw. Myokardischämie sind lange bekannt. (41, 42)

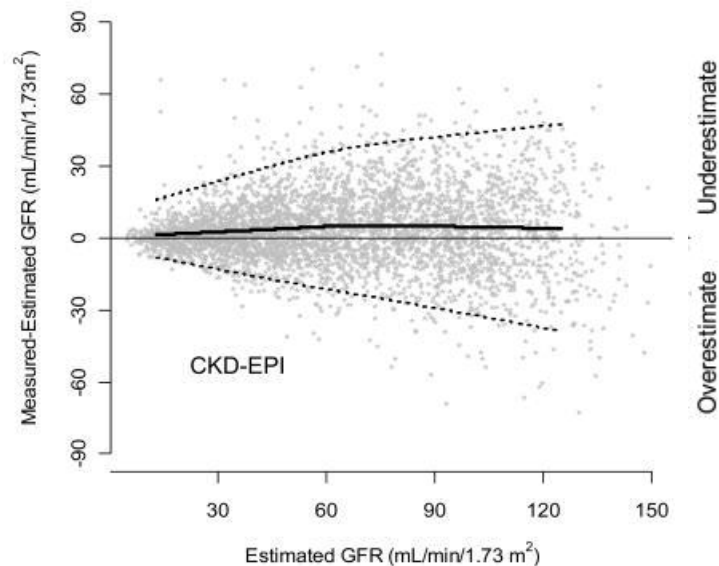
Immer mehr rücken in den letzten Jahren auch die Auswirkungen auf das renale System in den Fokus der Forschung. Zur Quantifizierung dieser Steifigkeit werden unterschiedliche Größen verwendet, wie z.B. die Pulswellengeschwindigkeit oder der Augmentationsindex. Die meisten Arbeitsgruppen berichten, dass eine Assoziation zwischen der arteriellen Steifigkeit und einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate besteht. (43, 44)

Andere Studien wie die von *Upadhyay et al.* konnten keinerlei Assoziation nachweisen. (45)

#### **2.2.10 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate**

Im Allgemeinen stehen zwei Möglichkeiten zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate zur Verfügung. Eine Option stellt die Messung mittels der Plasmaclearance von Stoffen, wie z.B. Inulin, Iohexol oder Iothalamat dar. Dies gilt weiterhin als Goldstandard. Eine Alternative ist die Schätzung via Berechnung über z.B. die Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel (CKD-EPI-Formel). Diese wurde in der hier vorliegenden Arbeit verwendet.(46, 47)

Zwar stellt nach *Delanaye et al.* die Messung die genaueste Art der Bestimmung der GFR dar, doch wird dies durch einige Arbeiten relativiert. In der folgenden Abb. 2, aus einer Arbeit von *Levey et al.*, ist zu sehen, dass zwar Einzelwerte starke Unterschiede zwischen der gemessenen und der geschätzten GFR aufweisen, sich im Mittel die Werte bei großen Gruppen jedoch stark annähern.(48)



**Abb. 2: Vergleich von gemessener und berechneter GFR (48)**

Die Abbildung zeigt auf der Y-Achse die Differenz zwischen der gemessenen und der errechneten GFR (positiver Wert stellt eine Unterschätzung, negativer Wert eine Überschätzung dar). Auf der X-Achse ist die mittels CKD-EPI-Formel geschätzte GFR aufgetragen. Der Bereich zwischen den gepunkteten Linien stellt das 95% Konfidenzintervall dar.

Auch *Ku et al.* beschreibt, dass die Änderungen der Nierenfunktion mit der errechneten GFR ebenso gut eingeschätzt werden können wie mit der gemessenen GFR.(49)

Nachteile der GFR-Messung anhand der Plasmaclearance der oben aufgeführten Stoffe sind sowohl der höhere Preis und zeitliche Aufwand als auch das höhere Maß an Invasivität der Untersuchung.(47)

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Messung der GFR zwar genauere Einzelmessungen ergibt, die Vorteile der Bestimmung der GFR mittels Berechnung jedoch vor allem bei großen Studienpopulationen und Verlaufskontrollen zu überwiegen scheinen.

### 3 Material und Methoden

Im diesem sich anschließenden Abschnitt wird auf die Materialien und Methoden eingegangen, auf deren Grundlage die Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) durchgeführt wurde. Hierbei werden sowohl die Erhebung der Daten anhand der Studienpopulation und deren statistische Auswertung wie auch die Durchführung der körperlichen Untersuchung zur Ermittlung der relevanten Parameter erklärt.

#### 3.1 Gutenberg- Gesundheitsstudie

Die Daten für die folgende Ausarbeitung dieser Dissertation wurden im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie erhoben, die von der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ins Leben gerufen wurde. Da bereits viele Arbeiten über diese Studie veröffentlicht wurden, folgt hier nur ein kurzer, zusammenfassender Überblick.(50-52)

##### 3.1.1 Design und Ziele

Bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische und populationsbasierte Kohortenstudie. Sie wurde mit der Intention durchgeführt, Risikostratifizierungen im Hinblick auf Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, des Immunsystems, des Stoffwechsels, der Augen und anderer Organsysteme verbessern.

Der Studienablauf und die berücksichtigten Parameter sind in Tab. 1 dargestellt. Es wurden neben laborchemischen und zahlreichen klinischen Parametern auch psychosoziale Faktoren und Umwelteinflüsse berücksichtigt.

**Tab. 1:** Untersuchungen im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie (51)

Computerassistiertes persönliches Interview	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soziodemografie</li> <li>- Inanspruchnahme medizinischer Versorgung</li> <li>- Krebsvorsorge</li> <li>- Geschlechtsspezifische Fragen</li> <li>- Medizinische Anamnese → Gesundheit und Erkrankungen</li> <li>- Klassische Risikofaktoren</li> <li>- Erkrankungsspezifische Beschwerden und Pathologie</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Familienanamnese</li> <li>- Kinder</li> <li>- Gesundheitsverhalten</li> <li>- Hobbys und Freizeitverhalten</li> <li>- Rauchen, Passivrauchen, Alkoholkonsum</li> <li>- Berufsanamnese</li> <li>- Feinstaub- und Lärmbelastung</li> <li>- Lebenszufriedenheit und Umweltfaktoren</li> <li>- Häusliche Umgebung</li> </ul>
Medizinisch-technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfassung der Medikation</li> <li>- Spirometrie</li> <li>- Messung von Kohlenmonoxid in der Alveolarluft</li> <li>- Ruheblutdruck und Ruhepuls</li> <li>- Zahntaschenabstrich</li> <li>- Simultane Bestimmung von flussmediierter Vasodilatation sowie arterielle Steifigkeit mittels Messung der Reaktivität der A. brachialis mittels Ultraschalles, Volumenplethysmographie der Digitalarterie mittels Endo-PAT sowie digitaler photoplethysmographischer Pulskurvenanalyse</li> <li>- Neurokardiale Regulation</li> <li>- Verschlussdruckmessung der Beine mit Bestimmung des Ankle-Brachial Index</li> <li>- Erfassung der aktuellen Wetterdaten</li> <li>- Anthropometrie</li> <li>- Körpertemperatur</li> <li>- Elektrokardiogramm, Rhythmusstreifen</li> <li>- Venöse Blutentnahme mit Bestimmung laborchemischer Routineparameter</li> <li>- Sonographie der Halsschlagadern</li> <li>- Zwei- und dreidimensionale Echokardiographie</li> <li>- Ophthalmologische Untersuchung mit Bestimmung von Visus und Refraktion, Perimetrie (FDT), Fundusfotografie, Pachymetrie, Tonometrie und Spaltlampenuntersuchung</li> </ul>
Befragung mittels Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Körperliche Aktivität</li> <li>- Persönlichkeit, psychische Erkrankungen und seelische Belastung</li> <li>- Alltägliche Belastungen</li> <li>- Soziale Integration</li> <li>- Psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz</li> <li>- Lebensereignisse</li> <li>- Visuelle Lebensqualität</li> <li>- Ernährung</li> </ul>
Gewinnung von Biomaterialien für das Biobanking	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutplasma</li> <li>- Blutserum</li> <li>- DNA (isoliert)</li> <li>- RNA (isoliert)</li> <li>- Gewaschene Erythrozyten</li> <li>- Urin</li> <li>- Zahntaschenabstrich</li> </ul>

Nach der Basisstudie, die diverse Untersuchungen, Anamnese, Gewinnung von Biomaterial sowie eine Blutentnahme umfasste, wurde nach zweieinhalb Jahren ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt. Nach fünf Jahren wurde eine, der

Basisuntersuchung ähnlichen Follow-Up-Untersuchung durchgeführt und das eventuelle Vorliegen von Endpunkten geprüft.

Als primäre Endpunkte wurden neu aufgetretene Myokardinfarkte sowie der Tod kardialer Genese definiert. Das Auftreten von Vorhofflimmern, eines Apoplex, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder der Tod (nicht kardialer Genese) stellten sekundär Endpunkte dar. Diverse tertiäre Endpunkte wurden aus den Feldern der metabolischen und kanzerösen Erkrankungen, Erkrankungen der Augen, der Psyche sowie des Immunsystems gewählt. (51)

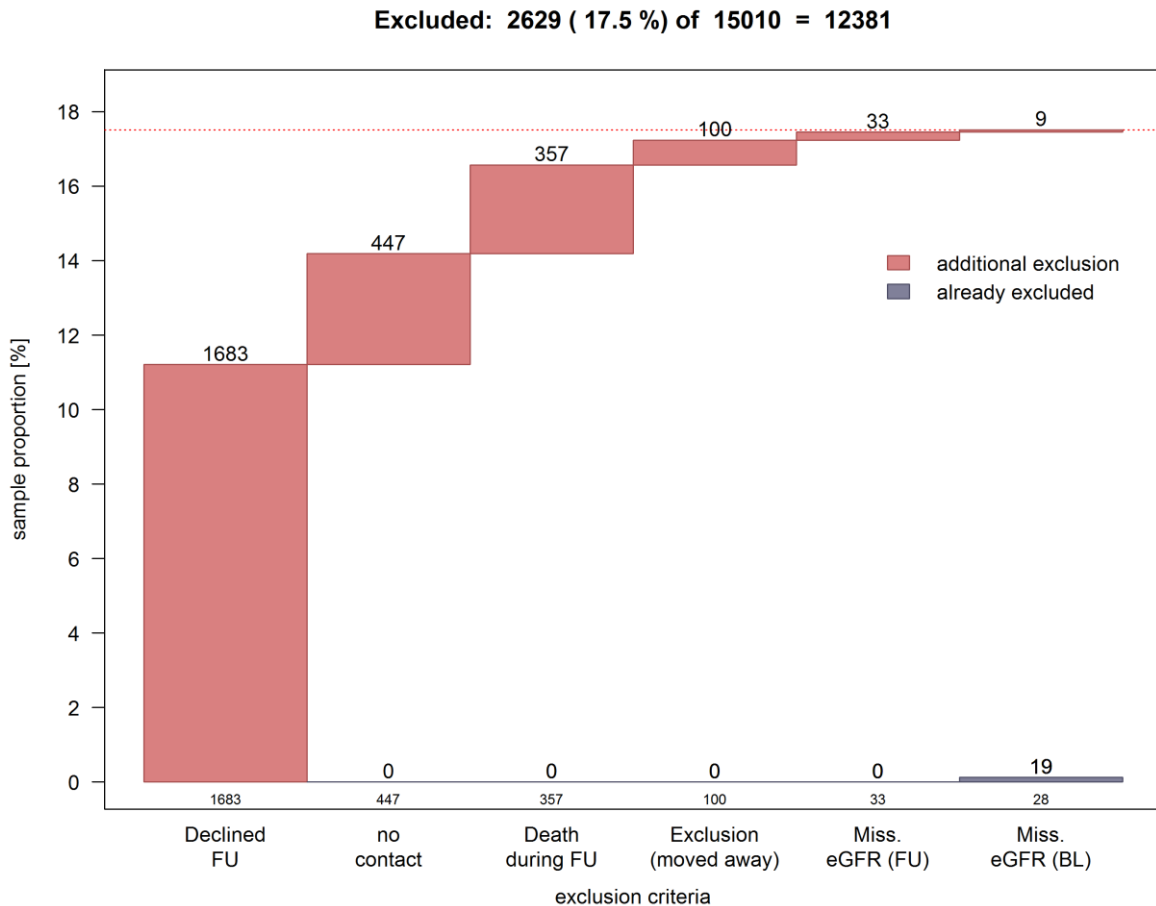
### **3.1.2 Studienpopulation**

Die Rekrutierung von insgesamt etwa 15.000 Studienteilnehmern wurde im Zeitraum von April 2007 bis März 2012 in der Rhein-Main-Region im Bundesland Rheinland-Pfalz durchgeführt. In der Zielregion lebten zu Beginn der Rekrutierung etwa 397.796 Einwohner, die sich nahezu gleichmäßig auf die städtischen (Mainz) und ländlichen (Landkreis Mainz-Bingen) Bezirke verteilten.

Aus dieser Population wurde mit Hilfe des Melderegisters eine zufällige Stichprobe von 15.010 Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren gezogen. Diese wurde bezüglich des Geschlechts und Wohnorts stratifiziert und verteilte sich zu gleichen Teilen auf vier Altersdekaden.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen, die auf Grund von psychischen oder physischen Beeinträchtigungen nicht befähigt waren, die das Studienzentrum aufzusuchen oder die über keine für die Datenerhebung ausreichenden deutschen Sprachkenntnisse verfügten.

An der Follow-Up-Untersuchung nahmen 12.381 der initialen 15.010 Personen teil. Dies entspricht einem Anteil von ca. 82,5%, der sich aus 6.349 Männer und 6.032 Frauen zusammensetzte. Die jeweiligen Ursachen für den Austritt aus der Studie sind in Abb. 2 dargestellt. Hauptursache für den Austritt stellten Absagen durch die Probanden dar, gefolgt von Probanden, die nicht mehr erreicht werden konnten oder gestorben waren. (51)



**Abb. 3: Von der Kohorte ausgeschlossene Patienten.**

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der ausgeschlossenen Patienten an der gesamten Kohorte mit dem jeweiligen Ausschlusskriterium. Die Werte über den dazugehörigen Balken sind als absolute Werte angegeben.

### 3.1.3 Datenschutz und ethische Aspekte

Vor Eintritt in die Studie musste jeder Teilnehmer eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschreiben, nachdem er ausreichend Informationen über die Studie erhalten hatte. Hierzu wurde die Einwilligung zu vier Punkten eingeholt:

1. Teilnahme an der Studie inklusive Gewinnung von biologischem Material sowie Entbindung behandelnder Ärzte von ihrer Schweigepflicht in Bezug auf Erkrankungen, die für die Studie gegebenenfalls relevant sind
2. Analysen von Genmaterial

3. Austausch von pseudonymisiertem, biologischem Material oder Studienergebnissen zu Untersuchungszwecken mit an der Studie beteiligten Partnern aus Industrie und akademischen Bereichen

4. Abgleich von erhobenen Daten mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz

Bei der Durchführung und Planung der Studie wurde sich streng an die Richtlinien der Good Epidemiological Practice, Good Clinical Practice und an die Deklaration von Helsinki gehalten.

Durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und Datenschutzbeauftragte der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurden sämtliche die Studie betreffenden Dokumente überprüft und freigegeben. (51)

### **3.1.4 Ablauf der Studie und Erhebung der Daten**

Nach Auswahl der Teilnehmer, wurde vierzehn Tage vor den geplanten Untersuchungen ein Merkblatt zum Thema „adäquate Vorbereitung“ verschickt. Auf diesem Weg wurde noch einmal an den bevorstehenden Termin erinnert und die Ausgangsbedingungen vor Beginn der Studie vergleichbarer gemacht. Hierbei wurden die Probanden auch noch einmal auf die Einhaltung einer mindestens achtstündigen Nüchternphase vor Untersuchungsbeginn hingewiesen.

Die Untersuchungen verliefen bei allen Teilnehmern in derselben Abfolge und untergliederten sich in vier Hauptstationen:

1. PC-assistierte, persönliches Interview
2. Medizinisch technische Untersuchungen und Blutentnahme
3. Fragebögen zu psychischen, physischen und sozialen Umständen
4. Biobanking

Im Rahmen eines persönlichen Interviews (computerassistent) wurden unter anderem Daten zu Rauch- und Freizeitverhalten, Beruf, Krankengeschichte sowie eine Familienanamnese erhoben. Während der medizinisch-technischen Untersuchungen fanden beispielsweise Medikamentenanamnese, Puls- und Blutdruckmessung, Bestimmung des Ankle-Brachial-Index, Blutentnahme und Echokardiographie statt. In einer weiteren Station wurden von den Teilnehmern Fragebögen zum Thema



Ernährung, körperliche Aktivität, psychiatrische Erkrankungen und psychisch sowie physischen Belastungsfaktoren ausgefüllt.

Des Weiteren wurden zur Erstellung einer Biodatenbank DNA, RNA, Blut (aufgetrennt nach Plasma, Serum und Erythrozyten), Urin und im Zuge eines Zahntaschenabstrichs gewonnenes Material asserviert.

Etwa zwei Stunden nach Beginn erhielten die Probanden die Möglichkeit, etwas zu essen. Die restlichen Untersuchungen erstreckten sich ungefähr auf weitere drei Stunden.

Alle Stationen wurden an einem Untersuchungstag durchlaufen. Der genaue Ablauf sowie die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen wurden in Standard Operating Procedures (SOPs) festgelegt. (51)

### 3.1.5 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mittels der CKD-EPI-Formel unter Einbeziehung der gemessenen Werte für Kreatinin bzw. Cystatin C berechnet.

Zur Berechnung unter Einbeziehung des Serum-Kreatinins (sKr) wurden je nach Kreatininwert und Geschlecht die Formeln nach Tab. 2 benutzt (46):

**Tab. 2:** CKD-EPI-Formel für Serum-Kreatinin (46)

Geschlecht	Kreatinin (mg/dl)	Formel für die eGFR
Frauen	≤ 0,7	$144 \times (\text{sKr} / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Alter}}$
Frauen	> 0,7	$144 \times (\text{sKr} / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$
Männer	≤ 0,9	$144 \times (\text{sKr} / 0,7)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Alter}}$
Männer	> 0,9	$144 \times (\text{sKr} / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$

Zur Berechnung der eGFR mittels Cystatin C wurden, je nach dessen Konzentration und Geschlecht, die Formeln nach Tab. 3 angewandt (46):

**Tab. 3:** CKD-EPI-Formel für Cystatin C (46)

Geschlecht	Cystatin C (mg/L)	Formel für die eGFR
Frauen	≤ 0,8	$133 \times (\text{CystC} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Alter}} \times 0,932$
Frauen	> 0,8	$133 \times (\text{CystC} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}} \times 0,932$
Männer	≤ 0,8	$133 \times (\text{CystC} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Alter}}$
Männer	> 0,8	$133 \times (\text{CystC} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}}$

### 3.1.6 Bestimmung von Blutdruck und Hypertonie

Zur Bestimmung des Blutdrucks wurde ein „Omron 705CP-II Blutdruckmessgerät“ verwendet. Nachdem ausgeschlossen wurde, dass eine relevante Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen vorliegt, wurden insgesamt drei Messungen in sitzender Position durchgeführt.

Die erste Messung wurde nach fünfminütiger Ruhephase vorgenommen, die zweite und dritte nach jeweils weiteren drei Minuten. Der daraus errechnete Mittelwert für den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck, wurde für die Studie verwendet.

Probanden, bei denen ein systolischer Blutdruck von größer 140mmHg oder diastolisch größer als 90mmHg gemessen wurde, wurden in der Gruppe „Hypertension“ zusammengefasst. Ebenso fielen in diese Gruppe alle Probanden, die antihypertensive Medikamente chronisch einnahmen (Diuretika, Beta-Blocker, Kalzium-Antagonisten oder Medikamente, die das RAAS-System beeinflussen).

### 3.1.7 Bestimmung von Gewicht, Größe, BMI und Adipositas

Größe und Gewicht wurden mit Hilfe der Messstation „Seca 287“ bestimmt. Aus den ermittelten Werten wurde der Body-Mass-Index nach folgender Formel ermittelt (53):

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Personen mit einem BMI von mindestens 30 oder höher wurden für die weitere Auswertung in die Gruppe der „Adipösen“ („Obesity“) eingepflegt.

### 3.1.8 Blutentnahme und Laboruntersuchung

Die venöse Blutentnahme wurde bei allen Probanden im Liegen durchgeführt. Primär wurde versucht die Entnahme im Bereich der Ellenbeuge durchzuführen. Falls dies nicht realisierbar war, konnte auf geeignete Punktionsstellen am kompletten Arm oder den Beinen ausgewichen werden. Alle Studienteilnehmer sollten sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme für mindestens fünf Stunden (wenn die Untersuchung nach zwölf Uhr Mittag stattfand) oder über Nacht (bei Blutentnahmen vor 12 Uhr) in Nahrungsmittelkarenz befunden haben.

Daraufhin wurden im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz folgende Blutwerte bestimmt:

- Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat
- Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
- Bilirubin (gesamt), alkalische Phosphatase, GOT, GPT, GGT
- Lipase, LDH, CK, CK-MB
- Gesamteiweiß, Albumin
- CRP
- Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B
- HbA1c
- TSH
- Homocystein
- Quick, aPTT, Fibrinogen
- Kleines Blutbild mit Differenzierung
- Albumin und Kreatinin im Urin

Das Serumkreatinin wurde dabei mit der modifizierten Jaffé-Methode auf einem Abbott Architect c 8000- oder c16000-System durchgeführt. Die Methode ist zu NIST SRM967 zurückverfolgbar.

Cystatin C wurde im Nachhinein, äquivalent zu den anderen oben dargestellten Parametern, unter Verwendung von Reagenzien und Analysatoren der Firma „Abbott Diagnostics“, aus der Biodatenbank bestimmt.

### **3.1.9 Flussvermittelte Vasodilatation (FMD), Arterielle Steifigkeit und Augmentationsindex**

Zur Beurteilung der Funktion des Gefäßendothels und indirekt des Ausmaßes einer vorliegenden Endothelschädigung, wurde die flussvermittelte Vasodilatation bestimmt. Hierfür wurde ein „HD11XE-Ultraschallgerät“ von Philips mit einem L12-5 Schallkopf verwendet. (50)

Vor Beginn der Untersuchung wurde darauf geachtet, dass die Probanden seit mindestens zwei Stunden nicht geraucht und seit mindestens sechs Stunden weder Kaffee, Tee noch andere koffeinhaltigen Getränke zu sich genommen hatten. Zusätzlich mussten sie für mindestens acht Stunden alkoholkorent sein. Die Mahlzeiten in den letzten zwölf Stunden vor Testung sollten nicht fettreich sein und die Einnahme antihypertensiver Medikamente wie Nitrate oder Kalziumantagonisten vermieden werden.

Die Untersuchung wurde, wenn möglich, im Bereich der Arteria brachialis am Oberarm durchgeführt. In Folge einer, durch Kompression induzierten, Ischämie für ca. fünf Minuten, kam es nach Ablassen des Drucks zu einer reaktiven Hyperämie im Areal distal der Kompression. Durch die größere Menge an durch die Arterie fließendem Blut resultiert eine Steigerung der Scherkräfte am Endothel. Dies führt zu einer vermehrten Freisetzung von Stickstoffmonoxid.

Das in den Endothelzellen produzierte Stickstoffmonoxid diffundiert daraufhin in die glatte Muskulatur der Gefäße und führt, durch das Aktivieren einer löslichen Guanylylzyklase, zu einer Erhöhung des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP, engl. *cyclic Guanosine Monophosphate*). Dieses bewirkt eine Proteinkinase G-vermittelte Senkung der intrazellulären Kalziumkonzentration und somit eine Dilatation des Gefäßes. (54)

Diese Vasodilatation wiederum konnte mittels Sonographie gemessen und somit nichtinvasiv indirekte Rückschlüsse auf die Stickstoffmonoxid-Freisetzung gezogen werden.

Simultan wurde eine digitale Volumenplethysmographie zur Messung der arteriellen Steifigkeit am Zeigefinger der linken Hand durchgeführt. Hierfür wurde das „Endo-PAT 2000“ von Hamar Medical Israel verwendet.

Der aus diesen Messungen resultierende Augmentationsindex (AI) wurde automatisch berechnet.(55)

### **3.1.10 Bestimmung von Ejektionsfraktion (EF) und E/E'-Ratio**

Zur Bestimmung der Ejektionsfraktion als Maß für die systolische und der E/E'-Ratio als Maß für die diastolische Funktion, wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Hierfür wurden die Probanden aufgefordert, sich in Linksseitenlage zu begeben und den linken Arm unter den Kopf zu legen. Der andere Arm wurde locker auf der rechten Körperhälfte abgelegt. Daraufhin wurden in Parasternalachse die Durchmesser beider Ventrikel während Systole und Diastole, sowie die Dicke von Septum und Myokardhinterwand während der Diastole ermittelt. Hieraus konnte die Ejektionsfraktion als Maß für die systolische Herzfunktion errechnet werden.

Als Maß für die diastolische Funktion wurde die E/E'-Ratio verwendet. Hierfür wurde mittels Pulsed-Wave-Doppler-Messung die höchste Geschwindigkeit des Blutflusses im Bereich der Mitralklappe während der Diastole bestimmt (E). Danach wurde E mit der Höchstgeschwindigkeit in Relation gesetzt, die der laterale Anulus mitralis während der Dilatation der linken Kammer in der Diastole erreicht (E'). E' wurde während der Echokardiographie mittels Gewebedoppler bestimmt. Zur zuverlässigeren Identifikation von Systole und Diastole fand eine gleichzeitige EKG-Aufzeichnung statt.

Die Untersuchung wurde mit dem Ultraschallgerät „iE33“ von Phillips Medical System unter Verwendung eines X5-1 Schallkopfes durchgeführt.

### **3.1.11 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte über die Abteilung für „Datenmanagement und Statistik“ der Gutenberg Gesundheitsstudie mittels der Software „R“ (Version 3.2.2).

Die Ergebnisse wurden im Falle von kategorialen Merkmalen als absolute oder relative Werte angegeben. Bei kontinuierlichen Merkmalen wurde der Median mit jeweils der 25. und 75. Perzentile (entspricht dem Interquartilsbereich) dargestellt.

Die Assoziationen der Änderung der eGFR mit Einflussfaktoren wurden mittels multivariabler linearer Regression analysiert und als Forest-Plots dargestellt.

Die Schätzungen von geschlechts- und altersabhängigen Quantilen erfolgten durch Quantilsregression, stratifiziert nach Geschlecht unter Einbeziehung des Alters als Kovariable.

Alle statistischen Vergleiche waren zweiseitige Tests.

Auch wenn im Folgenden zur anschaulicheren Darstellung p-Werte von kleiner 0,05 als signifikant dargestellt werden, sollten diese eher als kontinuierliche Messgrößen der statistischen Evidenz angesehen werden.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die Baseline-Charakteristika der gesamten Population dargestellt (siehe Tab. 4).

Weiter erfolgte der Ausschluss von Probanden, die eine Medikation mit Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika oder Lipidsenkern erhalten haben. Die Baseline-Charakteristika dieser Untergruppe ohne oben genannte Medikation, ist in Tab. 5 dargestellt.

Weiter wurde die eGFR in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht dargestellt. Zur Bestätigung der so erhaltenen Ergebnisse und zum Vergleich beider Berechnungsmethoden, wurde die Errechnung der eGFR sowohl unter Zuhilfenahme des Serumkreatinins als auch von Cystatin C bestimmt.

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils erfolgte die Analyse von Einflussfaktoren auf die eGFR für die gesamte Population, die Untergruppe ohne oben genannte Medikation sowie jeweils getrennt nach Geschlecht. Die Einflussfaktoren sind in Tab. 4 bzw. Tab. 5 dargestellt.

### 4.1 Baseline-Charakteristika (gesamte Population)

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden die in Tab. 4 aufgeführten Baseline-Charakteristika erhoben.

Dargestellt ist jeweils der Median für die gesamte Population sowie eine Aufschlüsselung nach Geschlecht für Männer und Frauen mit Interquartilsabstand für kontinuierliche Variablen bzw. die Anzahl für diskrete Variablen.

Das durchschnittliche Alter zum Studieneintritt lag bei 54 Jahren.

Es folgt die Darstellung von Nierenfunktion, Parametern zur Beurteilung von Stoffwechsel und Adipositas, kardiovaskulären Parametern und Biomarkern im Detail.

#### 4.1.1 Nierenfunktion

Der Kreatininwert lag bei Männern etwa 21% höher als bei Frauen. Nur ein geringfügiger Unterschied zeigte sich bei der Betrachtung der eGFR. Bei Berechnung unter Einbeziehung von Cystatin C wurde allerdings bei Frauen eine etwas höhere glomeruläre Filtrationsrate errechnet als bei Männern. Unter Einbeziehung des Kreatininwertes lag die eGFR bei Männern etwas höher.

#### 4.1.2 Stoffwechsel und Adipositas

Unter dem männlichen Teil der Kohorte gelten 24,8% der Studienteilnehmer als Adipös, während der Wert bei den Frauen mit 22,1% geringfügig niedriger lag. Der BMI war mit 27,1kg/m<sup>2</sup> bei Männern im Mittel um 1,6kg/m<sup>2</sup> höher. Dieselbe Tendenz zeigte sich bei der Häufigkeit des Auftretens von Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Von den insgesamt 900 Diabetikern wurden 618 mit Antidiabetika behandelt.

Der HbA1c war bei beiden Geschlechtern identisch.

Bei der Untersuchung der Blutfette wies die weibliche Kohorte höhere Werte in Bezug auf das Gesamtcholesterin auf. Dies ist im Wesentlichen auf das mit 64,0mg/dl im Vergleich zu 49,0mg/dl durchschnittlich höhere HDL-Cholesterin zurückzuführen. Bei LDL-Cholesterin zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. 1522 Personen erhielten eine Medikation zur Senkung ihrer Blutfette.

Die Triglyzeride waren bei Männern im Mittel um 21mg/dl höher.

#### 4.1.3 Kardiovaskuläre Funktion

Sowohl der systolische („SBP“) als auch der diastolische („DBP“) Blutdruck war bei der männlichen Population höher als bei der weiblichen.

Mit 49,3% der Kohorte (6104 Personen) litt fast die Hälfte an arterieller Hypertonie. Hiervon waren 3457 der erkrankten Personen Männer und 2647 Frauen. Zur Medikation erhielten 2701 Personen Wirkstoffe, die das RAAS-System beeinflussen, 1919 Personen Beta-Blocker und 789 Personen Calcium-Antagonisten.

68 Studienteilnehmer wurden mit anderen Antihypertensiva (z.B. Alpha-Blockern) behandelt.



Diuretika kamen bei 504 Männern oder Frauen zum Einsatz.

Es ist zu beachten, dass Studienteilnehmer zum Teil eine Kombination aus mehreren antihypertensiv wirkenden Medikamenten erhalten haben.

Sowohl die diastolische („E/E‘-Ratio“) als auch die systolische („EF“) Funktion des linken Ventrikels war bei Frauen etwas höher.

Äquivalent verhielt es sich auch mit der flussvermittelten Vasodilatation als Maß für die Endothelfunktion („FMD“), die bei Männern im Durchschnitt um fast drei Prozentpunkte niedriger lag.

Bezüglich des Augmentationsindex als Messgröße für die Gefäßsteifigkeit zeigten Frauen einen mehr als doppelt so hohen Wert wie Männer.

#### **4.1.4 Biomarker**

In Bezug auf korpuskuläre Blutbestandteile (Leukozyten, Erythrozyten) gab es nur geringfügige geschlechtsspezifische Unterschiede.

Die Hämoglobinkonzentration lag im männlichen Teil der Kohorte im Mittel bei 15,0g/dl und damit 1,4mg/dl höher als im weiblichen Anteil.

Die Werte von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und  $\gamma$ -Glutamyltransferasen (GGT), als Marker für eine Leberzellschädigung, fielen bei Männern im Durchschnitt höher aus. So lag die GPT bei Frauen im Mittel ca. 27% (entspricht 10U/l) und die GGT sogar um ca. 37% (entspricht 11U/l) niedriger.

Der Bilirubinwert lag bei Männern mit 0,71mg/dl etwa 0,14mg/dl oberhalb des Mittelwerts der Teilnehmerinnen. Keine Differenz konnte bei der Messung der alkalischen Phosphatase gemessen werden.

Die Harnsäure war in der männlichen Kohorte mit 5,4mg/dl um 1,6mg/dl höher war als in der weiblichen.

Der Wert für Harnstoff lag bei Frauen nur um 2mg/dl niedriger als beim jeweils anderen Geschlecht.

Der Albuminwert war bei beiden Gruppen nahezu identisch.

Bei der Aminosäure Homocystein zeigten sich bei Männern Werte um 12,0 $\mu$ mol/l und bei Frauen nur 10,1 $\mu$ mol/l.

Die Konzentration des CRP lag bei beiden Geschlechtern etwa gleich.

**Tab. 4:** Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte. Dargestellt ist der Median mit Interquartilsabstand für kontinuierliche Variablen bzw. die Anzahl für diskrete Variablen.

	<b>Gesamt (12.381)</b>	<b>Männer (6.349)</b>	<b>Frauen (6.032)</b>
Geschlecht (Frau) [%]	48,7% (6.032)	0%	100%
Alter [Jahre]	54,0 (45,0/64,0)	55,0 (46,0/64,0)	54,0 (45,0/63,0)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,4 (23,8/29,7)	27,1 (24,8/30,0)	25,5 (22,8/29,3)
Adipositas (n)	23,5% (2.905)	24,8% (1.573)	22,1% (1.332)
Diabetes mellitus (n)	7,3% (900)	9,3% (589)	5,2% (311)
Hypertonie (n)	49,3% (6.104)	54,5% (3.457)	43,9% (2.647)
Dyslipidämie (n)	26,6% (3.274)	36,4% (2.285)	16,4% (989)
<b>Nierenfunktion</b>			
Kreatinin [mg/dl]	0,79 (0,71/0,89)	0,87 (0,80/0,96)	0,72 (0,67/0,78)
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	94,9 (86,5/102,9)	95,6 (87,6/103,7)	94,0 (85,5/102,0)
CKD-EPI (CysC) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	82,5 (70,5/94,3)	81,4 (70,0/92,5)	83,6 (70,9/96,6)
<b>Biomarker</b>			
Cholesterin [mg/dl]	219 (193/246)	215 (189/240)	223 (197/251)
Triglyzeride [mg/dl]	103 (77/156)	115 (85/161)	94 (71/126)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	137 (115/161)	137 (116/160)	137 (114/161)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	55,6 (46,0/67,0)	49,0 (42,0/57,0)	64,0 (54,0/74,6)
HbA1c [%]	5,5 (5,2/5,8)	5,5 (5,2/5,8)	5,5 (5,2/5,8)
CRP [mg/l]	1,5 (0,5/3,0)	1,4 (0,5/2,7)	1,6 (0,5/3,3)
Harnsäure [mg/dl]	4,60 (3,70/5,70)	5,40 (4,70/6,30)	3,80 (3,14/4,60)
Harnstoff	14,0 (11,0/16,0)	15,0 (12,0/17,0)	13,0 (11,0/15,0)
Albumin [g/l]	42,0 (40,0/44,0)	42,0 (40,0/44,0)	41,0 (39,0/44,0)
GPT [U/l]	31 (28/41)	37 (29/47)	27 (22/33)
GGT [U/l]	24 (17/37)	30 (22/46)	19 (14/27)
Alkalische Phosphatase [U/l]	64 (54/77)	64 (55/76)	64 (53/78)
Bilirubin [mg/dl]	0,64 (0,49/0,85)	0,71 (0,55/0,93)	0,57 (0,44/0,74)
Leukozyten [1/nl]	6,83 (5,79/8,15)	6,78 (5,70/8,07)	6,90 (5,87/8,20)
Erythrozyten [1/pl]	4,70 (4,44/4,98)	4,90 (4,66/5,14)	4,51 (4,30/4,73)
Hämoglobin [g/dl]	14,3 (13,5/15,2)	15,0 (14,4/15,7)	13,6 (13,0/14,2)
Homocystein [µmol/l]	11,0 (9,3/13,2)	12,0 (10,2/14,2)	10,1 (8,5/12,0)
<b>Kardiovaskuläre Funktion</b>			

Systolischer Blutdruck [mmHg]	129 (119/141)	132 (122/142)	126 (115/138)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	82,0 (76,0/88,5)	83,5 (78,0/89,5)	80,5 (74,5/87,0)
Ejektionsfraktion [%}	63,5 (60,0/76,1)	63,0 (59,5/66,7)	64,2 (60,7/67,5)
E/E'- Ratio	7,08 (5,85/8,78)	6,89 (5,66/8,56)	7,29 (6,07/9,01)
Flow mediated dilatation [%]	7,34 (4,58/10,89)	6,11 (3,78/8,77)	9,20 (5,88/13,32)
Augmentations-Index [%]	13,90 (2,62/28,29)	8,18 (-1,74/20,26)	20,55 (9,16/35,64)
Medikation			
Antidiabetika [%]	5,0 (618)	6,7 (420)	3,3 (198)
Lipidsenker [%]	12,4 (1.522)	15,0 (938)	9,8 (584)
Diuretika [%]	4,1 (504)	4,0 (250)	4,2 (254)
Beta-Blocker [%]	15,7 (1.919)	16,2 (1.013)	15,1 (906)
Calcium-Antagonisten [%]	6,4 (789)	7,5 (472)	5,3 (317)
Medikamente mit Wirkung auf das RAAS-System [%]	22,1 (2.701)	25,7 (1.610)	18,2 (1.091)
Andere Antihypertensiva [%]	0,8 (68)	0,8 (34)	0,8 (34)

## **4.2 Baseline Charakteristika (Population ohne Einnahme von ausgewählten Medikamenten)**

In einem weiteren Schritt wurden Baseline-Charakteristika einer Untergruppe betrachtet, bei der in der Anamnese keine regelmäßige Einnahme von ausgewählten Medikamenten zu eruieren war. Es wurden also alle Teilnehmer unter Therapie mit Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika oder Lipidsenkern ausgeschlossen.

In Tab. 5 ist äquivalent zu Tab. 4, der Median mit Interquartilsabstand für kontinuierliche Variablen bzw. die Anzahl für diskrete Variablen dargestellt.

Die Gruppe umfasste 3.307 Personen. Der Anteil an Frauen lag hier mit knapp 36% unter dem der Gesamtpopulation (48,7%). Das Alter der Untergruppe ohne Medikamenteneinnahme war im Mittel geringer (ca. 6 Jahre).

Auch der BMI sowie die generelle Anzahl an Probanden mit Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie war bei beiden Geschlechtern in dieser Untergruppe wesentlich niedriger.

Es folgt die Darstellung von Nierenfunktion, Parametern zur Beurteilung des Stoffwechsels und der kardiovaskulären Funktion im Detail.

### **4.2.1 Nierenfunktion**

Bezüglich der Parameter, die zur Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen wurden, zeigte sich in dieser Untergruppe eine etwas höhere eGFR (99ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Im Vergleich zur Gesamtpopulation war jedoch der Kreatininwert nahezu identisch.

Etwas ausgeprägter als in der Gesamtpopulation zeigte sich der geschlechtsspezifische Unterschied der glomeruläre Filtrationsrate, die unter Einbeziehung von Cystatin C berechnet wurde. Während der Unterschied in der Gesamtpopulation bei nur 2,2ml/min/1,73m<sup>2</sup> lag, lag die mit Cystatin C berechnete eGFR in Tab. 5 bei Frauen sogar um 3,9ml/min/1,73m<sup>2</sup> höher.

### 4.2.2 Stoffwechsel

Die Werte für das Gesamtcholesterin (216mg/dl) sowie LDL-Cholesterin (132mg/dl) lagen bei Frauen unter dem in Tab. 4 dargestellten Wert. Wider Erwarten lag der Wert bei Männern sowohl bzgl. des Gesamtcholesterins (218mg/dl) als auch des LDL-Cholesterins (142mg/dl) sogar höher als in der Gesamtpopulation. Bei Betrachtung des HDL-Cholesterins gab es beinahe keine Unterschiede. Triglyceride waren in der hier dargestellten Gruppe bei Männern um ca. 7% niedriger, bei Frauen um ca. 14%. Die übrigen Parameter, die hier unter Biomarker zusammengefasst sind, zeigten keine wesentlichen Abweichungen.

### 4.2.3 Kardiovaskuläre Funktion

Bezüglich der aufgeführten kardiovaskulären Faktoren zeigten sich abgesehen vom Augmentationsindex nur geringe Unterschiede. Wie zu erwarten lag der Augmentationsindex in der im Mittel jüngeren Gruppe, in Tab. 5 wesentlich niedriger. So lag der Wert bei Frauen um etwa 3% unter dem aus Tab. 4. Der für Männer lag mit 3,91% statt 8,18% sogar um mehr als 50% niedriger. Der Augmentationsindex lag bei Männern (3,91%) auch in dieser Untergruppe sehr viel niedriger als bei Frauen (17,56%)

**Tab. 5:** Baseline-Charakteristika der Population ohne Medikamenteneinnahme. Dargestellt ist der Median mit Interquartilsabstand für kontinuierliche Variablen bzw. die Anzahl für diskrete Variablen

	<b>Gesamt (3.307)</b>	<b>Männer (2.122)</b>	<b>Frauen (1.185)</b>
Geschlecht (Frau) [%]	35,8% (1.185)	0%	100% (1.185)
Alter [Jahre]	48,0 (42,0/56,0)	48,0 (46,0/56,0)	48,0 (46,0/56,0)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 (23,3/28,4)	26,2 (24,1/28,9)	24,2 (22,0/27,1)
Adipositas (n)	16,0% (529)	18,2% (386)	12,1% (143)
Diabetes mellitus (n)	1,2% (39)	1,2% (26)	1,1% (13)
Hypertonie (n)	26,9% (889)	31,5% (668)	18,6% (221)
Dyslipidämie (n)	18,4% (605)	25,5% (536)	5,8% (69)
Nierenfunktion			
Kreatinin [mg/dl]	0,81 (0,73/0,90)	0,87 (0,80/0,94)	0,71 (0,66/0,76)

eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	99,7 (91,5/106,7)	100,0 (92,3/107,2)	98,8 (90,3/106,0)
CKD-EPI (CysC) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	87,5 (77,3/98,6)	86,2 (76,4/96,8)	90,1 (79,2/101,7)
<b>Biomarker</b>			
Cholesterin [mg/dl]	217 (193/244)	218 (194/244)	216 (191/245)
Triglyzeride [mg/dl]	96 (72/135)	107 (79/151)	81 (63/106)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	138 (118/162)	142 (122/164)	132 (111/157)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	54,0 (45,6/65,6)	50,0 (43,0/58,0)	65,0 (55,0/75,0)
HbA1c [%]	5,4 (5,1/5,6)	5,4 (5,1/5,6)	5,4 (5,1/5,6)
CRP [mg/l]	1,2 (0,5/2,2)	1,2 (0,5/2,2)	1,2 (0,5/2,2)
Harnsäure [mg/dl]	4,7 (3,8/5,6)	5,3 (4,6/6,0)	3,5 (3,0/4,2)
Harnstoff	13,0 (11,0/16,0)	14,0 (12,0/16,0)	12,0 (10,0/14,0)
Albumin [g/l]	42,0 (40,0/44,0)	42,0 (40,0/44,0)	42,0 (40,0/44,0)
GPT [U/l]	32 (25/42)	36 (29/46)	26 (21/32)
GGT [U/l]	23 (16/35)	28 (20/41)	16 (13/22)
Alkalische Phosphatase [U/l]	63 (53/76)	65 (55/76)	62 (52/75)
Bilirubin [mg/dl]	0,67 (0,52/0,89)	0,72 (0,56/0,95)	0,59 (0,45/0,78)
Leukozyten [1/nl]	6,65 (5,58/7,90)	6,54 (5,50/7,85)	6,83 (5,73/8,0)
Erythrozyten [1/pl]	4,79 (4,53/5,08)	4,96 (4,73/5,18)	4,51 (4,30/4,72)
Hämoglobin [g/dl]	14,6 (13,8/15,4)	15,1 (14,5/15,8)	13,6 (13,0/14,2)
Homocystein [µmol/l]	11,1 (9,4/13,3)	11,8 (10,2/14,0)	9,8 (8,3/11,6)
<b>Kardiovaskuläre Funktion</b>			
Systolischer Blutdruck [mmHg]	127 (117/137)	130 (121/139)	121 (111/132)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	82 (76/89)	84 (78/90)	79 (73/85)
Ejektionsfraktion [%]	63,3 (60,0/66,7)	62,9 (59,6/66,3)	64,3 (60,8/67,2)
E/E'- Ratio	6,45 (5,45/7,77)	6,31 (5,32/7,62)	6,71 (5,70/8,03)
Flussvermittelte Vasodilatation [%]	7,51 (4,66/11,09)	6,32 (4,02/9,03)	10,61 (6,78/14,49)
Augmentations-Index [%]	8,52 (-2,18/22,52)	3,91 (-5,44/15,78)	17,56 (5,91/33,32)

### **4.3 Analyse der Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate in der GHS**

Im Folgenden sind die detaillierten Ergebnisse der Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate in der Gutenberg-Gesundheitsstudie dargestellt.

Zuerst wird die Berechnung der eGFR für 5-Jahres-Alterskohorten unter Zuhilfenahme des Serumkreatinins und die dazugehörige Untersuchung der absoluten und relativen Veränderungen der eGFR über den Zeitraum der Studie dargestellt ( $\Delta eGFR$ ).

Im letzten Teil dieses Abschnitts wird auch die Berechnung der eGFR für 5-Jahres-Alterskohorten unter Zuhilfenahme von Cystatin C dargestellt.

#### **4.3.1 Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate (CKD-EPI für Kreatinin)**

Tab. 6 zeigt im Überblick den Mittelwert und Median der eGFR für Alterskohorten von 5 Jahren jeweils für die Gesamtpopulation, Männer und Frauen.

Betrachtet man die Alterskohorten, so zeigt sich im Mittel bei Männern eine nur geringfügig höhere eGFR als bei Frauen. Der maximale Unterschied findet sich in der Kohorte von 45-49 Jahren beim Mittelwert mit  $2,9\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Die Diskrepanz zwischen Männern und Frauen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Der minimale Abstand zeigt sich mit  $0,9\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  in der Gruppe der Studienteilnehmer zwischen 65-69 Jahren. Beim Median fällt die Diskrepanz mit maximal  $4\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (im Alter von 40-44 Jahren) etwas höher aus. Zusätzlich kommt es auch in der Gruppe 70-74-Jähriger mit einem Unterschied von  $3,8\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  nicht zu einer wesentlichen Annäherung im Alter.

Der Abfall der eGFR zwischen zwei aufeinanderfolgenden Fünf-Jahres-Kohorten liegt bei Betrachtung der gesamten Population beim Mittelwert zwischen  $4,2\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  und  $3,5\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Beim männlichen Geschlecht fiel die glomeruläre Filtrationsrate im Mittel von  $108\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  in der Gruppe der 35-39-Jährigen auf  $80,9\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  bei den 70-74-Jährigen. Bei Frauen war ein Abfall von  $106\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  auf  $79,4\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  zu beobachten.

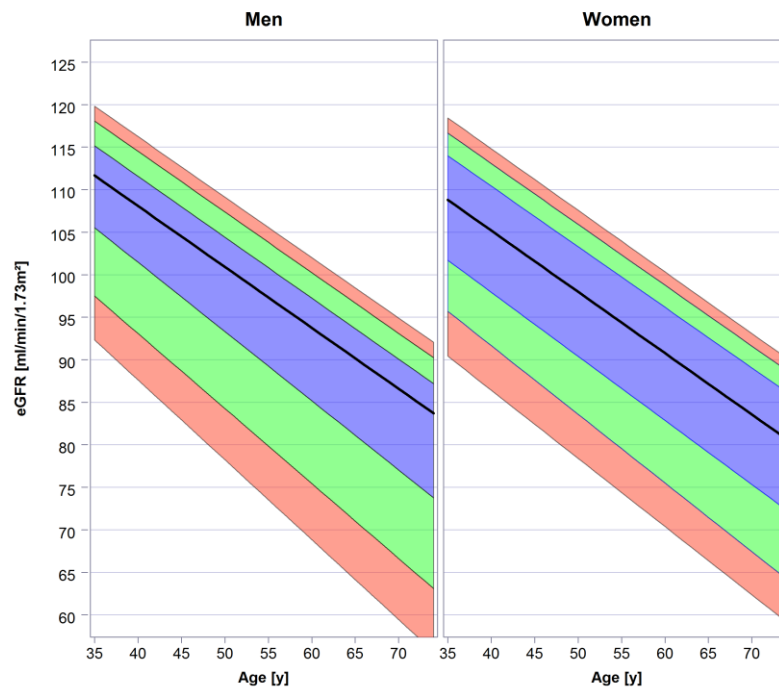
**Tab. 6:** Mittelwerte bzw. Mediane der eGFR (mit CKD-EPI-Formel für Kreatinin berechnet) aufgeteilt nach Geschlecht in den jeweiligen Alterskohorten (5-Jahres-Zeitraum) für die gesamte Population

Geschlecht	Alter [Jahre]	Mittelwert (SD) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Median (Q1/Q3) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
Frauen + Männer	35-39	107 (9,40)	110 (101/113)
	40-44	103 (9,42)	106 (97/110)
	45-49	99,3 (9,40)	102 (93,4/106)
	50-54	95,8 (9,71)	98,6 (90,3/102)
	55-59	92,2 (9,77)	95,4 (86,4/99)
	60-64	88 (10,8)	91,3 (82,2/95,3)
	65-69	84,3 (11)	87,6 (78,7/91,7)
	70-74	80,2 (10,5)	83,7 (74/88,6)
Männer	35-39	108 (9,66)	110 (103/114)
	40-44	104 (9,14)	107 (99,7/110)
	45-49	101 (9,44)	103 (95,9/107)
	50-54	96,3 (10,2)	99 (91,4/103)
	55-59	93,3 (9,92)	96,1 (89,2/99,5)
	60-64	88,7 (11,1)	92,1 (83,4/95,6)
	65-69	84,7 (12,1)	88,7 (79,1/92,3)
	70-74	80,9 (12,3)	85,2 (74,8/89,2)
Frauen	35-39	106 (9,08)	108 (101/113)
	40-44	102 (9,49)	103 (95,5/109)
	45-49	98,1 (9,21)	99,9 (91,6/105)
	50-54	95,2 (9,11)	97,5 (89,6/102)
	55-59	91,0 (9,46)	92,7 (84,8/98,2)
	60-64	87,3 (10,3)	89,7 (81,5/95)
	65-69	83,8 (9,64)	86,3 (78,4/91,1)
	70-74	79,4 (10,9)	81,4 (73,8/88,1)

Mittels Quantilsregression wurde in Abb. 3 ein altersabhängiger Abfall der eGFR in einem Zeitraum von 40 Jahren dargestellt. Unabhängig vom Geschlecht ist ein deutlicher altersabhängiger Rückgang der eGFR zu erkennen. Dieser erstreckte sich



bei Männern von ca. 112ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im Alter von 35 Jahren bis etwa 84ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit 74 Jahren. Bei 35-jährigen Frauen lag die eGFR etwa bei 109ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mit 74 Jahren bei ca. 80ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

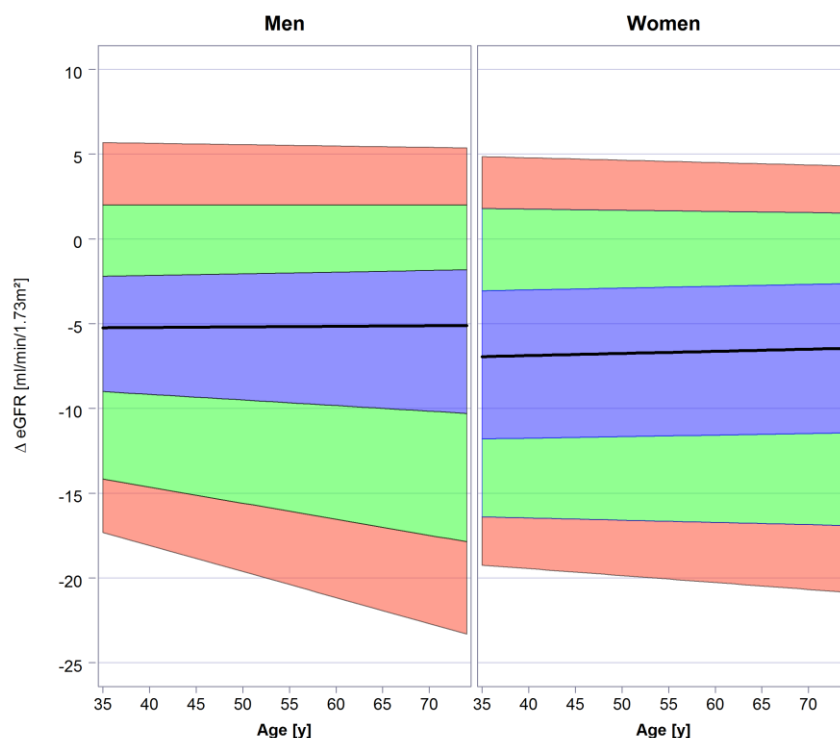


**Abb. 4: Altersabhängiger Abfall der eGFR bei Männern und Frauen.**

Die Grafik ist unterteilt in eine Darstellung betreffend Männer (links, Men) und betreffend Frauen (rechts, Women). Schwarze Linie: jeweiliger Median innerhalb der Geschlechtskohorten, blauer Bereich: Interquartilsabstand, grüner Bereich: 10.-25. bzw. 75.-90. Perzentile, roter Bereich: 5.-10. bzw. 90.-95. Perzentile.

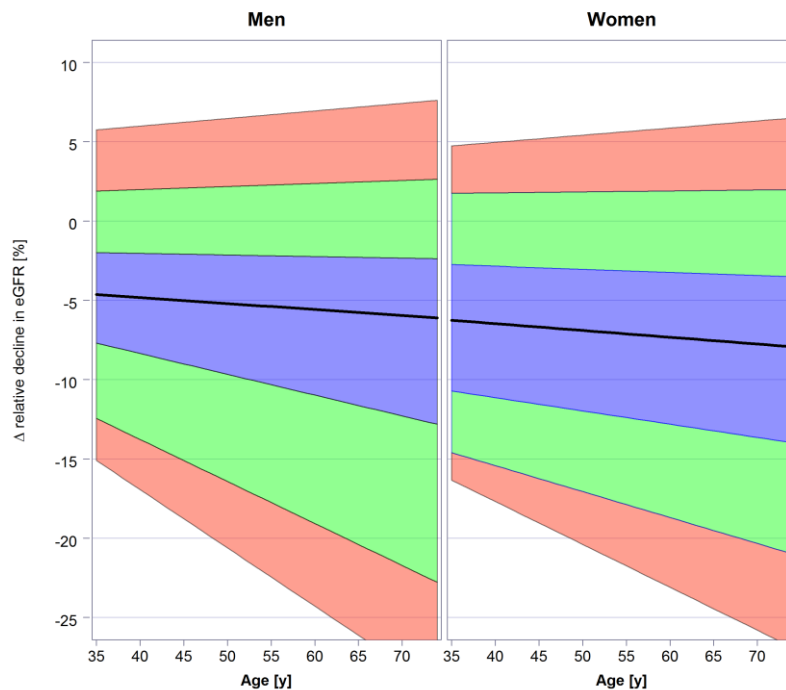
### 4.3.2 Veränderung der eGFR im Beobachtungszeitraum der Studie

Nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren wurde die eGFR erneut berechnet und der absolute sowie relative Abfall in den Abb. 4 und 5 dargestellt. Bei beiden Geschlechtern erhöhte sich die Streuung der für den Rückgang der eGFR errechneten Werte mit zunehmendem Alter. Dies wird an dem größeren Intervall zwischen der 5.-95. Perzentile bei 75-jährigen im Vergleich zu 35-jährigen deutlich und zeigt sich sowohl in Bezug auf den absoluten als auch den relativen Abfall. Der Verlauf des Medians zeigt mit zunehmendem Alter einen leicht abnehmenden Rückgang des absoluten Wertes von  $\Delta eGFR$  und leicht zunehmenden relativen Wert.



**Abb. 5: Absolute Änderung der eGFR zwischen Erstuntersuchung und 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung.**

Schwarze Linie: jeweiliger Median innerhalb der Geschlechtskohorten, blauer Bereich: Interquartilsabstand, grüner Bereich: 10.-25. bzw. 75.-90. Perzentile, roter Bereich: 5.-10. bzw. 90.-95. Perzentile



**Abb. 6: Relative Änderung der eGFR zwischen Erstuntersuchung und 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung.**

Schwarze Linie: jeweiliger Median innerhalb der Geschlechtskohorten, blauer Bereich: Interquartilsabstand, grüner Bereich: 10.-25. bzw. 75.-90. Perzentile, roter Bereich: 5.-10. bzw. 90.-95. Perzentile.

#### 4.3.3 Altersabhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate (CKD-EPI für Cystatin C)

Des Weiteren wurde die glomeruläre Filtrationsrate unter Zuhilfenahme der CKD-EPI-Formel für Cystatin C berechnet. Dies dient der Feststellung, ob sich die oben dargestellten Ergebnisse des Abfalls der GFR verifizieren lassen oder sich erhebliche Unterschiede zeigen.

Tab. 7 zeigt im Überblick den Mittelwert und Median der eGFR für Alterskohorten von 5 Jahren jeweils für die Gesamtpopulation, Männer und Frauen.

Betrachtet man hier ebenfalls die Alterskohorten, so zeigen sich, anders als bei der Berechnung mit der CKD-EPI-Formel für Kreatinin, bei Frauen höhere Werte für die eGFR. Der maximale Unterschied zwischen Männern und Frauen findet sich beim Mittelwert mit 4,1ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der Kohorte von 40-44 Jahren. Diese Diskrepanz

nimmt ebenfalls mit zunehmendem Alter weitestgehend ab. Der minimale Abstand zeigt sich mit 0,1ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der Gruppe von 65-69 Jahren.

Beim Median fällt die Diskrepanz mit maximal 6,2ml/min/1,73m<sup>2</sup> (im Alter von 40-44Jahren) etwas höher aus. Anders als in der Auswertung mit der CKD-EPI-Formel für Kreatinin kommt es in den Gruppen mit höherem Alter jedoch zu einer geringeren Diskrepanz. Der Unterschied in der ältesten Gruppe beträgt 1,3ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Der Abfall der eGFR zwischen zwei aufeinander folgenden Fünf-Jahres-Kohorten liegt bei Betrachtung der gesamten Population beim Mittelwert zwischen 5,3ml/min/1,73m<sup>2</sup> und 3,2ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Beim männlichen Geschlecht fiel die glomeruläre Filtrationsrate beim Mittelwert von 95,3ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der Gruppe der 35-39-jährigen auf 64,8ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei den 70-74-jährigen (Median 94,6ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf 64ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Bei Frauen war ein Abfall von 98,2ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf 65,7ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu beobachten (Median 99,8ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf 65,3ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Insgesamt lagen die mit der CKD-EPI-Formel für Cystatin C berechneten Werte für die eGFR etwas niedriger als die mit der CKD-EPI-Formel für Kreatinin berechneten Werte.

**Tab. 7:** Mittelwerte bzw. Mediane der eGFR (mit CKD-EPI-Formel für Cystatin C berechnet) aufgeteilt nach Geschlecht in den jeweiligen Alterskohorten (5-Jahres-Zeitraum) für die gesamte Population

Geschlecht	Alter [Jahre]	Mittelwert (SD) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Median (Q1/Q3) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
Gesamt	35-39	96,7 (13,4)	97,1 (87,2/108)
	40-44	93,5 (13,5)	93 (84,7/105)
	45-49	90 (13,8)	89,8 (80,6/101)
	50-54	85 (14,2)	84,8 (75,5/94,8)
	55-59	80,6 (13,5)	80,4 (71,6/89,8)
	60-64	75,3 (14,2)	75,1 (65,6/84,8)
	65-69	70,3 (13,8,)	69,8 (60,7/79,2)
	70-74	65,2 (14,0)	64,7 (56,3/74,1)

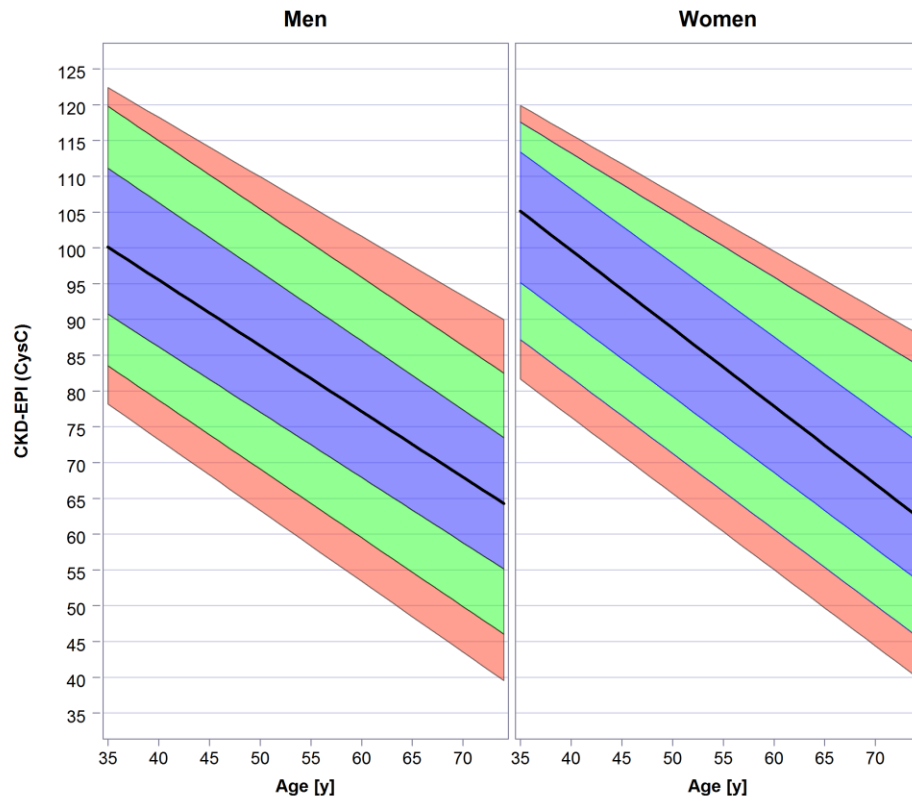
Männer	35-39	95,3 (13,8)	94,6 (85,7/105)
	40-44	91,3 (13,8)	90,4 (81,9/101)
	45-49	88,4 (14,2)	87,7 (78,7/97,8)
	50-54	83,7 (14,4)	83,1 (74,6/93,1)
	55-59	81,1 (13,7)	80,8 (72,5/89,9)
	60-64	75,7 (14,4)	75,4 (66,4/84,9)
	65-69	70,4 (14,6)	70 (60,3/80,3)
	70-74	64,8 (14,4)	64 (55,9/73,8)
Frauen	35-39	98,2 (12,9)	99,8 (90,2/108)
	40-44	95,4 (12,9)	96,6 (86,3/106)
	45-49	91,7 (13,1)	92,5 (83,3/103)
	50-54	86,3 (13,9)	86,4 (76,6/96,6)
	55-59	80 (13,4)	80,3 (70,4/89,2)
	60-64	74,9 (14)	74,6 (64,9/84,8)
	65-69	70,3 (12,8)	69,8 (61,1/78,7)
	70-74	65,7 (13,4)	65,3 (56,5/74,5)

Auch hierbei wurde mittels Quantilsregression ein Zeitraum von 40 Jahren in Abb. 6 dargestellt. Ähnlich den Werten, die unter Einbeziehung von Kreatinin berechnet wurden, stellte sich ein altersabhängiger Abfall der glomerulären Filtrationsrate dar, der nur geringfügige Unterschiede bei Männern und Frauen aufweist.

So zeigte sich bei Männern im Median ein Abfall von ca. 100ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit 35 Jahren auf ca. 65ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit 75 Jahren.

Bei Frauen war ein Abfall von 105ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit 35 Jahren auf ca. 63ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit 75 Jahren zu verzeichnen.

Da die Cystatin C-Werte erst nachträglich aus den Proben der Erstuntersuchung bestimmt wurden und noch keine Follow-Up-Daten vorhanden sind, ist es nicht möglich die Differenz zur Erstuntersuchung darzustellen.



**Abb. 7: Abfall der GFR (berechnet mit der CKD-EPI-Formel für Cystatin C).**

Schwarze Linie: jeweiliger Median innerhalb der Geschlechtskohorten, blauer Bereich: Interquartilsabstand, grüner Bereich: 10.-25. bzw. 75.-90. Perzentile, roter Bereich: 5.-10. bzw. 90.-95. Perzentile.

#### 4.4 Analyse von Einflussfaktoren auf die eGFR

In einem nächsten Schritt wurde für die gesamte Kohorte der Einfluss verschiedener Parameter auf die Veränderung der eGFR im 5-Jahreszeitraum (siehe Tab. 4) analysiert. Dabei handelt es sich um Parameter, die im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie, zur prospektiven Betrachtung über einen Zeitraum von 5 Jahren als Baseline-Charakteristiken erhoben wurden. Hierfür wurde besonderes Augenmerk auf Faktoren gelegt, von denen in der Vergangenheit postuliert wurde, dass sie mit einer Veränderung der glomerulären Filtrationsrate in Verbindung stehen.

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind als Forest-Plots in Abb. 7 dargestellt.

Im Rahmen der Analysen zeigten sich vor Adjustierung signifikante Werte ( $p$ -Wert unter 0,05) für Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, systolischen („SBP“) und diastolischen („DBP“) Blutdruck, CRP, Harnsäure („Uric acid“) und Harnstoff („Uric-nitrogen“), GPT, Albumin, Leukozyten („WBC“), Hämoglobin, diastolische linksventrikuläre Funktion („E/E“) und Ejektionsfraktion sowie Augmentationsindex.

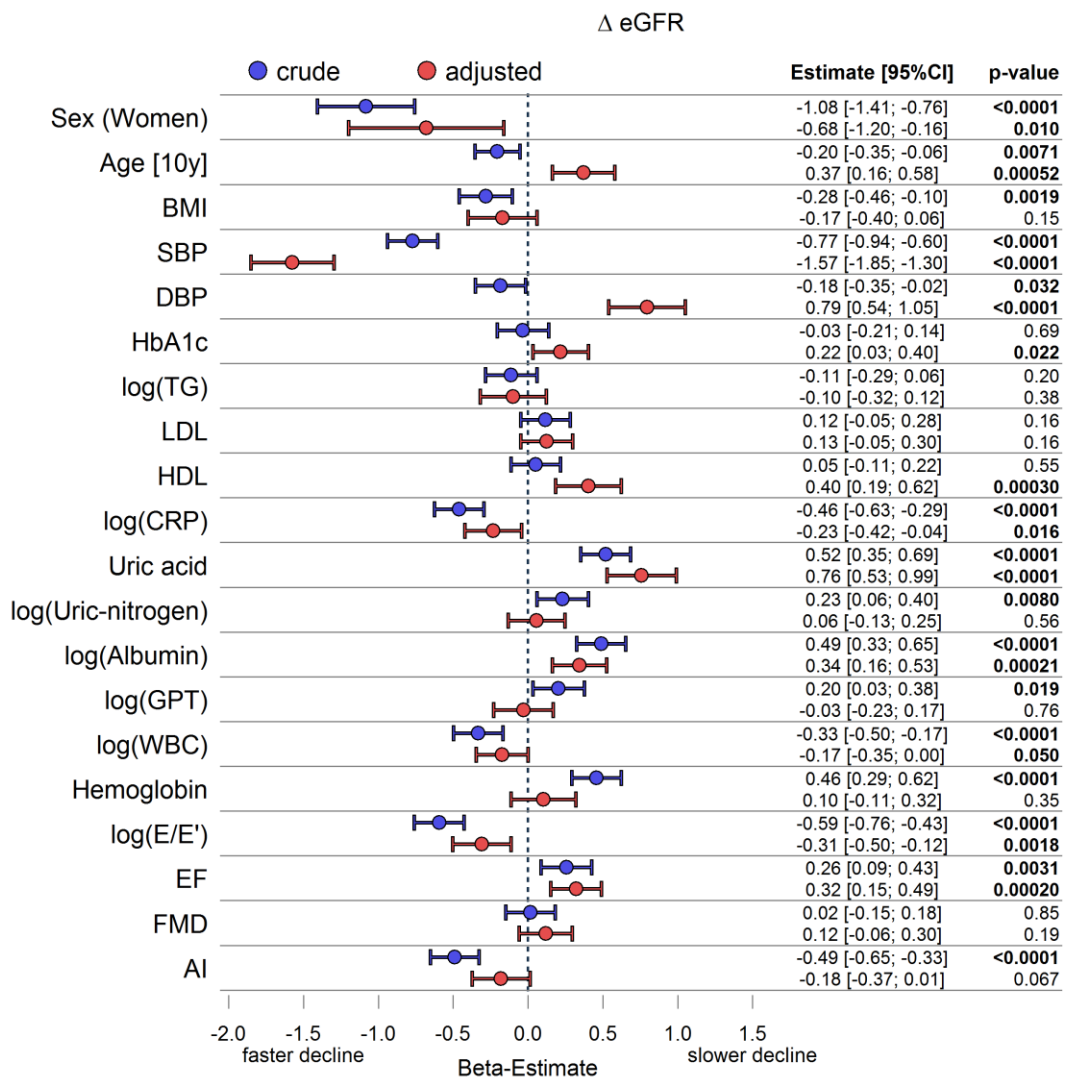
Hiervon waren Harnstoff und Harnsäure, Albumin, GPT, Hämoglobin und die Ejektionsfraktion mit einem langsameren Abfall der eGFR assoziiert, was sich in einem positiven Beta-Schätzer niederschlägt. Alle anderen signifikanten Faktoren zeigten einen schnelleren Abfall (negativer Beta-Schätzer).

Nach Adjustierung verschwand die Signifikanz bei BMI, Harnstoff, Augmentationsindex und Hämoglobin. Zusätzlich zeigten sich signifikante Werte für HbA1c und HDL-Cholesterin.

Alter, DBP, HbA1c und HDL-Cholesterin waren nach Adjustierung mit einem langsameren Abfall assoziiert. Die Signifikanz von BMI, Harnstoff, GPT, Hämoglobin, Augmentationsindex verschwand.

Der negativste Beta-Schätzer und damit der größte Abfall pro Erhöhung um eine Standardabweichung, zeigte sich bei Betrachtung des systolischen Blutdrucks. Unerwarteterweise bildete der diastolische Blutdruck den positivsten Beta-Schätzer ab. Zu beachten ist allerdings, dass die starke Signifikanz des DPB erst nach Adjustierung auftrat (beinhaltet auch Adjustierung für den SBP).

Widererwartend zeigte sich keine Signifikanz bei Triglyzeriden, LDL-Cholesterin und der FMD.



**Abb. 8: Forest Plots: Parameter, die zu Veränderung der eGFR führen.**

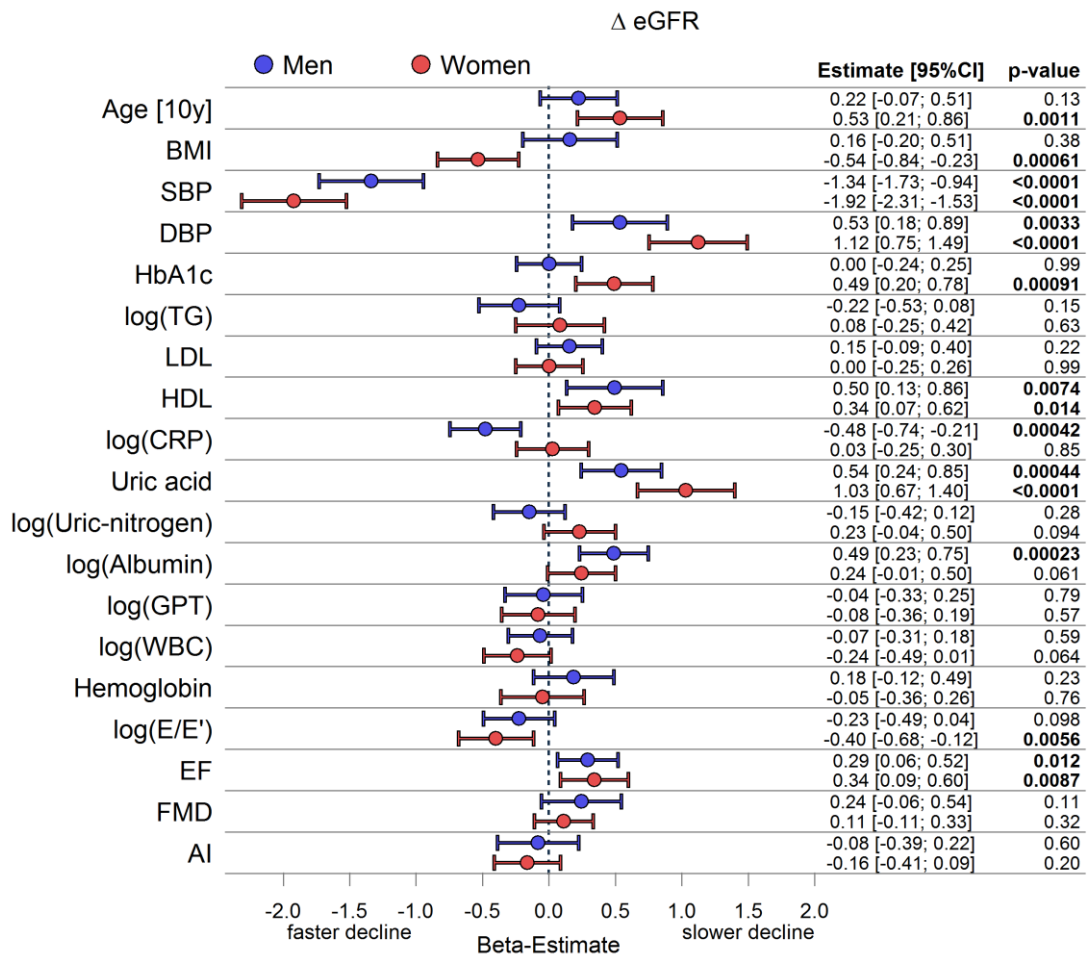
In dieser Abbildung sind die Parameter, die im Verdacht stehen über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine Veränderung der eGFR zu bedingen, als Forest Plots dargestellt. Nichtadjustierte (blau) und für alle aufgelisteten Faktoren adjustierte (rot) Daten für die gesamte Kohorte. Der Regressionskoeffizient ist jeweils mit dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Negative Werte für den Beta-Schätzer stellen einen schnelleren, positive Werte einen langsameren Abfall der eGFR dar. Daten, die vor der Analyse logarithmiert wurden, sind mit „(log)“ gekennzeichnet. Abgesehen von Geschlecht und Alter beziehen sich die Änderungen des betrachteten Faktors jeweils auf eine Standardabweichung. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.



#### 4.4.1 Adjustierung getrennt nach Geschlecht

Wie in Abb. 8 dargestellt, wurde eine zusätzliche Adjustierung getrennt nach Geschlecht durchgeführt.

Hierbei zeigten sich nur wenige Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei Frauen zeigten sich jedoch die p-Werte signifikant für E/E' und den BMI in Bezug auf einen schnelleren Abfall, bei Alter und HbA1c bezüglich eines langsameren Abfalls. Ausschließlich bei Männern war ein p-Wert von kleiner 0,05 für Albumin und CRP festzustellen. Ein negativer Beta-Schätzer zeigte sich hinsichtlich des CRPs. Albumin war mit einem langsameren Abfall der eGFR assoziiert. Alle der oben genannten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern waren mit kleinen Beta-Schätzern (< 0,55) verbunden.



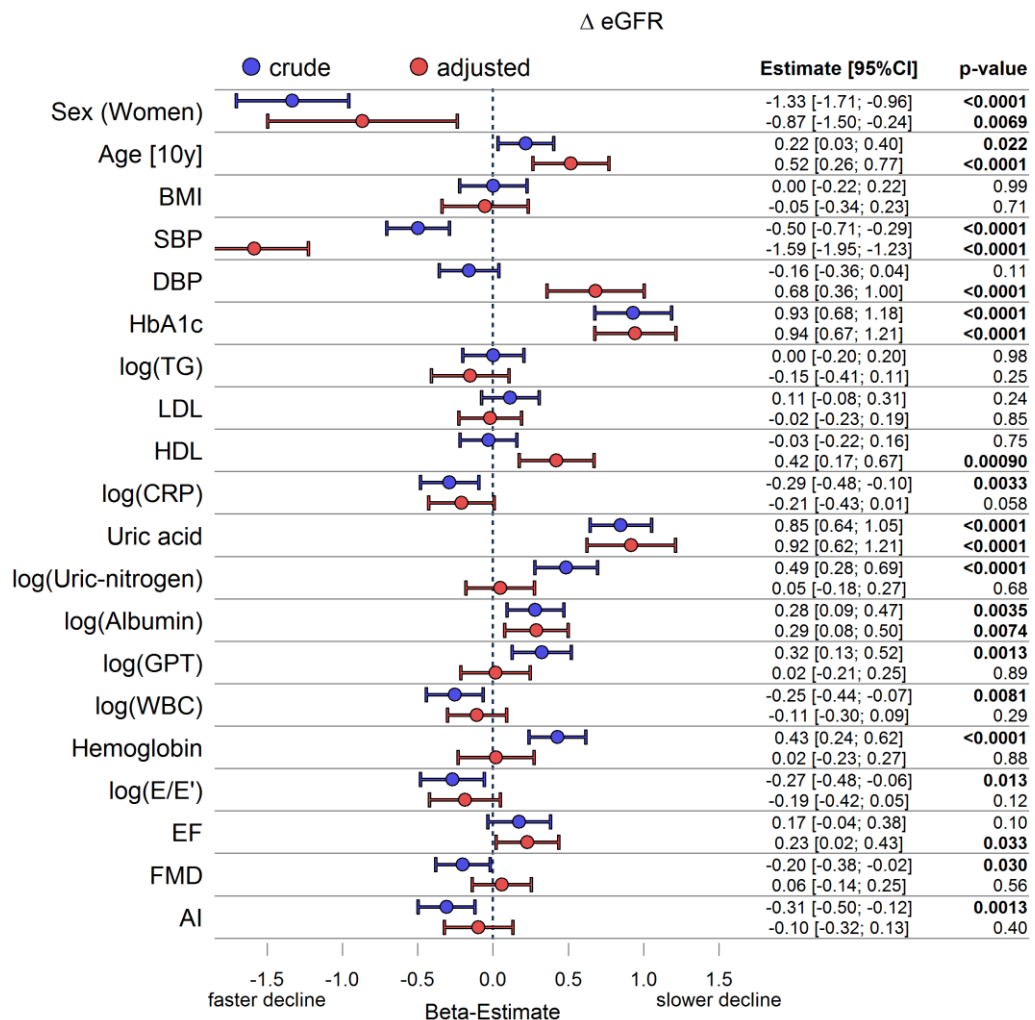
**Abb. 9: Forest Plots: Parameter, die zu Veränderung der eGFR führen, Aufteilung nach Geschlecht.**

Gezeigt sind die Forest Plots für Parameter, die im Verdacht stehen, über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine Veränderung der eGFR zu bedingen. Adjustiert nach allen aufgelisteten Faktoren und getrennt nach Geschlecht analysiert. Die Daten sind aufgeschlüsselt in solche für Männer (blau) und Frauen (rot) der gesamten Kohorte. Der Regressionskoeffizient ist jeweils mit dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Negative Werte für den Beta-Schätzer stellen einen schnelleren, positive Werte einen langsameren Abfall der eGFR dar. Daten, die vor der Analyse logarithmiert wurden, sind mit „(log)“ gekennzeichnet. Abgesehen von Geschlecht und Alter beziehen sich die Änderungen des betrachteten Faktors jeweils auf eine Standardabweichung. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

**4.4.2 Ausschluss von Teilnehmern mit ausgewählter Medikamenteneinnahme**

In einem weiteren Schritt analysierten wir den Abfall der eGFR nach Ausschluss aller Teilnehmer, die unter Therapie mit Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika oder Lipidsenkern standen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abb.9 dargestellt.

Die daraufhin verbliebene Gruppe umfasste 3.307 Männer und Frauen und wurde auf dieselbe wie oben bereits dargestellte Weise analysiert. Abgesehen von der Tatsache, dass in der hier dargestellten Subgruppe eine stärkere Assoziation des HbA1c-Werts zu einem signifikant langsameren Abfall der eGFR führte, blieben die anderen Assoziationen weitestgehend unverändert.



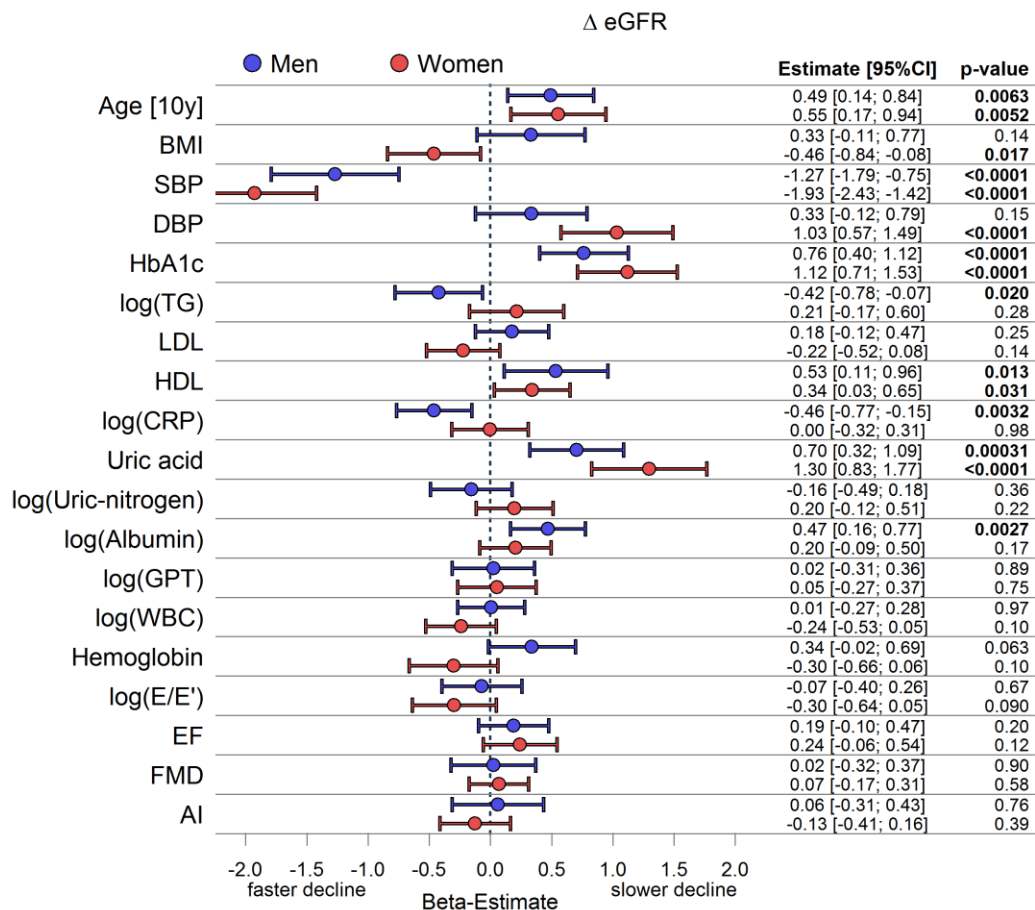
**Abb. 10: Forest Plots: Ausschluss von Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva und Lipidsenker.**

Diese Grafik schlüsselt die Forest Plots für Parameter auf, die im Verdacht stehen, über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine Veränderung der eGFR zu bedingen unter Ausschluss von Teilnehmern, die Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva oder Lipidsenker einnehmen. Nichtadjustierte (blau) und für alle aufgelisteten Faktoren adjustierte (rot) Daten für die gesamte Kohorte. Der Regressionskoeffizient ist jeweils mit dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Negative Werte für den Beta-Schätzer stellen einen schnelleren, positive Werte einen langsameren Abfall der eGFR dar. Daten, die vor der Analyse logarithmiert wurden, sind mit „(log)“ gekennzeichnet. Abgesehen von Geschlecht und Alter beziehen sich die Änderungen des betrachteten Faktors jeweils auf eine Standardabweichung. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

#### **4.4.3 Ausschluss von Teilnehmern mit ausgewählter Medikamenteneinnahme (Adjustierung getrennt nach Geschlecht)**

Ähnlich wie in den bereits beschriebenen Auswertungen zeigten sich auch nach Ausschluss der Teilnehmer, die oben beschriebene Medikamente einnahmen, nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Abb. 10 dargestellt.

Eine Ausnahme zeigte sich allerdings bei der Analyse der Triglyzeride. Während eine Erhöhung der Triglyzeride bei Männern mit einem schnelleren Abfall der eGFR verbunden war, zeigt sich bei Frauen keine Assoziation.



**Abb. 11: Forest Plots: Ausschluss von Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva und Lipidsenker, Aufteilung nach Geschlecht.**

In dieser Darstellung sind die Forest Plots für Parameter, die im Verdacht stehen, über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine Veränderung der eGFR zu bedingen, nach Geschlecht getrennt analysiert dargestellt. Auch hier erfolgte der Ausschluss von Teilnehmern, die Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva oder Lipidsenker einnehmen. Adjustiert nach allen aufgelisteten Faktoren. Daten für Männer (blau) und Frauen (rot) dargestellt. Der Regressionskoeffizient ist jeweils mit dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Negative Werte für den Beta-Schätzer stellen einen schnelleren, positive Werte einen langsameren Abfall der eGFR dar. Daten, die vor der Analyse logarithmiert wurden, sind mit „(log)“ gekennzeichnet. Abgesehen von Geschlecht und Alter beziehen sich die Änderungen des betrachteten Faktors jeweils auf eine Standardabweichung. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

## 5 Diskussion

In einer Gesellschaft, mit immer weiter steigender Lebenserwartung, ist es unerlässlich, Risiken zu identifizieren, die zu einer Schädigung der Nieren führen, um diese adäquat meiden bzw. frühzeitig behandeln zu können.

Hierzu wurden Einflussfaktoren für den altersabhängigen Rückgang der GFR in einer Kohorte analysiert, die repräsentativ für die westdeutsche Allgemeinbevölkerung ist.

Die hohe Aussagekraft der Studie ist, neben der großen Kohorte (12.381 Studienteilnehmer) durch das breite Spektrum an klinischen und biochemischen Parametern, die untersucht wurden, begründet.

Die Analyse bestätigt und erweitert die bisher vorhandene Datenlage. So lag auch in dieser Studie der Abfall der eGFR im Durchschnitt bei etwa 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pro Jahr.

In manchen Fällen zeigten sich jedoch recht gegensätzliche Ergebnisse zur bisherigen Studienlage.

Die stärkste Assoziation zu einem Rückgang der glomerulären Filtrationsrate zeigten der systolische Blutdruck, die E/E'-Ratio als Maß für die diastolische Funktion und eine niedrige Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Dieselbe Assoziation ließ sich, wenn auch schwächer ausgeprägt, bezüglich Leukozytenzahl nachweisen.

Abgesehen von der Leukozytenzahl, konnte diese Zusammenhänge auch in der Untergruppe darstellt werden, die nicht unter Therapie mit Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika oder Lipidsenkern standen (siehe Tab. 5).

Serum-Albumin und -Harnsäure sowie ein höherer diastolischer Blutdruck zeigten eine Verbindung zu einem eher unterdurchschnittlichen Abfall der eGFR. Nur in der oben genannten Gruppe ohne Medikamenteneinnahme war auch ein erhöhter HbA1c-Wert mit einem langsameren Rückgang assoziiert. Bezüglich des HbA1c-Wertes ist jedoch zu beachten, dass die Studienteilnehmer in dieser Gruppe meist normwertige HbA1c-Konzentrationen zeigten (75. Perzentile lag bei 5,6%).

Wie bereits in einigen vorangegangenen Arbeiten beschrieben, steht ein erhöhter systolischer Blutdruck in Relation mit einem beschleunigten Abfall der eGFR. (26-28) Auch in unserer Arbeit zeigte dieser Einflussfaktor die stärkste Assoziation aller untersuchter Risikofaktoren. Es machte dabei keinen Unterschied, ob die gesamte Population betrachtet wurde, die Untergruppe ohne Medikation, Frauen oder Männer.

Der diastolische Blutdruck hingegen war, nach voller Adjustierung, mit einem unterdurchschnittlichen Abfall der eGFR assoziiert. Dies zeigte sich ebenfalls unabhängig von Geschlecht sowie in der Gruppe ohne Medikamenteneinnahme. Auch wenn diese Beobachtung auf den ersten Blick nicht so offensichtlich scheint, wie die Assoziation zum systolischen Blutdruck, wird sie doch in ähnlicher Art und Weise bereits in einigen Studien beschrieben. So zeigten *Hirayama et al.* und *Rifkin et al.* eine Verbindung zu einem beschleunigten Abfall der renalen Funktion ausschließlich für erhöhte systolische, nicht aber diastolische Blutdruckwerte auf. (26, 27)

Auffällig war zudem, dass die Assoziation zwischen dem Blutdruck in der Diastole und einem überdurchschnittlichen Abfall der eGFR nach Adjustierung für den systolischen Blutdruck verschwand. Dies könnte implizieren, dass bei Personen mit bestehender Hypertonie ein zu niedriger diastolischer Druck eine eher schädliche Wirkung hat.

Diese gegensätzliche Assoziation von systolischem und diastolischem Blutdruck lässt sich gut mit einer Assoziation zwischen der arteriellen Steifigkeit (AI) und einem Abfall der Nierenfunktion vereinbaren, die bereits von *Peralta et al.* beschrieben wurde. (56)

Ursächlich hierfür mag eine höhere Blutdruckamplitude als Folge einer verminderten arteriellen Elastizität sein. Der Elastizitätsverlust, hervorgerufen durch z.B. Arteriosklerose, bedingt eine Einschränkung der sogenannten Windkesselfunktion der großen, herznahen Gefäße. Eine erhöhte Blutdruckamplitude geht daher mit einem niedrigeren diastolischen und einem erhöhten systolischen Blutdruck einher.

Weiter fiel bezüglich des Augmentationsindex auf, dass der Median bei Frauen (20,55%) deutlich höher liegt als bei Männern (8,18%). Ähnliche Beobachtungen wurden bereits in mehreren Arbeiten veröffentlicht. (57, 58) Dies ist vermutlich durch die höhere Körpergröße bei Männern zu erklären, die zu einer späteren Reflektion der Pulswelle innerhalb des arteriellen Systems und damit zu einem niedrigeren AI führt. Die im Durchschnitt jüngere und unter weniger Vorerkrankungen leidende Untergruppe, die in Tab 5 dargestellt ist, wies niedrigere Werte bezüglich des AI auf. Der geschlechtsspezifische Unterschied verhielt sich äquivalent zur Gesamtpopulation.



In dieser Studie zeigte sich nur vor Adjustierung in der gesamten Kohorte und der Untergruppe ohne Medikation eine Assoziation zwischen einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und einem überdurchschnittlichen Abfall der eGFR. Nach voller Adjustierung zeigte sich nur noch eine Tendenz ( $p=0,067$ ) zum schnelleren Abfall in der gesamten Kohorte. In der Untergruppe ohne Medikation verschwand die Assoziation gänzlich ( $p=0,40$ ).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Blutdruck zwar einer der Haupteinflussfaktoren auf die renale Funktion darstellt, jedoch noch nicht alle Confounder dieser Interaktion identifiziert zu sein scheinen. So gehen zwar sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck für sich betrachtet mit einem stärkeren Verlust der eGFR einher, nach Adjustierung zeigt sich jedoch, dass der diastolische Blutdruck offenbar einen komplexeren Zusammenhang zur eGFR hat, der stark vom systolischen Blutdruck beeinflusst wird.

Eine starke Assoziation zu einer beschleunigten Verschlechterung der eGFR war auch mit der linksventrikulären systolischen (EF) und diastolischen (E/E') Funktion in der gesamten Kohorte zu beobachten. Eine Reduktion der Funktion des linken Ventrikels stellte sich bei beiden Geschlechtern als guter Prädiktor für einen beschleunigten Abfall der eGFR dar. Bereits 2014 beschrieben *Nerpin et al.* in einer Querschnittsstudie, dass die eGFR mit der linksventrikulären Funktion in Verbindung steht. (39)

Diese Studie erweitert diese Ergebnisse noch indem wir zeigten, dass der Verlust der glomerulären Filtrationsrate bei Studienteilnehmern erhöht war, die bereits in der Baseline eine beeinträchtigte systolische oder diastolische Funktion des linken Ventrikels aufwiesen. Dies bekräftigt aufs Neue die Relevanz der Interaktion zwischen renaler und kardialer Funktion.

Die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) hingegen, als Maß für die Endothelfunktion, zeigte keinen Effekt auf die eGFR. Nach Adjustierung zeigte sich weder in der gesamten Gruppe noch in der Untergruppe ohne Medikation eine Assoziation.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Untersuchung war, dass sich keine relevante Assoziation bezüglich des HbA1c-Wertes und einer Verschlechterung der renalen Funktion zeigte. Vor Adjustierung fehlte eine Assoziation zwischen HbA1c und

dem Abfall der eGFR gänzlich. Nach voller Adjustierung war das glykierte Hämoglobin sogar mit einem langsameren Abfall assoziiert.

In der Untergruppe ohne Medikation zeigte HbA1c geschlechtsunabhängig ebenfalls eine signifikante Verbindung zu unterdurchschnittlichen Abfällen der glomerulären Filtrationsrate ( $\beta$ -Schätzer volladjustier. 0,94). Einer der Hauptunterschiede zwischen dem gesamten untersuchten Kollektiv zu der Untergruppe ohne Medikamenteneinnahme liegt in der Prävalenz von Diabetes mellitus. So trat dieser in der gesamten Kohorte bei 7,3% der Teilnehmer auf, in der Gruppe ohne Medikation nur bei 1,2%. Dies könnte nahelegen, dass der inverse Effekt von HbA1c auf die Nierenfunktion sich ausschließlich auf Personen ohne Diabetes mellitus bezieht. Auch wurde in dieser Arbeit nicht zwischen manifestem und beginnendem Diabetes unterschieden. Die initiale Hyperfiltration im Rahmen der Manifestation eines Diabetes könnte nämlich eine Erhöhung der eGFR erklären.

Die untersuchten Parameter des Lipid-Stoffwechsels scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die glomeruläre Filtration zu haben. Eine Ausnahme scheint hier das HDL-Cholesterin zu haben, das mit einem langsameren Abfall der eGFR assoziiert ist. Weiterhin war bezüglich der Blutfette auffällig, dass in der Gruppe ohne Einnahme von Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika oder Lipidsenkern, sowohl Triglyzeride als auch bei Frauen das LDL-Cholesterin erhöht war. Als Ursache hierfür wären neben der Einnahme der Lipidsenker, auch die diätetische Therapie von Hypertonie oder Diabetes mellitus, wie auch die engere Überwachung der Blutfette bei Risikopatienten denkbar.

Wie bereits in der Studie von *Fan et al.* dargestellt, unterschieden sich auch in dieser Arbeit die Ergebnisse für die eGFR, die mittels der CKD-EPI-Formel für Cystatin C gewonnen wurden, nur unwesentlich von denen die unter Zuhilfenahme des Serum-Kreatinins berechnet wurden. (59) Auch in dieser Arbeit fiel die mit Cystatin C berechneten eGFR etwas niedriger aus. Zusätzlich zeigte sich bei dieser Berechnungsweise bei Männern eine niedrigere eGFR als bei Frauen. Diese Beobachtung verstärkte sich noch in der Gruppe ohne Medikamenteneinnahme. Bei Berechnung der eGFR unter Einbeziehung des Serum-Kreatinins zeigten Männer etwas höhere Werte. Dies ist wohl am ehesten durch die im Durchschnitt höhere Muskelmasse zu erklären.

Eine der Haupteinschränkungen dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass die GFR wie in den meisten Publikationen berechnet und nicht gemessen wurde. Dies könnte zu einem Bias in Bezug auf Geschlecht und Alter führen, da diese ein Teil der CKD-EPI-Formel darstellen. Inwieweit jedoch die Messung der glomerulären Filtrationsrate zu besseren oder reliablen Ergebnissen führen würde, wird nur in wenigen Studien und sehr kontrovers diskutiert. Wie von *Levey et al.* beschrieben, scheint sich bei einer Kohorte mit hoher Personenzahl der Wert der eGFR im Mittel weitestgehend dem der gemessenen GFR anzunähern. Zudem ist nach *Ku et al.* die eGFR bei mehrzeitigen Bestimmungen, wie sie im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, der Messung der GFR nicht unterlegen. Aus diesen Gründen scheint die Aussagekraft dieser Arbeit durch die Verwendung der eGFR nicht eingeschränkt zu sein. (47-49)

## 6 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse von Einflussfaktoren auf den altersabhängigen Abfall der glomerulären Filtrationsrate in einer für die Population von Westdeutschland repräsentativen Kohorte.

Für diese prospektive Studie wurden im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie Baseline- und 5-Jahres-Followup-Daten von 12.381 Teilnehmern erfasst.

Zu den erhobenen Daten gehörten neben klinischen Untersuchungen, biochemische Analysen und eine Medikamentenanamnese. Die Altersspanne der 6.349 Männer und 6.032 Frauen lag zwischen 35-74 Jahren.

Es wurde die CKD-EPI-Formel für Kreatinin zur Berechnung der absoluten und relativen Änderung der eGFR genutzt. Unter Verwendung der CKD-EPI-Formel für Cystatin C wurde nur die absolute Änderung berechnet.

In einem weiteren Schritt wurde die Assoziation von multiplen Faktoren mit dem Abfall der eGFR mittels multivariabler Regressionsanalyse dargestellt.

Es konnte, wie bereits in einigen vorangegangenen Arbeiten dargestellt, ein medianer Abfall der eGFR von nahezu 1ml/min/1,73m<sup>2</sup> pro Jahr bestätigt werden.

Gefolgt von der diastolischen Dysfunktion und der reduzierten Ejektionsfraktion des linken Herzens (jeweils echokardiographisch bestimmt) zeigte der systolische Blutdruck die stärkste Assoziation zu einem Abfall der eGFR.

Erhöhung des diastolischen Blutdrucks, von im Serum gemessener Harnsäure und Albumin waren in multivariablen Analysen mit einem langsameren Abfall der glomerulären Filtrationsrate assoziiert.

Auch nach Ausschluss von Studienteilnehmern, die Diuretika, Antihypertensiva, Antidiabetika oder Lipidsenker einnahmen, bestätigten sich diese Assoziationen.

Bemerkenswert ist zudem, dass in dieser Untergruppe zusätzlich HbA1c mit einem langsameren Abfall der eGFR assoziiert war.

Die Berechnung der eGFR unter Zuhilfenahme von Cystatin C erbrachte keinen wesentlichen Unterschied zur Berechnung mit Kreatinin.

## 7 Quellen

1. (Destatis) SB. Todesursachen in Deutschland. 2017 19.01.2017, korrigiert am 10.03.2017. Report No.: 2120400157004.
2. (Destatis) SB. Statistisches Jahrbuch-Deutschland und Internationales. 2019. Report No.: 1010110-19700-4.
3. Silbernagel S. Die Funktion der Niere. In: Klinker RP, Hans Christian; Kurtz, Armin; Silbernagel, Stefan, editor. Physiologie. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 330-76.
4. Michael Schünke ES, Udo Schumacher. Organe des Harnsystems und ihre Leitungsbahnen Prometheus (Innere Organe), LernAtlas der Anatomie. 2. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 280-305.
5. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiological reviews*. 2012;92(4):1813-64.
6. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;94:317-25.
7. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides*. 2014;58:108-16.
8. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(6):85-91.
9. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):414-24.
10. Akasaka H, Yoshida H, Takizawa H, Hanawa N, Tobisawa T, Tanaka M, et al. The impact of elevation of serum uric acid level on the natural history of glomerular filtration rate (GFR) and its sex difference. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1932-9.
11. Benghanem Gharbi M, Elseviers M, Zamd M, Belghiti Alaoui A, Benahadi N, Trabelssi el H, et al. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid "over"- and "under"-diagnosis of CKD. *Kidney Int*. 2016;89(6):1363-71.
12. Helmersson-Karlqvist J, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. The age related association is more pronounced for cystatin C estimated GFR than for creatinine estimated GFR in primary care patients. *Clin Biochem*. 2013;46(16-17):1761-3.
13. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJ, Jansen DF, Stolk RP, De Zeeuw D, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int*. 2008;74(4):505-12.
14. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25-9.
15. Shankar A, Sun L, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011;80(11):1231-8.
16. Bash LD, Erlinger TP, Coresh J, Marsh-Manzi J, Folsom AR, Astor BC. Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(4):596-605.
17. Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA, Ix JH, Fried L, Cushman M, et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):225-32.

18. Liu G, Deng Y, Sun L, Ye X, Yao P, Hu Y, et al. Elevated plasma tumor necrosis factor-alpha receptor 2 and resistin are associated with increased incidence of kidney function decline in Chinese adults. *Endocrine*. 2016;52(3):541-9.
19. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):236-44.
20. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;364:k5301.
21. Hou X, Wang C, Zhang X, Zhao X, Wang Y, Li C, et al. Triglyceride levels are closely associated with mild declines in estimated glomerular filtration rates in middle-aged and elderly Chinese with normal serum lipid levels. *PLoS One*. 2014;9(9):e106778.
22. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934-41.
23. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *The New England journal of medicine*. 1996;334(1):13-8.
24. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2005;165(8):923-8.
25. Eriksen BO, Stefansson VT, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC nephrology*. 2017;18(1):77.
26. Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *American journal of hypertension*. 2015;28(9):1150-6.
27. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Shlipak MG, Sarnak MJ, Fried LF, et al. Blood pressure components and decline in kidney function in community-living older adults: the Cardiovascular Health Study. *American journal of hypertension*. 2013;26(8):1037-44.
28. Kronborg J, Solbu M, Njolstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromso study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2818-26.
29. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9854):1662-73.
30. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *Jama*. 2016;316(6):602-10.
31. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney international supplements*. 2018;8(1):2-7.
32. Christiansen JS, Frandsen M, Parving HH. Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetics. *Diabetologia*. 1981;21(4):368-73.
33. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, Solbu MD, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes care*. 2011;34(7):1546-51.
34. Lee CL, Li TC, Lin SY, Wang JS, Lee IT, Tseng LN, et al. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. *American journal of nephrology*. 2013;38(1):19-26.
35. Takenouchi A, Tsuboi A, Terazawa-Watanabe M, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Direct association of visit-to-visit HbA1c variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2015;14:69.

36. Luk AO, Ma RC, Lau ES, Yang X, Lau WW, Yu LW, et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013;29(5):384-90.
37. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034-47.
38. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
39. Nerpin E, Ingelsson E, Riserus U, Sundstrom J, Andren B, Jobs E, et al. The association between glomerular filtration rate and left ventricular function in two independent community-based cohorts of elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2069-74.
40. Huang N, Foster MC, Mitchell GF, Andresdottir MB, Eiriksdottir G, Gudmundsdottir H, et al. Aortic stiffness and change in glomerular filtration rate and albuminuria in older people. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):677-84.
41. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2008;105(5):1652-60.
42. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
43. Nakagawa N, Takahashi F, Chinda J, Kobayashi M, Hayashi Y, Abe M, et al. A newly estimated glomerular filtration rate is independently associated with arterial stiffness in Japanese patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31(2):193-201.
44. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *American journal of hypertension*. 2010;23(3):282-9.
45. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasani RS, Vita JA, Stantchev PI, et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2044-53.
46. Waldeyer C, Karakas M, Scheurle C, Ojeda F, Schnabel RB, Zeller T, et al. The predictive value of different equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with coronary artery disease - Results from the AtheroGene study. *Int J Cardiol*. 2016;221:908-13.
47. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical kidney journal*. 2016;9(5):682-99.
48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
49. Ku E, Xie D, Shlipak M, Hyre Anderson A, Chen J, Go AS, et al. Change in Measured GFR Versus eGFR and CKD Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2196-204.
50. Schnabel RB, Wild PS, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Wilde S, et al. Multiple endothelial biomarkers and noninvasive vascular function in the general population: the Gutenberg Health Study. *Hypertension*. 2012;60(2):288-95.
51. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-9.
52. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns MI, Grossmann V, Pefani E, Spronk HM, et al. Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study. *Blood*. 2016;127(2):251-9.
53. Gekle M. Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Klinker RP, Hans Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan, editor. *Physiologie*. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 490.
54. Ehmke H. Das Kreislaufsystem. In: Klinker RP, Hans Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan, editor. *Physiologie*. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 204.

55. Panova-Noeva M, Arnold N, Hermanns MI, Prochaska JH, Schulz A, Spronk HM, et al. Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness - Clinical Relationship and Common Genetic Variability. *Sci Rep.* 2017;7:40229.
56. Peralta CA, Jacobs DR, Jr., Katz R, Ix JH, Madero M, Duprez DA, et al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):41-9.
57. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *American journal of hypertension.* 2010;23(2):180-5.
58. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(7):1863-71.
59. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1982-9.



---

## 8 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. (6).....	5
<b>Abb. 2:</b> Vergleich von gemessener und berechneter GFR (48).....	14
<b>Abb. 3:</b> Von der Kohorte ausgeschlossene Patienten. ....	18
<b>Abb. 3:</b> Altersabhängiger Abfall der eGFR bei Männern und Frauen. ....	36
<b>Abb. 4:</b> Absolute Änderung der eGFR zwischen Erstuntersuchung und 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung. ....	37
<b>Abb. 5:</b> Relative Änderung der eGFR zwischen Erstuntersuchung und 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung. ....	38
<b>Abb. 6:</b> Abfall der GFR (berechnet mit der CKD-EPI-Formel für Cystatin C). ....	41
<b>Abb. 7:</b> Forest Plots: Parameter, die zu Veränderung der eGFR führen. ....	43
<b>Abb. 8:</b> Forest Plots: Parameter, die zu Veränderung der eGFR führen, Aufteilung nach Geschlecht. ....	45
<b>Abb. 9:</b> Forest Plots: Ausschluss von Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva und Lipidsenker. ....	47
<b>Abb. 10:</b> Forest Plots: Ausschluss von Antidiabetika, Diuretika, Antihypertensiva und Lipidsenker, Aufteilung nach Geschlecht. ....	49

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Untersuchungen im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie ..... (47).....	15
<b>Tab. 2:</b> CKD-EPI-Formel für Serum-Kreatinin (49).....	20
<b>Tab. 3:</b> CKD-EPI-Formel für Cystatin C (49).....	21
<b>Tab. 4:</b> Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte.....	29
<b>Tab. 5:</b> Baseline-Charakteristika der Population ohne Medikamenteneinnahme.....	32
<b>Tab. 6:</b> Mittelwerte bzw. Mediane der eGFR (mit CKD-EPI-Formel für Kreatinin..... berechnet).....	35
<b>Tab. 7:</b> Mittelwerte bzw. Mediane der eGFR (mit CKD-EPI-Formel für Cystatin C ..... berechnet).....	39

## 10 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
<	kleiner als
/	pro, je
=	ist gleich, entspricht
μmol	Mikromol
A.	Arterie (latein. <i>arteria</i> )
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl. <i>angiotensin converting enzyme</i> )
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (engl. <i>angiotensin converting enzyme 2</i> )
ADH	Antidiuretisches Hormon
AI	Augmentationsindex
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (engl. <i>activated partial thromboplastin time</i> )
BMI	Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts (engl. <i>body mass index</i> )
BP	Blutdruck (engl. <i>blood pressure</i> )
bzw.	beziehungsweise
ca.	ungefähr (latein. <i>circa</i> )
CK	Creatinkinase
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (engl. <i>chronic kidney disease</i> )
CKD-EPI	engl. <i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CK-MB	Creatinkinase Muskel-Gehirn-Typ (engl. <i>muscle-brain-type</i> )
Cl	Chlorid

CNS	Zentrales Nervensystem (engl. <i>central nervous system</i> )
CRP	C-reaktives Protein
DBP	diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i> )
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
E/E'	Maß für diastolische linksventrikuläre Funktion des Herzens
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
et al.	et alii, et aliae, und andere
FDT	Frequenz-Verdopplungstechnik in der Perimetrie (engl. <i>frequency doubling technology</i> )
Filtr	Filtration
FMD	flussvermittelte Vasodilatation (engl. <i>flow mediated dilatation</i> )
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
$\Delta$ eGFR	Änderung der geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> ) über einen bestimmten Zeitraum
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie (engl. <i>Gutenberg Health Study</i> )
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c, „verzuckerter“ Anteil des roten Blutfarbstoffs
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (engl. <i>high density lipoprotein</i> )
hydr	hydrostatisch
IL	Interleukin
K	Kalium
kDa	Kilodalton

kg	Kilogramm
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (engl. <i>low density lipoprotein</i> )
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
Na	Natrium
nm	Nanometer
onko	onkotisch
P	Druck
p	Signifikanzwert, Wahrscheinlichkeit (latein. <i>probabilitas</i> )
proANP	pro-Atriales natriuretisches Peptid, Vorstufe des ANP
Q1	25%-Quartil, unteres Quartil
Q3	75%-Quartil, oberes Quartil
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure (engl. <i>ribonucleic acid</i> )
SBP	systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
sKr	Serumkreatinin
SOP	Standardvorgehensweise (engl. <i>standard operating procedure</i> )
β1-Rez.	Beta-1-Rezeptoren

---

Tab.	Tabelle
TNF-R2	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ Rezeptor 2
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U	Einheit (engl. Unit)
WBC	Leukozyten (engl. <i>white blood cells</i> )
x	mal, multipliziert mit
z.B.	zum Beispiel