

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Bedeutung von Insulinresistenz und Glukosemetabolismus
für den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz

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

Michael Adalbert Baier
aus Münster

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.12.2021

Für Mainz und all die Menschen, die meine Studienzeit so wunderbar gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	I
Inhaltverzeichnis	II-IV
Abkürzungsverzeichnis	V-VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X-XI
1 Einleitung/Ziele der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition, Symptome und Diagnose der Herzinsuffizienz.....	3
2.2 Klassifikationen	6
2.3 Epidemiologie der Herzinsuffizienz	7
2.4 Ätiologie und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz	9
2.5 Komorbiditäten der Herzinsuffizienz.....	11
2.6 Herzinsuffizienz und Formen des pathologischen Glukosemetabolismus....	13
2.7 Pathogenese der Herzinsuffizienz.....	16
2.7.1 Physiologische Mechanismen bei Belastung.....	16
2.7.2 Die Pathogenese der Herzinsuffizienz.....	17
2.8 Mechanismen der metabolischen Dysregulation bei Herzinsuffizienz	25
3 Material und Methoden.....	34
3.1 Studiendesign	34
3.1.1 Studien-Kohorten.....	35
3.2 Studienziele.....	37
3.2.1 Primäre Studienziele.....	37
3.2.2 Sekundäre Studienziele	38
3.3 Studienkollektiv und Rekrutierung.....	39
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	39
3.4 Einwilligungserklärung, Ethik und Datenschutz	40

3.5	Klinisch-technische Untersuchungen	41
3.5.1	Allgemeines	41
3.5.2	CAP1	42
3.5.3	Körperliche Untersuchung	42
3.5.4	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	42
3.5.5	Vitalparameter, Anthropometrie, venöse Blutentnahme	44
3.5.6	Biomaterial und venöse Blutentnahme	46
3.6	Biobank und Erfassung laborchemischer Parameter	46
3.6.1	Biobank.....	46
3.6.2	Erfassung laborchemischer Parameter.....	47
3.7	CAT1	49
3.8	Datenmanagement.....	49
3.8.1	Definition der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren.....	49
3.8.2	Datenerfassung und -speicherung.....	49
3.8.3	Qualitätssicherung	50
3.9	Statistische Auswertung	50
4	Ergebnisse	52
4.1	Flow Chart.....	52
4.2	Charakteristika der Eingangsuntersuchung.....	53
4.3	Erhöhte HOMA-IR- und HbA1c-Werte sind mit Verschlechterung kardialer Funktionen assoziiert.....	56
4.4	HOMA-IR, HbA1c und das Auftreten der HF	58
4.5	Klinisches <i>Outcome</i>	62
4.5.1	HbA1c, logarithmierter HOMA-IR und die Gesamtmortalität der Herzinsuffizienz.....	63
4.5.2	HbA1c, Log(HOMA-IR) und die klinische Verschlechterung der HF	67
4.6	Sensitivitätsanalyse – <i>fasting</i> HOMA-IR.....	70
5	Diskussion.....	72

5.1	HOMA-IR verschlechtert systolische, HbA1c verschlechtert diastolische Herzfunktion.....	72
5.2	Gibt es eine Kausalität zwischen HbA1c, HOMA-IR und einer Verschlechterung der Herzfunktion?.....	78
5.3	Der logarithmierte HOMA-IR und einzeln betrachtet auch HbA1c sagen HF, HFPEF und HFREF voraus	81
5.4	Hyperglykämie und Insulinresistenz sind mit erhöhter allgemeiner Mortalität der Herzinsuffizienz assoziiert	84
5.5	Die Hyperglykämie bedingt eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz.....	91
5.6	Medikamentöse Blutglukose-Einstellung bei Herzinsuffizienz.....	93
5.7	Medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität.....	97
5.8	Stärken und Limitationen der Studie	98
5.8.1	Stärken und Schwächen des Studienkollektivs und -designs	98
5.8.2	Evaluierung der Messgrößen HOMA-IR, HbA1c, LVEF und E/E'	100
6	Zusammenfassung.....	111
7	Literaturverzeichnis	113
8	Anhang.....	1

Abkürzungsverzeichnis

A	Spätdiastolische Flussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe
ABI	<i>Ankle-brachial index</i>
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGEs	<i>Advanced glycated endproducts</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
Akt1/PKB	Proteinkinase B
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT1-Rezeptor	Angiotensin-2-Rezeptor-1
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	<i>Body-mass-index</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
BSA	<i>Body-surface-area</i>
BU	Baseline Untersuchung
CAN	Kardiale autonome Neuropathie
CAPI	Computer-assistierte persönliches Interview
CATI	Computer-assistierte telefonisches Interview
CD36	<i>Cluster of differentiation 36</i>
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DAG	Diacylglycerid
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz
DHPR	Dihydropyridin-Rezeptor
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	Frühdiaastolische Flussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe
E'	Frühdiaastolische Geschwindigkeit des lateralen Mitralanulus
eCRF	Elektronische <i>Case Report Form</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESV	Endsystolisches Volumen
FEF	Max. Flussgeschwindigkeit bei forcierter Expiration
FEV	Forciertes Expiratorisches Volumen

FIF	Max. Flussgeschwindigkeit bei forcierter Inspiration
FMC	<i>Flow-mediated constriction</i>
FMD	<i>Flow-mediated-dilation</i>
FS	Fettsäuren
FU	<i>Follow Up</i>
GCP	<i>Good clinical practice</i>
GEP	<i>Good epidemiological practice</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	<i>Glucagon-like protein 1</i>
GLS	Globale longitudinale Strain
GLUT-1	Glukosetransporter-1
GLUT4	Glukosetransporter-4
GTP	Guanosintriphosphat
HbA1c	Hämoglobin A1c
HbC	Hämoglobin C
HbS	Sichelzell Hämoglobin
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	<i>Heart failure with mid-range ejection fraction</i>
HFPEF	<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFREF	<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
Log (HOMA-IR)	Logarithmierter HOMA-IR
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	<i>Hazard-Ratio</i>
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IMT	<i>Intima-media-thickness</i>
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
IST	<i>Insulin sensitivity test</i>
IVGTT	Intravenöser Glukosetoleranz-Test
JNK	C-Jun-N-terminale Kinase
KHK	Koronare Herzerkrankung
KVRI	kardiovaskuläre Risikofaktoren
LA	Linkes Atrium
LAVI	Linksatrialer Volumen-Index
LDB	Labordatenbank
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LID	Laboridentifikationsnummer
LV	Linker Ventrikel
LVEF, EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>

MAPK	<i>Mitogen-activated protein Kinase</i>
MFA	Medizinische Fachangestellte
MMP	Matrix-Metalloprotease
mRNA	<i>Messenger Ribonukleinsäure</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NADPH	Nikotinamidadenosindinukleotidphosphat
NCX	Natrium/Kalzium Austauscher
NF-κB	Nukleärer Faktor Kappa-B
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NTproBNP	N-terminales proBNP
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O	Sauerstoff
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PAI1	<i>Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1</i>
PDB	Personenbezogene Datenbank
PFK1	Phosphofruktokinase 1
PGC1	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ Koaktivator
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PKG	Proteinkinase G
PPARα	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α
PW	<i>Pulsed-wave</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAGE	<i>Receptor for advanced glycation endproducts</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SDB	Studiendatenbank
SERCA2a	Sarkoplasmatische endoplasmatische Kalzium ATPase oder
SHF	Systolische Herzinsuffizienz
SI	Sensitivitäts-Index
SIST	<i>Short insulin sensitivity test</i>
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
StuZ	Studienzentrum
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TGF-β	<i>Transformation growth factor beta</i>
TIMP	<i>Tissue inhibitor of metalloproteases</i>

TNF-α	Tumornekrose-Faktor α
VHF	Vorhofflimmern
WtHR	<i>Waist to Height Ratio</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus der Herzinsuffizienz (modifiziert nach (3)).	5
Abbildung 2: Metabolische Dysregulation und potenzielle Auswirkungen auf das Herz (Modifiziert nach (216)).	26
Abbildung 3: Flussdiagramm zum Studienaufbau.	35
Abbildung 4: <i>Flowchart</i> zur Berechnung der Teilnehmerzahl.	52
Abbildung 5: Kaplan-Meyer-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Todesfälle (N=201) nach HOMA-IR-Quartilen.	63
Abbildung 6: Kaplan-Meyer-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Todesfälle (N=201) nach HbA1c-Quartilen.	64
Abbildung 7: Kaplan-Meyer-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Fälle der Verschlechterung der HF (N=322) nach HOMA-IR-Quartilen.	67
Abbildung 8: Kaplan-Meyer-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Fälle der Verschlechterung der HF (N=322) nach HbA1c-Quartilen.	68

Anhang Abbildung 1: Blutentnahme Volumina

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (modifiziert nach (3)).	4
Tabelle 2: Gegenüberstellung der HF-Klassifikationssysteme nach ACCF/AHA und NYHA (Modifiziert nach (26)).	7
Tabelle 3: Untersuchungsgang der Eingangsuntersuchung (BU) der MyoVasc-Studie.	41
Tabelle 4: Charakteristika des gesamten Studienkollektivs in der Eingangsuntersuchung nach HbA1c-Quartilen unterteilt.	54
Tabelle 5: Charakteristika des gesamten Studienkollektivs in der Eingangsuntersuchung nach HOMA-IR-Quartilen unterteilt.	55
Tabelle 6: Lineare Regression der abhängigen Variable LVEF.	57
Tabelle 7: Lineare Regression der abhängigen Variable E/E'.	58
Tabelle 8: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF.	60
Tabelle 9: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF.	62
Tabelle 10: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR)	65
Tabelle 11: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable HbA1c.	66
Tabelle 12: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR).	69
Tabelle 13: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable HbA1c.	70

Anhang-Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle 1: Baseline Charakteristika Teil 1	
Anhang Tabelle 2: Baseline-Charakteristika Teil 2	
Anhang Tabelle 3: Ausschnitt aus der Korrelationsmatrix	
Anhang Tabelle 4: Lineare Regression der abhängigen Variable LVEF im nüchternen Subkollektiv	

Anhang Tabelle 5: Lineare Regression der abhängigen Variable E/E' im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 6: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF vs. no FCD im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF vs. no FCD im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 8: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable Log (*fasting* HOMA-IR) im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 9: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable HbA1c im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 10: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable Log (*fasting* HOMA-IR) im nüchternen Subkollektiv

Anhang Tabelle 11: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable HbA1c im nüchternen Subkollektiv

1 Einleitung/Ziele der Dissertation

Weltweit leiden ca. 38 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz (HF); die Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung beträgt annähernd 2%(1, 2). Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, d.h. ein Symptomenkomplex, hervorgerufen durch funktionelle und strukturelle Veränderungen des Herzens. Klinisch werden mit Hilfe echokardiographischer Messungen aktuell drei Phänotypen unterschieden: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und eine Form, die zwischen den beiden Typen angesiedelt ist (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFPEF; *heart failure with reduced ejection fraction*, HFREF und *heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF bzw. *HFPEF borderline*(3). Die HFmrEF wurde in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 eingeführt. Bereits 2013 führte die amerikanischen ACCF/AHA den HFPEF *borderline* Typ in ihren Leitlinien auf. Der Anteil der HF-Patienten mit erhaltener LVEF variiert je nach Studie zwischen 22-73%(4-12). Die allgemeine Mortalität scheint für die HFREF etwas höher zu sein im Vergleich zur HFPEF(13, 14).

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auch bei diesen lassen sich Unterschiede zwischen den HF-Phänotypen erkennen. Die koronare Herzerkrankung (KHK), Myokardinfarkte und dilatative Kardiomyopathien sind häufig mit der HFREF assoziiert. HFPEF-Patienten leiden seltener an einer KHK, dafür sind sie im Durchschnitt älter, häufiger weiblich und von arterieller Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) betroffen(15, 16). Man geht davon aus, dass systemische Prozesse, induziert durch Komorbiditäten, lokale Mechanismen am Herzen bewirken, die zu den strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens beitragen(17). Der Diabetes mellitus ist geprägt durch ein Überangebot an Substraten für den Energiestoffwechsel (z.B. Hyperglykämie, Hyperlipidämie) und eine metabolische Dysregulation. Schon deutlich vor der Diagnose eines manifesten T2DM, im Status des Prädiabetes, entwickelt der Körper eine Insulinresistenz, einen Hyperinsulinismus und eine Hyperglykämie mit verschiedenen nur teilweise verstandenen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Bekannt ist jedoch, dass nicht nur der T2DM, sondern bereits der Prädiabetes mit dem Auftreten und schlechterem klinischen Verlauf der HF assoziiert ist(18, 19).

Die toxischen Effekte der Hyperglykämie (Glukotoxizität) und des Hyperinsulinismus (Insulinotoxizität) manifestieren sich im Myokard unter anderem durch eine Anhäufung von Lipiden und schädlicher Lipid-Metabolite, durch vermehrtes Vorkommen von sogenannten *advanced glycated endproducts* (AGEs, glykierte Proteine, die u.a. lokale Entzündungen auslösen können) im Gefäßbett und im Kardiomyozyten und durch eine Rarefizierung von Gefäßen des Endstromgebietes der Koronarien. Als Konsequenz kann Muskelgewebe durch narbiges Bindegewebe ersetzt werden und die Kardiomyozyten können hypertrophieren und versteifen. Mittlerweile geht man davon aus, dass diese Mechanismen die HFPEF bzw. HFREF in unterschiedlichem Maße beeinflussen (20, 21).

Als Surrogat-Marker für Hyperglykämie und Insulinresistenz haben sich im klinischen Alltag der HbA1c (glykiertes Hämoglobin A1) respektive der HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin resistance*) etabliert. Unklar ist bisher welche Bedeutung diese Parameter für sonographische Messgrößen der systolischen und diastolischen Herzfunktion, für die Prävalenz der HF und ihren klinischen Verlauf haben, insbesondere bei getrennter Betrachtung der HF-Phänotypen.

Fragestellung:

Ziel des Projekts ist es, die Bedeutung von Insulinresistenz und Glukosemetabolismus für den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz zu untersuchen. Können die Biomarker (HOMA-IR und HbA1c) den klinischen Verlauf der HF voraussagen? Insbesondere soll die Bedeutung von HOMA-IR und HbA1c für den klinischen Verlauf der HF untersucht werden.

Sämtliche Daten wurden im Rahmen der MyoVasc-Studie erhoben, durchgeführt von der Präventiven Kardiologie und Medizinischen Prävention des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz. Die MyoVasc-Studie (N=3,289 Teilnehmer) ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie mit integrierter Biobankstudie. Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Entwicklung und des Voranschreitens der Herzinsuffizienz durch die multidimensionale Untersuchung von Individuen mit asymptomatischer und symptomatischer HF. Mittels wiederholter, hochstandardisierter Untersuchungen sowie telefonischer Interviews sollen Determinanten der Entwicklung und Progression des HF-Syndroms identifiziert werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition, Symptome und Diagnose der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, bei dem das Herz entweder aus strukturellen oder funktionellen Gründen nicht in der Lage ist das Blutvolumen adäquat zu verteilen und die Körperperipherie bei Belastung oder in Ruhe mit Sauerstoff zu versorgen(22). In Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2016 kann die Diagnosestellung erfolgen, wenn typische Symptome und klinische Zeichen vorliegen und eine funktionelle oder strukturelle kardiale Dysfunktion nachgewiesen werden kann (3). Liegt eine kardiale Dysfunktion jedoch ohne gleichzeitige Symptome vor, so muss von einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion gesprochen werden. Die asymptomatische systolische Dysfunktion geht bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Patienten dieser Gruppe können von einer frühzeitigen Therapie profitieren (23, 24).

Die Symptome der Herzinsuffizienz umfassen unter anderem Dyspnoe, Orthopnoe, Nykturie, geringere körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit oder periphere Ödeme. Typische klinische Zeichen sind gestaute Jugularvenen, ein hepatojugulärer Reflux, ein 3. Herzton oder ein verlagertes Herzspitzenstoß. Eine Auflistung der Herzinsuffizienz-Symptome und klinischen Zeichen wird in Tabelle 1 vorgenommen. Die Symptome sind weitestgehend unabhängig von der Ätiologie oder der weiteren Unterteilung der Herzinsuffizienz, unterscheiden sich aber ggf. zwischen Insuffizienz des rechten oder des linken Herzens.

Tabelle 1: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (modifiziert nach (3)).

Symptome	Klinische Zeichen
Typisch: • Dyspnoe • Orthopnoe • Paroxysmale nächtliche Dyspnoe • Geringe körperliche Belastbarkeit • Fatigue, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit nach Anstrengung • Knöchelschwellung	Spezifisch: • Erhöhter Jugularvenen-Druck • Hepatojugulärer Reflux • 3. Herzton • Nach lateral verlagerter Herzspitzenstoß
Weniger typisch: • Nächtliches Husten • Keuchen, Giemen • Aufgeblähtes Gefühl • Appetitsverlust • Verwirrtheit • Depression • Palpitationen • Schwindel • Synkopen • Bendopnoe	Weniger spezifisch: • Gewichtszu- oder -abnahme • Kachexie • Herzgeräusche • Periphere Ödeme • Lungen Krepitationen • abgeschwächter basaler Klopfeschall • Tachykardie • Pulsunregelmäßigkeiten • Tachypnoe • Cheyne-Stokes Atmung • Hepatomegalie • Aszites • Kalte Extremitäten • Oligurie • Schmäler Druckpuls

Da Symptome häufig zu unspezifisch sind reichen sie allein nicht aus, um die Diagnose der Herzinsuffizienz zu stellen. Bei V.a. Herzinsuffizienz sollte ein sinnvoller Einsatz diagnostischer Mittel erfolgen. Der Diagnose-Algorithmus der ESC Leitlinien von 2016 (3) schlägt ein Vorgehen vor, bei dem Maßnahmen mit hohem negativ prädiktiven Wert (*brain natriuretic peptide* (BNP)-Bestimmung bzw. dessen Vorläuferprotein N-terminales proBNP, NTproBNP) ergriffen werden und so mit einfachen Mitteln eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden kann. Es folgt die Echokardiographie, die ebenfalls dem Ausschluss dienen kann, auf der anderen Seite aber auch den Nachweis der strukturellen oder funktionellen Dysfunktion liefert. Der Diagnose-Algorithmus ist in Abbildung 1 skizziert.

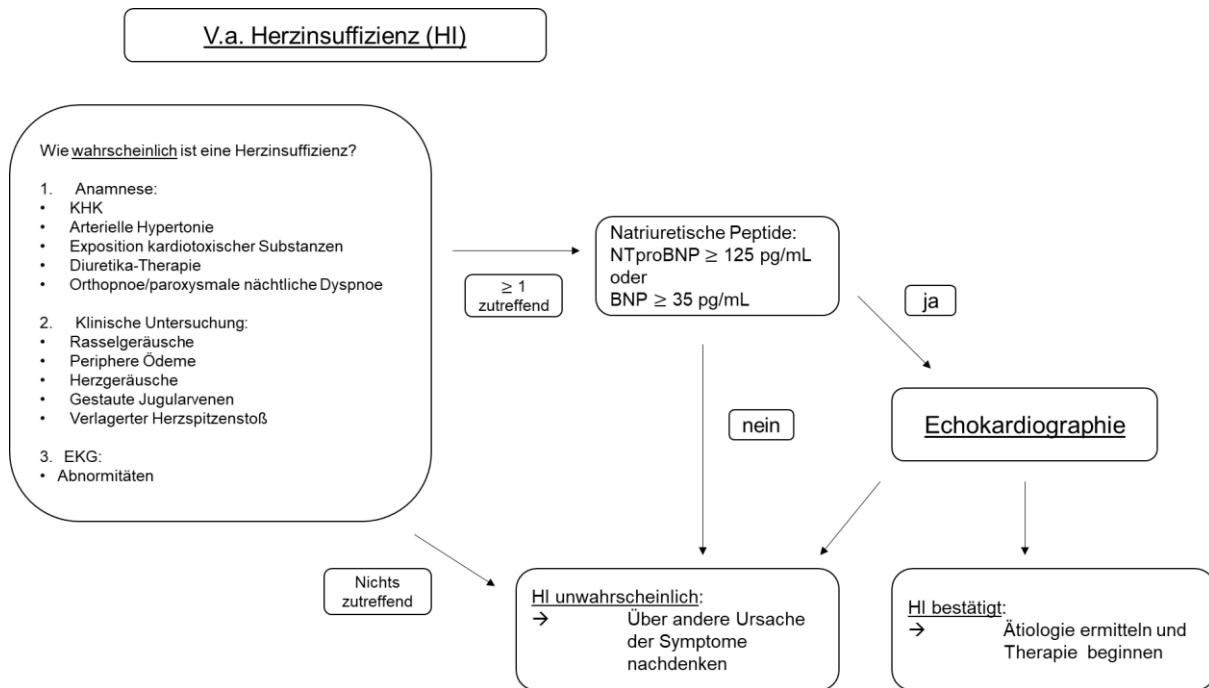


Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus der Herzinsuffizienz (modifiziert nach (3)). KHK=koronare Herzerkrankung; EKG=Elektrokardiogramm; HI=Herzinsuffizienz; NTproBNP=N-terminales pro brain natriuretic peptide; BNP=brain natriuretic peptide

Die Herzinsuffizienz kann auf Problemen in der Systole und der Diastole beruhen. Von einer Unterteilung in eine systolische (*systolic heart failure*, SHF) und eine diastolische (*diastolic heart failure*, DHF) Herzinsuffizienz ist man mittlerweile aber abgerückt, da sie außer Acht lässt, dass meist keine isolierte diastolische oder systolische Dysfunktion besteht, sondern Mischformen (25). Stattdessen wird anhand der Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF oder EF) eingeteilt in eine Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (*heart failure with reduced ejection-fraction*, HFREF) und eine Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (*heart failure with preserved ejection-fraction*, HFPEF). Seit 2016 wird außerdem eine intermediäre Form, die HFmrEF (*heart failure with mid-range ejection-fraction*) oder HFPEF *borderline* (Definition der AHA) definiert (3, 26, 27). Die LVEF ist der Anteil des enddiastolischen linksventrikulären Volumens, der durch die Muskelkontraktion der Systole ausgestoßen wird. Es gibt noch immer Debatten wo der *Cut-Off* zwischen erhaltener EF und reduzierter EF zu ziehen ist. Aktuell gilt eine Herzinsuffizienz mit einer EF $\leq 40\%$ als HFREF. Eine LVEF von mindestens 50% ist Voraussetzung für die Diagnose einer HFPEF. Zusätzlich müssen gegeben sein: Erhöhtes BNP oder NT-proBNP auf Level von >35 pg/ml respektive >125 pg/ml und der objektive Nachweis einer anderen strukturellen oder funktionellen kardialen Dysfunktion. Strukturell pathologisch gilt hierbei eine Vergrößerung des linken Vorhofs (LA) mit einem LA-Index von mehr als

34 ml/m² oder eine Hypertrophie des linken Ventrikels (LV) mit einem LV-Masseindex über 115/95 g/m² (männlich/weiblich). Eine diastolische Dysfunktion ist über die Echokardiographische Messgröße E/E' objektivierbar, die sich aus der frühdiastolischen Blutflussgeschwindigkeit in der Ebene des Mitralanulus (E) und der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Gewebes am lateralen Mitralanulus (E') zusammensetzt. Nach neuen Leitlinien liegt eine diastolische Dysfunktion vor, wenn E/E' über 13 und die durchschnittliche Anulus-Geschwindigkeit (E') unter 9 cm/sec liegt.(3) Diese Empfehlung ist eine Weiterentwicklung der Richtlinie von 2007 von Paulus et al., die durch anders gewählte *Cut-Off*-Werte die Patienten in drei Gruppen einteilt: Ein E/E' unter 8 gilt demnach als normal, bei Werten von 8 bis 14 besteht die Möglichkeit einer diastolischen Dysfunktion und es werden weitere Untersuchungen empfohlen und bei E/E' ≥ 15 liegt eine diastolische Dysfunktion vor (28). Die Einteilung in HFREF und HFPEF ist sinnvoll, da sich die Risikoprofile und vor allem das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zwischen HFREF und HFPEF unterscheiden(29). Aktuell gibt es kein zugelassenes Medikament, dass bei der HFPEF einen Überlebensvorteil erbringt.

2.2 Klassifikationen

Nach den Vorgaben der *New York Heart Association* (NYHA) lässt sich eine Einteilung der Herzinsuffizienz in vier Schweregrade vornehmen (I-IV). Die Stadieneinteilung richtet sich danach, bei welchem Belastungsgrad bereits Symptome auftreten und reicht von asymptomatisch bei Belastung (Stadium I) bis zu symptomatisch in Ruhe (Stadium IV)(30). Diese Einteilung hilft insbesondere dabei den Therapieerfolg zu evaluieren und ggfs. die Entscheidung zur Eskalation auf eine neue Stufe zu treffen. Es besteht eine Korrelation zwischen der Stadien-Einteilung nach der NYHA-Klassifikation und der Sterblichkeit, aber auch Patienten, die wenig symptomatisch sind, können ein erhöhtes Sterberisiko tragen(31).

Die Klassifikation der *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) inkludiert sowohl Risikofaktoren als auch strukturelle Veränderungen am Herzen und das Auftreten von HF-Symptomen(26). Hier werden 4 Gruppen (A-D) unterschieden, wobei Patienten der Gruppen A und B noch keine diagnostizierbare HF haben. Patienten der Gruppe A haben aufgrund ihrer Grunderkrankung (u.a. KHK, Hypertonie, Diabetes mellitus) ein deutlich erhöhtes Risiko eine HF zu entwickeln. In Gruppe B werden Patienten eingeteilt, die zwar eine

objektivierbare kardiale Dysfunktion mitbringen, jedoch noch keine Symptome präsentieren. Von der Einführung dieser beiden Gruppen erhofft man sich einen Impuls für die Forschung und auf lange Sicht eine Reduktion der Morbidität und Mortalität der HF in der Allgemeinbevölkerung(32). Patienten der Gruppen C und D kann man einem jeweiligen Stadium der NYHA-Klassifikation zuordnen. Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung beider Klassifikationssysteme.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der HF-Klassifikationssysteme nach ACCF/AHA und NYHA (Modifiziert nach (26)).

ACCF/AHA Stufen der HF		NYHA-Klassen	
A	Hohes Risiko für eine HF, jedoch ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome der HF	Keine	
B	Strukturelle Herzerkrankung, jedoch ohne Zeichen oder Symptome der HF	I	Keine Limitationen physischer Aktivität; normale physische Aktivität löst keine HF-Symptome aus
C	Strukturelle Herzerkrankung mit vergangenen oder aktuellen Symptomen der HF	I	Keine Limitationen physischer Aktivität; normale physische Aktivität löst keine HF-Symptome aus
		II	Leichte Limitation physischer Aktivität; HF-Symptome bei stärkerer physischer Anstrengung
		III	Deutliche Limitation physischer Aktivität; HF-Symptome bereits bei leichter physischer Anstrengung
		IV	HF-Symptome in Ruhe
D	Refraktäre HF, die einer speziellen Intervention bedarf	IV	HF-Symptome in Ruhe

ACCF=American College of Cardiology Foundation; AHA= American Heart Association; HF= heart failure

2.3 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Annähernd 2% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung westlicher Länder und schätzungsweise 38 Millionen Menschen weltweit leiden an einer Form der Herzinsuffizienz. Insbesondere in der Altersgruppe ab dem 70. Lebensjahr steigt die Prävalenz der HF deutlich an(9, 11, 15, 33-36). In Europa und Nordamerika liegt das Lebenszeit-Risiko für einen 40-jährigen Menschen eine HF zu entwickeln bei ca. 20%(37, 38). Obwohl die Alters-adjustierte Inzidenz der HF in den letzten Jahrzehnten leicht rückläufig zu sein scheint, steigt die Prävalenz noch immer an(39-41). Dies lässt sich mit der leicht gesunkenen Mortalität des HF-Syndroms erklären(42, 43). Insbesondere die Inzidenz der HFREF ist rückläufig und möglicherweise lässt sich dieser Trend durch eine wirksame Prävention und Behandlung von Risikofaktoren erklären. Die Inzidenz der HFPEF steigt im gleichen Zeitraum an(41, 44, 45) und mittlerweile geht man davon aus, dass annähernd 50% der HF-Patienten eine erhaltene Ejektionsfraktion haben(16, 39, 46-52).

Trotz leicht sinkender Mortalität bleibt die HF ein klinisches Syndrom mit einer fatalen Prognose. Laut verschiedener bevölkerungsbasierter Studien sterben 30-40% der HF-Patienten noch im ersten Jahr nach Diagnosestellung; die 5-Jahres Mortalität liegt sogar bei bis zu 50-70% und ist damit höher als die, vieler Krebserkrankungen(33, 38, 53). Laut Statistischem Bundesamt war die HF in Deutschland im Jahr 2016 mit 40.334 (4,4%) die 4. häufigste Todesursache. Bei Männern führte sie zu 15.016 Toden (3,3%) und bei Frauen sogar zu 25.318 (5,5%), was der 2. häufigsten Todesursache beim weiblichen Geschlecht entsprach(54). Kardiovaskuläre Gründe überwiegen als Ursache des Todes, jedoch ist der Anteil der nicht-kardiovaskulären Tode bei HFPEF mit 20-30% weitaus höher als bei HFREF, was mit der höheren Last an Ko-Morbiditäten zusammenhängen könnte(55, 56). Unter den kardiovaskulären Todesursachen ist der Anteil des plötzlichen Herztods der HFPEF Patienten zudem geringer im Vergleich zu HFREF-Patienten(56). Viele Beobachtungsstudien verglichen die Mortalität der beiden HF-Phänotypen und ein Großteil sah keinen signifikanten Unterschied zwischen HFPEF und HFREF(16, 29, 52, 57-59). Einige Studien deuten darauf hin, dass die Mortalität der HFREF etwas höher liegt als die der HFPEF(14, 41, 47, 60).

Die Gesundheitskosten, die durch die Herzinsuffizienz entstehen, sind in den letzten Jahrzehnten angestiegen. Im Jahr 2012 lagen die globalen Kosten Schätzungen zu Folge bei 108 Milliarden US-Dollar. Eingang in diese Rechnung finden nicht nur direkte Ausgaben für Diagnostik, Therapien etc., sondern auch indirekte Ausgaben wie z.B. der Produktivitätsausfall, der den Volkswirtschaften durch die HF entsteht. 2012 entstanden allein in den USA Kosten in Höhe von 30 Milliarden US-Dollar und in Deutschland von 7 Milliarden US-Dollar (umgerechnet ca. 6,2 Milliarden Euro). Annähernd die Hälfte dieser Kosten entfallen dabei auf Krankenhausaufenthalte(61). In Europa und Nordamerika beträgt der Anteil der HF-assozierten Gesundheitsausgaben mittlerweile 2% der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems(62). Die Herzinsuffizienz ist außerdem der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen in der Population über 65 Jahre und ist verantwortlich für über 1 Millionen Krankenhausaufenthalte in den USA pro Jahr(32). Die Hospitalisierungsrate nach HF-Erstdiagnose liegt bei über 1,0 pro Jahr und Patient und ist unabhängig davon, ob eine HFPEF oder HFREF zu Grunde liegt. Die Gründe für die Hospitalisierung sind in über der Hälfte der Fälle nicht-kardiovaskulärer Art; bei

HFREF geht die Tendenz mehr in Richtung kardiovaskulärer Gründe, wohingegen bei HFPEF die nicht-kardiovaskulären Gründe überwiegen(41).

Zusammengefasst scheinen die Zahlen der HFREF in den letzten Jahren eher zurückzugehen, wohingegen es immer mehr Fälle der HFPEF gibt. Die Herzinsuffizienz ist insgesamt ein wachsendes Problem für die globalen Gesundheitssysteme und trotz gewisser Fortschritte in der Therapie bleibt die Erkrankung für den Patienten einschneidend und führt in über 50% der Fälle innerhalb von 5 Jahren zum Tod. Nach aktueller Studienlage spielt es dabei keine Rolle, ob eine HFREF oder eine HFPEF vorliegt; beide HF-Phänotypen sind gleich tödlich.

2.4 Ätiologie und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz

Die Ursachen einer Herzinsuffizienz sind vielfältig und nicht selten tragen mehrere Faktoren zur unzureichenden Herzfunktion bei. Grundsätzlich lassen sich kardiale von extrakardialen Ursachen unterscheiden. Zu den kardialen Ursachen zählen unter anderem die koronare Herzerkrankung (KHK), Kardiomyopathien, strukturelle Veränderungen (wie z.B. Klappenvitien oder kongenitale anatomische Anomalien) und funktionelle Pathologien aus dem Bereich der Herzrhythmusstörungen. Die extrakardialen Ursachen schließen die arterielle Hypertonie, metabolisch-toxische Kardiomyopathien (z.B. als Folge von Diabetes mellitus, Alkohol- oder Kokain-Abusus oder Chemotherapie) oder auch virale und parasitäre Kardiomyopathien ein(63).

Auch aus Gründen der Prävention ist es wichtig zu wissen, dass HFPEF und HFREF sich in ihrer Ätiologie durchaus unterscheiden. HFREF entsteht überwiegend als Folge einer KHK und weniger häufig aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie(64). Für die Entstehung der HFPEF scheinen andere Risikofaktoren schwerer zu wiegen. Ergebnisse der *Framingham*-Studie und anderer epidemiologischer Studien zeigten, dass HFPEF-Patienten häufiger an Übergewicht, arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern (VHF) und valvulären Herzerkrankungen litten. Andererseits waren eine KHK und bestimmte Pathologien der Reizweiterleitung am Herzen mit einem geringeren Risiko eine HFPEF zu entwickeln assoziiert. Das weibliche Geschlecht war mit einem erhöhten Risiko für eine HFPEF vergesellschaftet. Während einige Studien darauf hindeuten, dass HFPEF-Patienten bei Beginn der Erkrankung älter sind als HFREF-Patienten, sieht die *Framingham heart study* diesen Zusammenhang nicht.(16, 29, 48, 51, 52, 57)

Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss darauf, in welchem Maße die Entstehung der HF mit den oben genannten Ätiologien assoziiert ist. Die KHK hat global im Jahr 2010 im Vergleich zu 1990 etwas häufiger zu Herzinsuffizienzen geführt. In den entwickelten Ländern der westlichen Hemisphäre, Australiens und Asiens traten hingegen weniger Myokardinfarkte auf(65). Weiter konnte eine schwedische Studie zeigen, dass die KHK-Prävalenz bei Herzinsuffizienz Patienten zwischen 2006 und 2010 um ca. 8% gesunken ist(40). Ein Vergleich zwischen Ländern mit hohem, mittlerem und niedrigem pro-Kopf-Einkommen zeigte, dass relativ zur Bevölkerungszahl am meisten Myokardinfarkte in Einkommens-schwachen Regionen der Welt vorkommen und das, obwohl dort eine geringere Last an kardiovaskulären Risikofaktoren dokumentiert ist(66). Diese Studienergebnisse könnten Hinweise dafür sein, dass die KHK in entwickelten Ländern nun weniger zur Herzinsuffizienz-Entwicklung beiträgt als früher, in Entwicklungsländern jedoch vermehrt. Möglicherweise ist diese Entwicklung auf eine bessere und schnellere Behandlung akuter Ischämie-Ereignisse oder eine effektivere Prävention in den entwickelten Ländern zurückzuführen.

Häufig ist die Herzinsuffizienz auch Konsequenz einer Kardiomyopathie. Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels und können vielfältige Ursachen haben und in verschiedenen Erscheinungsformen auftreten. Ursächlich für eine Kardiomyopathie können sowohl genetische Prädispositionen als auch virale- oder parasitäre Infektionen sein(67). Prominente Formen sind die hypertrophe Kardiomyopathie oder die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Gewisse Formen der Kardiomyopathie sind bestimmten Regionen der Welt eigen, wie z.B. die Chagas-Kardiomyopathie, die vor allem im lateinamerikanischen Raum beheimatet ist und dort einen wichtigen Auslöser der HF darstellt(68).

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer HFPEF und trägt maßgeblich zu den morphologischen und funktionellen Veränderungen der Erkrankung bei(69). Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit Antihypertensiva die Inzidenz der Herzinsuffizienz gesenkt werden kann(70). Weiter wurden in einer großen dänischen prospektiven Studie mehr kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz beobachtet, wenn diese am Beginn der Studie an arterieller Hypertonie litten(71). Beides zeigt wie wichtig die Behandlung des Bluthochdrucks in der Bevölkerung ist. Weltweit geht man davon

aus, dass im Jahr 2025 mehr als 1,5 Milliarden Menschen an arterieller Hypertonie leiden werden. Weiter schätzt man momentan, dass nur bei ca. 50% der Hypertoniker die Erkrankung diagnostiziert wird und ein noch geringerer Anteil therapiert wird, obwohl die Therapie meist einfach und kostengünstig ist(72).

Auch valvuläre Herzerkrankungen sind häufig Ursache einer Herzinsuffizienz. In der entwickelten Welt sind sie vorrangig älteren Patienten vorbehalten und eine typische degenerative Erkrankung. In Entwicklungsländern entstehen sie hingegen häufiger durch eine rheumatische Fiebererkrankung und sind somit die Spätfolge einer bakteriellen Infektion, die nicht adäquat antibiotisch behandelt wurde.(73-76)

Metabolische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus üben ebenfalls einen Effekt auf den Herzmuskel aus. Der Diabetes verschlechtert einerseits die klinische Prognose einer bestehenden Herzinsuffizienz und kann auf der anderen Seite auch als wichtige Ursache angesehen werden(77, 78). In den letzten Jahren ist die Prävalenz des Diabetes mellitus nicht nur in der Allgemeinbevölkerung gestiegen, sondern auch bei Herzinsuffizienz-Patienten(79-85).

2.5 Komorbiditäten der Herzinsuffizienz

Komorbiditäten der HF sind Erkrankungen, die zeitgleich mit der HF auftreten. Diese können zur Entstehung der HF beitragen (siehe Ätiologie der Herzinsuffizienz) oder ihren klinischen Verlauf beeinflussen. Sie können unabhängig von der HF existieren und keinen Einfluss auf sie ausüben oder durch die HF oder ihre Therapie hervorgerufen oder beeinflusst werden.

Wie bereits im Abschnitt 2.4 ausgeführt gibt es Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln und auch nach klinischer Manifestation der Herzinsuffizienz als Komorbiditäten fortbestehen. Zusätzlich zu den schon erwähnten Ätiologien sind noch andere Erkrankungen zu nennen: Gewisse Krebserkrankungen, deren Therapie potenziell kardiotoxisch ist. Besonders Anthrazykline, die bei diversen Malignom-Erkrankungen zum Einsatz kommen, aber auch der monoklonale Antikörper Trastuzumab oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren üben einen toxischen Effekt auf das Herz aus(86, 87). Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln bei einem obstruktiven Schlaf-Apnoe Syndrom (bisher nur bei Männern beobachtet), bei rheumatoider Arthritis und bei Adipositas(88, 89). Die Adipositas zeigt jedoch ein paradoxes Verhältnis zur Herzinsuffizienz insofern, dass sie mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer HF

assoziiert ist, jedoch bei bestehender HF protektiv zu wirken scheint. Diese Beobachtung wird in der Literatur als *obesity paradox* benannt(90, 91).

Zu den Erkrankungen, die häufig gleichzeitig zu einer Herzinsuffizienz auftreten, jedoch nach bisherigem Wissensstand nicht zu ihrer Entstehung beitragen, zählen typische Erkrankungen des älteren Menschen wie Schlaganfälle oder die chronische Niereninsuffizienz. Beide Erkrankungen haben eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung sowie bei HF-Patienten und weisen auf ein ähnliches Risikofaktoren-Profil hin wie die Herzinsuffizienz (i.e. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie). Die chronische Niereninsuffizienz ist bei HF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und andersherum wird häufig beobachtet, dass die Nierenfunktion unter den schlechteren Perfusionsbedingungen bei einer Herzinsuffizienz leidet(92, 93).

Des Weiteren ist die Herzinsuffizienz häufig mit Depressionen vergesellschaftet und geht in diesem Fall mit einer schlechteren Prognose einher(94, 95). Ähnlich verhält es sich mit dem Eisenmangel und der Anämie, die beide traditionell bei chronischen Erkrankungen auftreten. Es konnte gezeigt werden, dass HF-Patienten mit Eisenmangel von einer Eisen-Substitution profitieren, unabhängig davon, ob eine Anämie vorlag oder nicht. Es wurde ein positiver Effekt auf die Lebensqualität, NYHA-Klassifizierung und Hospitalisierungsrate bei den Patienten beobachtet, die Eisen intravenös substituierten(96, 97).

Erkrankungen der Lunge wie Asthma bronchiale oder die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) können die Diagnose der HF erschweren und sind im Falle der COPD mit einer schlechteren Prognose des Patienten assoziiert(98, 99). Es konnte sogar gezeigt werden, dass eine medikamentös erzielte Verbesserung der Lungenfunktion auch eine Verbesserung der echokardiographisch evaluierten Herzfunktion bewirkt(99). Häufige Begleiterkrankung der HF ist außerdem die Arthritis, deren Therapie den Gebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) beinhaltet. Die Einnahme von NSARs ist mit einer gesteigerten Rate an Exazerbationen der HF assoziiert(100).

Die Herzinsuffizienz und ihre Therapie sind mit der Entstehung bzw. dem Verlauf diverser Erkrankungen assoziiert. So kann eine Diuretika-Therapie einen negativen Effekt auf den klinischen Verlauf von Gicht-Patienten haben oder die Therapie mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Nierenfunktion

negativ beeinflussen. Die erektile Dysfunktion tritt gehäuft mit einer Herzinsuffizienz auf und auch hier haben Studien gezeigt, dass die HF-Therapie mit Thiaziden, Spironolacton oder beta-Blockern einen negativen Effekt auf die Erektionsfähigkeit der Patienten haben kann. Andersherum vermutet man jedoch, dass die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, die bei erektiler Dysfunktion Verwendung finden, einen positiven Effekt auf die Herzfunktion und den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz ausüben(101, 102). Verschiebungen der Konzentration des Kaliums im Blut (Hypo- oder Hyperkaliämie) können Herzrhythmusstörungen hervorrufen und grundsätzlich zur Entstehung der HF beitragen. Andererseits kann die HF-Therapie mit Diuretika oder RAAS-Inhibitoren eine Elektrolytverschiebung in beide Richtungen bewirken und somit selbst für Arrhythmien sorgen. Zuletzt zeigen Zustände wie Kachexie oder Sarkopenie den verzehrenden Charakter der Herzinsuffizienz, insbesondere bei HFREF-Patienten und schwerwiegendem Verlauf und es ist zweifelhaft, ob diese Zustände als Komorbiditäten beschrieben werden sollten oder eher als Folgeerscheinung bzw. Symptom der fortgeschrittenen HF(103, 104).

2.6 Herzinsuffizienz und Formen des pathologischen Glukosemetabolismus

Die Prävalenz von T2DM bei HF-Patienten ist mit 12-30% höher als in der gesunden Allgemeinbevölkerung und die Mortalität und Morbidität dieser Patienten ist nach aktueller Studienlage deutlich höher im Vergleich zu HF-Patienten ohne Diabetes(14, 80-85, 105). Auch bei getrennter Betrachtung der HF-Phänotypen zeigt sich der negative Einfluss des T2DM auf das *Outcome* der Patienten. Einer Studie von MacDonald et al. aus dem Jahr 2008 nach ist T2DM bei HFREF (28,5%) und HFPEF (28,3%) nahezu gleich häufig und in beiden Phänotypen mit einer erhöhten Gesamtmortalität und Mortalität durch kardiovaskuläre Gründe assoziiert. Weiter ist bei Diabetikern beider Gruppen die Hospitalisierungsrate im Vergleich zu nicht-Diabetikern erhöht. Insgesamt zeigte die Studie, dass HF-Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion eine höhere Hospitalisierungsrate und Mortalität hatten als HF-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion. Allerdings überstiegen die HF-bedingten Hospitalisierungen der diabetischen HF-Patienten mit erhaltener EF die Hospitalisierungen der nicht-diabetischen HFREF-Patienten. Dies zeigt die negative Bedeutung des T2DM insbesondere für den Verlauf der HFPEF(106).

Nicht erst der manifeste T2DM sondern bereits Vorstufen mit gestörter Glukosetoleranz (Prädiabetes) scheinen mit der HF assoziiert zu sein und

beeinflussen möglicherweise das Auftreten und den klinischen Verlauf der HF-Phänotypen(107, 108). In der isländischen Reykjavik-Studie lag die Prävalenz der HF in der Allgemeinbevölkerung ohne gestörten Glukose-Metabolismus bei ca. 3%, bei Prädiabetikern bei 6% und bei Typ 2 Diabetikern bei annähernd 12%(83, 109). Im Patientenkollektiv der nordamerikanischen CHARM-Studie hatten sogar nur 18% der HFPEF-Patienten und 16% der HFREF-Patienten einen normalen Glukose-Metabolismus. Jeweils ca. 20% hatten einen Prädiabetes und 62% der Patienten beider HF-Phänotypen litten an einem T2DM; zum Teil war dieser bei Studienbeginn jedoch noch nicht diagnostiziert. Die Studie erlaubt die getrennte Betrachtung des Einflusses des Glukosemetabolismus auf den klinischen Verlauf der beiden HF-Phänotypen und zeigte, dass in beiden Gruppen schon der Prädiabetes mit einem erhöhten Risiko für HF-bedingte Hospitalisierungen, kardiovaskulären Tod und Tod jeder Ursache assoziiert war(19). In der PARADIGM-HF Studie wurden 8399 HFREF-Patienten mit einer LVEF <35% untersucht und auch hier war das Risiko für kardiovaskulären Tod oder HF-bedingte Hospitalisierung für Prädiabetes und T2DM signifikant erhöht im Vergleich zu nicht Diabetikern (HR für Prädiabetes 1,27; HR für T2DM 1,39; mit p jeweils <0,001)(18). Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass der Prädiabetes nicht mit einem erhöhten Risiko für HF-bedingte Hospitalisierungen oder Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht(110).

Insulinresistenz und Hyperglykämie drücken die metabolische Dysregulation des T2DM und des Prädiabetes aus und können auf unterschiedliche Weise messtechnisch objektiviert werden. Im klinischen Alltag haben sich die Bestimmung des HOMA-IR (*homeostasis model assesement of insulin resistance*) und des glykierten Hämoglobin A1c etabliert(111, 112). Inwiefern beide Surrogat-Marker das Auftreten und den klinischen Verlauf der HF vorhersagen können, ist unklar.

Der HbA1c ist ein Marker für chronische Glykämie und wird standardmäßig zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus herangezogen. Werte unter 5,7% sind normal, zwischen 5,7% und 6,4% spricht man von einem Prädiabetes und ab Werten von 6,5% liegt ein Diabetes mellitus vor(113). Ob der HbA1c das Auftreten oder den klinischen Verlauf der HF voraussagen kann, wird widersprüchlich diskutiert und einen optimalen HbA1c-Bereich, den es für HF-Patienten einzuhalten gilt, gibt es bisher nicht. Auch wenn erhöhte HbA1c-Level mit erhöhten HF-bedingten Hospitalisierungsraten in Verbindung gebracht werden, konnten Interventionsstudien

bei T2DM-Patienten keinen Nutzen einer engeren Glykämie-Kontrolle zeigen; z.T. war das kardiovaskuläre Risiko in der Interventionsgruppe sogar erhöht. (108, 114-117). An anderer Stelle wurde eine U-förmige Verteilung der Mortalität der HF-Patienten mit Diabetes mit hohem Risiko bei HbA1c-Werten $<7,1\%$ und $>7,8\%$ (118) bzw. $<7,1\%$ und $>8\%$ beschrieben(119). Andere Studien benennen eine erhöhte Mortalität für HF-Patienten mit T2DM bei niedrigen HbA1c-Werten bzw. einen protektiven Effekt hoher HbA1c-Werte im Hinblick auf das kardiovaskuläre *Outcome*(120, 121). Umgekehrt weisen Ergebnisse der CHARM-Studie auf eine steigende kardiovaskuläre Mortalität und HF-bedingte Hospitalisierungsrate hin je höher der HbA1c ist(122) und eine retrospektive New Yorker Studie mit HF-Patienten und Diabetes mellitus zeigte lediglich eine erhöhte HF-bedingte Hospitalisierungsrate bei HbA1c-Werten $\geq 9\%$, jedoch keine signifikante Bedeutung des HbA1c für andere *Outcome*-Größen(123). Aufgrund dieser teils widersprüchlichen Ergebnisse verwundert es nicht, dass weder die amerikanischen Leitlinien zur Behandlung der HF noch die aktuellen Diabetes mellitus Leitlinien für HF-Patienten eine Empfehlung für einen HbA1c-Zielbereich abgeben(26, 113).

Studien, die eine getrennte Betrachtung der Bedeutung des HbA1c für den klinischen Verlauf von HFPEF und HFREF vornehmen, fehlen aktuell noch. Die Studien, die diese differenzierte Betrachtung versuchen, unterteilen das HbA1c-Spektrum lediglich in die drei Bereiche, die zur Diagnosestellung des T2DM in den Leitlinien verankert sind (bzw. angelehnt daran)(18, 19, 110, 113). Diese drei Gruppen sind nicht-Diabetiker, Prädiabetiker und T2DM-Patienten und fanden zuvor bereits Erwähnung. Eine Sub-Analyse in HFPEF- und HFREF-Patientenkollektiven, die über diese grobe Einteilung hinausgeht, könnte dabei helfen einen HbA1c-Zielbereich für Typ 2 Diabetiker mit einer HF zu definieren.

Der HOMA-IR kann durch Bestimmung von Glukose- und Insulin-Werten aus dem Plasma errechnet werden und zeigt eine gute Korrelation mit der als Gold-Standard für die Evaluierung der Insulinsensitivität betrachteten, aber invasiven Methode der euglykämischen-Klammer ($R=0,88$ bei $p\leq 0,0001$)(111). Aus einer multizentrischen Populations-basierten Studie aus Nordamerika geht hervor, dass zwischen HOMA-IR und dem Auftreten einer HF kein linearer Zusammenhang über das gesamte Spektrum besteht, vielmehr findet sich eine signifikante Assoziation von HOMA-IR-Indices von 1-2,25 mit dem Auftreten einer HF. Darüber reichende HOMA-IR-Indices sind nicht mit

weiter steigendem Risiko für die Entwicklung einer HF assoziiert(124). In anderen Studien war der HOMA-IR nur ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer HF vor Adjustieren für T2DM und die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren(107, 125). Nach Adjustierung zeigten jedoch andere Surrogat-Parameter für Insulinresistenz noch immer eine signifikante Assoziation zum Auftreten der HF(107).

Die Bedeutung des HOMA-IR für das Auftreten und den Verlauf der einzelnen HF-Phänotypen ist bisher wenig untersucht. Eine chinesische Studie zeigte eine signifikante Assoziation des HOMA-IR mit einer HFPEF (OR=2,693, $p=0,004$) in einem T2DM-Patientenkollektiv(126). Dieses Ergebnis bestätigt eine prospektive multizentrische Studie aus Nordamerika, bei der eine Insulinresistenz, gemessen durch HOMA-IR Bestimmung, signifikant mit dem Auftreten einer HFPEF, nicht aber HFREF assoziiert war(127). Studien, die speziell HF-Patienten ohne T2DM untersuchten, zeigten kein einheitliches Bild. Eine englische Studie älterer HF-Patienten mit kleiner Fallzahl zeigte, dass die HOMA-IR-Indices bei HFPEF-Patienten signifikant höher waren als bei HFREF-Patienten und gesunden Kontrollen. Nach Adjustierung für Alter, BMI und Therapie mit ACE-Inhibitoren waren die HOMA-IR-Indices in beiden HF-Gruppen signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden, jedoch ohne einen sichtlichen Unterschied zwischen HFPEF und HFREF(128). Eine ähnliche Studie ambulanter HFPEF- und HFREF-Patienten ohne Diabetes bestimmte u.a. den HOMA-IR in beiden Gruppen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden bei beiden HF-Phänotypen signifikant höhere HOMA-IR-Indices gemessen, jedoch deutlich höhere Werte bei HFREF im Vergleich zu HFPEF(129).

Insgesamt zeichnet sich aktuell ein inhomogenes Bild was den Einfluss von HbA1c und HOMA-IR auf das Auftreten und den klinischen Verlauf der HF betrifft. So bleibt es zurzeit unklar, ob der negative Effekt, den der T2DM bei HF-Patienten hat, von hohen Plasmaglukose-Spiegeln oder einer Resistenz gegenüber Insulin und damit verbunden hohen Insulin-Werten abhängt.

2.7 Pathogenese der Herzinsuffizienz

2.7.1 Physiologische Mechanismen bei Belastung

Der Körper eines herzgesunden Menschen reagiert auf Belastung mit Kompensationsmechanismen, um einem erhöhten Sauerstoffbedarf der Körperperipherie (Endorgane, Muskulatur) nachzukommen. Das Herz selbst reagiert

auf eine erhöhte Vorlast mit erhöhter Kontraktionskraft (Frank-Starling-Mechanismus). Weiter wird das Herzzeitvolumen durch eine erhöhte Schlagfrequenz gesteigert, mit der auch die Kontraktilität ansteigt (Bowditch-Effekt).

Durch neurohumorale Mechanismen werden Vor- und Nachlast gesteigert. So werden die oben genannten Effekte unterhalten und der Blutdruck erhöht. Über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems kommt es unter anderem zur Steigerung der Inotropie (Kontraktionskraft), Lusitropie (verbesserte Relaxation des Myokards) und Chronotropie (Schlagfrequenz). Weiter wird das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) aktiviert, das für Volumen- und Natriumretention sorgt und über Vasokonstriktion den peripheren Widerstand erhöht (Erhöhung der Nachlast). Außerdem wird über die Bildung von Aldosteron der Umbau des Herzens vorangetrieben. Hormone wie das Vasopressin (ADH, anti-diuretisches Hormon) und das Endothelin verstärken die oben genannten Effekte. Die Ausschüttung der natriuretischen Peptide ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (brain natriuretic peptide) wirken entgegengesetzt und sorgen für eine Entlastung des Herzens durch vermehrte Urinproduktion und somit Reduktion der Volumenbelastung.

Morphologisch kommt es bei anhaltender Belastung zu Umbauvorgängen am Herzen, die dazu beitragen, dass die Mehrbelastung bis zu einem bestimmten Punkt kompensiert werden kann. Die Hypertrophie des Herzmuskels wird durch Druck und Volumenbelastung vorangetrieben, aber auch durch die Wirkung der sympathischen Botenstoffe und durch Aktivierung des RAAS und weiterer Signale. So kann die Herzkraft gesteigert werden. Bei HF-Patienten reichen die Kompensationsmechanismen nicht mehr aus und die Herzschwäche wird symptomatisch.

2.7.2 Die Pathogenese der Herzinsuffizienz

Eine dauerhafte Manifestation der HF geschieht durch Umbauvorgänge auf makro- und mikroskopischer Ebene, die durch veränderte zelluläre Signalwege bedingt sind. Die Prozesse, die dabei ablaufen, sind nur teilweise verstanden und unterscheiden sich z.T. in den beiden HF-Phänotypen. Dies ist u.a. dem unterschiedlichen Spektrum an Risikofaktoren und Komorbiditäten geschuldet und kennzeichnet HFREF und HFPEF als unterschiedliche Entitäten des HF-Syndroms. Um zu verstehen, wie T2DM und Prädiabetes bei herzinsuffizienten Patienten zu einer schlechteren Prognose führen, wird im folgenden Abschnitt die Pathophysiologie von HFREF und HFPEF

beleuchtet und anschließend (in Abschnitt 2.8) besprochen, wie die metabolische Dysregulation von Prädiabetes und T2DM die Entwicklung der HF begünstigen kann.

Ventrikel-Architektur und Morphologie der Herzmuskelfasern

HFREF-Patienten zeigen häufig einen dilatierten linken Ventrikel und es kommt zu einem erhöhten enddiastolischen Ventrikel Volumen, das in der Systole unzureichend ausgeworfen wird (LVEF reduziert). Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion präsentiert sich oft mit einer konzentrischen Hypertrophie der linken Kammer(130, 131). Gewebeuntersuchungen ergaben bei HFREF-Patienten einerseits fibrotischen Umbau des Kammermyokards und andererseits eine Vermehrung der Sarkomere in Serie, also eine Verlängerung der Kardiomyozyten mit exzentrischem Wachstum(132). Auch bei HFPEF-Biopsien zeigt sich eine Fibrosierung. Gleichzeitig ist der Durchmesser der Kardiomyozyten bei HFPEF im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zur HFREF deutlich erhöht(133). Die große Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei HFPEF-Patienten lässt vermuten, dass die dauerhafte Druckbelastung des Ventrikels als Wachstumsstimulus zur Hypertrophie der Kardiomyozyten beiträgt. In einer Studie der *Northwestern University* wurden 402 HFPEF-Patienten echokardiographisch untersucht und 60% zeigten konzentrische Veränderungen der linken Herzkammer(134). Anfangs kann der mechanische Stress, der auf das Kammermyokard wirkt, auf diese Weise gesenkt werden (Laplace-Gesetz); ein Wachstum darüber hinaus erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit für Arrhythmien, den plötzlichen Herztod, dilatative Kardiomyopathie und end-gradige Herzinsuffizienz(135-138).

Vor einigen Jahren wurde im Mausmodell beschrieben, dass Druckbelastung (Nachlast) zu konzentrischer Hypertrophie und Volumenbelastung (Vorlast) zu exzentrischer Dilatation führt. Dieselbe Studie zeigte zudem, dass Vor- und Nachlast unterschiedliche Auswirkungen auf Genexpression und post-translationale Modifikation von Proteinen im Myokard haben. So wurde bei erhöhter Vorlast vermehrt die Serin/Threonin-Kinase *Akt1* exprimiert, bei erhöhter Nachlast kam es zu Änderungen des Calcium-Recyclings und erhöhter BNP Expression(139). Analyse auf Level der mRNA (*messenger RNA*) zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Druck- und Volumen belasteten Herzen (140). Mittlerweile sind viele unterschiedliche Signalwege bekannt, die zum Umbau der Ventrikelarchitektur beitragen und mögliche Ziele für neue Therapieansätze darstellen(141).

Häufig kommt es bei einer HFPEF zusätzlich zur Dilatation des linken Atriums(130). In der allgemeinen Bevölkerung wurde gezeigt, dass das linksatriale Volumen mit der Ausprägung einer diastolischen Funktionsstörung assoziiert ist(142). Ein naheliegender Mechanismus, der diesen Zusammenhang erklärt, macht die mangelhafte Relaxation des linken Ventrikels in der Diastole verantwortlich für einen Volumenstau ins linke Atrium mit anschließender Dilatation. Dagegen sprechen die Ergebnisse einer Studie, in der am HFPEF-Mausmodell bereits sehr früh eine atriale Dilatation auftrat, die nicht erst zeitlich nach dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion folgte. Dies könnte ein Hinweis auf globale myokardiale Umbauprozesse sein und ließe sich nicht allein durch arterielle Hypertension als Wachstumsstimulus erklären(143).

Myokardiale Steifigkeit und Fibrosierung

Ein wichtiger Aspekt in der Entstehung der HFPEF ist die myokardiale Steifigkeit, die eine adäquate Relaxation in der Diastole erschwert(133). Die Konsequenz daraus ist ein erniedrigtes enddiastolische Volumen. Wie steif das Myokard als Ganzes ist hängt davon ab, wie sich die Kardiomyozyten und die extrazelluläre Matrix verhalten. In der Analyse von Myokardproben von HFPEF-Patienten zeigt sich ein erhöhter Gehalt an Kollagen, insbesondere des fibrillären Typs, und eine stärkere Quervernetzung dieser Fasern(144, 145).

Die Steifigkeit der Kardiomyozyten wird maßgeblich vom Makromolekül Titin beeinflusst. Titin agiert in der Muskelzelle als Feder und die Dehnbarkeit und Ruhespannung des Muskelgewebes ist von der Titin-Isoform und vom Phosphorylierungsmuster des Titins abhängig. Das Titin des HFPEF-Myokards ist hypophosphoryliert und weniger elastisch und bewirkt somit eine schlechte Relaxation in der Diastole(144). Für die Phosphorylierung zuständig sind u.a. die Proteinkinasen A, C und G (PKA, PKC, PKG). Aktivität von PKA und PKG erhöhen durch Phosphorylierung an spezifischen Aminosäuren des Titins dessen *Compliance*, die PKC trägt zur Senkung der *Compliance* bei(146-148).

Auch bei HFREF-Patienten spielen Umbauvorgänge des Myokards eine wichtige Rolle. Insbesondere durch ischämische Ereignisse, die wesentlich häufiger einer HFREF vorausgehen als einer HFPEF, werden Prozesse angetrieben, die zu strukturellen Veränderungen in der Herzmuskulatur führen. Dem Myokardinfarkt folgen in der Regel eine Phase der Inflammation und anschließend die Reparatur des

Gewebes. Dieser Prozess wird auch als *post-infarct ventricular remodelling* bezeichnet(149). Der Umbau von Muskel zu fibrotischem Gewebe konnte in verschiedenen Studien vorrangig bei HFREF-Biopsaten gesehen werden, jedoch nicht bei HFPEF(20, 133, 150).

Gestörte Endothelfunktion und Gefäß-Rarefizierung

Die gestörte Gefäßversorgung und -funktion spielt eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung und -progression. Im Unterschied zum Myokard von HFREF-Patienten zeigt sich bei HFPEF-Patienten eine verminderte Dichte der kleinsten Gefäße. Redfield et al. konnten in der histologischen Analyse von 124 gestorbenen HFPEF-Patienten eine signifikant niedrigere mikrovaskuläre Dichte im Myokard feststellen im Vergleich zu 104 Proben von nicht Herz-Kranken Toten. Die verminderte Dichte war außerdem assoziiert mit mikrovaskulärer Fibrose und unabhängig von epikardialer Koronarsklerose(151). Des Weiteren scheint auch die Fähigkeit des Gewebes zur Extraktion des Sauerstoffs aus dem ankommenden Blut gestört zu sein(152). Ein verminderter myokardialer *Flow* bei HFPEF-Patienten konnte durch Messungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie objektiviert werden und zeigte eine Assoziation mit einer diastolischen Funktionsstörung(153). Interessanterweise kann auch im Skelettmuskel von HFPEF-Patienten eine verminderte mikrovaskuläre Versorgung beobachtet werden. Dies könnte ein Hinweis auf pathophysiologische Prozesse nicht nur im Myokard, sondern im gesamten Organismus sein(154, 155). Welchen Beitrag Pathologien der kleinen Gefäße leisten, zeigt eine Studie von Tschöpe et al., die im myokardialen Gefäßendothel junger Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion kardiotope Viren fanden und damit assoziierte Endothelschäden. Die Endothelschäden konnten in direkten Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion gestellt werden, da die Patienten keine der typischen Risikofaktoren einer Herzinsuffizienz aufwiesen, die den klinischen und echokardiographischen Befund erklären konnten(156).

Energiestoffwechsel des Herzens

Veränderungen im Energiestoffwechsel der Kardiomyozyten leisten einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung und Fortschreiten der HF. Das gesunde Herz ist in der Lage verschiedene Substrate für den Energiestoffwechsel zu verwenden und deckt seinen Bedarf zu ca. 60% durch die Verstoffwechselung von Fettsäuren und zu 40% durch Metabolismus von Glukose, Ketonkörpern, Laktat und verzweigtkettigen

Aminosäuren. Aufgrund der kleinen Speicherkapazität des Herzens für seine Substrate muss der Energiestoffwechsel kontinuierlich laufen. Der Großteil des ATP (Adenosintriphosphat) wird durch mitochondriale Oxidation der Substrate produziert; größtenteils verwendet der Kardiomyozyt dafür Fettsäure-Metabolite und zu kleineren Anteilen Metabolite der anderen Substrate. Nur etwa 5% des ATPs entsteht durch Glykolyse(157). Es gibt Unterschiede in der Effizienz des Energiestoffwechsels abhängig davon, welches Substrat verwendet wird. Man kann die Effizienz der Energie-Substrate messen, indem man den Quotienten aus gebildetem ATP und dafür verbrauchtem Sauerstoff (O) bildet. Somit ist Glukose ($\text{ATP/O}=2,58$) das effizienteste Substrat, gefolgt von Ketonkörpern ($\text{ATP/O}=2,5$) und erst dann Fettsäuren ($\text{ATP/O}=2,33$). Anders gesagt benötigt das Herz für die Bildung von ATP am meisten Sauerstoff, wenn es dafür Fettsäuren verwendet. Das insuffiziente Herz kann durch einen Wechsel der Energie-Substrate und durch gestörte oxidative Prozesse in den Mitochondrien ein deutliches Energie-Defizit aufweisen, das 30-40% weniger ATP im Vergleich zum gesunden Herzen betragen kann(158-160).

Verschiedene Studien berichten, dass bei HF mehr Glukose verwendet wird und weniger Fettsäure-Oxidation abläuft(161, 162). Ein wichtiger Regulator der Fettsäure-Aufnahme und -Oxidation ist der *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR α) und dieser wird bei HF weniger exprimiert, insbesondere in HFREF(163, 164). Das Problem für die Herzmuskelzelle entsteht, wenn die aufgenommene Glukose nicht wie im gesunden Herzen in die Glykolyse eintritt und hiernach als Pyruvat in Citrat-Zyklus und Atmungskette der Mitochondrien verarbeitet werden kann. Aufgrund gestörter mitochondrialer Funktion kommt es zur Entkopplung von Glykolyse und Glukose Oxidation. Mehrere Prozesse tragen zur mitochondrialen Fehlfunktion bei, u.a. auch gesteigerte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). ROS entstehen vorrangig in Mitochondrien, deuten auf mitochondrialen Stress hin und hohe Konzentrationen von ROS wurden sowohl im HF-Tiermodell als auch im HF-Patienten beschrieben(165-167). Hohe ROS-Konzentrationen können zu Schäden an der mitochondrialen DNA führen, die Antioxidantien der Zelle aufbrauchen und die ATP-Produktion bremsen(168, 169). Zum Teil ist bei einer HF die GLUT1-Expression erhöht (Glukosetransporter-1; Insulin-unabhängiger Glukose-Transporter) und die Aktivität der Phosphofruktokinase 1 (PFK1) gesteigert. In der Folge wird prozentual mehr ATP durch die ineffiziente Glykolyse im Zytoplasma produziert anstatt durch mitochondriale Prozesse(170-172).

Im Vergleich der beiden HF-Phänotypen zeigen sich z.T. Unterschiede in Bezug auf den Energiestoffwechsel. Es gibt einige Studien an Tiermodellen und auch mit menschlichem Gewebe von HF-Patienten, die zeigen, dass die Oxidation von Fettsäuren (FS) bei HFREF verringert ist und Gene wichtiger Regulatoren der FS-Oxidation, der FS-Aufnahme und des FS-Transports in die Mitochondrien weniger exprimiert werden. Dennoch trägt auch bei HFREF-Patienten weiterhin die FS-Oxidation mehr zum Energiestoffwechsel bei als die Glukose-Verwertung(173-177). Weiter zeigen einige Studien einen Anstieg der Glukose-Aufnahme bei HFREF mit verstärkter Expression von GLUT1, andere deuten aber auf die reduzierte Oxidation der Glukose-Metabolite(174-179). Andersherum wurde in anderen HFREF-Tiermodellen eine gesteigerte Glukose-Oxidation beobachtet(166). In Mäusen, in denen eine HFREF induziert wurde, sah man eine gesteigerte Expression von Schlüsselenzymen des Ketonkörper-Metabolismus und gleichzeitig eine Abnahme der Expression von FS-Metabolismus Genen. Zudem wurde in diesen Mäusen ein Ketonkörper Transporter vermehrt gebildet. Inwiefern die gesteigerte Ketonkörper-Nutzung pathologisch ist, ist noch unklar. Sie ist zwar Sauerstoff-sparend im Vergleich zur FS-Oxidation, aber nicht so sehr, wie es die Verwendung von Glukose ist und ob gesteigerte Ketonkörper-Oxidation auch mit einer Reduktion der Glukose-Oxidation einhergeht, ist unbekannt(157, 180).

Es gibt deutlich weniger Studien zum Energiestoffwechsel des Herzens bei HFPEF. Dies ist auch dem Fakt geschuldet, dass HFPEF-Tiermodelle sehr viel schwieriger zu etablieren sind im Vergleich zu HFREF-Modellen. Es besteht bei der HFPEF eine hohe Komorbidität mit Fettleibigkeit, T2DM und Insulinresistenz, welche mit einer gesteigerten FS-Aufnahme und -Oxidation assoziiert sind. In unterschiedlichen Studien entwickelten transgene Mäuse mit Kardiomyozyten-spezifisch gesteigerter FS-Aufnahme und -Oxidation eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine diastolische Dysfunktion(181-183). Die Oxidation von Glukose ist bei der HFPEF, wie auch schon bei der HFREF, reduziert. Dies ist möglicherweise Folge der Insulinresistenz, wurde aber auch in Tiermodellen ohne Insulinresistenz beobachtet(184-187). Des Weiteren ging in einer Studie, in der in Mäusen eine HFPEF induziert wurde, die Reduktion der Glukose-Oxidation der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion voraus(188). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine veränderte Nutzung der Energiesubstrate zur Entwicklung der HFPEF beiträgt.

Inflammation als treibende Kraft der HF-Pathogenese

Insbesondere für die Entwicklung der HFPEF scheint ein systemischer pro-inflammatorischer Status, ausgelöst durch verschiedene Komorbiditäten, ein entscheidender Faktor zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Level von Entzündungsmarkern (u.a. Tumornekrosefaktor- α , TNF-alpha und Interleukin-6, IL-6) mit einem erhöhten HFPEF Risiko assoziiert waren, im Gegensatz zum HFREF-Risiko(189). Auch weitere Inflammationsmarker zeigen sich bei HFPEF-Patienten erhöht (125, 190-192). Biomarker für myokardiale Verletzungen (*high-sensitive* Troponin) und erhöhten myokardialen Wand-Stress (BNP, NT-proBNP) sind hingegen bei HFREF stärker erhöht als bei HFPEF(193, 194).

Paulus und Tschöpe stellten 2013 die Hypothese auf, dass ein pro-inflammatorischer systemischer Status, ausgelöst durch Komorbiditäten, in mehreren Schritten zu einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion führe. Zu den Komorbiditäten der HF, die eine systemische Inflammation auslösen können, zählen Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, COPD und arterielle Hypertonie (17). Am Herzen löst der pro-inflammatorische Status eine lokale Entzündungsreaktion im Gefäßendothel mit der Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS) und Migration von Leukozyten aus. Die gesteigerte Konzentration von ROS bei HF wurde in einigen experimentellen und klinischen Studien beschrieben(165, 167, 195, 196). Die ROS-Bildung im Myokard erfolgt nicht nur im Endothel, sondern auch in Kardiomyozyten oder in eingewanderten Leukozyten. Intrazellulär sind mehrere Prozesse an der ROS-Bildung bei HF beteiligt: Entkopplung der Atmungskette in den Mitochondrien, erhöhte NADPH-Oxidase-Aktivität (Nikotinamidadenindinukleotidphosphat), erhöhte Xanthin-Oxidase Aktivität und Entkopplung der Stickstoffmonoxid-Synthase sind alle assoziiert mit einer HF(168, 197-200). Die pathologischen Mechanismen, die im Myokard durch ROS in Gang gebracht werden, sind ebenfalls vielfältig. ROS sind in der Lage eine Vielzahl von Kinasen und Transkriptionsfaktoren zu aktivieren, die mit Hypertrophie in Verbindung stehen (*mitogen-activated protein*-Kinase MAPK, c-Jun N-terminale Kinase JNK, Guanosintriphosphat (GTP)-bindendes Protein Ras, p38, PKC)(201). Weiter können ROS über Schäden an Mitochondrien und an der DNA (Desoxyribonukleinsäure) Signalkaskaden aktivieren und so Apoptose induzieren(202). Außerdem aktivieren ROS eine Gruppe von proteolytischen Enzymen, die Matrix Metalloproteasen (MMPs) genannt werden, und induzieren die MMP-Expression. Die MMP-Aktivität ist in

insuffizienten Herzen erhöht(203-205). Zusätzlich zu diesen indirekten Mechanismen können ROS direkt Proteine modifizieren, die funktionell an der Kontraktion des Kardiomyozyten beteiligt sind. Zu diese gehören Calcium-Kanäle und -Pumpen(206).

Die Migration der Leukozyten aus dem Blut ist im pro-inflammatorischen Milieu erleichtert, da die Expression von Adhäsionsmolekülen (V-Cam, E-Selectin) am Endothel gesteigert wird(20, 207). Die eingewanderten Leukozyten exprimieren den *Transformation Growth Factor-β* (TGF-β), der das Signal für Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten gibt. Die Myofibroblasten bilden Kollagen in der extrazellulären Matrix und treiben somit die Fibrosierung an. Weiter hat der Entzündungsmarker TNF-α eine direkte Auswirkung auf die Fibrosierung des Myokards. Kurzfristig sorgt TNF-α zwar über die Aktivierung von MMPs für ein Übergewicht der Kollagen-Degradation, langfristig induziert ein erhöhter TNF-α-Spiegel jedoch sogenannte TIMPs (*tissue inhibitor of metalloproteasis*) und führt zu überschießender Kollagensynthese in der extrazellulären Matrix(150). TNF-α ist auch in der Phase nach einem Myokardinfarkt in erhöhtem Maße vorhanden(149).

Das entzündete Endothel stellt gleichzeitig weniger Stickstoffmonoxid (NO) zur Verfügung. Durch die geringere Verfügbarkeit des NO ist eine Vasodilatation erschwert. Dies zeigte in der Vergangenheit eine direkte Korrelation mit einer diastolischen Dysfunktion (156). Weiter konnte gezeigt werden, dass der Gehalt und die Aktivität des cyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) und der PKG in den benachbarten Kardiomyozyten abnimmt. Dies fördert die Hypertrophie des Myokards und durch Hypophosphorylierung des Titins die Versteifung der Kardiomyozyten. Im Rattenmodell konnte man mittels Gabe eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (Sildenafil) die PKG Aktivität steigern und einer Hypertrophie und Fibrosierung entgegenwirken und auch im Menschen konnten positive Effekte der Phosphodiesterase-5-Inhibition beobachtet werden(101, 208). Die lokale Entzündung bewirkt folglich einerseits die Fibrosierung der extrazellulären Matrix und andererseits die Versteifung der Kardiomyozyten. Außerdem bewirken TNF-α, IL-6 und weitere inflammatorische Cytokine die Hypertrophie des Kammermyokards(209-212).

Wie an anderer Stelle bereits erwähnt ist die HFREF gekennzeichnet durch einen progredienten Untergang der Kardiomyozyten und fibrotischen Umbau des Kammergewebes. Es konnte gezeigt werden, dass es nach ischämischen Prozessen zur Bildung von Sauerstoffradikalen im Kammermyokard kommt. Verantwortlich sind

auch hier wahrscheinlich eingewanderte Leukozyten. Wie zuvor beschrieben übernehmen Sauerstoffradikale wichtige Aufgaben in der zellulären Regulation von Autophagie und Apoptose und können somit entscheidend zum Absterben der Kardiomyozyten beitragen(213-215).

Zusammenfassend zeigen die klinischen Phänotypen der Herzinsuffizienz auch in der Pathogenese bzw. -physiologie deutliche Unterschiede. Bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion imponiert ein dilatierter linker Ventrikel mit Verlust der Muskelzellen und fibrotischem Ersatz. Die Herzmuskelzellen sind schlanker und elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Verlängerung der Sarkomere in Serie. Das Kammermyokard der Herzinsuffizienz-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion ist geprägt von einer konzentrischen Hypertrophie; der einzelne Kardiomyozyt ist verdickt. Durch vermehrte Kollagenbildung und -quervernetzung sowie durch Versteifung der Kardiomyozyten selbst erhöhen sich die Rückstellkräfte des linken Ventrikels und seine diastolische Relaxationsfähigkeit nimmt ab. Des Weiteren kann nur bei der HFPEF die Abnahme der Dichte der kleinen Gefäße im Myokard beobachtet werden. Auf der Basis dieser Beobachtungen verwundert es nicht, dass viele der Standardtherapeutika der Herzinsuffizienz allein bei der HFREF Wirkung zeigen und für die HFPEF noch kein wirkungsvolles Therapieschema etabliert werden konnte(143).

2.8 Mechanismen der metabolischen Dysregulation bei Herzinsuffizienz

Prädiabetes und T2DM sind früh geprägt von einer systemischen Insulinresistenz, die initial durch eine gesteigerte Insulin-Sekretion der beta-Zellen des Pankreas kompensiert wird. Je weniger Wirkung das Insulin auf die Zielgewebe hat, desto höher steigen die Plasmalevel von Glukose und Lipiden bzw. Triglyceriden an. Es liegen dann oft Hyperinsulinismus, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlipidämie gleichzeitig vor, die sich teilweise gegenseitig verstärken. Diese Faktoren sind in der Lage über verschiedene Mechanismen zur Ausbildung einer kardialen Dysfunktion beizutragen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Mechanismen, die bei metabolischer Dysregulation (Prädiabetes, Diabetes mellitus) im Organismus ablaufen.

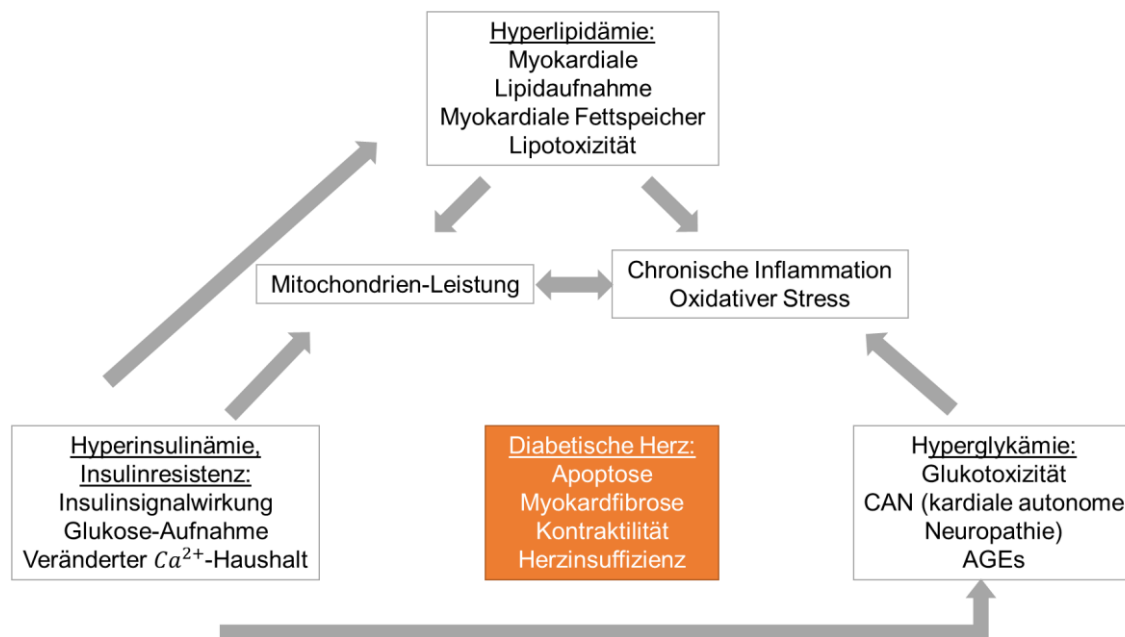


Abbildung 2: Metabolische Dysregulation und potenzielle Auswirkungen auf das Herz (Modifiziert nach (216)). Es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit der Mechanismen.

Insulinwirkung und Insulinresistenz

Insulin entfaltet seine Wirkung in der Zelle durch komplexe Signalwege, die Gewebs- und Zell-spezifisch Unterschiede aufweisen. Der proximale Teil der Signalkaskaden ist in verschiedenen Zelltypen hingegen konserviert und beginnt mit der Bindung des Insulins an den membranständigen tetrameren Insulinrezeptor, bestehend aus zwei extrazellulären α -Untereinheiten und zwei transmembranösen β -Untereinheiten. Die Bindung bewirkt die Änderung der Konformation und erlaubt intrazellulär die ATP-Bindung an die β -Untereinheiten und deren Autophosphorylierung an bestimmten Tyrosin-Resten in der Aminosäurenkette. Nun agiert der Insulinrezeptor als Tyrosinkinase und ist in der Lage, Tyrosine anderer Proteine zu phosphorylieren und diese so zu aktivieren. *Downstream* Effektoren sind u.a. und hauptsächlich die *Insulin receptor substrates* (IRS), die sich im Zytosol bewegen und nach Phosphorylierung verschiedene Signalwege aktivieren oder deaktivieren. Dazu gehört der metabolische Signalweg über die Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K) oder der Zellzyklus-regulierende Ras/MAP Kinase Weg(217).

Insulinresistenz kann auf Ebene der Expression durch verminderte Produktion von Insulinrezeptoren und IRS stattfinden. Zudem phosphorylieren verschiedene Proteine mit Serin/Threonin-Kinase-Aktivität bestimmte Serin-Reste der IRS und verhindern auf diesem Weg die Phosphorylierung an Tyrosin-Resten und somit die IRS-Aktivierung.

Auch IRS-Deaktivierung durch Glykosylierung bei Hyperglykämie oder Nitrosylierung bei oxidativem Stress sind beschrieben und führen zu einer Insulinresistenz. In Kardiomyozyten führt hohe RAAS-Aktivität und ein Überangebot an Energiesubstraten zur Aktivierung der mTOR (*mammalian target of rapamycin*)-S6K1 Kinase, die IRS-1 durch Serin-Phosphorylierung deaktiviert(218, 219). Unter physiologischen Bedingungen aktiviert IRS-1 die PI3K und bewirkt danach über Proteinkinase B (=Akt) die Translokation des insulinabhängigen Glukosetransporters-4 (GLUT4) in die Plasmamembran, um die Zelle zur Glukoseaufnahme zu befähigen.

In Endothelzellen des Myokards reduziert die Insulinresistenz die NO (=Stickstoffmonoxid) -Synthase-Aktivität. Konsequenz davon ist einerseits die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und andererseits das Fehlen von NO, das essentiell für die Entspannung der Gefäßmuskulatur ist(218). Die Fähigkeit der Gefäße zur Dilatation ist insbesondere unter Belastung essenziell und Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sind assoziiert mit erhöhter Steifigkeit der großen und kleinen Koronargefäße(220). Zusätzlich ist die Expression von Endothelin-1, einem potenten Vasokonstriktor, bei Insulinresistenz gesteigert(221). Beides zusammen führt zu einem erhöhten pro-thrombotischen Potential der Gefäße des Herzens, bewirkt durch Insulinresistenz. Der Mangel an NO hat im Myokard zusätzlich die Folge, dass weniger cGMP (cyklisches Guanosinmonophosphat) gebildet wird und die Aktivität der Proteinkinase G sinkt. Dadurch wird das Makromolekül Titin in den Sarkomeren der Kardiomyozyten weniger phosphoryliert und in Konsequenz steifer(218).

Systemische Insulinresistenz sorgt für erhöhte Level von Fettsäuren und Triglyceriden im Plasma. Kardiomyozyten von T2DM-Patienten zeigen z.T. eine Verdopplung der FS-Oxidation und einen Abfall der Glukose-Oxidation um bis zu 40%. Dies ist außerdem assoziiert mit einer diastolischen Dysfunktion(222, 223) und reduzierter Herzkraft(224). Wichtigster FS-Transporter der Kardiomyozyten ist CD36 (*Cluster of Differentiation 36*), das sowohl in der Plasmamembran als auch in den Endosomen vorkommt und je nach Energiebedarf der Zelle verschoben werden kann. Insulin begünstigt die Ubiquitinierung von CD36 und fördert so dessen Translokation von den Endosomen in die Plasmamembran und konsequenterweise die FS-Aufnahme(163). Bei längerer Insulin-Exposition kommt es auch zur Neusynthese von CD36(225). Der FS-Transport in die Mitochondrien und die FS-Oxidation sind maßgeblich reguliert durch PPAR- α und PGC-1 (*peroxisomal proliferator-activated receptor γ coactivator*-

1). PPAR- α ist bei HFPEF und T2DM hochreguliert und dort assoziiert mit gesteigerter FS-Aufnahme und -Oxidation(168, 226). Durch erhöhte FS-Aufnahme und Aktivität von PPAR- α kommt es zudem zur Akkumulation von Triglyceriden(227) und Nebenprodukten des Fettsäuremetabolismus wie Diacylglycerid (DAG) und Ceramid(228), die in Signalwege des Insulins eingreifen. So hemmen sie z.B. die Aktivität von Akt (=Protein Kinase B), das essenziell ist für den Insulin-abhängigen Transport des GLUT4 Transporters von den Endosomen zur Zellmembran; die Glukose-Aufnahme in die Zelle wird folglich behindert. Beide Moleküle binden außerdem an Proteinkinase C, die in der Lage ist, in weitere Insulin-Signalwege einzugreifen und so die Insulin Wirkung zu blockieren(229-232). Dies ist ein Beispiel für die Bedeutung der systemischen Insulinresistenz, die im Kardiomyozyten die Bildung toxischer Lipid-Abbauprodukte hervorruft und so auch lokal die Resistenz gegen Insulin induziert. Die toxischen Nebenprodukte, die bei Lipid-Akkumulation entstehen bewirken außerdem eine mitochondriale Dysfunktion mit ROS-Bildung und weiterer Beeinträchtigung der FS-Oxidation. Es entsteht ein ungünstiger Kreislauf, dessen Resultat die Anhäufung immer mehr Lipid-Metabolite und Bildung von ROS ist. Dies kann zu Fibrose und diastolischer Dysfunktion führen(78).

Glukotoxizität am Herzen und systemische Hyperglykämie

Auch die Hyperglykämie ist Ursache für strukturelle und funktionelle Veränderungen am insuffizienten Herzen. Die glukotoxische Wirkung entfaltet sich u.a. über die Bildung von AGEs (*advanced glycated endproducts*). AGEs sind das Ergebnis nicht enzymatischer Reaktionen zwischen Zuckern und Proteinen, Fetten oder Nukleinsäuren, die insbesondere bei Hyperglykämie ablaufen. Ein nicht unerheblicher Anteil der AGEs gelangt zudem über die Nahrung in den Körper(233, 234). Am Herzen sind AGEs vorrangig im Endothel der kleinen Gefäße zu finden, aber auch im Kardiomyozyten. Dies ergaben sowohl lichtmikroskopische als auch elektronenmikroskopische Untersuchungen mit Antikörper gegen den ubiquitären AGE CML (Carboxymethyllysin) und den *Cross-Linker* (=Quervernetzer) Pentosidin(235-237). Ein AGE-Vorkommen ist zudem signifikant assoziiert mit einem erhöhtem Atrium-Volumen, was auf eine diastolische Dysfunktion hinweisen könnte(238). Der Vergleich zwischen HFPEF- und HFREF-Patienten zeigt, dass die Endothelien der kardialen Gefäße von HFREF-Patienten ein größeres AGE-Vorkommen aufweisen,

insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem T2DM(20). Im Tiermodell konnten AGEs auch im myokardialen Interstitium lokalisiert werden(239).

Mehrere Wirkungen der AGEs am Herzen sind beschrieben. Im Interstitium können sie die Quervernetzung des fibrillären Kollagens induzieren und zur erhöhten Myokardsteifigkeit beitragen. Ob dieser Mechanismus bei menschlicher HF abläuft, ist hingegen umstritten; zum einen sind die AGEs beim Menschen kaum im Interstitium des Myokards lokalisiert, zum anderen brachte die Therapie mit dem *Cross-Link Breaker* Alagebrium keine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion(240, 241). Durch Glykierung des Kollagens im Interstitium wird die Differenzierung von Fibroblasten zu pro-fibrotischen Myofibroblasten induziert. Dies wird durch den Transmembranrezeptor $\alpha 11\beta 1$ -Integrin und den *transformation growth factor beta 2* (TGF- $\beta 2$) vermittelt. Sowohl Myofibroblasten als auch $\alpha 11\beta 1$ -Integrin und TGF- $\beta 2$ sind im Myokard diabetischer Ratten im Vergleich zu nicht-diabetischen Kontrollen erhöht(242-244). Myofibroblasten sind nur in insuffizientem, fibrotischen Myokard und in Infarktgebieten zu finden, nicht in gesundem Myokard(245-248).

Intrazelluläre Wirkung erzielen AGEs durch Interaktion mit dem nach ihnen benannten Rezeptor: RAGE (*receptor for advanced glycation endproducts*). So kommt es durch Aktivierung der NADPH-Oxidase zur ROS-Bildung und durch Aktivierung des NF- κ B (Nukleärer Faktor Kappa B) zur Expression von inflammatorischen Cytokinen wie TNF- α , IL-6 und IL-8. AGEs induzieren außerdem die Expression von Adhäsionsmolekülen, die es inflammatorischen Zellen erleichtern aus dem Blut ins Gewebe zu migrieren(249, 250). RAGE/AGE-Interaktion ist zudem mit Apoptose von Endothelzellen und Endothel-Vorläuferzellen und zusätzlich mit einer reduzierten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid assoziiert(251, 252). Möglicherweise trägt auch die AGE-abhängige erhöhte Expression des anti-fibrinolytisch wirkenden *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) und des Vasokonstriktors Endothelin-1 zur gestörten Endothel-Funktion bei(253, 254).

Hyperglykämie kann zudem zu einer gesteigerten RAAS-Aktivierung führen. Systemisch ist dies assoziiert mit erhöhtem Blutdruck durch die Wirkung von Angiotensin 2 auf die Gefäßmuskulatur(255). Im Myokard kann Angiotensin 2 in Insulinsignalwege eingreifen(219) und Aldosteron ist mit kardialem Remodelling assoziiert. Außerdem induziert die Aktivierung von Mineralkortikoid- und Angiotensin 2 Typ 1-Rezeptoren (AT1-Rezeptor) die Expression von pro-inflammatorischen

Proteinen(256). Diese Veränderungen tragen zur Fibrosierung und Hypertrophie des Myokards bei(78).

Hyperglykämie und Insulinresistenz beeinflussen das autonome Nervensystem und den Ca^{2+} -Haushalt des Herzens

Die Hyperglykämie kann auch das autonome Nervensystem des Herzens beeinträchtigen. Dabei ist die kardiale autonome Neuropathie (CAN) Teil der diabetischen autonomen Neuropathien und häufige Ursache für kardiale Komplikationen unter Diabetikern. Sie manifestiert sich bereits früh durch eine gestörte Variabilität der Herzfrequenz. Im Verlauf kommt es oft zu einer Ruhetachykardie, die Ausdruck des angegriffenen Vagus-Nerven ist und anfangs mit einem überbordenden Sympathikotonus einhergeht. Weitere Symptome sind geringe körperliche Belastbarkeit und orthostatische Hypotension. Die Häufigkeit der CAN unter Diabetikern variiert stark und schwankt zwischen 17-90%(257, 258). Sie geht mit einer deutlich erhöhten Mortalität gegenüber Diabetikern ohne CAN-Symptome (2-5fache Todesrate) einher(259).

Die Pathogenese der CAN umfasst mehrere Faktoren, die durch die diabetische Stoffwechsellage begünstigt werden. Neurone nehmen Glukose Insulin-unabhängig auf, was bei Glukose-Überangebot (Hyperglykämie) dazu führt, dass Glukose vermehrt in den Polyol-Weg eingespeist wird. Es entsteht Sorbitol unter Verbrauch von NADPH, das der Zelle an anderer Stelle, z.B. um oxidativen Stress zu vermeiden und Stickstoff-Monoxid zu produzieren, fehlt(260). Die Hyperglykämie fördert die Bildung von AGEs in den Neuronen, die dort eine lokale Entzündung auslösen. Mikrozirkulationsstörungen durch Endothelschäden bewirken außerdem ischämische Schäden des Nervengewebes. Des Weiteren begünstigt der gesteigerte Sympathikotonus hämodynamische und homöostatische kardiovaskuläre Risikofaktoren(259).

Die CAN begünstigt die Entwicklung der HF bei Diabetikern schon früh durch den gesteigerten Sympathikotonus, der sich am Herzen mit erhöhten Katecholamin-Konzentrationen manifestiert. Diese bewirken die Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette und begünstigen den Gebrauch von Fettsäuren und TAGs anstatt von Glukose für den Energiestoffwechsel und machen den Kardiomyozyten ineffizienter. Zudem sind erhöhte Katecholamin-Level mit Hypertrophie und strukturellem Umbau des Ventrikels, Apoptose und Fibrose assoziiert(258).

Eine gestörte intrazelluläre Ca^{2+} -Homöostase ist assoziiert mit einer HF(261) und Herzrhythmus-, -kraft und Relaxationsfähigkeit hängen maßgeblich von der Ca^{2+} -Verschiebung in den Kardiomyozyten ab(262-264). Diabetes mellitus und Prädiabetes greifen in die Ca^{2+} -Homöostase ein und sind mit einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmien und den plötzlichen Herztod assoziiert(265-267). Die physiologische Herzaktion auf Ebene der Kardiomyozyten beginnt mit einem elektrischen Signal, das die Öffnung Spannungs-abhängiger Ca^{2+} -Kanäle vom Dihydropyridin-Typ (DHPR) im Sarkolemm, der Zellmembran der Kardiomyozyten, bewirkt. Es kommt zum Ca^{2+} Einstrom ins Zytosol und zur Öffnung Ca^{2+} -abhängiger Ca^{2+} Kanäle vom Ryanodin-Typ im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und folglich zum Strom von Ca^{2+} -Ionen vom SR ins Zytosol. Hier binden Ca^{2+} -Ionen an Myofilamente und leiten deren Verkürzung ein. Die Relaxation erfolgt dadurch, dass Ca^{2+} durch eine sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) ins SR und über $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX) aus der Zelle transportiert wird.

Aus diversen in vitro und in vivo Studien geht hervor, dass Insulin unter normalen physiologischen Bedingungen einen positiv inotropen Effekt ausübt. Ein Teil der inotropen Wirkung des Insulins kann der gesteigerten Glukose-Aufnahme zugeschrieben werden. Zusätzlich wirkt Insulin auf den Ca^{2+} -Haushalt der Kardiomyozyten, erhöht den Ca^{2+} -Gehalt des SR und erhöht die Sensitivität der Myofilamente gegenüber Ca^{2+} (268-270). Diskutiert wird eine Interaktion der Insulin-Signalwege mit der SERCA, dem Natrium-Calcium Austauscher (NCX) in der Zellmembran und den Ryanodin-Kanälen im SR(271). Hyperglykämie führt im Tiermodell zu dysfunktionalem Ca^{2+} -Umsatz in Kardiomyozyten und ist assoziiert mit einem verlängerten Aktionspotential (AP) der isolierten Herzmuskelzelle, verminderter Reaktionsfähigkeit auf veränderte elektrische Signale und allgemein schlechterer Herzfunktion(272).

Die positiv-inotrope Wirkung des Insulins ist in Kardiomyozyten Insulin-resistenter Ratten reduziert(273). In einem T2DM-Mausmodell hatten Kardiomyozyten der Insulin-resistenten Tiere einen geringeren Ca^{2+} -Umsatz und geringere SR- Ca^{2+} -Konzentration im Vergleich zu Kontrollen(274). Expressionsanalysen ergaben kaum Veränderung der Ryanodin-Kanal-Expression, elektrophysiologische Messungen zeigten jedoch deutliche Ca^{2+} -Leckströme aus dem SR ins Zytosol. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die geringere Expression von Ryanodin-Kanal-assoziierten Proteinen sein und

damit verbunden eine erhöhte Offenheitswahrscheinlichkeit(274, 275) oder eine direkte Modifikation des Kanals durch Glykierung mit derselben Folge(276). Bei HF sind die Ryanodin-Kanäle Protein-Kinase-A (PKA)-vermittelt hyperphosphoryliert und sensitiver gegenüber Ca^{2+} mit der Folge, dass dauerhaft weniger Ca^{2+} im SR vorliegt(277). Leckströme durch Ryanodin-Kanäle sind außerdem mit kontraktile Dysfunktion und Arrhythmien assoziiert(278).

Störungen in der Ca^{2+} -Homöostase können zu einer verzögerten Relaxation und somit zu diastolischen Funktionsstörungen beitragen. Überexpression des SERCA-Regulator Proteins GSK3beta induziert eine verlangsamte Ca^{2+} -Clearance nach der Systole, schwere kardiale Dysfunktion und fortschreitende Herzinsuffizienz bei gleichzeitig reduzierter SERCA2a-Expression. Insulin hemmt unter physiologischen Bedingungen GSK3beta. Bei Insulinresistenz bleibt diese hemmende Wirkung aus und SERCA2 wird weniger exprimiert bzw. ist in ihrer Funktion gehemmt(279). Auch im T2DM Mausmodell verbleibt das Ca^{2+} nach der Kontraktion der Muskelzelle länger im Zytosol als bei Kontrollen. Während die SERCA-Expression in T2DM Mäusen nur etwas reduziert ist, wird Phospholamban deutlich mehr exprimiert und folglich werden die vorhandenen SERCA stärker gehemmt. Es verzögert sich somit die Ca^{2+} -Clearance aus dem Zytosol(274). Durch fehlende Phosphorylierung des Phospholambans in insuffizienten Herzen wird die SERCA-Inhibition sogar noch verstärkt(278, 280).

Die Wirkung der Insulinresistenz auf den Ca^{2+} -Haushalt der Herzmuskelzellen ist sowohl mit einer systolischen als auch mit einer diastolischen Funktionsstörung assoziiert. Leider lassen sich bei beim T2DM Mechanismen, die durch Hyperinsulinismus oder Hyperglykämie induziert werden, oft nur schwer trennen, da beide häufig zur gleichen Zeit auftreten. Hyperglykämie allein, wie sie in einem Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) -Modell vorliegt, ist mit einer geringeren SERCA2a-Expression assoziiert, was unter anderem durch O-Glykosylierung von Transkriptionsfaktoren und somit deren Inaktivierung induziert wird(281).

Zusammengefasst sind sowohl Hyperinsulinismus und Insulinresistenz als auch die Hyperglykämie beteiligt an pathologischen Veränderungen des Herzens. Welche ätiologische Bedeutung sie für die HF haben zeigt der Fakt, dass mit der diabetischen Kardiomyopathie eine Form der HF besteht, die komplett unabhängig von ischämischen Ereignissen und arterieller Hypertension, sondern allein durch den

Diabetes mellitus entsteht(77, 78). Immer mehr Bedeutung, insbesondere bei der Entstehung der HFPEF, kommt dem pro-inflammatorischen systemischen Milieu zu, das von diversen Komorbiditäten der HF erzeugt wird(17). Die diabetische Stoffwechsellage begünstigt im Myokard lokale Entzündungen durch Akkumulation von toxischen Lipid-Metaboliten, die, wie auch AGEs, den pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktor NF- κ B (Nukleärer Faktor- κ B) aktivieren können. Dies hat die Expression u.a. von TNF- α , IL-6 und IL-8 (Interleukin-8) zur Folge(218, 282). Eine lokale Inflammation kann demnach das Ergebnis von Insulinresistenz und Hyperglykämie sein. Interessanterweise zeigen histologische Analysen von Myokardgewebe diabetischer Patienten ein erhöhtes Vorkommen von pro-inflammatorischen M1 Makrophagen, während die anti-fibrotischen und anti-inflammatorischen M2 Makrophagen weniger vorkommen(218).

Welche Bedeutung Hyperglykämie und Hyperinsulinismus bzw. Insulinresistenz für die Herzfunktion, für das Auftreten und für den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz haben, soll Thema der vorliegenden Dissertation sein. Insbesondere wird untersucht, ob die laborchemischen Marker HbA1c und HOMA-IR, die stellvertretend für die Hyperglykämie respektive die Insulinresistenz stehen, das Auftreten und *Outcome* der HF vorhersagen können und ob sich Bereiche eines besonders hohen oder niedrigen Risikos feststellen lassen.

3 Material und Methoden

Sämtliche Daten, die in dieser Arbeit aufgeführt werden, wurden im Rahmen der MyoVasc-Studie erhoben. Die MyoVasc-Studie ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie mit integrierter Biobank zur Untersuchung der Herzinsuffizienz und ihrer Interaktion mit vaskulären Erkrankungen. Ziel der Studie ist die Identifikation von Risikofaktoren und Komorbiditäten und deren Bedeutung für die Entwicklung und den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz, insbesondere für den Übergang vom asymptomatischen Stadium zur symptomatischen Erkrankung. Die Studie wird von der Präventiven Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und kofinanziert durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK). Das Studienzentrum befindet sich in Gebäude 601 auf dem Gelände der Universitätsmedizin Mainz (Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz).

3.1 Studiendesign

Im Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden insgesamt N=3289 Individuen rekrutiert und auf drei Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit symptomatischer HF
2. Patienten mit asymptomatischer HF
3. Probanden ohne kardiale Dysfunktion

Die Individuen der ersten beiden Gruppen waren ambulante oder stationäre Patienten der Universitätsmedizin Mainz mit einer kardialen Dysfunktion oder prävalenter HF. Die Gruppe der herzgesunden Kontrollen wurde aus einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe von 10.000 Individuen gebildet, welche nach telefonischer Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien im Studienzentrum echokardiographisch untersucht und bei fehlender kardialer Dysfunktion in die Studie eingeschlossen wurden.(283)

Alle Teilnehmer nehmen zuerst an einer Baseline Untersuchung (BU) teil. In den Jahren 2,4 und 6 nach dieser BU erfolgt jeweils eine FU und zudem jährlich die Beurteilung von Endpunkten mittels computer-assistierten telefonischen Interviews (CATI). Der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 3 dargestellt. Der genaue Inhalt von BU, FU und CATI wird in Kapitel 3.5 erläutert.

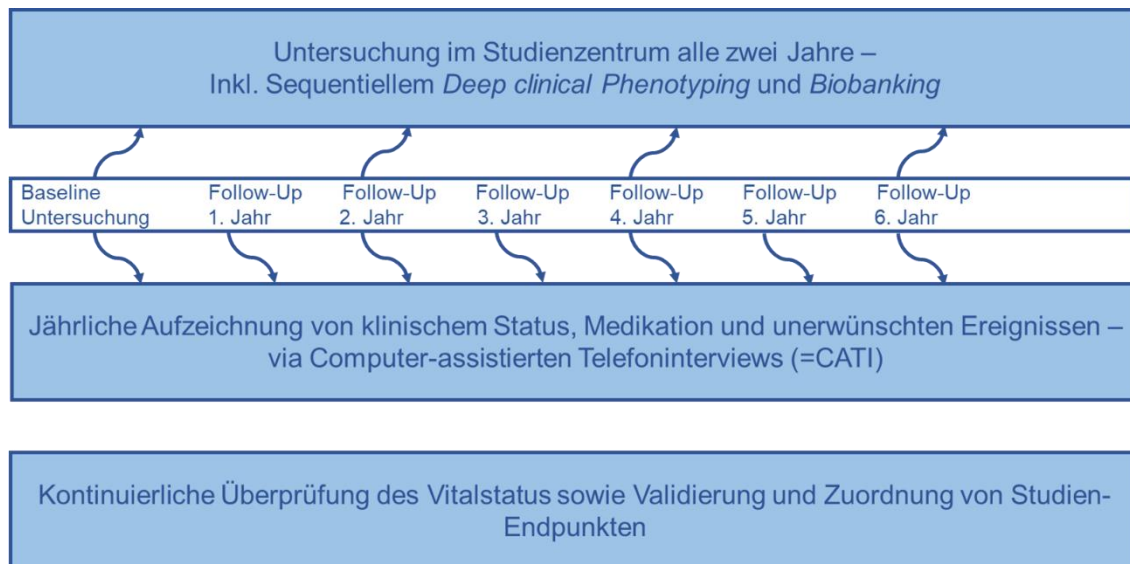


Abbildung 3: Flussdiagramm zum Studienaufbau. Der Vitalstatus wird mittels regelmäßigen Anfragen an das Einwohnermeldeamt erhoben; Quellen umfassen Arztbriefe, medizinische Dokumente, persönliche Interaktion und Sterbeurkunden.

3.1.1 Studien-Kohorten

3.1.1.1 Kohorte 1: Patienten mit symptomatischer HF

Die symptomatische HF wird in der vorliegenden Arbeit definiert als:

- Hospitalisierung wegen HF und pulmonale Stauungszeichen und Erhöhung der Dosis der Diuretika-Therapie
- Definiert via Spiroergometrie oder
- Definiert via 6-Minuten Geh-Test oder
- NYHA Klasse >1 und NT pro BNP > 500pg/mL

Die diastolische (symptomatische) HF wird in der vorliegenden Arbeit definiert als entweder:

Definition 1:

- $E/E' > 15$ oder
- E/E' 8-15 und NT pro BNP > 220 pg/mL (oder BNP > 200 pg/mL) oder
- E/E' 8-15 und linksatrialer Volumen-Index LAVI > 95. Perzentile

Definition 2:

Symptomatische HF und:

Mild = $(E/A < 0,75)$ und $(E/E' < 10)$

Moderat = $(E/A \geq 0,75)$ und $(\text{deceleration time (DT)} \geq 0,140 \text{ sec.})$ und $(E/E' \geq 10)$

Schwer = $(E/A > 2)$ und $(DT < 0.140 \text{ sec.})$ und $(E/E' \geq 10)$

Systolische (symptomatische) HF wird in der vorliegenden Arbeit definiert als symptomatische HF und:

Mild = $45 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 55 \%$

Moderat = $30 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 45 \%$

Schwer = $\text{LVEF (Simpson)} < 30 \%$

Primäre Endpunkte für Kohorte 1:

Die Bestimmung und Validierung der Daten zu den Studienendpunkten erfolgten auf Basis medizinischer Dokumente und Sterbeurkunden.

1. Kardialer Tod
2. Hospitalisierung aufgrund einer HF

3.1.1.2 Kohorte 2: Patienten mit asymptomatischer HF

In Abwesenheit von Symptomen wurde ein Teilnehmer unter folgenden Bedingungen in die Gruppe der asymptomatischen HF eingeteilt:

Diastolische (asymptomatische) Herzinsuffizienz

Definition 1:

Fehlen von HF-Symptomatik und:

- $E/E' > 15$ oder
- $E/E' 8 - 15$ und NT pro BNP $> 220 \text{ pg/mL}$ (oder BNP $> 200 \text{ pg/mL}$) oder
- $E/E' 8 - 15$ und linksatrialer Volumen-Index $> 95.$ Perzentile

Definition 2:

Fehlen von HF-Symptomatik und:

Mild = $(E/A < 0.75)$ und $(E/E' < 10)$

Moderat = $(E/A \geq 0.75)$ und $(DT_E \geq 0.140 \text{ Sek.})$ und $(E/E' \geq 10)$

Schwer = $(E/A > 2)$ und $(DT_E < 0.140 \text{ Sek.})$ und $(E/E' \geq 10)$

Systolische (asymptomatische) Herzinsuffizienz

Fehlen von HF-Symptomatik und:

Milde systolische Dysfunktion = $45 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 55 \%$

Moderate systolische Dysfunktion = $30 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 45 \%$

Schwere systolische Dysfunktion = $\text{LVEF (Simpson)} < 30 \%$

Primäre Endpunkte für Kohorte 2 (asymptomatische systolische oder diastolische HF)

Die Bestimmung und Validierung der Daten zu den Studienendpunkten erfolgten auf Basis medizinischer Dokumente und Sterbeurkunden.

1. Kardialer Tod
2. Transition zur symptomatischen HF

3.1.1.3 Definition des primären Endpunkts: Kardialer Tod

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, wurden folgende Diagnosen auf dem Totenschein als kardialer Tod gewertet, wenn kein Hinweis auf eine andere Todesursache bestand:

Hypertonie, KHK, andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas und kardiale Symptome.

3.2 Studienziele

3.2.1 Primäre Studienziele

Die primären Studienziele werden zwischen den Kohorten der Studie unterschieden.

Primäre Studienziele bei Probanden mit symptomatischer HF:

Das primäre Studienziel ist die Untersuchung der verschiedenen Phänotypen der symptomatischen HF und ihre Interaktion mit vaskulären Erkrankungen sowie die Identifizierung von Faktoren, die den klinischen Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Speziell definierte primäre Studienziele:

- Identifizierung von Determinanten, die die Hospitalisierungsrate von Patienten mit symptomatischer HF beeinflussen
- Identifizierung von Determinanten, die mit dem Risiko des kardialen-Todes bei Patienten mit symptomatischer HF assoziiert sind

Primäre Studienziele bei Probanden mit asymptomatischer HF:

- Identifizierung von Determinanten für den Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer HF
- Identifizierung von Determinanten, die mit dem Risiko des kardialen-Todes bei Patienten mit asymptomatischer HF assoziiert sind

3.2.2 Sekundäre Studienziele

Die sekundären Studienziele unterscheiden sich nicht zwischen den Studiengruppen (asymptomatisch vs. symptomatische HF). Es sind die folgenden:

- Erhebung der Rate und Determinanten der Gesamtmortalität von Patienten mit asymptomatischer/symptomatischer HF und Verbesserung der Risikostratifizierung
- Identifizierung von Markern der Risikostratifizierung und Prognose der HF
- Erhebung der kurz- und Langzeitergebnisse von Patienten mit asymptomatischer/symptomatischer HF
- Charakterisierung von Risikoprofilen von HF-Patienten mit besonderem Blick auf Komorbiditäten, Geschlechter-Unterschiede, ethnische Minderheiten und geriatrische Patienten
- Bewertung neuer klinischer *Management*-Strategien und Verbesserung der Prognose der HF
- Bewertung neuer Biomarker für die Diagnose der verschiedenen Phänotypen der HF
- Etablierung einer umfassenden Biomarkerbank unter der Verwendung hochstandardisierter Methoden, die als lang-Zeit Ressource für die HF-Forschung dienen soll

3.3 Studienkollektiv und Rekrutierung

In die MyoVasc-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die wegen asymptomatischer oder symptomatischer Herzinsuffizienz in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden (sowohl ambulant als auch stationär). Die gesunden Probanden, die die Kontroll-Kohorte (Kohorte 3) bilden sind Teil einer Stichprobe von 10000 Männern und Frauen, die zufällig aus dem Register des Einwohnermeldeamts gezogen wurde.

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Einschlusskriterien:

- Alter: 35 – 84 Jahre
- Echokardiographisch dokumentierte asymptomatische oder symptomatische HF (Kohorten 1 und 2) oder
- Echokardiographisch dokumentierte normale kardiale Morphologie und Funktion (Kohorte 3)
- Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme
- Ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift, sodass zum Verständnis von Studiendokumenten oder Interviews keine Übersetzung notwendig ist

Ausschlusskriterien:

- Alter <35 Jahre oder >84 Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Zustimmung
- Unzureichende Kenntnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift, sodass zum Verständnis von Studiendokumenten oder Interviews eine Übersetzung notwendig ist
- Individuen ohne Möglichkeit der Anreise an das Studienzentrum oder mit psychischen oder physischen Einschränkungen, die eine Studienteilnahme nicht möglich machen
- Akute Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis
- Akute infektiöse Erkrankung
- Stattgehabter NSTEMI (nicht-ST-Hebungsinfarkt) innerhalb der letzten 3 Monate oder STEMI (ST-Hebungsinfarkt) innerhalb der letzten 4 Monate

- Aortokoronare Bypass-OP innerhalb der letzten 3 Monate
- Akut dekompensierte Herzinsuffizienz

3.4 Einwilligungserklärung, Ethik und Datenschutz

Vor der Eingangsuntersuchung wurde eine informierte, schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt, die folgende Punkte einschloss:

- Studienteilnahme
- Entbindung von der Schweigepflicht hinsichtlich studienrelevanter Erkrankungen
- Einverständnis zum Abgleichen personenbezogener Daten mit dem Einwohnermeldeamt

Die Einwilligung zu folgenden Punkten war fakultativ, sodass bei fehlender Zustimmung eine Studienteilnahme dennoch erfolgen konnte:

- Zustimmung zum Biobanking und zur Pseudonymisierung der persönlichen Daten sowie Verwendung der erhobenen Daten zur wissenschaftlichen Publikation
- Einverständnis zur genetischen Untersuchung und damit dem Lagern von Teilnehmer-DNA und -RNA in der Biobank.
- Einverständnis zur Weitergabe von pseudonymisierten Daten oder Biomaterials zur Analyse oder Untersuchung an Kooperationspartner

Die Studie wurde nach den Regeln der „*Good Clinical Practice*“ (GCP) und der „*Good Epidemiological Practice*“ (GEP) durchgeführt und die ethischen Aspekte der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten.

Für sämtliche Patientendaten wurden Patientenidentifikationsnummern vergeben, um sie dann anonymisiert in den studieninternen Datenbanken auf PostgreSQL-Basis (The PostgreSQL Global Development Group, USA) zu speichern. So wurden persönliche Daten in der personenbezogenen Datenbank (PDB), im Rahmen der Studie erhobene Daten in der Studiendatenbank (SDB) und Labordaten in der Labordatenbank (LDB auf SwissLab-Basis; Roche Diagnostics IT Solutions GmbH, Berlin, Deutschland) gespeichert. Sämtliche erhobene Daten wurden nach den Regeln der GCP als Originaldaten behandelt und gespeichert. Der Zugriff auf die verschiedenen Datenbanken war zentral geregelt, je nach Kompetenzfeld des Studienmitarbeiters beschränkt und verlangte eine persönliche Autorisierung.

3.5 Klinisch-technische Untersuchungen

3.5.1 Allgemeines

Alle klinischen Untersuchungen wurden im Studienzentrum der MyoVasc-Studie durchgeführt. In Tabelle 3 ist eine Auflistung der Untersuchungsschritte der Eingangsuntersuchung vorgenommen, die jeder Studienteilnehmer am Anfang der Studie durchgeht. Die *Follow Up* Untersuchungen, die sich im 2., 4. Und 6. Jahr nach Studienbeginn anschließen, sind identisch dazu aufgebaut.

Tabelle 3: Untersuchungsgang der Eingangsuntersuchung (BU) der MyoVasc-Studie.

Station	Untersuchungsgang Studienzentrum	Ø Dauer (min)
1	Aufklärung, Einwilligungserklärung, CAPI 1, Medikamentenanamnese	35
2	Carotis-Sonographie mit IMT-Bestimmung und Plaque-Analyse, FMC/FMD-Messung, Pulskurvenanalyse, Messung des ABI	55
3	Bodyplethysmographie (Lungenfunktion)	15
4	Körperliche Untersuchung, Echokardiographie	35
5	Vitalparameter, Anthropometrie, Ruhe-EKG, venöse Blutentnahme, Urinprobe, Photoplethysmographie	35
6	Spiroergometrie, Anlage Langzeit-RR/-EKG	35
	Pause	30
7	CAPI 2, Fragebögen, Entlassungsgespräch	40
		$\Sigma = 280$

Blau hervorgehoben sind die Anteile der BU, die für die vorliegende Dissertation von besonderer Wichtigkeit sind. Abkürzungen: Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI), *Intima-Media-Thickness* (IMT), *Flow-Mediated Constriction* (FMC), *Flow-Mediated-Dilation* (FMD), *Ankle-Brachial Index* (ABI), Blutdruck (RR).

Die Untersuchungstermine der MyoVasc-Studie fanden Montag bis Freitag statt. Dabei durchliefen täglich mindesten 6 und höchstens 12 Probanden den Untersuchungsgang wie oben beschrieben (Vgl. Tabelle 3). Die Termine waren von 07:30 Uhr bis 13:55 Uhr terminiert. Bei Untersuchungsbeginn vor 12 Uhr galt vorab ein Nüchternheitsgebot von 12h. Bei späterem Beginn war ein Nüchtern-Zeitraum von mindestens 5h vorab vorgesehen. In der Zeit war nur das Trinken von Mineralwasser erlaubt. Die

Dauermedikation wurde bis auf Vitaminpräparate regulär auch am Untersuchungstag eingenommen. Die Probanden waren dazu angehalten in den 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn auf Alkohol und anstrengende körperliche Betätigung zu verzichten. Die Standardisierung des Untersuchungsganges wurde durch *Standard Operating Procedures* (SOPs) sichergestellt, die für das Studienpersonal verbindlich waren. Im Folgenden wird insbesondere auf die Schritte der Untersuchung eingegangen, die speziell für diese Dissertation von Wichtigkeit waren.

3.5.2 CAPI

Die Computer-assistierte persönlichen Interviews (CAPI), welche Teil der Untersuchung im Studienzentrum sind, werden durch geschulte ärztliche Mitarbeiter der Studie durchgeführt. Sie dienen der Erhebung von Daten zu Themenkomplexen, die mit Ätiologie, Pathogenese, Progression und Krankheitslast der HF in Verbindung stehen. Hier werden Angaben der Soziodemographie, Symptomlast (besonders in Bezug auf Herzinsuffizienz), Krankheitsgeschichte, KVMF (kardiovaskuläre Risikofaktoren) und Komorbiditäten mit kardiovaskulärem Schwerpunkt sowie deren Behandlung und zur psychosozialen Situation dokumentiert. Das individuelle Gesundheitsverhalten wird durch detaillierte Angaben zum Konsumverhalten von Nikotin, Alkohol und anderen Noxen sowie zur körperlichen Aktivität abgebildet. Allen Probanden werden die gleichen Fragen in identischer Reihenfolge gestellt. Eine Ausnahme bildet die geschlechtsspezifische gynäkologische Übersichtsanamnese.

3.5.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde durch ärztliches Personal durchgeführt und fokussierte sich auf klinische Zeichen der HF (siehe Tabelle 1).

3.5.4 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Wichtigstes klinisches Instrument zur Diagnosesicherung und Einteilung in die verschiedenen Kohorten ist die transthorakale Echokardiographie. Die Untersuchung wurde durch echokardiographisch-erfahrenes ärztliches Personal mit dem iE33-Gerät von Koninklijke Philips N.V. (Amsterdam, Niederlande) durchgeführt. Die 2D-Messungen wurde mit einem S 5-1 – Schallkopf (Philips) ausgeführt, der nach dem *Phased-Array*-Prinzip mit 80 *Transducern* bei Frequenzen von 5 – 1 MHz sendet und empfängt. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage auf einer Liege mit Aussparung im Brustbereich. Der linke Arm des Probanden wurde kranial hinter dem Kopf verschränkt. Parallel zur Untersuchung wurde die Herzaktion kontinuierlich

elektrokardiographisch aufgezeichnet. Eine Liste mit allen in der Studie gemessenen echokardiographischen Parametern ist im Anhang beigefügt. Im folgenden Abschnitt sollen die Messgrößen näher beschrieben werden, die bei der Diagnose und Einteilung von HFPEF und HFREF Verwendung finden. All diese Parameter wurden 2D-echokardiographisch bestimmt.

Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Die LVEF wurde für die vorliegende Dissertation nach der von Schiller et al. modifizierten Methode nach Simpson bestimmt (284). Diese wird in den aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Bestimmung der kardialen Volumina empfohlen (285). Die Messung erfolgte in einer Ebene und wurde je nach Bildqualität im 4-Kammer-Blick (4-CV, bei schlechter Bild-Qualität) oder im 2-Kammer-Blick (2-CV, bei akzeptabler Bild-Qualität) durchgeführt. Es wurde zunächst das enddiastolische (EDV) und das endsystolische (ESV) Volumen des linken Ventrikels (orientierend am parallel messenden EKG) durch Markierung der Blut-Gewebe-Grenze bestimmt. Außerdem bildete der Mittelpunkt zwischen lateralem und medialem Pol des Mitralanulus die Basis der langen Achse des Ventrikels. Software-gestützt konnte dann die Berechnung von EDV und ESV erfolgen (XCelera®- Software (Philips, R4.1L1-SP1)). Die Formel zur Bestimmung der LVEF ist folgende:

$$LVEF [\%] = \frac{(EDV - ESV)}{EDV}$$

$\frac{E}{E'}$ – Verhältnis

Um die diastolische Funktion der Herzaktion zu evaluieren, wird in dieser Arbeit das Verhältnis von maximaler frühdiastolischer Flussgeschwindigkeit (MW, *maximal velocity*) durch die Mitralklappe (E, E-Welle) zur maximalen frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards des lateralen Mitralklappen-Annulus (E') bestimmt (286, 287).

$$\frac{E}{E'} [\textit{dimensionslos}] = \frac{MV(E) \left[\frac{cm}{s} \right]}{MV(E') \left[\frac{cm}{s} \right]}$$

Dabei korreliert die E-Welle mit dem atrioventrikulären Druckgradienten in der Frühdiastole und E' bildet die diastolische Ventrikel-Relaxation unabhängig von atrialen Füllungsdrücken ab. Durch die Bildung des Quotienten $\frac{E}{E'}$ wird aus E der Effekt der Ventrikel-Relaxation herausgerechnet. So wird eine Aussage über den LV-Füllungsdruck möglich, dessen Höhe den Grad der diastolischen Dysfunktion widerspiegelt (286).

Die maximale frühdiastolische Flussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe (E) wurde im apikalen 4-CV mittels *Pulsed-Wave* (PW) Doppler gemessen. Der Messpunkt wurde dabei zwischen den geöffneten Mitralsegelspitzen platziert. Die maximale Geschwindigkeit der diastolischen Myokardrelaxation (E') wurde ebenfalls im apikalen 4-CV mittels Gewebedoppler (*Tissue Doppler Imaging* = TDI) bestimmt. Dafür wurde der Messpunkt am lateralen Mitralanulus angelegt. Dies hat sich als genaueste Messmethode etabliert (288).

$\frac{E}{A}$ – Verhältnis

Das Verhältnis von maximaler frühdiastolischer Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Mitralklappenöffnung (E) zu maximaler spätdiastolischer Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Mitralklappenöffnung (A) wird in dieser Arbeit eingesetzt, wenn $\frac{E}{E'}$ zwischen 8 und 15 liegt(28). Die jeweiligen Flussgeschwindigkeiten durch die Mitralklappe (E bzw. A) wurden im apikalen 4-CV mittels *Pulsed-Wave* (PW) Doppler gemessen.

3.5.5 Vitalparameter, Anthropometrie, venöse Blutentnahme

Die Bestimmung der Vitalparameter (Ruhe-Blutdruck und Herzfrequenz), die Vermessung des Körpers der Probanden und die venöse Blutentnahme wurden durch qualifizierte medizinische Fachangestellte bei Raumtemperatur (ganzjährig 22-23°C) durchgeführt. Die Dokumentation erfolgte in elektronischen *case report files* (eCRFs).

Bestimmung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Ruhe

Zur Bestimmung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Ruhe wurde ein automatisches Gerät der Firma Omron verwendet (Omron 705CP-II, Omron Japan). Für die Messung saß der Proband bequem mit geöffneten Augen, die Arme auf den Armstützen abgelegt, die Beine nicht übereinandergeschlagen. Während der Messung

sollte der Proband weder reden noch lesen und wurde gebeten auf Anweisungen des Untersuchers zu warten. Die Messmanschetten wurden nach Vermessung des Oberarmumfanges beidseits ausgewählt, um Messfehler zu vermeiden. Die Manschetten befanden sich bei der Messung auf Herzhöhe. Die Messdauer betrug 11min, wobei 3mal gemessen wurde. Die erste Messung nach 5min, die zweite nach 8min und die dritte nach 11min. Bei der ersten Messung wurden an beiden Armen Blutdruck und Puls bestimmt. Bei einer Differenz von systolisch >20mmHG oder diastolisch >15mmHg zwischen beiden Armen wurden die Messungen 2 und 3 ebenfalls an beiden Armen durchgeführt. Lag die Differenz darunter, erfolgten die letzten beiden Messungen nur am linken Arm. Die Messungen wurden manuell wiederholt, wenn der systolische Blutdruck über 299mmHg oder die Herzfrequenz außerhalb eines Bereiches von 40-180/min lag. Das Messgerät wurde regelmäßig durch die Abteilung Technische Betriebe – Medizintechnik (Bereich 513) der Johannes-Gutenberg-Universität gewartet.

Anthropometrie

Für die anthropometrischen Messungen wurden die Probanden gebeten, sich bis auf die Unterwäsche vollständig zu entkleiden. Folgende Parameter wurden erhoben: Körperhöhe, Körpergewicht, Taillen-, Hüft- und Beinumfang.

Für die Messung der Körperhöhe kam ein Messstab kombiniert mit einer Messlatte der Firma Seca zum Einsatz (Modell: Seca 220, Seca Germany). Vor jedem Untersuchungstag wurde eine Überprüfung der Befestigung der Messapparatur mittels Wasserwaage und der Messhöhe mittels Maßbandes vorgenommen.

Das Körpergewicht wurde mit einer digitalen Waage (Modell: Seca 709, Seca Germany) ermittelt. Zu Beginn jeden Untersuchungstages wurde die Waage austariert und ihr waagerechter Stand mittels Wasserwaage kontrolliert. Alle 3 Monate erfolgte eine Eichung und im Falle einer Wartung bestand Eichpflicht des Eichamtes mit einer 2-jährigen Garantie.

Die Umfangsmessungen wurden mit Hilfe eines Maßbandes durchgeführt. Dabei war der Taillenumfang der kleinste Umfang zwischen letzter Rippe und oberen Beckenkamm in Expirationsstellung. Als Hüftumfang wurde der weiteste Umfang des Gesäßes vermessen. Die Beinumfänge wurden beidseits jeweils für Ober- und Unterschenkel bestimmt. Der Messpunkt für die Umfangmessung des Oberschenkels

lag auf mittlerer Strecke zwischen Trochanter major femoris und Patella. Für die Umfangbestimmung der Unterschenkel wurde der weiteste Teil der Waden beidseits aufgesucht.

In besonderen Fällen waren die Messungen nicht durchführbar (z.B. im Falle eines Probanden im Rollstuhl). In diesen Fällen wurden die Angaben dokumentiert, die von den Probanden mündlich gemacht wurden.

Berechnung des Body-Mass-Index (BMI)

Berechnung und Einteilung des BMI erfolgte nach aktuellen Maßgaben der WHO (289)

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

Adipositas wurde definiert als BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

3.5.6 Biomaterial und venöse Blutentnahme

Die venöse Blutentnahme erfolgte am liegenden Probanden aus einer Vene in der Ellenbeuge. Waren dort mehrere Punktionsversuche vergeblich, so wurde auf eine Vene an Hand oder Fuß ausgewichen. Die genauen Vorgaben der Blutentnahme waren in einer SOP festgelegt. Insgesamt wurden 130mL Blut entnommen mit folgender Aufteilung: Serum, Plasma (Zusätze: Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA), Citrat, Heparin), DNA, RNA, gewaschene Erythrozyten. Die Proben wurden dann aufgeteilt und weiterverarbeitet: 12,8 mL wurden für die Plättchenfunktions-Analyse verwendet, 16,2 mL für eine Routinediagnostik im Zentrallabor des Fachbereichs für klinische Chemie der Universitätsmedizin und 101 mL (davon 8 mL zur DNA und RNA Analyse) wurden für die Biobank prozessiert. Eine Abbildung mit Angaben zu Blutvolumina, Verhältnis und Verwendung ist im Anhang beigefügt. Durch stündlichen Transport der Proben zu den verschiedenen Laboren, die alle in unmittelbarer Nähe liegen oder integriert im Studienzentrum verortet sind, konnte eine schnelle Verarbeitung gewährleistet werden.

Weiter wurde von jedem Probanden eine Urinprobe (genauer: Mittelstrahlurin) genommen und 4 Aliquots (300µl) daraus bei -80°C gelagert.

3.6 Biobank und Erfassung laborchemischer Parameter

3.6.1 Biobank

Die Biobank dient dem Zweck, das Biomaterial der Studienteilnehmer über einen langen Zeitraum (60 Jahre) aufzubewahren und eine laborchemische Analyse zu

späteren Zeitpunkten zu ermöglichen. Das Material wurde in einem Aliquot-System mit 2D-Barcodes auf dem Boden jedes Behältnisses (bei Lagerung in 12x8 Racks) oder LID-Barcodes (Labor-Identifikationsnummer) (bei Lagerung in 10x10 Kryoboxen) gelagert. Die Position der Proben auf jedem Rack und in jeder Kryobox wurde automatisch gescannt und in der Biobank gespeichert. Des Weiteren wurde der Lagerungsort der Racks und Kryoboxen in einer gesonderten *sample management database* dokumentiert. Alle Proben wurden danach bei -80°C aufbewahrt, wobei das Material jedes Probanden aufgeteilt und in verschiedenen Gefrierschränken gelagert wurde, um einen kompletten Verlust der Proben im Falle eines Geräteausfalls zu verhindern.

3.6.2 Erfassung laborchemischer Parameter

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine detaillierte Beschreibung der laborchemischen Analyse der Parameter, die für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind.

HbA1c

Die Bestimmung des HbA1c aus Vollblut erfolgte mittels HPLC (Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) mit dem Variant II (Fa BioRad München/Deutschland). Das VARIANT II HbA2/HbA1c Dual Programm nutzt das Prinzip der HPLC für die automatische Trennung von normalen und abnormen Hämoglobinen und für die genaue Bestimmung von Hämoglobin A2, F und A1c in Vollblutproben und wird nicht durch labiles A1c, Lipämie oder Temperaturschwankungen beeinflusst. Die Dauer der Messung beträgt 3,5 min und liefert eine prozentuale Flächenangabe des HbA1c. Ein programmierter Puffergradient zunehmender Ionenstärke wird von den beiden Pumpen der VARIANT II Chromatographic Station (VCS) in die Kartusche eingebracht und die Hämoglobine werden gemäß ihrer Ionenwechselwirkung mit dem Kartuschen Material aufgetrennt. Die getrennten Hämoglobine passieren sodann die Durchflussszelle des Filterphotometers, wo die Extinktionsänderungen bei 415 nm gemessen werden; Hintergrundschwankungen werden durch einen zusätzlichen Filter bei 690 nm kompensiert.

Insulin

Zur Messung des Insulins kam bis zum 25.09.2018 der Architect i2000 zum Einsatz, seitdem wurden die Messungen mit dem Alinity i der Firma Abbott

(Delkenheim/Deutschland) durchgeführt. Beide Geräte verwenden ein Ein-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Humaninsulin in Humanserum oder -plasma. Es beruht auf der Technik des Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays (CMIA). Die Probe wird mit anti-Insulin beschichteten paramagnetischen Mikropartikel und anti-Insulin:akridinium-markiertem Konjugat gemischt und inkubiert. Das in der Probe enthaltene Insulin bindet an die mit anti-Insulin beschichteten Mikropartikel und das anti-Insulin:akridinium-markierte Konjugat. Nach einem Waschzyklus werden Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten gemessen. Die Menge an Insulin in der Probe ist zu den vom optischen System gemessenen relativen Lichteinheiten direkt proportional. Die Messungen mit dem Alinity i zeigten eine beinahe perfekte Korrelation zu den Messungen mit dem Architect i2000 (Korrelationskoeffizient=0,999).

HOMA-IR

Zur Evaluierung der Insulinresistenz wurde die Formel des *homeostatic model assessment of insulin resistance* angewandt (111). So konnte die basale Insulinresistenz bestimmt werden:

$$HOMA - IR = \frac{Glukose \times Insulin \text{ mmol}}{22,5} \frac{L}{L} \text{ oder } \frac{Glukose \times Insulin \text{ mg}}{405} \frac{dL}{dL}$$

Der HOMA-IR ist eine nicht-invasive Messmethode, geeignet für eine große Probandenzahl und zeigt gute Korrelationen mit den sehr genauen, jedoch unpraktischen Messungen der euglykämischen Klammer (R=0,88), der nüchtern Insulin-Bestimmung (R=0,81) und hyperglykämischen Klammer (R=0,69) (111).

Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die Nierenfunktion wurde über die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate bestimmt. Der Kreatininspiegel im Serum als Variable dieser Berechnung wurde im Rahmen des Routinelabors unter Benutzung des Abbott Architect c8000-Systems (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) zu jeder Untersuchung im Studienzentrum bestimmt. Als Berechnungsgrundlage diente die Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).(290)

3.7 CATI

Jährlich finden Computer-assistierte telefonische Interviews (CATI) statt. Diese werden durch qualifizierte Mitarbeiter des Studienzentrums durchgeführt und behandeln folgende Themen:

- Endpunkte
- Medizinische Ereignisse und Medikation
- Soziodemographische Daten
- *Lifestyle*-Faktoren
- Psychologischer Zustand

Die Durchführung eines CATI dauert ca. 20 Minuten.

Das CATI wurde mittels DAIMON-Software (Dateneingabe IM Onlinebetrieb) (Version, Hersteller) auf Microsoft Access-Basis abgewickelt.

3.8 Datenmanagement

3.8.1 Definition der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren

„Arterielle Hypertonie“ war definiert als SBP ≥ 140 mmHg oder DBP ≥ 90 mmHg oder die ärztlich gestellte Vordiagnose. „Rauchen“ umfasste regelmäßigen (durchschnittlich ≥ 1 Zigarette pro Tag) und unregelmäßigen (durchschnittlich < 1 Zigarette pro Tag) Nikotinabusus, ehemaliges Rauchen wurde als Nichtraucher gewertet. „Diabetes mellitus“ war definiert als HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ oder die Einnahme oraler Antidiabetika bzw. Applikation von Insulinpräparaten oder eine ärztlich gestellte Vordiagnose. „Adipositas“ wurde anhand des BMI ≥ 30 kg/m² definiert. „Dyslipidämie“ beinhaltete ein LDL (*low-density lipoprotein*)/HDL (*high-density lipoprotein*)-Verhältnis > 3.5 oder die ärztliche Vordiagnose oder Triacylglycerid-Konzentrationen > 150 mg/dl (nüchtern) oder die Einnahme lipidmodifizierender Medikation (ATC-Code: C10). Eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese galt als stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in einer weiblichen Verwandten 1. Grades ≤ 65 Jahre oder einem männlichen Verwandten 1. Grades ≤ 60 Jahre.

3.8.2 Datenerfassung und -speicherung

Jegliche Daten wurden mittels einer standardisierten Datenmaske, der *electronic Case Report File*, mit integrierter Plausibilitätsprüfung erfasst und nach Beendigung einer Untersuchung verschlüsselt an einen zentralen Server übermittelt und dort redundant gespeichert.

Bilder und Bildschleifen, die bei der echokardiographischen Untersuchung der Probanden entstanden, wurden in digitaler Form unter Verwendung des Bilderfassungsprogramms Xcelera (*Royal Philips Electronics*, Amsterdam, Niederlande) gespeichert.

Die Datensätze der CATIs wurden zunächst mit Hilfe der Datenerfassungssoftware DAIMON (*Data recording IM Online*) gespeichert und in einem zweiten Schritt ebenfalls auf einen zentralen Server übermittelt und in der Studiendatenbank gespeichert.

3.8.3 Qualitätssicherung

Zur Qualitätskontrolle wurden alle Datensätze vor dem Import in die Studiendatenbanken validiert. Es erfolgte ein automatischer Plausibilitäts-*Check*. Die Datensätze, die als nicht-valide auffielen, wurden nochmals manuell überprüft. Die Qualität von Messungen und Interviews wurde im ersten Jahr der Studie alle 3 Monate und in den folgenden Jahren alle 6 Monate durch interne Untersuchungen überprüft. Einzelne Untersuchungen wurden im Sinne der Qualitätssicherung durch externe Organe vorgenommen. Des Weiteren erfolgten regelmäßige, automatische Qualitätskontrollen durch das Datenmanagement nach definierten Protokollen mit dem Ziel, Änderungen in der Qualität der Daten zu detektieren. Hierfür wurden die Daten darauf geprüft, ob sie korrekt, komplett, repräsentativ und fehlerfrei waren. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden analysiert, mit vorangegangenen Ergebnissen verglichen und in Qualitätsreporten festgehalten.

3.9 Statistische Auswertung

Die Charakteristika der Eingangsuntersuchung des Studienkollektivs beinhalten kontinuierliche Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung ($\pm$ SD) oder Median und der zugehörigen 25. (Quartil 1) und 75. Perzentile (Quartil 3). Diskrete Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (%) angegeben. Bivariate Assoziationen ordinalskaliertter Merkmale wurden mittels Spearman-Rangkorrelation überprüft, wobei die Effektstärke durch den Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt wurde.

In multivariablen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen HbA1c- und HOMA-IR-Indices mit echokardiographischen Messwerten der kardialen Funktion (LVEF, E/E') untersucht. HbA1c und HOMA-IR waren dabei stets die unabhängigen und LVEF und E/E' die abhängigen Variablen. Da der HOMA-IR im Studienkollektiv einer positiv schiefen Verteilung folgte (Schiefe=14,7) wurden für die Analyse die

Daten logarithmiert (Schiefe=1); der HbA1c war annähernd normalverteilt (Schiefe=2,6). Die errechneten Assoziationen wurden als β -Schätzer, ihrem 95%-Konfidenzintervall und den zugehörigen p-Werten ausgedrückt.

Um zu untersuchen welchen Einfluss HbA1c und HOMA-IR auf die Prävalenz der kategorialen Variablen HF, HFPEF und HFREF haben, wurden logistische Regressionsanalysen mit den gesunden Individuen des Studienkollektivs als Kontrollgruppe durchgeführt. HF, HFPEF und HFREF waren in den Analysen die abhängigen Variablen. Die Ergebnisse wurden in Form der *Odds Ratios*, ihrer 95%-Konfidenzintervalle und der zugehörigen p-Werte dargestellt.

Prognostische Assoziationen von HbA1c- und logarithmiertem HOMA-IR mit primären klinischen Endpunkten der MyoVasc-Studie wurden für die Gesamtmortalität mittels Cox-Regressionsanalyse und durch *Hazard-Ratios* mit korrespondierendem 95%-KI und p-Wert ausgedrückt.

Die Adjustierung aller Regressionsmodelle erfolgte über standardisierte Adjustierungsstufen: Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im zweiten für die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Rauchen, *Waist-to-Height Ratio* und Dyslipidämie; im dritten Modell wurde adjustiert für folgende Komorbiditäten: Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, Vorhofflimmern, PAVK, Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignom-Erkrankung. Statistische Signifikanz wurde bei einem 2-seitigen p-Wert <0.05 angenommen.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version 3.5.1 (2018), R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden von 2456 Individuen mit und ohne Herzinsuffizienz die HbA1c und HOMA-IR-Indices gemessen bzw. errechnet und ihr Einfluss auf Messgrößen der Herzfunktion sowie auf die Prävalenz und Gesamtmortalität der HF in multivariablen Regressionsanalysen untersucht.

4.1 Flow Chart

Die Berechnung der Individuenzahl der statistischen Analysen erfolgte wie in Abbildung 4 aufgezeichnet. Von der Gesamtteilnehmerzahl der MyoVasc-Studie (N=3289) wurden im ersten Schritt 699 Individuen ausgeschlossen, bei denen vor Studieneinschluss eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden war, die aber in der Eingangsuntersuchung keine kardiale Dysfunktion hatten. Von den restlichen 2590 Individuen gab es bei 134 keine Daten zu HbA1c oder HOMA-IR; diese Individuen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Übrig blieben 2456 Individuen, die sich aus gesunden Kontrollen sowie asymptomatischen und symptomatischen HF-Patienten zusammensetzen.

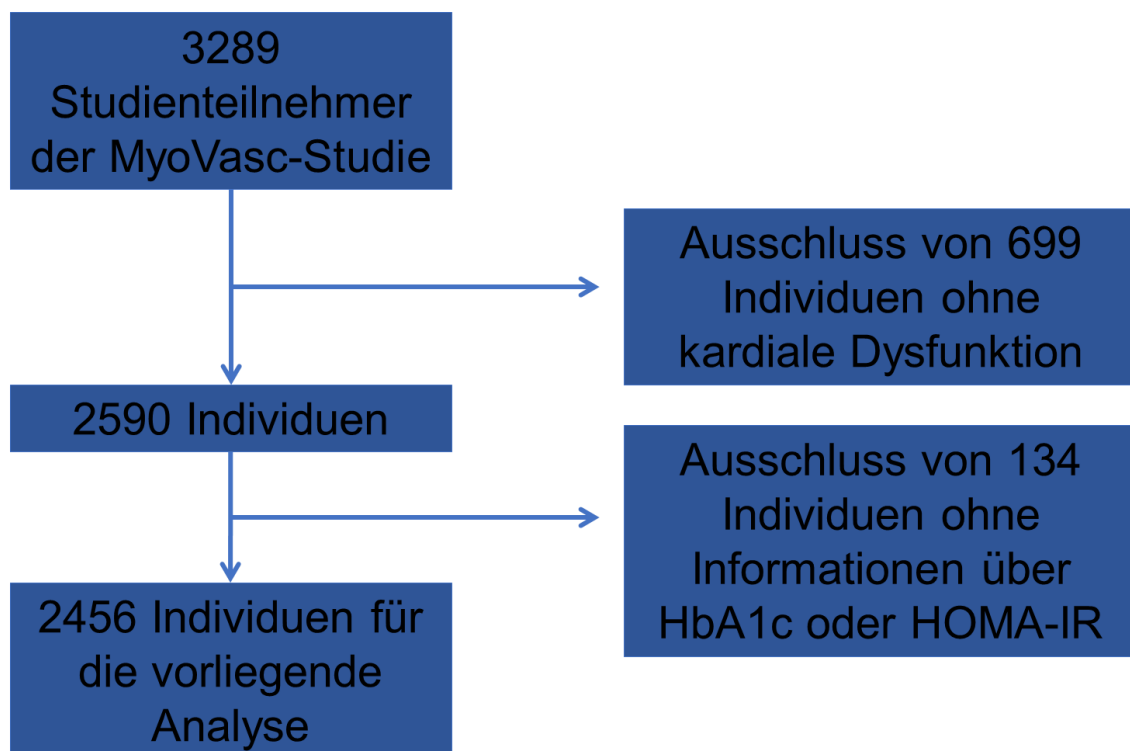


Abbildung 4: Flowchart zur Berechnung der Teilnehmerzahl.

4.2 Charakteristika der Eingangsuntersuchung

Auszugsweise sind die Charakteristika der Eingangsuntersuchung in Tabelle 4 und Tabelle 5 aufgeführt. Die vollständigen Daten zum Studienkollektiv sind im Anhang beigelegt. Tabelle 4 zeigt das gesamte Studienkollektiv (N=2456) und eine Aufteilung in HbA1c-Quartile. Das erste Quartil beinhaltet Probanden mit einem HbA1c $\leq 5,4\%$, das 2. Probanden mit HbA1c-Werten $>5,4$ und $\leq 5,7\%$, das 3. reicht von $>5,7\%$ bis einschließlich $6,2\%$ und im 4. Quartil werden Probanden mit einem HbA1c $>6,2\%$ geführt. 35,3% aller Studienteilnehmer sind weiblich und der Anteil des weiblichen Geschlechts nimmt vom 1. bis zum 4. HbA1c-Quartil ab. Das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer beträgt 64,9 Jahre ($\pm 11,3$) wobei das Alter vom ersten Quartil bis zum 4. Quartil kontinuierlich ansteigt. Zudem nimmt der Anteil an Diabetikern zu und die *Waist to Height-Ratio* (WtHR) steigt ebenfalls an. Der klinisch-chemische Herzinsuffizienz Biomarker NT-pro-BNP zeigt einen ansteigenden Verlauf in Richtung hoher HbA1c-Quartile und gleichzeitig deuten auch die echokardiographischen Größen LVEF und E/E' auf eine stetige Verschlechterung der Herzfunktion von niedrigen in Richtung hoher HbA1c-Quartile hin. 23,7% der Probanden sind Diabetiker und sowohl Plasmaglukose, Insulin als auch HOMA-IR steigen mit den HbA1c-Quartilen als Ausdruck der fortschreitenden metabolischen Dysregulation an. Zuletzt sind die Anteile der HF-, HFPEF- und HFREF-Patienten im Gesamtkollektiv und in den 4 HbA1c-Quartilen gelistet. Dabei leiden 33,3% der Probanden an einer HF und mit 16,9% (N=415) kommt die HFPEF im vorliegenden Studienkollektiv minimal häufiger vor als die HFREF (16,4%; N=403). Der Anteil der herzinsuffizienten Individuen (HF, HFPEF, HFREF) steigt zudem mit dem HbA1c-Quartil an.

Tabelle 4: Charakteristika des gesamten Studienkollektivs in der Eingangsuntersuchung nach HbA1c-Quartilen unterteilt.

Variable	Alle (2456)	HbA1c ≤5,4% (624)	5,4% < HbA1c ≤5,7% (626)	5,7% < HbA1c ≤6,2% (655)	HbA1c >6,2% (551)
Sex (weibliches Geschlecht)	35,3% (867)	40,2% (251)	36,6% (229)	35,1% (230)	28,5% (157)
Alter [Jahre]	64,9±11,3	59,2±12,0	63,9±11,6	68,1±9,3	68,6±9,2
WtHR	0,58±0,08	0,54±0,07	0,56±0,08	0,59±0,08	0,62±0,08
Diabetes (ja)	23,7% (582)	0,8% (5)	2,7% (17)	13,4% (88)	85,7% (472)
NT-pro-BNP [pg/ml]	184,00 (73,00/599,00)	111,00 (57,00/305,25)	144,50 (60,00/406,75)	236,50 (95,00/817,08)	344,50 (109,00/1164,00)
HbA1c [%]	5,70 (5,40/6,20)	5,30 (5,10/5,40)	5,60 (5,50/5,70)	6,00 (5,80/6,10)	6,90 (6,50/7,50)
Plasmaglukose [mg/dl]	96,0 (88,0/106,0)	89,0 (83,0/96,0)	93,0 (87,0/99,0)	98,0 (91,0/106,0)	116,0 (103,0/138,0)
HOMA-IR	1,68 (1,09/2,83)	1,23 (0,83/1,73)	1,47 (0,97/2,19)	1,80 (1,22/2,70)	3,32 (1,94/6,25)
Insulin [ng/ml]	7,00 (4,70/10,96)	5,50 (3,94/7,66)	6,40 (4,40/9,30)	7,60 (5,20/10,70)	11,30 (6,92/19,20)
LVEF [%]	53,0±11,6	55,6±10,5	54,4±10,7	52,1±12,0	49,7±12,4
E/E'	8,82 (6,48/12,11)	7,40 (5,78/10,14)	8,41 (6,33/11,35)	9,53 (6,90/13,08)	10,66 (7,82/13,95)
HF (ja)	33,3% (818)	19,2% (120)	28,8% (180)	37,6% (246)	49,4% (272)
HFPEF (ja)	16,9% (415)	10,3% (64)	15,2% (95)	19,8% (130)	22,9% (126)
HFREF (ja)	16,4% (403)	9,0% (56)	13,6% (85)	17,7% (116)	26,5% (146)

WtHR=*waist to height ratio*; NT-pro-BNP=*N-terminales pro brain natriuretic peptide*; LVEF=*linksventrikuläre Ejektionsfraktion*; HF=*heart failure*; HFPEF=*heart failure with preserved ejection fraction*; HFREF=*heart failure with reduced ejection fraction*

Analog wurde eine Einteilung in HOMA-IR-Quartile vorgenommen, die in Tabelle 5 zu sehen ist. Hier fällt auf, dass die Probanden mit steigendem HOMA-IR-Quartil älter und seltener weiblich sind. Außerdem haben die Probanden mit steigendem HOMA-IR-Quartil häufiger Diabetes; auch die Diabetes-Parameter HbA1c, Plasmaglukose und Insulin steigen mit den HOMA-IR-Quartilen an. Weiter ist zu sehen, dass sich die echokardiographischen Messgrößen der Herzfunktion (LVEF, E/E') vom 1. bis zum 4. Quartil verschlechtern. Auch der Anteil der HF-, HFPEF- und HFREF-Patienten steigt mit steigendem HOMA-IR.

Tabelle 5: Charakteristika des gesamten Studienkollektivs in der Eingangsuntersuchung nach HOMA-IR-Quartilen unterteilt.

Variable	Alle (2456)	HOMA-IR ≤1,09 (615)	1,09< HOMA-IR ≤1,68 (614)	1,68< HOMA-IR ≤2,83 (613)	HOMA-IR > 2,83 (614)
Sex (weibliches Geschlecht)	35,3% (867)	52,5% (323)	35,2% (216)	27,1% (166)	26,4% (162)
Alter [Jahre]	64,9±11,3	61,4±12,2	64,7±11,5	66,4±10,6	66,9±9,8
WtHR	0,58±0,08	0,51±0,06	0,56±0,06	0,59±0,06	0,64±0,08
Diabetes (ja)	23,7% (582)	4,4% (27)	11,2% (69)	22,3% (137)	56,8% (349)
NT-pro-BNP [pg/ml]	184,00 (73,00/599,00)	110,00 (60,92/314,33)	177,00 (69,67/599,13)	213,50 (81,00/662,00)	256,00 (95,00/838,00)
HbA1c [%]	5,70 (5,40/6,20)	5,50 (5,30/5,80)	5,60 (5,40/6,00)	5,80 (5,50/6,10)	6,30 (5,80/7,20)
Plasmaglukose [mg/dl]	96,0 (88,0/106,0)	88,0 (83,0/93,0)	93,5 (88,0/100,0)	98,0 (91,0/106,0)	111,0 (101,0/132,0)
HOMA-IR	1,68 (1,09/2,83)	0,80 (0,65/0,94)	1,37 (1,23/1,52)	2,13 (1,88/2,41)	4,17 (3,32/6,73)
Insulin [ng/ml]	7,00 (4,70/10,96)	3,60 (3,00/4,30)	5,80 (5,30/6,60)	8,80 (7,70/9,90)	15,10 (12,39/22,10)
LVEF [%]	53,0±11,6	57,1±10,4	53,6±11,4	51,8±11,4	49,6±11,9
E/E'	8,82 (6,48/12,11)	7,80 (6,01/10,60)	8,77 (6,47/11,74)	8,73 (6,54/12,41)	10,08 (7,25/13,67)
HF (ja)	33,3% (818)	16,3% (100)	29,6% (182)	35,4% (217)	52,0% (319)
HFPEF (ja)	16,9% (415)	9,3% (57)	15,3% (94)	16,6% (102)	26,4% (162)
HFREF (ja)	16,4% (403)	7,0% (43)	14,3% (88)	18,8% (115)	25,6% (157)

WtHR=*waist to height ratio*; NT-pro-BNP=N-terminales pro *brain natriuretic peptide*; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF=*heart failure*; HFPEF=*heart failure with preserved ejection fraction*; HFREF=*heart failure with reduced ejection fraction*

Dem Anhang beigefügt ist ein Auszug aus der Korrelationsmatrix. Zu sehen ist, dass die Messgrößen für Kurzzeit- und Langzeitglukose gut positiv miteinander korrelieren (HbA1c und Glukose; $r=0,58$). Die Ergebnisse der Glukose Messungen und der nüchtern-Glukose Messungen korrelieren perfekt miteinander, genauso wie nüchtern-HOMA-IR und HOMA-IR-Indices (jeweils $r=1$). Untersucht man die Korrelation der beiden Bestandteile der HOMA-IR-Formel (Glukose und Insulin) mit dem HOMA-IR so zeigt sich, dass Insulin und HOMA-IR nahezu perfekt miteinander korrelieren ($R=0,97$); die Glukose-Werte korrelieren jedoch deutlich schwächer mit dem HOMA-IR ($R=0,63$). Der Herzinsuffizienz-Biomarker NT-pro-BNP zeigt eine mittelgradige negative Korrelation mit der LVEF ($r=-0,5$) und eine etwas schwächere positive Korrelation mit E/E' ($r=0,44$). LVEF wird häufig als Messgröße der systolischen linksventrikulären Funktion und E/E' als Messgröße der diastolischen linksventrikulären Funktion herangezogen. Diese beiden Messgrößen zeigen eine schwache negative Korrelation untereinander ($r=-0,17$).

4.3 Erhöhte HOMA-IR- und HbA1c-Werte sind mit Verschlechterung kardialer Funktionen assoziiert

Der Einfluss von HOMA-IR und HbA1c auf lineare Messgrößen der Herzfunktion (LVEF, E/E') wurde in einem multivariablen linearen Regressionsmodell untersucht. Tabelle 6 zeigt die Bedeutung von logarithmiertem HOMA-IR und HbA1c für die abhängige Variable LVEF jeweils einzeln und dann gemeinsam in einem Modell kombiniert betrachtet. Im ersten Modell wurde lediglich für Alter und Geschlecht adjustiert; in Modell 2 zusätzlich für kardiovaskuläre Risikofaktoren und in Modell 3 zusätzlich noch für diverse Komorbiditäten. In Modell 1 sieht man, dass bei Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR pro Standardabweichung die LVEF um 2,18 Prozentpunkte sinkt. In einem 95% Konfidenzintervall (-2,63/-1,74) ist dieser Einfluss hoch signifikant ($p < 0,0001$) und auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (β -Schätzer -1,74; 95% KI: -2,28/-1,2; $p < 0,0001$) und Komorbiditäten (β -Schätzer -1,45; 95% KI: -1,99/-0,905; $p < 0,0001$) bleibt der logarithmierte HOMA-IR ein signifikanter Prädiktor für die Verschlechterung der LVEF. Das Absinken des β -Schätzers nach Adjustierung kann Hinweis darauf sein, dass der Effekt des HOMA-IR auf die LVEF sich teilweise durch die Wirkung der gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren und Komorbiditäten erklären lässt.

Auch der HbA1c übt einen negativen Einfluss auf die LVEF aus, dieser fällt jedoch etwas geringer aus als der Einfluss des logarithmierten HOMA-IR. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht liegt der β -Schätzer (pro SD) bei -1,64 (95% KI: -2,09/-1,19; $p < 0,0001$) und auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (β -Schätzer (pro SD) -0,99; 95% KI: -1,46/-0,517; $p < 0,0001$) und Komorbiditäten (β -Schätzer (pro SD) -0,686; 95% KI: -1,15/-0,221; $p = 0,0039$) besteht ein signifikant negativer Einfluss auf die abhängige Variable. Betrachtet man den Einfluss von logarithmiertem HOMA-IR und HbA1c auf die LVEF in einem Modell, so zeigt sich, dass die β -Schätzer für beide unabhängigen Variablen sinken im Vergleich zu den Modellen ohne die gegenseitige Adjustierung. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss logarithmierten HOMA-IR auf die LVEF teilweise von der Höhe des HbA1c beeinflusst wird und umgekehrt. Am Ende bleibt nur der logarithmierte HOMA-IR als unabhängiger Prädiktor der LVEF bestehen, nachdem für Alter und Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und HbA1c adjustiert wurde.

Tabelle 6: Lineare Regression der abhängigen Variable LVEF.

LVEF	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert
Log(HOMA-IR)[pro SD]	-2,18 (-2,63/-1,74)	(<0,0001)	-1,74 (-2,28/-1,2)	(<0,0001)	-1,45 (-1,99/-0,905)	(<0,0001)
HbA1c [pro SD]	-1,64 (-2,09/-1,19)	(<0,0001)	-0,99 (-1,46/0,517)	(<0,0001)	-0,686 (-1,15/-0,221)	(0,0039)
Log(HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	-1,84 (-2,37/-1,31)	(<0,0001)	-1,55 (-2,16/-0,929)	(<0,0001)	-1,37 (-1,99/-0,76)	(<0,0001)
HbA1c[pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	-0,623 (-1,16/0,0901)	(0,022)	-0,348 (-0,884/0,188)	(0,2)	-0,132 (-0,658/0,393)	(0,62)

Abgebildet ist die lineare Regression der LVEF zu den unabhängigen Variablen Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen.

¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK, Vorhofflimmern, PAVK, Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignomerkkrankung; WtHR=*waist to height ratio*; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KI=Konfidenzintervall; SD=Standardabweichung

Auf die gleiche Art und Weise wurde der Einfluss von logarithmiertem HOMA-IR und HbA1c auf den indirekten Messwert der diastolischen Funktion E/E' untersucht. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse. Insgesamt zeigt sich ein positiver Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf das E/E' mit einem β-Schätzer (pro SD) von 0,83 (95% KI: 0,607/1,04; p<0,0001) nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. Nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren sinkt der β-Schätzer auf 0,34 (95% KI: 0,075/0,609; p=0,012) ab und nach zusätzlicher Adjustierung für Komorbiditäten liegt der β-Schätzer [pro SD] bei 0,19 (95% KI: -0,0831/0,468; p=0,17). Ein großer Teil des Einflusses des logarithmierten HOMA-IR auf das E/E' lässt sich demnach durch gleichzeitig vorhandene Risikofaktoren und Komorbiditäten erklären.

Der HbA1c ist nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine positive Einflussvariable für E/E' (β-Schätzer 1,01; 95% KI:0,793/1,23; p<0,0001) und bleibt

dies auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (β -Schätzer 0,693; 95% KI: 0,462/0,924; $p < 0,0001$) und Komorbiditäten (β -Schätzer 0,575; 95% KI: 0,339/0,81; $p < 0,0001$), wenn auch abgeschwächt. Auch hier tragen kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten zum Einfluss auf das E/E' bei. In einem gemeinsamen Modell üben sowohl der logarithmierte HOMA-IR (β -Schätzer [pro SD] 0,389; 95% KI: 0,129/0,649; $p = 0,0034$) als auch der HbA1c (β -Schätzer [pro SD] 0,797; 95% KI: 0,536/1,06; $p < 0,0001$) nach Adjustierung für Alter und Geschlecht einen signifikant positiven Einfluss auf E/E' aus. Nach weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten bleibt jedoch nur der HbA1c als unabhängige Einflussvariable des E/E' bestehen.

Tabelle 7: Lineare Regression der abhängigen Variable E/E'.

E/E'	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	β -Schätzer (95% KI)	p-Wert	β -Schätzer (95% KI)	p-Wert	β -Schätzer (95% KI)	p-Wert
Log(HOMA-IR)[pro SD]	0,826 (0,607/1,04)	(<0,0001)	0,342 (0,075/0,609)	(0,012)	0,192 (-0,0831/0,468)	(0,17)
HbA1c [pro SD]	1,01 (0,793/1,23)	(<0,0001)	0,693 (0,462/0,924)	(<0,0001)	0,575 (0,339/0,81)	(<0,0001)
Log(HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	0,389 (0,129/0,649)	(0,0034)	-0,0491 (-0,351/0,253)	(0,75)	-0,156 (-0,466/0,154)	(0,32)
HbA1c[pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	0,797 (0,536/1,06)	(<0,0001)	0,713 (0,451/0,976)	(<0,0001)	0,637 (0,371/0,903)	(<0,0001)

Abgebildet ist die lineare Regression von E/E' zu den unabhängigen Variablen Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen.

¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK, Vorhofflimmern, PAVK, Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignomkrankung; WtHR=waist to height ratio; KI=Konfidenzintervall; SD=Standardabweichung

4.4 HOMA-IR, HbA1c und das Auftreten der HF

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, welche Bedeutung HOMA-IR und HbA1c für die Prävalenz der Herzinsuffizienz und ihrer beiden Phänotypen HFPEF und HFREF haben. Insgesamt litten 818 Individuen des Studienkollektivs an einer HF (33,3%), 415 an einer HFPEF (16,9%) und 403 (16,4%) an einer HFREF (Vgl. Tabelle 4, Tabelle 5).

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit dem Auftreten von HF, HFPEF und HFREF als abhängige Variablen und logarithmierter HOMA-IR und HbA1c als unabhängige Variablen. Berechnet wurde das Chancenverhältnis (*Odds-Ratio*, OR), das sich für die unabhängigen Variablen in Bezug auf das Auftreten der HF ergibt. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht, im 2. Modell zusätzlich für kardiovaskuläre Risikofaktoren und im 3. Modell zusätzlich für verschiedene Komorbiditäten.

Eine Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine Standardabweichung geht in der vorliegenden Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit einer OR von 4,1 (95% KI: 3,33/5,119; $p < 0,0001$) für das Auftreten einer HF einher. Auch nach Adjustieren für kardiovaskuläre Risikofaktoren (OR 2,55 (2,003/3,287); $p < 0,0001$) und Komorbiditäten (OR 2,1 (1,608/2,762); $p < 0,0001$) liegt ein signifikant erhöhtes Chancenverhältnis vor. Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch bei Betrachtung des Einflusses von des logarithmierten HOMA-IR auf HFPEF und HFREF. Die OR für das Auftreten der HFPEF (adjustiert für Alter und Geschlecht: OR 3,7 (2,915/4,761); $p < 0,0001$) ist im Vergleich zu HF und HFREF etwas niedriger, jedoch auch nach Adjustieren für Risikofaktoren (OR 2,13 (1,616/2,831); $p < 0,0001$) und Komorbiditäten (OR 1,7 (1,23/2,361); $p = 0,0015$) immer signifikant erhöht. Den größten Effekt hat der logarithmierte HOMA-IR auf das Auftreten der HFREF (OR 4,27 (3,343/5,548); $p < 0,0001$). Auch dieser Einfluss kann teilweise durch die Wirkung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten erklärt werden, jedoch bleibt auch nach voller Adjustierung eine Odds-Ratio von 2,269 (95% KI: 1,657/3,161; $p < 0,0001$) bestehen. Somit ist der logarithmierte HOMA-IR eine signifikante Einflussvariable für das Auftreten einer HF und außerdem ihrer beiden Phänotypen HFPEF und HFREF.

Auch der HbA1c hat einen positiven Einfluss auf das Auftreten einer HF (OR 2,41 (1,972/2,976); $p < 0,0001$), HFPEF (OR 2,12 (1,701/2,691); $p < 0,0001$) und HFREF (OR 2,5 (2,01/3,171); $p < 0,0001$) nach Adjustieren für Alter und Geschlecht. Nach weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren nimmt die OR in allen Analysen ab, bleibt jedoch stets signifikant erhöht. Nach zusätzlicher Adjustierung für Komorbiditäten zeigt sich eine weitere Abnahme der OR für das Auftreten von HF, HFPEF und HFREF. Eine HbA1c Erhöhung um eine Standardabweichung führt nach voller Adjustierung nicht mehr zu einer signifikant erhöhten OR für das Auftreten einer HFPEF (OR 1,1 (0,833/1,459); $p = 0,51$). Für das Auftreten einer HF (OR=1,39

(1,09/1,78); $p=0,0091$) und einer HFREF (OR=1,6 (1,218/2,139); $p=0,00097$) besteht hingegen auch dann noch eine signifikant erhöhte OR.

Tabelle 8: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF.

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
HF (N=818)						
Log(HOMA-IR)[pro SD]	4,104 (3,330/5,119)	<0,0001	2,554 (2,003/3,287)	<0,0001	2,098 (1,608/2,762)	<0,0001
HbA1c[pro SD]	2,405 (1,972/2,976)	<0,0001	1,646 (1,329/2,067)	<0,0001	1,385 (1,090/1,780)	0,0091
HFPEF (N=415)						
Log(HOMA-IR)[pro SD]	3,697 (2,915/4,761)	<0,0001	2,127 (1,616/2,831)	<0,0001	1,695 (1,230/2,361)	0,0015
HbA1c[pro SD]	2,12 (1,701/2,691)	<0,0001	1,429 (1,119/1,849)	0,0052	1,097 (0,833/1,459)	0,51
HFREF (N=403)						
Log(HOMA-IR)[pro SD]	4,270 (3,343/5,548)	<0,0001	2,793 (2,095/3,778)	<0,0001	2,269 (1,657/3,161)	<0,0001
HbA1c[pro SD]	2,502 (2,01/3,171)	<0,0001	1,798 (1,414/2,325)	<0,0001	1,604 (1,218/2,139)	0,00097

Untersucht wurde das Chancenverhältnis (OR) für das Auftreten einer HF, HFPEF und HFREF versus gesunde Kontrollen pro SD Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK (=koronare Herzerkrankung), PAVK (=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung; WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD= Standardabweichung; HF=*heart failure*; HFPEF=*heart failure with preserved ejection fraction*; HFREF=*heart failure with reduced ejection fraction*

HOMA-IR und HbA1c sind beides Parameter, die bei diabetisch bedingter Dysregulation des Metabolismus erhöht sein können. Häufig liegen beide Parameter gleichzeitig erhöht vor. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen (

Tabelle 8) deuten auf einen stärkeren Effekt des HOMA-IR auf das Auftreten von HF, HFPEF und HFREF, im Vergleich zum HbA1c, hin. Um beide Parameter unabhängig voneinander betrachten zu können wurden die Analysen durch gegenseitige Adjustierung für HOMA-IR und HbA1c ergänzt.

Insgesamt nimmt die Effektstärke nach gegenseitiger Adjustierung für HOMA-IR und HbA1c ab. Die OR für das Auftreten einer HF durch Erhöhung des HbA1c um eine Standardabweichung fällt nach Adjustierung für HOMA-IR deutlich geringer aus als

ohne diese Adjustierung (Vgl. mit Tabelle 8). Die Odds Ratio für das Auftreten einer HFPEF sinkt für die unabhängige Variable HbA1c nach Adjustieren für Alter, Geschlecht und logarithmierten HOMA-IR auf 1,156 (0,886/1,517) und weicht damit nicht mehr signifikant von 1 ab ($p=0,29$). Für das Auftreten einer HF oder HFREF ist die OR nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und logarithmierten HOMA-IR signifikant erhöht. Nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren ist der HbA1c-Wert kein unabhängiger Risikofaktor mehr für das Auftreten einer HF ($OR=1,242$ (0,977/1,594); $p=0,082$). Der Effekt des HbA1c auf das Auftreten einer HFREF wird durch zusätzliche Adjustierung für logarithmierten HOMA-IR ebenfalls abgeschwächt. Nach voller Adjustierung liegt die OR bei 1,243 (0,919/1,7); dies deutet noch immer auf ein erhöhtes Risiko bei HbA1c-Erhöhung hin, liegt jedoch nicht mehr im signifikanten Bereich. Insgesamt kann ein Teil des Effektes, den der HbA1c auf das Auftreten von HF, HFPEF und HFREF ausübt, durch den Einfluss des HOMA-IR erklärt werden kann.

Die Bedeutung der unabhängigen Variable logarithmierter HOMA-IR für die abhängige, dichotom verteilte Variable Prävalenz von HF, HFPEF und HFREF wurde im nächsten Schritt analysiert. Nach Adjustieren für den HbA1c-Wert, Alter und Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten ist die OR für das Auftreten von HF, HFPEF und HFREF pro Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine Standardabweichung immer signifikant erhöht. Die errechneten Chancenverhältnisse weichen dabei kaum von den Werten ab, die vor zusätzlicher Adjustierung für HbA1c erzielt wurden. Nach voller Adjustierung liegt die OR für das Auftreten einer HFREF pro Standardabweichung des logarithmierten HOMA-IR bei 2,07 (95% KI: 1,478/2,954; $p<0,0001$). Etwas geringer ist die OR für die Gesamtheit der HF ($OR=2,03$ (1,529/2,727); $p<0,0001$) $p=0,00022$) und am geringsten für das Auftreten einer HFPEF jedoch in jedem Fall signifikant erhöht ($OR=1,79$ (1,26/2,584); $p=0,0014$).

Tabelle 9: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF.

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
HF (N=818)						
Log(HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,68 (2,94/4,652)	<0,0001	2,358 (1,818/3,081)	<0,0001	2,033 (1,529/2,727)	<0,0001
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,36 (1,081/1,728)	0,01	1,242 (0,977/1,594)	0,082	1,085 (0,831/1,426)	0,55
HFPEF (N=415)						
Log(HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,484 (2,684/4,585)	<0,0001	2,062 (1,524/2,816)	<0,0001	1,793 (1,26/2,584)	0,0014
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,156 (0,886/1,517)	0,29	1,072 (0,811/1,425)	0,63	0,887 (0,65/1,212)	0,45
HFREF (N=403)						
Log(HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,719 (2,853/4,919)	<0,0001	2,478 (1,813/3,425)	<0,0001	2,074 (1,478/2,954)	<0,0001
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,408 (1,092/1,837)	0,0098	1,318 (1,008/1,746)	0,048	1,243 (0,919/1,7)	0,16

Untersucht wurde das Chancenverhältnis (OR) für das Auftreten einer HF, HFPEF und HFREF versus gesunde Kontrollen pro SD Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK(= koronare Herzerkrankung), PAVK(=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. Außerdem wurden die Modelle mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR) adjustiert für HbA1c und umgekehrt wurden die Modelle mit der unabhängigen Variable HbA1c adjustiert für Log(HOMA-IR). WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD=Standardabweichung; HF=*heart failure*; HFPEF=*heart failure with preserved ejection fraction*; HFREF=*heart failure with reduced ejection fraction*

Zusammengefasst vergrößern Anstiege des HOMA-IR und des HbA1c die Chancen an einer HF, HFPEF und HFREF zu leiden. Die OR pro Standardabweichung des logarithmierten HOMA-IR ist größer als pro Standardabweichung des HbA1c und nach voller Adjustierung für Alter und Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten und zusätzlich gegenseitige Adjustierung für logarithmierten HOMA-IR bzw. HbA1c bleibt nur der logarithmierten HOMA-IR als robuste Einflussgröße für das Auftreten von HF, HFPEF und HFREF bestehen.

4.5 Klinisches Outcome

Im letzten Schritt der statistischen Analyse wurde die Bedeutung von logarithmiertem HOMA-IR und HbA1c für zwei klinische Endpunkte bestimmt. Hier handelt es sich zum

einen um die Gesamtmortalität und zum anderen um die Verschlechterung der Herzinsuffizienz im vorliegenden Kollektiv.

4.5.1 HbA1c, logarithmierter HOMA-IR und die Gesamtmortalität der Herzinsuffizienz

Insgesamt kam es im untersuchten Zeitraum zu 201 Todesfällen, davon 3 (0,1%) bei Herz-gesunden Kontrollen, 70 (2,9%) bei Probanden mit erhaltener LVEF und 128 (5,3%) bei Individuen mit reduzierter LVEF. Die Gesamtmortalität im Studienkollektiv betrug 8,3% in einem durchschnittlichen *Follow-Up*-Zeitraum von 2,78 Jahren (Daten nicht gezeigt). Zunächst wurde das Studienkollektiv in HOMA-IR- und HbA1c-Quartile aufgeteilt und die kumulative Inzidenz der Todesfälle verglichen. Auf diese Weise erhoffte man sich Risikobereiche für HOMA-IR und HbA1c identifizieren zu können, die mit besonders hoher Sterblichkeit assoziiert waren. Die Ergebnisse dieser Analyse sind als Kaplan-Meyer Kurven in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt. Um die Bedeutung von HOMA-IR und HbA1c für die Gesamtmortalität der HF und mögliche Einflussgrößen dieser Beziehung zu ermitteln, wurden die unabhängigen Variablen (HOMA-IR, HbA1c) in einem zweiten Schritt kontinuierlich betrachtet und ihr Zusammenhang mit der Mortalität in Cox-Regressionen analysiert (Tabelle 10 und Tabelle 11).

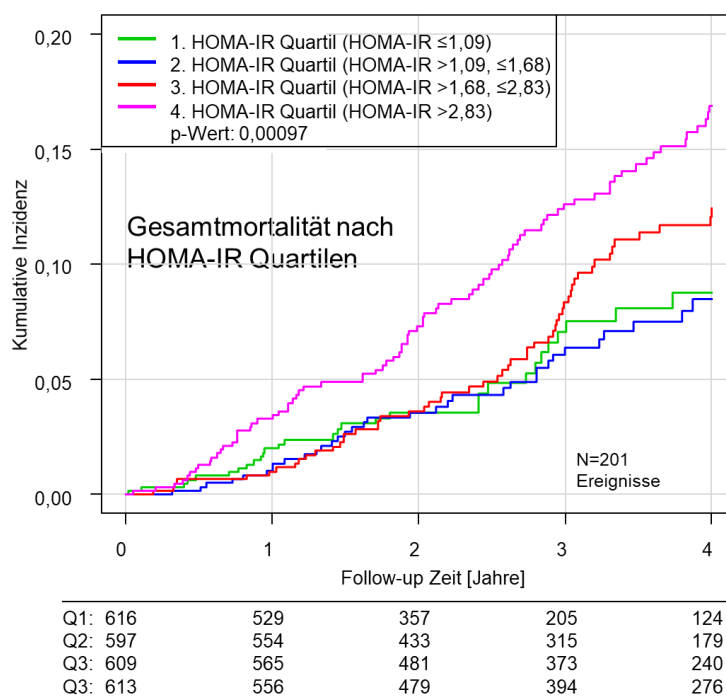


Abbildung 5: Kaplan-Meyer-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Todesfälle (N=201). Das Studienkollektiv wurde in HOMA-IR-Quartile aufgeteilt und die kumulativen Inzidenzen für jedes Quartil separat dargestellt. Quartilsgrenzen: Quartil 1 HOMA-IR $\leq 1,09$; Quartil 2 HOMA-IR $>1,09, \leq 1,68$; Quartil 3 HOMA-IR $>1,68, \leq 2,83$; Quartil 4 HOMA-IR $>2,83$

Abbildung 5 zeigt die kumulative Inzidenz der Todesereignisse im Studienkollektiv über den Zeitraum von vier Jahren aufgetrennt für HOMA-IR-Quartile. Die Grenzwerte der HOMA-IR Quartile sind der Abbildungsunterschrift zu entnehmen. Am Ende des Beobachtungszeitraums liegt die kumulative Inzidenz der ersten beiden HOMA-IR-

Quartile zwischen 5 und 10%, während das 3.

Quartil ca. 12% erreicht und das oberste Quartil bei ca. 17% liegt. Interessanterweise liegen nach drei Jahren die kumulativen Inzidenzen der ersten drei Quartile nahezu gleichauf; erst im 4. *Follow-Up* Jahr ereignen sich deutlich mehr Todesfälle bei den Individuen des 3. HOMA-IR-Quartils. Die kumulative Inzidenz der unteren beiden HOMA-IR-Quartile ist annähernd gleich und konstant am niedrigsten. Deutlich die meisten Todesfälle ereignen sich im Quartil mit den höchsten HOMA-IR-Indices (Vgl. pinke Kurve).

Die kumulativen Inzidenzen der HbA1c-Quartile über den Zeitraum von 4 Jahren sind in Abbildung 6 dargestellt. Die kumulativen Inzidenzen in den beiden Quartilen mit den

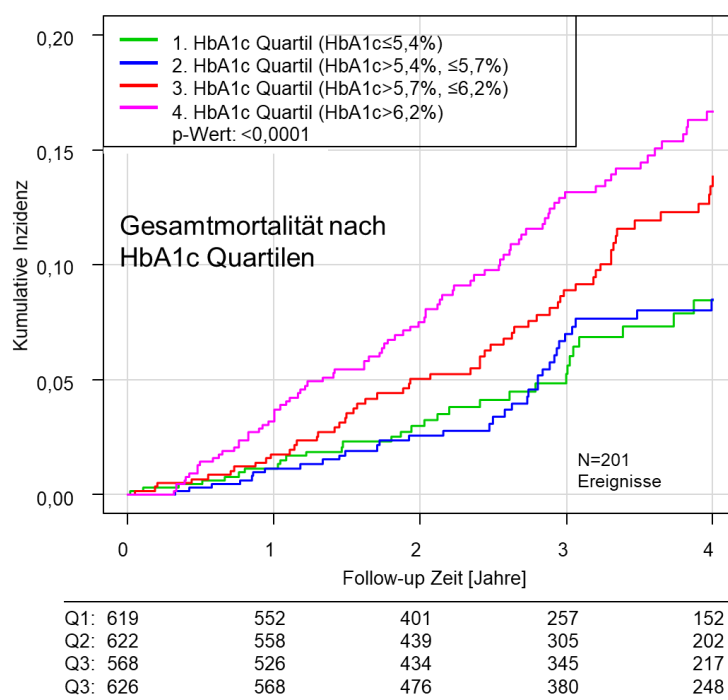


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Todesfälle (N=201). Das Studienkollektiv wurde in HbA1c-Quartile aufgeteilt und die kumulativen Inzidenzen für jedes Quartil separat dargestellt. Quartilsgrenzen: Quartil 1 HbA1c ≤ 5,4%; Quartil 2 HbA1c > 5,4%, ≤ 5,7%; Quartil 3 HbA1c > 5,7%, ≤ 6,2%; Quartil 4 HbA1c > 6,2%

niedrigsten HbA1c-Werten unterscheiden sich kaum und sind über die gesamte Studiendauer die niedrigsten. Die kumulative Inzidenz des 3. und 4. HbA1c-Quartil liegen deutlich über den ersten beiden Quartilen. Vergleicht man Quartil drei und vier miteinander so zeigt sich, dass bereits im ersten Beobachtungsjahr mehr Todesfälle in Quartil vier auftreten und der Abstand danach relativ konstant bleibt.

Im untersuchten Studienkollektiv sind niedrige HbA1c und HOMA-IR-Indices zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung als protektiv in Bezug auf die Gesamtmortalität zu werten. Die Einteilung in Quartile zeigt, dass Individuen in den oberen beiden HOMA-IR- und HbA1c-Quartilen ein deutlich höheres allgemeines Sterberisiko als die Individuen in den unteren Quartilen haben.

Zur kontinuierlichen Betrachtung des Einflusses von HbA1c und HOMA-IR auf die Gesamtmortalität und zur Identifizierung möglicher Einflussgrößen wurden im zweiten Schritt Cox-Regressionsmodelle berechnet. Tabelle 10 zeigt den Einfluss der unabhängigen Variable logarithmierter HOMA-IR auf die Gesamtmortalität. Bei asymmetrischer Verteilung mit positiver Schiefe der unabhängigen Variable HOMA-IR wurde hier der Logarithmus (Log(HOMA-IR)) verwendet. Im untersuchten Kollektiv ist eine Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine Standardabweichung nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit einem annähernd 24% (Hazard Ratio, HR=1,24 (1,0872/1,411); p=0,0013) erhöhten Risiko zu sterben assoziiert. Interessanterweise verändert die zusätzliche Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten diese Beziehung kaum (Vgl. Tabelle 10). Nach zusätzlicher Adjustierung für den HbA1c-Wert sinkt der Effekt des logarithmierten HOMA-IR auf die Gesamtsterblichkeit im Studienkollektiv deutlich (Vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR).

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
Gesamtmortalität N=201 Ereignisse	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Log(HOMA-IR)[pro SD]	1,2386 (1,0872/1,411)	0,0013	1,2556 (1,075/1,4666)	0,0041	1,2662 (1,0702/1,4981)	0,0059
Log(HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	1,113 (0,9455/1,3101)	0,2	1,1321 (0,941/1,362)	0,19	1,1805 (0,9631/1,4469)	0,11

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD Log(HOMA-IR) in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK(=koronare Herzerkrankung), PAVK(=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße HbA1c ergänzt. WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD= Standardabweichung;

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für den Einfluss der unabhängigen Variable HbA1c auf die abhängige Variable Gesamtmortalität. Der Anstieg des HbA1c um eine Standardabweichung ist nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit einem ca. 27% erhöhten Sterberisiko assoziiert (HR=1,27 (1,1184/1,4311); p=0,00018). Nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (HR=1,26 (1,0984/1,4342); p=0,00084) und Komorbiditäten ist das allgemeine Sterberisiko pro SD HbA1c-Erhöhung noch um ca. 20% erhöht (HR=1,20 (1,0430/1,3809); p=0,011). Nach Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR sinkt

die HR für die abhängige Variable ab. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und logarithmierten HOMA-IR liegt die HR bei 1,19 ((1,0173/1,3893); p=0,03). Weitere Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren verändert die HR kaum (HR=1,18 (1,011/1,3888); p=0,036). Nach zusätzlicher Adjustierung für Komorbiditäten ist das allgemeine Sterberisiko ca. 11% erhöht (HR=1,11 (0,9382/1,3162); p=0,22). Ein Teil des Einflusses des HbA1c-Wertes auf die Gesamtmortalität der HF im vorliegenden Studienkollektiv kann folglich durch den Einfluss des logarithmierten HOMA-IR erklärt werden.

Tabelle 11: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable HbA1c.

Gesamtmortalität N=201 Ereignisse	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
HbA1c [pro SD]	1,2652 (1,1184/1,4311)	0,00018	1,2551 (1,0984/1,4342)	0,00084	1,2001 (1,043/1,3809)	0,011
HbA1c [pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	1,1888 (1,0173/1,3893)	0,03	1,1849 (1,011/1,3888)	0,036	1,1112 (0,9382/1,3162)	0,22

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK(=koronare Herzerkrankung), PAVK(=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße Log(HOMA-IR) ergänzt. WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD= Standardabweichung

Es lässt sich festhalten, dass sowohl die Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR als auch des HbA1c nach voller Adjustierung mit einem signifikant erhöhten allgemeinen Sterberisiko assoziiert ist. Nach gegenseitiger Adjustierung für HbA1c und logarithmierten HOMA-IR zeigt sich, dass beide Variablen zum Effekt der jeweils anderen auf die Gesamtmortalität beitragen. Nach Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR, Alter und Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren führt die Erhöhung des HbA1c um eine Standardabweichung noch immer zu einem signifikant erhöhten allgemeinen Sterberisiko (HR=1,18 (1,011/1,3888); p=0,036). Die Daten deuten außerdem darauf hin, dass auch der logarithmierte HOMA-IR unabhängig vom HbA1c das Sterberisiko im Studienkollektiv erhöht. Die HRs nach Adjustierung für HbA1c, Alter und Geschlecht (HR= 1,11 (0,9455/1,3101); p=0,2), kardiovaskuläre Risikofaktoren (HR=1,13 (0,941/1,362); p=0,19) und Komorbiditäten (HR=1,18 (0,9631/1,4469); p=0,11) liegen zwar nicht im signifikanten Bereich, dies ist aber möglicherweise einer zu kleinen Fallzahl geschuldet.

4.5.2 HbA1c, Log(HOMA-IR) und die klinische Verschlechterung der HF

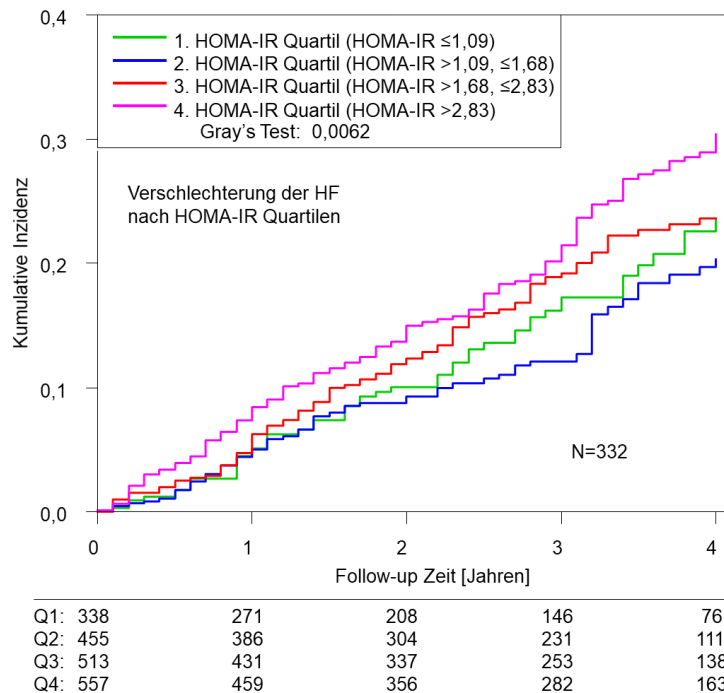


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Fälle klinischer Verschlechterung der HF (N=332). Das Studienkollektiv wurde in HOMA-IR-Quartile aufgeteilt und die kumulativen Inzidenzen für jedes Quartil separat dargestellt. Quartilsgrenzen: Quartil 1 HOMA-IR $\leq 1,09$; Quartil 2 HOMA-IR $> 1,09$, $\leq 1,68$; Quartil 3 HOMA-IR $> 1,68$, $\leq 2,83$; Quartil 4 HOMA-IR $> 2,83$

Neben der Gesamtmortalität wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, welche Bedeutung der HbA1c und der HOMA-IR für den klinischen Progress der HF haben. Eine Verschlechterung der HF wurde für Herz-gesunde Probanden und asymptotische sowie symptomatische HF-Patienten unterschiedlich definiert. Bei der Kontroll-Kohorte Herz-gesunder Probanden und der Kohorte

der asymptotischen HF-Patienten wurde ein Progress zu einer symptomatischen HF oder der kardiale Tod als Verschlechterung der HF gewertet. In der Kohorte der symptomatischen HF-Patienten wurde die HF-bedingte Hospitalisierung und der kardiale Tod als Verschlechterung gewertet (Vgl. Abschnitt 3.2.1).

Im ersten Schritt wurden die kumulativen Inzidenzen einer solchen Verschlechterung der HF abhängig von HOMA-IR und HbA1c dargestellt. Hierfür wurde das Studienkollektiv in HOMA-IR- respektive HbA1c-Quartile aufgeteilt. In Abbildung sind die kumulativen Inzidenzen einer Verschlechterung der HF im Gesamtkollektiv aufgeteilt in HOMA-IR Quartile dargestellt. Am Ende des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren trat demnach bei ca. 30% der Probanden im 4. HOMA-IR-Quartil (höchste HOMA-IR-Indices) eine Verschlechterung der HF auf. In den Quartilen 1 und 3 des Kollektivs kam es im selben Zeitraum bei ca. 22% der Probanden zu einer Verschlechterung der HF. Mit ca. 20% traten die wenigsten Ereignisse einer HF-Verschlechterung bei den Probanden im 2. HOMA-IR-Quartil auf.

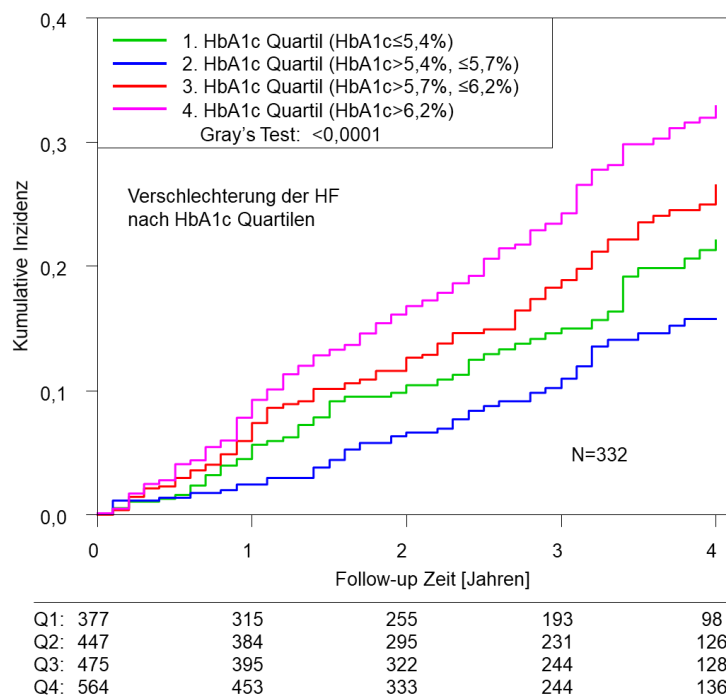


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Inzidenz aller Fälle klinischer Verschlechterung der HF (N=332). Das Studienkollektiv wurde in HbA1c-Quartile aufgeteilt und die kumulativen Inzidenzen für jedes Quartil separat dargestellt. Quartilsgrenzen: Quartil 1 HbA1c $\leq 5,4\%$; Quartil 2 HbA1c $> 5,4\%, \leq 5,7\%$; Quartil 3 HbA1c $> 5,7\%, \leq 6,2\%$; Quartil 4 HbA1c $> 6,2\%$

In Abbildung sind die kumulativen Inzidenzen der Verschlechterung der HF abhängig vom HbA1c-Quartil dargestellt. Hier zeigt sich, dass es am Ende des Beobachtungszeitraums im Quartil mit HbA1c-Werten über 6,2% (Quartil 4) mit ca. 30% zu den meisten Ereignissen einer HF-Verschlechterung kam. In Quartil 3, mit den zweithöchsten HbA1c-Werten kam es im selben Zeitraum zu ca. 27% zu einer Verschlechterung der HF. In Quartil 1, dem die

Probanden mit den niedrigsten HbA1c-Werten zugeteilt waren, lag die kumulative Inzidenz der HF-Verschlechterung bei ca. 22%. Der wenigsten Ereignisse einer HF-Verschlechterung traten im 2. HbA1c-Quartil auf.

Zur kontinuierlichen Betrachtung des Einflusses von HOMA-IR und HbA1c auf die Verschlechterung der HF im untersuchten Kollektiv und zur Identifizierung von möglichen Einfluss- bzw. Störgrößen auf diese Beziehung wurden Cox-Regressionsmodelle berechnet. Erneut wurden die HOMA-IR-Indices, wegen ihrer positiv schiefen Verteilung logarithmiert, bevor ihr Einfluss auf die abhängige Variable untersucht wurde. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Cox-Regression mit der Verschlechterung der HF als abhängige und dem logarithmierten HOMA-IR als unabhängige Variable abgebildet. Nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht bewirkt der Anstieg des logarithmierten HOMA-IR pro Standardabweichung ein 19% erhöhtes Risiko, dass eine HF-Verschlechterung auftritt (HR 1,19; 95% KI 1,077/1,323; $p=0,00075$). Nach zusätzlicher Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren sinkt die HR für das Auftreten einer HF-Verschlechterung auf 1,12 (95% KI 1,001/1,301; $p=0,048$) ab. Nach weiterer Adjustierung für die angegebenen Komorbiditäten liegt die

HR für das Auftreten einer Verschlechterung der HF pro Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine SD bei 1,08 (95% KI 0,94/1,242; $p=0,28$). Daraus lässt sich ablesen, dass der Effekt den der logarithmierte HOMA-IR auf das Auftreten einer Verschlechterung der HF im untersuchten Kollektiv hat, teilweise durch begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten bedingt ist. Nach Adjustierung für den HbA1c-Wert sinkt der Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf die abhängige Variable der HF-Verschlechterung deutlich (Vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR).

Verschlechterung der HF	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Log(HOMA-IR)[pro SD]	1,194 (1,077/1,323)	0,00075	1,121 (1,001/1,301)	0,048	1,081 (0,94/1,242)	0,28
Log(HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	1,067 (0,936/1,216)	0,33	1,029 (0,884/1,197)	0,71	0,982 (0,832/1,159)	0,83

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD Log(HOMA-IR) in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK(=koronare Herzerkrankung), PAVK)=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße HbA1c ergänzt (Vgl. 2. Reihe). WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD= Standardabweichung; HF=*heart failure*

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression mit der Verschlechterung der HF abhängig vom HbA1c. Nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht der Probanden liegt die HR für eine Verschlechterung der HF pro HbA1c-Erhöhung um eine SD bei 1,24 (95% KI 1,132/1,367; $p<0,0001$). Nach weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren sinkt die HR auf 1,20 (95% KI 1,077/1,333; $p=0,00089$). Bei zusätzlicher Adjustierung für Komorbiditäten fällt die HR nochmals leicht auf 1,155 (95% KI 1,029/1,296; $p=0,014$) ab. In einem zweiten Schritt wurde für die mögliche Einflussgröße logarithmierter HOMA-IR adjustiert. Die Analyse zeigt, dass der Effekt des HbA1c-Wertes auf die Verschlechterung der HF kaum durch den logarithmierten HOMA-IR beeinflusst wird (Vgl. Tabelle 13). Demnach liegt das Risiko für eine Verschlechterung der HF nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und den logarithmierten HOMA-IR bei

16,4% wenn der HbA1c um eine Standardabweichung steigt. In einem 95% KI (1,012/1,34) ist dieser Effekt signifikant ($p=0,034$).

Tabelle 13: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable HbA1c.

Verschlechterung der HF	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
HbA1c [pro SD]	1,244 (1,132/1,367)	<0,0001	1,198 (1,077/1,333)	0,00089	1,155 (1,029/1,296)	0,014
HbA1c [pro SD] (zusätzlich adjustiert für Log HOMA-IR)	1,198 (1,059/1,355)	0,0041	1,183 (1,043/1,342)	0,0091	1,164 (1,012/1,34)	0,034

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK(=koronare Herzerkrankung), PAVK(=periphere arterielle Verschlusskrankheit), Lungenarterienembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße Log(HOMA-IR) ergänzt (Vgl. 2. Reihe). WtHR=*waist to height ratio*; KI=Konfidenzintervall; SD= Standardabweichung; HF=*heart failure*

4.6 Sensitivitätsanalyse – *fasting* HOMA-IR

Es war leider nicht möglich von allen 2456 Studienteilnehmern die nüchtern-Plasmaglukose Werte zu ermitteln. Aus diesem Grund wurden die Analysen, die in den vorigen Kapiteln präsentiert wurden, mit den Plasmaglukose Werten durchgeführt, die von allen Studienteilnehmern verfügbar waren. Von 1805 Teilnehmern lagen nüchtern-Werte vor; von 651 Probanden konnten nur spontane Plasmaglukose-Werte ermittelt werden. Natürlich wurden die gleichen Analysen auch in dem Subkollektiv (N=1805) durchgeführt, für das die nüchtern-Plasmaglukose Werte vorlagen. Der Vergleich der Analysen zeigt, dass die Ergebnisse kaum voneinander abweichen (Tabellen und Abbildungen im Anhang). Die beobachteten Effekte nehmen lediglich minimal zu oder ab, ohne, dass sie eine unterschiedliche Interpretation zuließen.

Nur zwei Ergebnisse weichen ab:

1. Nach Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR, Alter und Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren ist eine HbA1c-Erhöhung um eine Standardabweichung nicht mit einer signifikant erhöhten OR assoziiert (OR=1,31 (0,954/1,833); $p=0,1$). Dies kann durch die kleinere Individuenzahl

bedingt sein. Die OR dieser Analyse hat sich kaum verändert im Vergleich zum nicht-nüchtern Gesamtkollektiv (OR=1,32 (1,008/1,746); $p=0,048$).

2. Die kumulative Inzidenz der Todesfälle des nüchternen Subkollektivs liegt im Quartil mit den niedrigsten HbA1c-Werten nach 4 Jahren bei ca. 6% und im Quartil mit den zweitniedrigsten HbA1c-Werten bei ca. 9%. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die kumulativen Inzidenzen dieser beiden Quartile im Gesamtkollektiv nicht voneinander und liegen jeweils bei ca. 8% (Vgl. Abbildung 6). Hier ist demnach im nüchternen Subkollektiv ein linearer Trend zu erkennen, der sich im Gesamtkollektiv nicht so eindeutig abbildet.

5 Diskussion

In den letzten Jahren gewannen neue antidiabetische Substanzen auch in der HF-Therapie an Bedeutung(291). Im Lichte dieser Entwicklung ist es umso wichtiger herauszuarbeiten, welcher der pathophysiologischen Mechanismen der diabetischen Erkrankung für die Entwicklung und das Voranschreiten der HF eine besondere Bedeutung zukommt. In dieser Arbeit wurde daher die Bedeutung von HbA1c und HOMA-IR, stellvertretend für Hyperglykämie und Insulinresistenz, für die HF untersucht. In den multivariablen Regressionsanalysen wurden dementsprechend nicht nur wichtige Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten einbezogen, sondern auch der HbA1c und der logarithmierte HOMA-IR in die Analyse der jeweils anderen Einflussvariable.

5.1 HOMA-IR verschlechtert systolische, HbA1c verschlechtert diastolische Herzfunktion

Die Einteilung des Studienkollektivs in HOMA-IR Quartile zeigt einen kontinuierlichen Abfall der LVEF-Werte mit steigenden HOMA-IR-Indices. Das E/E'-Verhältnis steigt mit steigenden HOMA-IR-Indices insgesamt an, wenn auch nicht streng kontinuierlich (Vgl. Tabelle 5). Auch die anschließenden linearen Regressionsanalysen deuten auf einen negativen Einfluss der Insulinresistenz (HOMA-IR) auf die kardiale Funktion hin. Sowohl die diastolischen als auch die systolischen Funktion wird in negativer Weise durch steigende HOMA-IR-Indices beeinflusst, jedoch zeigt sich ein sehr viel stärkerer Effekt des HOMA-IR auf die systolische Funktion. Auch nach voller Adjustierung ist der HOMA-IR eine unabhängige und daher robuste negative Einflussgröße auf die systolische Funktion (LVEF). Eine Assoziation zwischen erhöhter Insulinresistenz und einer schlechteren diastolischen Funktion fällt schwächer aus und ist zudem stärker abhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und dem HbA1c.

Eine Assoziation zwischen erhöhter Insulinresistenz und verschlechterter systolischer Funktion ist bisher kaum beschrieben. In einer italienischen Studie wurden 62 Patienten mit diversen kardiovaskulären Risikofaktoren aber ohne ischämische Herzerkrankung oder Diabetes mellitus echokardiographisch untersucht und ihr HOMA-IR bestimmt. Das Studienkollektiv wurde nach HOMA-IR-Indices in zwei Gruppen eingeteilt (<4,2 und darüber). LVEF und diastolische Funktion unterschieden sich in dieser Studie nicht signifikant in den beiden Gruppen. Bei den Probanden mit höheren HOMA-IR-Indices sah man jedoch eine Reduktion der *Global Longitudinal*

Strain (GLS) als echokardiographisches Maß der globalen Herzfunktion. Im Vergleich zum Studienkollektiv der aktuellen Studie sind die HOMA-IR-Indices in der italienischen Studie deutlich höher (Mittelwert 1,68 (1,09/2,83) versus 4,59 (2,03/7,15)); die dort beschriebenen Probanden haben dementsprechend eine im Durchschnitt stärker ausgeprägte Insulinresistenz. Die Daten dieser Dissertation deuten insbesondere darauf hin, dass der HOMA-IR mit einer schlechteren systolischen Herzfunktion (LVEF) assoziiert ist. Mit Blick auf die niedrigen HOMA-IR-Indices im Studienkollektiv ist dies möglicherweise ein Hinweis darauf, dass die Verschlechterung der linksventrikulären systolischen Herzfunktion ein Effekt der beginnenden Insulinresistenz sein könnte, während eine ausgeprägte Insulinresistenz die Herzfunktion global verschlechtert, wie von den italienischen Forschern beschrieben(292). In der amerikanischen CARDIA-Studie waren steigende HOMA-IR-Indices in einem prädiabetischen Kollektiv ebenfalls mit einer Verschlechterung der systolischen Funktion assoziiert. Die systolische Herzfunktion wurde jedoch nicht mittels LVEF gemessen, sondern genau wie in der bereits erwähnten italienischen Studie durch Bewertung der myokardialen Deformation während der Systole (GLS)(293). Diese Methode bietet sich als früher kardialer Funktionsmarker an, da sie kardiale Funktionsstörungen bereits aufdecken kann, bevor die Ejektionsfraktion sinkt.

In der nordamerikanischen *Hispanic Community Health Study/Study of Latinos* (HCHS/SOL) zeigt sich kein signifikanter Einfluss des HOMA-IR auf LVEF oder E/E'(294). Dabei lagen die HOMA-IR-Indices der Studienteilnehmer in Bereichen, die gut vergleichbar sind mit denen der Probanden in der vorliegenden Dissertation. Zusätzlich zum lateralen E/E' untersuchten die Forscher auch das septale E/E'-Verhältnis und konnten hier eine Abhängigkeit vom HOMA-IR feststellen. Diese Messung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen. E'(septal) fällt physiologischerweise etwas niedriger aus als E'(lateral), dementsprechend steigt das E/E'-Verhältnis bei septaler Messung im Vergleich an. Dies könnte der Grund sein, warum der HOMA-IR bei septaler E/E' Messung ein signifikanter Einflussfaktor war und bei lateraler Messung nicht.

Einige Studien deuten darauf hin, dass steigende HOMA-IR-Indices bzw. Insulinresistenz mit einem negativen Effekt auf die diastolische Herzfunktion einhergeht. Die diastolische Herzfunktion tritt häufig früher auf als eine systolische Dysfunktion und ist oft zuerst asymptomatisch. Wie oben beschrieben deuten die

Analysen dieser Dissertation darauf hin, dass der Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf E/E' im vorliegenden Studienkollektiv stark vom HbA1c abhängt und dementsprechend keine unabhängige Einflussgröße der diastolischen Funktion ist. Eine Populations-basierte Studie aus Portugal untersuchte ebenfalls den Einfluss des HOMA-IR auf die Herzfunktion. Das Studienkollektiv wurde auch dort in HOMA-IR-Quartile aufgeteilt und steigende HOMA-IR-Indices waren signifikant assoziiert mit steigenden E/E'-Werten(295). Diese Tendenz zeigt sich auch im Studienkollektiv dieser Dissertation (Vgl. Tabelle 5). In Alter (62,2 Jahre ($\pm 10,6$)) und Höhe des durchschnittlichen HOMA-IR-Index (1,09 (0,62-1,86)) war die Studie gut vergleichbar mit dem Studienkollektiv dieser Arbeit (Alter=64,9 ($\pm 11,3$) und HOMA-IR (1,68 (1,09/2,83)). Die Herzfunktion der Studienteilnehmer der portugiesischen Studie war hingegen etwas besser (LVEF: 60,2% ($\pm 6,8$) vs. 53% ($\pm 11,6$); E/E': 7,4(4,7/10,1) vs. 8,82(6,48/12,11)). Ein Vergleich mit den aktuellen Diagnosekriterien für eine diastolische Dysfunktion zeigt, dass sowohl im Kollektiv dieser Dissertation als auch in der portugiesischen Studie die diastolische Funktion nur moderat verschlechtert war(3). Dies lässt lediglich den Schluss zu, dass steigende Messwerte der Insulinresistenz in den Studienkollektiven mit einer beginnenden diastolischen Dysfunktion assoziiert sind, und nur bedingt darüber, wie es in späteren Stadien aussieht.

In einer dunkelhäutigen, südafrikanischen Population wurde ein unabhängiger positiver Einfluss des HOMA-IR auf E/E' und ein negativer Effekt auf die diastolische Herzfunktion der Individuen gezeigt. Der Einfluss des HOMA-IR war allerdings nur in Probanden mit arterieller Hypertonie und/oder konzentrischem linksventrikulären *Remodelling* sichtbar(296, 297). In der vorliegenden Dissertation ist der logarithmierte HOMA-IR nach Adjustierung u.a. für arterielle Hypertonie eine signifikante Einflussgröße des E/E'-Verhältnisses (β -Schätzer=0,342 (0,075/0,609); $p=0,012$). Bei gleichzeitiger Adjustierung für HbA1c zeigt sich ein solcher Zusammenhang nicht mehr (Vgl. Tabelle 7). Ob im vorliegenden Studienkollektiv ein besonderer Zusammenhang zwischen HOMA-IR und E/E' abhängig von der linksventrikulären Architektur besteht, wie oben beschrieben, könnten weitere Analysen in entsprechenden Subkohorten aufdecken.

Eine kleinere deutsche Studie konnte zeigen, dass Insulinresistenz auch unabhängig vom Diabetes-Status mit einer Verschlechterung der diastolischen Funktionsgröße

E/E' assoziiert ist. Dabei wurde ein HOMA-IR-Index von 3,217 als Grenze zwischen Insulin-resistent und -sensitiv gewählt(298). Im Vergleich sind die Individuen, die in dieser Dissertation untersucht wurden, im Durchschnitt deutlich weniger Insulin-resistent; möglicherweise besteht in dieser Beziehung kein streng linearer Zusammenhang und der Einfluss des HOMA-IR auf E/E' ist aus diesem Grund im Myovasc-Studienkollektiv nicht so ausgeprägt.

Wie kann nun eine Insulinresistenz auf zellulärer Ebene zur schlechten Herzfunktion führen? Im Tiermodell wurde gezeigt, dass die physiologische positiv-inotrope Wirkung des Insulins bei Insulinresistenz reduziert ist(273). Dies war assoziiert mit einer geringeren Ca^{2+} -Konzentration des sarkoplasmatischen Retikulums, möglicherweise auf Grund einer erhöhten Offenheitswahrscheinlichkeit der Ca^{2+} -abhängigen Ryanodin-Kanäle. Die erhöhte Durchlässigkeit dieser Kanäle wurde an anderer Stelle mit kontraktile Dysfunktion und einem reduzierten Herzindex in Verbindung gebracht(274, 277, 278, 299).

Es stellt sich die Frage, ob eine medikamentös-bewirkte Steigerung der Insulinsensitivität die systolische oder diastolische Herzfunktion verbessern kann und somit eine relevante Therapieoption darstellen könnte. Eine 24-wöchige Behandlung mit Pioglitazon, einem oralen Antidiabetikum aus der Gruppe der Thiazolidindione, war in einem kleinen Kollektiv T2DM-Patienten signifikant mit gesteigerter Insulinsensitivität und verbesserter systolischer Funktion (LVEF nach Therapie 66 ($\pm 7\%$) vs. vorher 61 (± 6); $p < 0,05$) assoziiert(300). Thiazolidindione bewirken eine Sensitivierung gegenüber Insulin durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors PPAR- γ im Zellkern, der in verschiedene Reaktionen des Energiestoffwechsels involviert ist, und wirken somit einer Insulinresistenz entgegen. Die diastolische Funktion wurde in dieser Studie über die Bestimmung des E/A-Verhältnisses gemessen und auch diese war signifikant verbessert. Die dort untersuchten Individuen waren, anders als in der vorliegenden Dissertation, frei von klinisch-symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen. Andere Studien zeigten einen ähnlich positiven Effekt der Pioglitazone-Therapie auf die diastolische Herzfunktion von Diabetikern(301). Aufgrund der Ödem-fördernden Wirkung der Substanzklasse und einer mit der Einnahme assoziierten Gewichtszunahme gibt es eine allgemeinen Empfehlung die Thiazolidindione nur bei NYHA-Stadien I-II einzusetzen, jedoch nicht bei höhergradiger HF. Daher gibt es wenig Daten dazu, ob die Pioglitazon-assoziierte verbesserte

Insulinsensitivität einen Einfluss auf die Herzfunktion speziell bei HF-Patienten hat. In einem T2DM-Kollektiv mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion erbrachte die Behandlung mit Pioglitazon zwar eine verbesserte Insulinsensitivität, jedoch war damit keine Veränderung der diastolischen oder systolischen Herzfunktion verbunden(302). Interessanterweise ist die Therapie von HFREF-Patienten und gleichzeitigem T2DM mit dem *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1)-Analogon (Liraglutid), das zu einer Steigerung der Insulin-Sekretion aus dem Pankreas führt, mit einer verbesserten systolischen Herzfunktion assoziiert(303). Möglicherweise können beide Therapien (Pioglitazone und GLP-1-Mimetika) zu einer verbesserten Glukose-Aufnahme und -Verwertung der Herzmuskelzellen führen mit einem günstigen Effekt auf die LVEF.

Eine Verschlechterung des Langzeitblutzuckers ist mit einer schlechteren diastolischen Funktion assoziiert

Die Einteilung des vorliegenden Studienkollektivs in HbA1c-Quartile zeigt eine stetige Verschlechterung der systolischen wie auch der diastolischen Funktion von niedrigen zu hohen HbA1c-Werten (Vgl. Tabelle 4). Die lineare Regressionsanalyse bestätigt diesen Trend und zeigt, dass der HbA1c eine negative Einflussgröße für die systolische und diastolische Funktion ist. Die zusätzliche Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR deutet jedoch darauf hin, dass ein großer Teil des negativen Effekts des HbA1c auf die LVEF durch eine gleichzeitige Insulinresistenz entsteht (Vgl. Tabelle 6). Der negative Effekt des HbA1c auf die diastolische Funktion bleibt hingegen auch nach voller Adjustierung signifikant und eine weitere Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR ändert am berechneten Einfluss des HbA1c auf E/E' kaum etwas (Vgl. Tabelle 7).

Ein negativer Einfluss der Hyperglykämie bzw. des HbA1c auf die diastolische linksventrikuläre Funktion wurde in einer kleinen schwedischen Studie beschrieben(304). Anders als in der vorliegenden Dissertation wurde die diastolische Funktion dort nicht mittels E/E' gemessen, sondern durch Bestimmung des E/A-Verhältnisses untersucht. Die Studien sind folglich nur bedingt vergleichbar. An dieser Stelle sei angemerkt, dass ein Vergleich der verschiedenen Methoden zur Objektivierung der diastolischen Funktion in Abschnitt 5.8.2 erfolgt. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der schwedischen Studie war mit 4,6% ($\pm 0,3$) deutlich niedriger als im Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation (Median 5,7% (5,4/6,2)). Beide Studien deuten also darauf hin, dass schon in prädiabetischen Stadien und

sogar noch früher eine Steigerung der Plasmaglukose-Konzentration mit einer Verschlechterung diastolische Funktion des Herzens assoziiert ist. Die Therapie mit Substanzen einiger Klassen oraler Antidiabetika geht mit einer Verbesserung der diastolischen Funktion einher. Die Senkung des HbA1c fällt in den jeweiligen Studien jedoch eher gering aus und ein signifikanter Einfluss des HbA1c auf die diastolische Funktion wurde dort nicht gezeigt(300, 305, 306).

Auch wenn die Bedeutung der Hyperglykämie für die diastolische Funktion in klinischen Studien bislang nicht eindeutig herausgearbeitet werden konnte, gibt es auf zellulärer Ebene diverse Mechanismen, die den negativen Einfluss des HbA1c auf die diastolische Herzfunktion, wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben, erklären könnten. Eine Hyperglykämie ist z.B. in der Lage das RAAS zu aktivieren, d.h. die Konzentrationen von Aldosteron und Angiotensin 2 im Kreislauf zu erhöhen. Diese treiben über Bindung an Mineralokortikoid- und Angiotensin-2 Typ-1-Rezeptoren fibrotische Umbauvorgänge und die Hypertrophie des Myokards an(78). Weiter begünstigt die Hyperglykämie die Bildung von AGEs, die möglicherweise die Kollagen-Filamente des Myokard-Interstitiums quervernetzen können und so die Compliance des Gewebes senken. Ein wichtiger Faktor für die Myokardfibrosierung ist gleichzeitig das Vorhandensein von pro-fibrotischen Myofibroblasten. Diese differenzieren sich aus Fibroblasten; dies geschieht insbesondere durch Interaktion der Fibroblasten mit Kollagen, das durch Glykierung strukturell verändert wurde(242). Im Tiermodell wurde zudem gezeigt, dass RAAS-Aktivierung im Myokard eine lokale Entzündung hervorrufen kann, die ebenfalls die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten fördert(256). Eine weitere wichtige Konsequenz der Interaktion von Aldosteron und Angiotensin 2 mit ihren Rezeptoren im Myokard ist die Aktivierung des *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-S6 Kinase 1 (S6K1) Signalweges, der die intrazelluläre Wirkung von Insulin maßgeblich stört. Die folglich verminderte Glukose-Aufnahme und -Verwertung im Kardiomyozyten hat Auswirkungen auf den aktiven Ca^{2+} -Transport und kann zu einer erhöhten Grundspannung der Muskelzellen durch hohe Ca^{2+} -Konzentrationen führen(218). An dieser Stelle wird folglich die gegenseitige Abhängigkeit von Hyperglykämie und Insulinresistenz nochmals deutlich. Des Weiteren scheinen hohe Glukosekonzentrationen durch Glykosylierung verschiedener Transkriptionsfaktoren die Expression der SERCA2a im Myokard runter zu regulieren(281). Die SERCA2a ist physiologischerweise dafür zuständig das Ca^{2+} nach der Kontraktion aus dem Zytoplasma ins SR zurückzutransportieren. Dieser

Mechanismus kann sich makroskopisch als Relaxationsstörung des Kammermyokards in der Diastole manifestieren. Eine Hyperglykämie könnte folglich durch Bildung von AGEs und RAAS-Aktivierung eine Fibrosierung der extrazellulären Matrix des Myokards, eine Versteifung der Kardiomyozyten und die Verlängerung der Relaxationsphase nach Kontraktion bewirken und so durchaus zur Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion beitragen.

5.2 Gibt es eine Kausalität zwischen HbA1c, HOMA-IR und einer Verschlechterung der Herzfunktion?

Die in den vorherigen Abschnitten diskutierten Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Anstieg des Langzeitblutzuckers (HbA1c) mit einer verschlechterten diastolischen Herzfunktion und eine Erhöhung der Insulinresistenz (stellvertretend durch den HOMA-IR) mit einer schlechteren systolischen Herzfunktion assoziiert sind. Ergibt sich auf Grund der angestellten Analysen eine Kausalität?

Zur Bewertung der Kausalität können die Bradford-Hill-Kriterien zu Hilfe genommen werden(307). Besonders wegweisend für den Beweis einer Kausalität wäre ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen der Exposition durch die unabhängige Variable und dem Auftreten der Erkrankung. Die verwendeten HOMA-IR- und HbA1c Messwerte wurden in der Eingangsuntersuchung bestimmt, genau wie die sonographischen Messgrößen zur Bewertung der systolischen und diastolischen Herzfunktion (LVEF und E/E'). Prinzipiell gibt es im Rahmen der *Myovasc-Studie Follow-up*-Untersuchungen bei denen erneut Daten zur HOMA-IR, HbA1c, LVEF und E/E' generiert werden. Diese Längsschnittdaten wurden jedoch noch nicht ausgewertet, können aber dazu dienen die Frage nach einem zeitlichen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz/Hyperglykämie auf der einen und der HF auf der anderen Seite zu beleuchten.

Wie bereits erwähnt gibt es Studien, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Höhe des HbA1c und einem diastolischen Funktionsverlust gefunden haben(304). Wie oben beschrieben liefern außerdem zahlreiche Arbeiten im Bereich der Grundlagenforschung mögliche Erklärungen für die molekularen und zellulären Abläufe, die diesen Zusammenhang bedingen(78, 218, 242, 256, 281). Eine gewisse Plausibilität des Zusammenhangs ist demnach gegeben.

Guckt man sich die *Dose-response*-Beziehung zwischen HbA1c-Werten und der diastolischen Herzfunktion (E/E') an, so zeigt sich sowohl nach Einteilung in Quartile,

als auch bei kontinuierlicher Betrachtung, dass eine Erhöhung des HbA1c mit höheren E/E'-Werten einher geht.

Ein weiteres Kriterium bei der Bewertung eines kausalen Zusammenhangs, ist das der Reversibilität des Effekts. In einer Studie von T2DM-Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle, zeigte sich bei der *Baseline*-Untersuchung keine signifikante Beziehung zwischen HbA1c und Messgrößen der kardialen Funktion(308). Interessanterweise erbrachte die Optimierung der antidiabetischen Therapie jedoch eine HbA1c Senkung (prä-interventionell: 9,6% (8,7-11,4) vs. post-interventionell: 7,8% (6,8-9,5); $p < 0,001$) und die Verbesserung systolischer (LVEF prä-interventionell: 62% (52-72) und post-interventionell: 67% (59-75); $p < 0,001$) und diastolischer (E/E' prä-interventionell: 13(8-18) vs. post-interventionell: 11(7-15); $p < 0,001$) Herzfunktionsparameter. Diese Reversibilität der sonographischen Herzfunktionsparameter könnte ein Hinweis auf einen tatsächlichen kausalen Zusammenhang zwischen HbA1c-Erhöhung und Verschlechterung der systolischen und diastolischen Herzfunktion sein(307). Die Intervention beinhaltete jedoch zusätzlich zur Optimierung der antidiabetischen Therapie auch die Blutdruck- und Blutfett-Optimierung und eine multivariable Regressionsanalyse wurde nicht durchgeführt. Die Verbesserung der kardialen Funktionsparameter allein der HbA1c-Senkung zuzuschreiben ist demnach nicht vollkommen gerechtfertigt.

Die Stärke des beobachteten Effekts des HbA1c auf die diastolische Herzfunktion (E/E') im vorliegenden Studienkollektiv ist eher mäßig (Vgl. Tabelle 7; β -Schätzer 1,01; 95%-KI 0,793/1,23; $p < 0,0001$ nach Adjustierung für Alter und Geschlecht) jedoch hochsignifikant.

Die Beziehung zwischen HOMA-IR und der systolischen Herzfunktion ist bei nicht bewiesenem zeitlichen Zusammenhang der Beobachtung ebenfalls kritisch zu beleuchten. In den Analysen dieser Dissertation ist eine Erhöhung des Insulinresistenz-Parameters HOMA-IR mit einer schlechteren LVEF assoziiert. Ob das bedeutet, dass die erhöhte Insulinresistenz die allgemeine LVEF negativ beeinflusst, oder eher, dass die schlechte Herzfunktion der Patienten bei diesen eine Insulinresistenz hervorruft, ist schwierig zu sagen.

Es gibt nur wenige Studien, die einen negativen Effekt steigender HOMA-IR-Indices für die systolische Herzfunktion beobachtet haben(292, 293), jedoch gibt es einige

molekular- und zellbiologische Arbeiten, die Erklärung für eine solche Beziehung liefern könnten(274, 276, 278, 299).

Interessanterweise gibt es Studien, die auf eine reziproke Beziehung zwischen HF und Insulinresistenz hinweisen. D.h., dass eine HF durch eine bestehende Insulinresistenz begünstigt wird, aber auch umgekehrt. Sehr eindrücklich sind die Ergebnisse einer Studie, die die Insulinresistenz nach Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems bei terminaler Herzinsuffizienz mit den Werten vor der Intervention verglich(309). Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der globalen Insulinsensitivität nach Implantation des Kunstherzens (HOMA-IR vorher: $4,5 \pm 0,6$ versus HOMA-IR nachher: $3,2 \pm 0,5$; $p < 0,05$). In diesen Zusammenhang passen auch die Ergebnisse einer Observationsstudie aus den Niederlanden, die untersuchte, welche Parameter einen Einfluss auf die Insulinsensitivität bei HF-Patienten ($n=57$) haben(310). Die Forscher fanden heraus, dass zu diesen Einflussfaktoren neben dem BMI, Rauchen, Alter, täglicher physischer Aktivität und der HF-Ätiologie auch die LVEF zählt. Beide Studien deuten also auf einen möglichen Teufelskreis hin, in dem eine Insulinresistenz zur Ausbildung einer HF beiträgt und die dann etablierte schlechte Herzfunktion wiederum die Sensitivität von Herz, Muskeln und weiteren Organen gegenüber Insulin herabsetzt.

Welche Mechanismen könnten dafür sorgen, dass eine HF zur Verstärkung der Insulinresistenz führen könnte? Bekannt ist, dass es bei chronischer HF zur Veränderung der Skelettmuskulatur kommt mit einem vermehrten Vorkommen von Typ-II Fasern und weniger Typ-I Fasern(311). Muskelfasern vom Typ-II scheinen nicht so sensibel auf Insulin zu reagieren wie Typ-I Fasern und die Muskulatur wird durch diese Veränderungen insgesamt Insulin-resistenter(312). Gleichzeitig begünstigt die chronische Inflammation, die eine Herzinsuffizienz auslöst, die Insulinresistenz. Schuld daran ist unter anderem die hohe Konzentration von $\text{TNF-}\alpha$ (313), das durch Interaktion mit seinem membranständigen Rezeptor die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 und so deren Inaktivierung bewirkt(314). IRS-1 nehmen physiologischerweise eine entscheidende Rolle in der intrazellulären Vermittlung der Insulinwirkung ein.

Insgesamt ist die Herzfunktion im untersuchten Studienkollektiv durchschnittlich nur moderat verschlechtert und beschreibt eher den Beginn eines HF-Syndroms. Die gemessenen Inflammationsmarker (Leukozyten und CRP) steigen zwar mit der LVEF Verschlechterung leicht an (Daten nicht gezeigt), sie bleiben aber in physiologischen

Bereichen und eine TNF- α Messung wurde nicht vorgenommen. Möglicherweise ist die Verschlechterung der Insulinsensitivität erst eine Konsequenz der fortgeschrittenen HF. Dazu passend sind die Individuen der Studienkollektive beider oben beschriebener Studien deutlich schwerer erkrankt als die Probanden der vorliegenden Dissertation.

Die Stärke des vermeintlichen Einflusses des HOMA-IR auf die systolische Herzfunktion (LVEF) im vorliegenden Studienkollektiv ist moderat (Vgl. Tabelle 6; β -Schätzer -2,18 im 95%-KI (-2,63/-1,74); $p < 0,0001$ nach Adjustierung für Alter und Geschlecht). Auch nach Unterteilung des Studienkollektivs in HOMA-IR-Quartile zeigt sich, dass mit Zunahme des HOMA-IR die LVEF sinkt. Dies kann im Sinne einer *Dose-response*-Beziehung interpretiert werden.

Zusammenfassend müssen weitergehende Analysen unternommen werden, um Beweise zu liefern ob die beobachteten Assoziationen zwischen den Stoffwechselfparametern HbA1c und HOMA-IR und der diastolischen respektive systolischen Herzfunktion einen kausalen Zusammenhang abbilden. Insbesondere der eindeutige zeitliche Zusammenhang fehlt aktuell.

5.3 Der logarithmierte HOMA-IR und einzeln betrachtet auch HbA1c sagen HF, HFPEF und HFREF voraus

HbA1c und der logarithmierte HOMA-IR sind beide mit einer erhöhten OR für das Auftreten einer HF, HFPEF und HFREF assoziiert. In einem Regressionsmodell, das die Einflussgrößen Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, logarithmierter HOMA-IR und HbA1c berücksichtigt, ist jedoch lediglich der logarithmierte HOMA-IR ein robuster, unabhängiger Risikofaktor. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt liegen Insulinresistenz und Hyperglykämie häufig gleichzeitig vor, wobei die Insulinresistenz der Hyperglykämie zu Beginn einer diabetischen Erkrankung häufig vorausgeht. Im hier behandelten Studienkollektiv wurden Individuen untersucht, die durchschnittlich eine geringe bis moderate Insulinresistenz (HOMA-IR Median (IQR) 1,68 (1,09/2,83)) und Hyperglykämie (HbA1c [%] 5,7(5,4/6,2)) aufweisen. Die beginnende IR kann durch vermehrte Insulinproduktion und -sekretion im Pankreas kompensiert werden und geht daher noch nicht mit stark erhöhten Plasmaglukose-Spiegeln einher. Möglicherweise hat die Insulinresistenz

daher besonders zu Beginn der metabolischen Dysregulation einen messbaren Einfluss auf die Prävalenz der HF.

Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine Studie, die verschiedene Messgrößen der Insulinresistenz in HFREF- und HFPEF-Patienten und bei Herz-gesunden Kontrollen untersuchte; keiner der Probanden dieser Studie war Diabetiker. Hier wurden signifikant höhere HOMA-IR-Indices bei den HFREF (3,1 (1,4-3,7); $p < 0,001$) und HFPEF (1,9 (1,5-3,6); $p < 0,001$) gemessen im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,2 (0,9-1,8)). Zusätzlich wurde die dynamische Insulinsensitivität mittels *short insulin sensitivity test* (SIST) gemessen, eine Methode, die die Reaktion des Körpers auf Insulin-Gabe evaluiert. Hier zeigte sich eine deutlich schlechtere Glukose-Clearance nach Insulin-Gabe bei HFREF-Patienten (-59%) und eine nur leichtgradig verringerte Glukose-Clearance bei HFPEF-Patienten (-12%) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen(129). Die Ergebnisse der Studie deuten folglich auf eine stärker ausgeprägte Insulinresistenz bei HFREF-Patienten im Vergleich zu HFPEF-Patienten, hin. Vergleichbare dynamische Testungen wurden für die vorliegende Dissertation nicht durchgeführt. Hier zeigt sich jedoch pro Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine SD ebenfalls eine etwas höhere OR für das Vorhandensein der HFREF im Vergleich zur HFPEF. Da der logarithmierte HOMA-IR im vorliegenden Studienkollektiv mit einer Verschlechterung der systolischen Herzfunktion assoziiert ist (Vgl. 5.1), ist diese Beziehung naheliegend. In einer Studie älterer, nicht-diabetischer Individuen waren die HOMA-IR-Indices der HF-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls signifikant erhöht. Dabei unterschieden sich die HOMA-IR-Indices der Patienten mit diastolischer Funktionsstörung nicht signifikant von denen der Patienten mit systolischer Dysfunktion(128).

Anders als in den oben beschriebenen Studien wurde in der ARIC-Studie (*Atherosclerosis Risk in Communities*) die Bedeutung der Insulinresistenz für das Auftreten einer HF untersucht, indem der HOMA-IR kontinuierlich betrachtet wurde. Es handelt sich hierbei um eine große ($n=12606$) prospektive Studie mit Individuen, die bei Baseline weder an T2DM noch an HF litten. Ein steigender HOMA-IR war hier bis zu Werten von 2,5 mit einem höheren Risiko eine HF zu entwickeln assoziiert. Darüber hinaus war eine Steigerung des HOMA-IR nicht mit einem steigenden Risiko für eine HF assoziiert. Die Forscher teilten ihr Studienkollektiv außerdem dichotom in nicht-Insulin-resistent ($\text{HOMA-IR} < 2,5$) und Insulin-resistent ($\text{HOMA-IR} \geq 2,5$) ein und

orientierten sich dabei an der traditionellen Definition der IR(111). Sie konnten auf diese Weise jedoch kein signifikant unterschiedliches Risiko ober- oder unterhalb der Grenze beobachten. Auch die Ergebnisse dieser Studie deuten daher auf einen begünstigenden Effekt einer beginnenden bzw. moderat-ausgeprägten IR auf die Entwicklung einer HF hin. Im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation wurde in der Populations-basierten ARIC-Studie jedoch das Risiko für eine inzidente HF bestimmt, nicht für die bereits prävalente HF. Die Insulinresistenz war in weiteren prospektiven Studien mit einem erhöhten Risiko für eine inzidente HF assoziiert(107, 315). Widersprüchlich dazu sind die Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Studie (n=22681) aus Nordamerika, die ein erhöhtes Risiko steigender HOMA-IR-Indices nur für eine HFPEF (HR: 1,2 pro SD; 95% KI: 1,05/1,37), nicht aber für die HFREF (HR: 0,99 pro SD; 95% KI: 0,88/1,11) zeigten(127). Der durchschnittliche HOMA-IR Wert der Studienteilnehmer lag bei 3 ($\pm$ 8) und damit im Vergleich zum Studienkollektiv dieser Dissertation (HOMA-IR Median: 1,68 (1,09/2,83)) deutlich höher. Eine Erklärung der obigen Ergebnisse könnte darin liegen, dass die Insulinresistenz in Verbindung mit anderen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie und Fettleibigkeit im Organismus einen pro-inflammatorischen Status auslösen, der insbesondere zu einer HFPEF führen kann(17). Auch die diabetische Kardiomyopathie, die definitionsgemäß eine kardiale Dysfunktion ohne bestehende KHK und andere typische kardiovaskuläre Komorbiditäten ist, ist geprägt von einer Insulinresistenz und beginnt in der Regel mit einer diastolischen Dysfunktion lange bevor es zu einer systolischen Funktionseinschränkung kommt.

Die medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität ist bisher keine praktizierte Maßnahme der Prävention, um die Ausbildung einer HF zu verhindern. Eine Substanzklasse, die dafür jedoch in Frage käme, da sie nachweislich die Insulinsensitivität verbessert, ist die Gruppe der Thiazolidindione(316). Sie erhöhen allerdings die Chance für eine inzidente HF und sind mit der Ausbildung von Ödemen und einer Gewichtszunahme assoziiert. Die prospektive PROactive Studie untersuchte den Einfluss des Thiazolidindions Pioglitazone versus Placebo auf klinische *Outcome*-Größen bei einem diabetischen Studienkollektiv, das bei *Baseline* ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatte. Von der Studie ausgeschlossen waren Probanden, die eine HF mit NYHA-Stadium II oder höher hatten. Hier zeigte sich eine herabgesetzte allgemeine Mortalität in der Pioglitazone-Gruppe um 16%, jedoch eine 50% höhere HF-bedingte Hospitalisierungsrate im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die HF-

assoziierte Mortalität unterschied sich nicht im Vergleich beider Gruppen(317). Ein erhöhtes Risiko für eine neu auftretende HF wurde auch in der DREAM-Studie gezeigt, welche die Wirkung des Schwesterpräparats, Rosiglitazone untersuchte(318). Keine der beiden Studien bestimmte jedoch nach Beginn der jeweiligen Therapie einen Insulinresistenz-Index.

Die Ergebnisse der MyoVasc-Studie zeigen, dass HbA1c und der logarithmierte HOMA-IR Prädiktoren für die HF und ihre Subtypen HFREF und HFPEF sind. Eine unabhängige Einflussgröße für das Vorhandensein der Herzinsuffizienz ist nach Berücksichtigung aller untersuchten Störgrößen jedoch nur der logarithmierte HOMA-IR. Der Vergleich von HFREF und HFPEF deutet auf einen etwas stärkeren Effekt des logarithmierten HOMA-IR auf die HFREF hin. Insgesamt stehen die beschriebenen Ergebnisse in Einklang mit einigen schon veröffentlichten Studien, die sich jedoch insbesondere mit der inzidenten HF beschäftigten und nicht mit der prävalenten und z.T. andere Messmethoden zur Objektivierung der Insulinresistenz verwendeten. Der stärkere Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf das Vorhandensein der HFREF passt zudem zu dem in dieser Arbeit gezeigten signifikanten Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf die systolische Herzfunktion.

5.4 Hyperglykämie und Insulinresistenz sind mit erhöhter allgemeiner Mortalität der Herzinsuffizienz assoziiert

Schon lange ist bekannt, dass HF-Patienten mit T2DM eine größere Mortalität als HF-Patienten ohne einen gestörten Glukosemetabolismus aufweisen(81, 105). Im Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation sind HbA1c und HOMA-IR beide mit einem signifikant erhöhten allgemeinen Sterberisiko assoziiert. Nach voller Adjustierung war eine Erhöhung des HbA1c um eine SD mit einem ca. 20% erhöhten Sterberisiko verbunden (HR=1,2001 (1,0430/1,3809); p=0,011) (Vgl. Tabelle 11).

Es gibt einige Studien, die den Einfluss des HbA1c-Wertes auf die Mortalität der HF untersucht haben, doch eine einheitliche Tendenz zeichnet sich insgesamt nicht ab; dies liegt nicht zuletzt an den sich z.T. deutlich unterscheidenden Studienpopulationen. Forscher einer texanischen Studie fanden in einem diabetischen HF-Kollektiv (n=5815) eine U-förmige Verteilung des allgemeinen Sterberisikos(118). Das Kollektiv wurde in Quintile aufgeteilt und nach Adjustierung für mögliche *Confounder* zeigte sich das geringste Sterberisiko nach zwei Jahren *Follow-Up* bei Quintil drei mit HbA1c-

Werten zwischen 7,1% und 7,8% (193 Tode, 17,7%). Der Vergleich mit dem ersten Quintil, das ausschließlich nicht-Diabetiker einschloss (HbA1c-Werte $\leq 6,4\%$) zeigte ein signifikant niedrigeres Sterberisiko für die Individuen des 3. Quintils (HR=0,73, 95%-KI 1,2-1,76, $p<0,001$), mit einem ansteigenden Risiko in den höheren Quintilen. In Abbildung 6 zeigt sich, dass im Studienkollektiv dieser Dissertation die Individuen in den nicht-diabetischen HbA1c-Quartilen (HbA1c $\leq 5,7\%$) das geringste allgemeine Sterberisiko tragen; die prädiabetischen Individuen (HbA1c $>5,7\%$, $\leq 6,2\%$) haben das zweithöchste und die Individuen mit einem HbA1c $>6,2\%$ das höchste allgemeine Sterberisiko. Die texanische Studie bildet im Vergleich zur vorliegenden Dissertation ein diabetisches Kollektiv ab mit höheren HbA1c-Werten (Mittelwert HbA1c 7,75% ($\pm 1,7\%$)). Dort hat das erste Quintil seine obere Grenze bei einem HbA1c-Wert von 6,4%, das oberste Quartil in dieser Dissertation beginnt bei einem HbA1c-Wert von 6,2%. Die Aussagen beider Studien schließen sich demnach nicht aus, könnten vielmehr als Ergänzung zueinander gesehen werden, da zusammen ein größeres HbA1c-Spektrum abgebildet ist. Die texanische Studie berücksichtigte in Ihrer Analyse den Gebrauch von Biguaniden und Sulfonylharnstoffen als antidiabetische Therapie; eine Adjustierung für eine Insulin-Verabreichung fand jedoch nicht statt. Möglicherweise ist das größere Sterberisiko in den niedrigen HbA1c-Quintilen daher teilweise auf die Gefahr von Hypoglykämie-Ereignissen unter Insulin-Therapie zurückzuführen. Die Hypoglykämie wurde bereits an anderer Stelle mit einem schlechtem *Outcome* bei chronischen Herzinsuffizienz-Patienten in Verbindung gebracht, möglicherweise aufgrund der Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei niedrigen Blutglukose-Werten mit schädigenden Folgen für das insuffiziente kardiovaskuläre System(319). Die Todesraten nach zwei Jahren *Follow-Up* sind in der texanischen Studie zudem deutlich höher als in der Studienpopulation der vorliegenden Dissertation. Zwischen 17,7% und 25% der Probanden der Studie waren nach 2 Jahren tot(118); im Vergleich hierzu lag die allgemeine Sterblichkeit in der Studienpopulation dieser Dissertation deutlich unter 10% (Vgl. Abbildung 6). Dies ist ein Hinweis auf den schlechteren gesundheitlichen Zustand der texanischen Studienpopulation. Eine U-förmige Beziehung zwischen HbA1c-Werten und der Mortalität der HF-Patienten wurde auch in einer weiteren Studie beobachtet(119).

In einer Studie diabetischer HFREF-Patienten (n=123), in der die durchschnittliche LVEF bei 25% (± 7) lag, hatten die Probanden mit einem HbA1c $\leq 7\%$ ein signifikant höheres Sterberisiko (HR=2,3, 95%-KI 1,0-5,2) im Vergleich zu denen mit einem

HbA1c >7%(120). Auch hier waren die HbA1c-Werte höher als in der vorliegenden Dissertation und die dichotome Einteilung lässt keine kontinuierliche Bewertung des Einflussfaktors HbA1c zu. Da in der Studie ausschließlich HFREF-Patienten untersucht wurden ist die Vergleichbarkeit zur Studienpopulation dieser Dissertation, die auch HFPEF-Patienten und asymptomatische Probanden mit kardialer Dysfunktion einschließt, eingeschränkt. Weitere Hinweise für einen protektiven Effekt hoher HbA1c-Werte auf die Mortalität der HF lieferte eine kalifornische Studie, die die Bedeutung des HbA1c für die Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener HF (73% NYHA III/IV) mit (n=358) und ohne (n=487) T2DM untersuchte. Bei den Diabetikern waren hohe HbA1c-Werte über 7,3% im Vergleich zu den Werten darunter mit einem signifikant kleineren Sterberisiko assoziiert(121). Eine mögliche Erklärung für die inverse Beziehung zwischen HbA1c und dem allgemeinen Sterberisiko in beiden oben genannten Studien könnte darin liegen, dass die Individuen der dortigen Studienkollektive schwer erkrankt waren und ein niedriger HbA1c ein Hinweis auf den verzehrenden Charakter der fortgeschrittenen HF sein könnte. Die Probanden hätten, dieser Argumentation folgend, niedrige HbA1c-Werte, weil sie schwer erkrankt sind und nicht andersherum. Die durchschnittliche LVEF der Probanden lag jeweils bei ca. 25% und damit gravierend niedriger als im Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation (LVEF 53% ($\pm 11,6$)). Die fortgeschrittene Erkrankung der Studienteilnehmer impliziert zudem eine verstärkte medikamentöse Therapie und eine Beeinflussung des HbA1c durch Medikamenten-Einnahme (z.B. durch antidiabetische Therapie) kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Eine Adjustierung für eine antidiabetische Medikation wurde in der zuerst genannten Studie vorgenommen(120); in der letzteren Studie fand eine solche Adjustierung nicht statt, was eine medikamentöse Therapie als konfundierende Variable möglich erscheinen lässt. In dieser Studie hatte das Teilkollektiv ohne T2DM einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 6,0% (4,4-8%) und war damit besser vergleichbar mit dem Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation. Die Analyse dieses Teilkollektivs zeigte jedoch eine neutrale Beziehung zwischen HbA1c-Werten und der Mortalität im Unterschied zur vorliegenden Dissertation.

Die Ergebnisse einer prospektiven Studie, die ausschließlich HF-Patienten ohne zu Studienbeginn diagnostizierten T2DM untersuchte, deuten in die entgegengesetzte Richtung. Hier wurde gezeigt, dass speziell in der Patientengruppe mit einer LVEF $\leq 45\%$ (n=436) die Erhöhung des HbA1c über 6,7% mit einem drastisch erhöhten

Sterberisiko innerhalb von 12 Monaten nach Studienbeginn assoziiert war(320). Diese Beziehung blieb auch nach Adjustierung für Alter und Komorbiditäten bestehen (HR=1,91; 95%-KI 1,18-3,11; p=0,008). Bei den Individuen mit einer LVEF >45% wurde ebenfalls eine signifikante Erhöhung des allgemeinen Sterberisikos beobachtet, jedoch nahm der Effekt in dieser Probanden-Gruppe deutlich ab, nachdem eine Adjustierung für Alter und Komorbiditäten durchgeführt wurde (HR=1,44, 95%-KI 0,66-31,8; p=0,36). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt (Vgl. Tabelle 8) sind erhöhte HbA1c-Werte im Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation mit einer erhöhten OR für das Vorhandensein der HF, HFREF und HFPEF assoziiert und üben zudem einen negativen Effekt auf die diastolische Herzfunktion aus (Vgl. Tabelle 7). Ob jedoch auch eine Assoziation mit einer erhöhten Mortalität nicht nur im gesamten Studienkollektiv, sondern auch im HFPEF bzw. HFREF-Teilkollektiv besteht ist zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt, da eine dahingehende separate Analyse für beide HF-Phänotypen im Rahmen dieser Dissertation nicht erfolgte; dies wird Bestandteil eines Folgeprojektes sein.

Auch die Ergebnisse der CHARM-Studie zeigten, dass mit steigenden HbA1c-Werten ein erhöhtes allgemeines Sterberisiko für HF-Patienten verbunden ist(122). Hier fand eine kontinuierliche Analyse der Einflussgröße HbA1c auf die Mortalität statt und der oben beschriebene Effekt wurde bei HFPEF und HFREF beobachtet. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht stieg das allgemeine Sterberisiko der Studienpopulation pro Erhöhung des HbA1c um eine Standardabweichung um 22% an (HR=1,22, 95%-KI 1,16-1,29). Bei gleicher Adjustierung ergibt die Analyse der vorliegenden Dissertation sogar eine Risikoerhöhung um ca. 26% (HR=1,2652, 95%-KI 1,1184-1,4311). In der Analyse dieser Dissertation wurde außerdem die Adjustierung für den logarithmierte HOMA-IR vorgenommen. Hiernach war das allgemeine Sterberisiko pro Erhöhung des HbA1c um eine SD noch um annähernd 19% erhöht (HR=1,1888; 95%-KI 1,0173/1,3893) (Vgl. Tabelle 11). Der logarithmierte HOMA-IR agiert somit als *Confounder*, d.h. dass ein Teil des Einflusses, den der HbA1c auf die Sterblichkeit ausübt, durch die Wirkung der Insulinresistenz (mittels logarithmiertem HOMA-IR gemessen) entsteht. Dass trotz der zusätzlichen Adjustierung eine signifikant erhöhte HR besteht, zeigt wie robust der HbA1c das allgemeine Sterberisiko beeinflusst. In der CHARM-Studie fand eine Adjustierung für HOMA-IR oder andere Messgrößen der Insulinresistenz nicht statt; dafür wurde der Einfluss des Diabetes mellitus in der Analyse berücksichtigt. Nach entsprechender

Adjustierung für die diabetische Erkrankung sank das allgemeine Sterberisiko pro Erhöhung des HbA1c um eine SD von 22% auf 17%. Eine derartige Adjustierung ist sinnvoll, da sich die diabetische Erkrankung nicht allein auf Hyperglykämie und Insulinresistenz beschränken lässt, sondern ein komplexes Geflecht aus biochemischen und physiologischen Mechanismen ist, die das Potenzial haben die Herzfunktion zu beeinflussen (z.B. Hyperlipidämie). Ein mögliches Problem der Analyse der CHARM-Studie könnte jedoch sein, dass der Diabetes-Status der Individuen auf anamnestischen Daten fußt und die Zahl der nicht-diagnostizierten Diabetiker unklar ist. Da für die vorliegende Dissertation die Diabetes-Diagnose auf den nüchtern-Plasmaglukose-Werten bzw. einem oralen Glukosetoleranztest basieren wäre die Adjustierung der Regressionsanalysen für Diabetes durchaus interessant.

Auf zellulärer Ebene gibt es verschiedene Mechanismen, die durch einen dauerhaft erhöhten Blutglukosespiegel hervorgerufen werden und durch ihre schädliche Wirkung am Herzen zu einer erhöhten Mortalität beitragen könnten. Diese umfassen u.a. die Aktivierung des RAAS-Systems und einen gesteigerten Sympathikotonus. Besonders wichtig ist außerdem die Ausbildung von Herzrhythmusstörungen, z.B. im Rahmen einer kardialen Autonomie, die eine häufige Todesursache bei HF-Patienten ausmachen. Bei Hyperglykämie entstehen lokale Entzündungen im Nervengewebe durch eine vermehrte Einspeisung der aufgenommenen Glukose in den Poliol-Weg und den damit verbundenen NADPH-Verbrauch, das den Neuronen daraufhin zur Neutralisierung von Sauerstoffradikalen fehlt. Weiter bewirken AGEs Endothelschäden durch lokale inflammatorische Prozesse und sorgen auf diesem Weg für Mikrozirkulationsstörungen und Unterversorgung des Nervengewebes mit Nährstoffen. Gleichzeitig führt die Hyperglykämie zumindest im Tiermodell zu einem dysfunktionalen Ca^{2+} -Umsatz in Kardiomyozyten und ist assoziiert mit einem verlängerten Aktionspotential der isolierten Herzmuskelzelle, verminderter Reaktionsfähigkeit auf veränderte elektrische Signale und allgemein schlechterer Herzfunktion(272).

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation und einiger weiterer Studien deuten darauf hin, dass mit steigenden HbA1c-Werten das allgemeine Sterberisiko der HF-Patienten ansteigt. Es gibt allerdings auch einige Publikationen, die keine stetige Beziehung zwischen HbA1c-Werten und der allgemeinen Sterblichkeit sehen oder sogar einen positiven Effekt hoher HbA1c-Werte auf das Überleben andeuten,

insbesondere bei Studienpopulationen mit fortgeschrittener HF. Eine Interpretation des HbA1c-Wertes eines HF-Patienten sollte demnach immer unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums und des allgemeinen Zustandes der Person erfolgen und gegebenenfalls medikamentös oder durch Lebensstiländerung auf einen niedrigeren Zielwert gesenkt werden.

HOMA-IR und Mortalität

Die Analysen des vorliegenden Studienkollektivs deuten darauf hin, dass eine Verschlechterung der Sensitivität gegenüber Insulin mit einer erhöhten allgemeinen Mortalität einher geht. Genauer gesagt führt die Erhöhung des logarithmierten HOMA-IR um eine SD zu einem um 27% erhöhten allgemeinen Sterberisiko ($HR=1,27$ ($1,1184/1,4311$); $p=0,00018$). Dabei wurden die Einflussgrößen Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten berücksichtigt (Vgl. Tabelle 10).

Eine 2005 veröffentlichte prospektive Studie ($n=105$) zur Bedeutung der Insulinsensitivität für den klinischen Verlauf der chronischen HF fand, ähnlich wie die Analysen der vorliegenden Dissertation, ein erhöhtes allgemeines Sterberisiko bedingt durch eine Insulinresistenz(321). Die dort verwendete Methode zur Evaluierung der Insulinsensitivität (*minimal model*-Methode) ist verbunden mit der intravenösen Verabreichung einer Glukoselösung und dynamischer Messungen der Blutglukose- und Insulinspiegel und führt zur Berechnung eines Sensitivitäts-Index (SI) gegenüber Insulin. Die Methode unterscheidet sich grundlegend von der Methode des HOMA-IR, die in der vorliegenden Dissertation Anwendung fand und das statische Gleichgewicht zwischen Glukose und Insulin im nüchternen Zustand ausdrückt. Beide Methoden korrelieren jedoch gut mit der euglykämischen Klammer, die als Gold-Standard die genaueste Bestimmung der Insulinsensitivität zulässt(111, 322). Die Vergleichbarkeit beider Studien ist durch die unterschiedlichen Methoden jedoch eingeschränkt und insbesondere aus der prospektiven Studie ist nicht klar ersichtlich wie stark ausgeprägt die Insulinresistenz im dortigen Studienkollektiv vorliegt. Eine dichotome Einteilung der Studienteilnehmer der erwähnten Studie (321) mit einem SI oberhalb des Medians bzw. unterhalb zeigte eine Überlebensrate nach 2 Jahren von 61% in der Gruppe mit der schlechten Insulinsensitivität im Vergleich zu 82% in der Vergleichsgruppe mit guter Insulinsensitivität. Auch die kontinuierliche Betrachtung des SI deutete auf ein erhöhtes allgemeines Sterberisiko mit sinkender Insulinsensitivität hin. In die Studie wurden ausschließlich HF-Patienten ohne diagnostizierten Diabetes und ohne

antidiabetische Therapie eingeschlossen. Wahrscheinlich blieb daher eine Adjustierung für Diabetes mellitus oder den HbA1c-Wert in den multivariablen Analysen aus. In der Analyse der vorliegenden Dissertation nahm der Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf die allgemeine Mortalität nach Adjustierung für den HbA1c-Wert ab: von einer *Hazard Ratio* von 1,27 (95%-KI (1,1184/1,4311); $p=0,00018$) auf 1,18 (95%-KI (0,9631/1,4469); $p=0,11$). Ein Teil der Bedeutung der Insulinresistenz für die allgemeine Mortalität ließe sich folglich durch den Einfluss des Langzeitblutzuckerspiegels erklären.

Weiter deuten die Analysen der vorliegenden Dissertation auf einen negativen Einfluss des logarithmierten HOMA-IR auf die systolische Funktion des linken Ventrikels hin (Vgl. Tabelle 6) und auch in der oben erwähnten Studie war eine schlechte Sensitivität gegenüber Insulin mit einer schlechteren LVEF assoziiert(321). Möglicherweise führt daher eine Insulinresistenz zur Verschlechterung der systolischen Funktion und als Konsequenz daraus steigt die Mortalität. Insulin ist physiologischerweise Inotropie-steigernd und im Tiermodell fehlt dieser Effekt bei kardialer Insulinresistenz. Zudem scheint eine Resistenz gegenüber Insulin mit einem geringeren Ca^{2+} -Gehalt des sarkoplasmatischen Retikulums der Kardiomyozyten einher zu gehen(274). Möglicherweise kann dieser Ca^{2+} -Verlust den negativen Effekt hoher HOMA-IR-Indices auf die LVEF und die allgemeine Mortalität in der analysierten Studienpopulation erklären. Bereits beschrieben wurde, dass eine Insulinresistenz die Mindereexpression gewisser Protein bewirken kann, die normalerweise am Verschluss der Ryanodin- Ca^{2+} -Kanäle beteiligt sind(274, 275). Die somit entstehenden Leckströme konnten bereits mit einer kontraktilen Dysfunktion in Verbindung gebracht werden(278).

Eine weitere Erklärung der steigenden Mortalität bei steigender Insulinresistenz könnten Veränderungen im Energiehaushalt der Kardiomyozyten liefern. Bei Insulinresistenz wird der Fettsäuretransporter CD36 vermehrt in die Plasmamembran der Kardiomyozyten eingebaut und dessen Expression gesteigert(163, 225). Es resultiert eine verstärkte Aufnahme von Fettsäuren in die Kardiomyozyten und durch ebenfalls gesteigerte Aktivität von PPAR- α auch eine stärkere Verstoffwechselung der Fettsäuren(168, 226). Dies geschieht unter anderem auf Kosten der effizienten Glukose-Verwertung, die durch eine Insulinresistenz-bedingte Reduktion der Glukose-Aufnahme gedrosselt wird. Die gesteigerte Aufnahme freier Fettsäuren bedingt zudem

die Akkumulation toxischer Zwischenprodukte des Lipidmetabolismus wie DAG und Ceramid, die über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies die Energieproduktion der Mitochondrien stören können(227, 228). Das entstehende ATP-Defizit könnte gemeinsam mit dem Ca^{2+} -Verlust des sarkoplasmatischen Retikulums zu einer entscheidenden Abschwächung der Kontraktion der Kardiomyozyten führen.

5.5 Die Hyperglykämie bedingt eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Die Analysen in der vorliegenden Dissertation zeigen, dass steigende Langzeit-Blutglukosewerte mit einer klinischen Verschlechterung der HF assoziiert sind. Eine Erhöhung des HbA1c um eine Standardabweichung resultierte im untersuchten Kollektiv nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und den HOMA-IR in einem ca. 16% erhöhten Risiko (HR 1,164; 95%-KI 1,012/1,34; $p=0,034$) einer HF-Verschlechterung (Vgl. Tabelle 13). In der Vergangenheit erschienen nur wenige wissenschaftliche Artikel, die sich mit dieser Beziehung beschäftigten und die Datenlage ist nicht eindeutig.

Eine multizentrische, prospektive europäische Studie fand z.B. keinen relevanten Einfluss des HbA1c auf die HF-bedingte Hospitalisierung einer Studienpopulation chronisch herzinsuffizienter, ambulant betreuter Probanden ($n=2567$)(323). Eine mögliche Erklärung für die abweichende Beobachtung im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Dissertation könnte die kurze Follow-Up Zeit sein, die in der zitierten Studie nur ein Jahr betrug.

Eine New Yorker Studie untersuchte den Einfluss des HbA1c unter anderem auf HF-bedingte Hospitalisierungen und konnte lediglich ein signifikant erhöhtes Risiko ab HbA1c-Werten über 9% feststellen (Vgl. (123)). Das dort untersuchte Kollektiv hatte einen durchschnittlichen HbA1c von 8,2%, demnach im Mittel eine fortgeschrittenere diabetische Erkrankung verglichen mit den Probanden der vorliegenden Dissertation. Auch die ethnische Zusammensetzung der Studienteilnehmer, die häufig hispanischen oder afroamerikanischen Ursprungs waren, unterschied sich von der Studienpopulation der vorliegenden Dissertation.

In einer japanischen Studie zu gleicher Thematik bestand das Studienkollektiv aus Probanden mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie. Erhöhte HbA1c-Werte, insbesondere HbA1c-Werte über 7% waren hier mit einem erhöhten Risiko für eine klinische Verschlechterung der HF assoziiert (324). Der zusammengesetzte primäre Endpunkt der Studie wurde als HF-bedingte Hospitalisierung oder kardiovaskulären

Tod definiert. Dies entspricht dem primären Endpunkt des Teilkollektivs der MyoVasc-Studie, in dem die symptomatischen HF-Patienten eingeschlossen wurden. Interessanterweise beeinflusste ein erhöhter HbA1c-Wert die Probanden mit guter linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF >49%) stärker als jene mit reduzierter LVEF (Vgl. (324)). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Dissertation. Hier wurde ein negativer Einfluss des HbA1c auf den diastolischen Funktionsmarker E/E' beobachtet (Vgl. Tabelle 7). Eine weitergehende Analyse des Einflusses des HbA1c auf den klinischen Verlauf der HF in den Teilkollektiven mit reduzierter bzw. erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion sollte sich dem aktuellen Projekt anschließen. Möglicherweise nimmt der HbA1c-Wert einen stärkeren negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HF bei HFPEF-Patienten im Vergleich zu HFREF-Patienten.

Bereits 2008 wurden im Rahmen der *CHARM*-Studie Ergebnisse veröffentlicht, die ähnlich wie die Analysen der vorliegenden Arbeit erhöhte HbA1c-Werte mit einer klinischen HF-Verschlechterung in Verbindung brachten. Das dort untersuchte Studienkollektiv bestand aus symptomatischen HF-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2. Eine HbA1c-Wert Erhöhung um 1% ging dort mit einem um ca. 18% erhöhten Risiko für die Verschlechterung der HF einher (HR 1,18; 95% KI: 1,13/1,24).⁽¹²²⁾ Beim Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung ist dieser Teil der *CHARM*-Studie gut vergleichbar mit der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Unterschiede zeigen sich vor allem in der deutlich größeren HbA1c-Spanne. Dort wurden Probanden untersucht mit HbA1c-Werten, die ein gesundes, ein prädiabetisches und ein diabetisches Spektrum abdecken (HbA1c <5,8 - >8,6%), wohingegen sich die HbA1c-Werte in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich im prädiabetischen Spektrum bewegen (Mittelwert 5,7 (5,4-6,2)). Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation ist zusätzlich eingeschränkt, da in der *CHARM*-Studie nur symptomatische HF-Patienten untersucht wurden und die Studienpopulation der vorliegenden Dissertation auch Herz-Gesunde Probanden und asymptomatische HF-Patienten umfasst. Eine Subgruppen-Analyse sollte sich dieser Dissertation anschließen, um herauszufinden, ob der beobachtete negative Einfluss des HbA1c auf den klinischen Verlauf der HF möglicherweise in einem der Teilkollektive stärker oder schwächer ausgeprägt ist. Hiermit böte sich die Chance zu einem frühen Zeitpunkt der HF-Erkrankung den Effekt der beginnenden metabolischen Dysregulation zu untersuchen und den präventiven Nutzen einer guten Blutzuckereinstellung zu identifizieren.

5.6 Medikamentöse Blutglukose-Einstellung bei Herzinsuffizienz

Wie zuvor bereits beschrieben ist die Studienlage bezüglich des Einflusses des HbA1c auf die Mortalität der HF nicht eindeutig und führt aktuell dazu, dass die europäischen Diabetes Leitlinien keinen speziellen HbA1c-Zielwert für die Blutglukose-Einstellung bei HF-Patienten ausgeben. Allgemein gilt dort ein HbA1c-Ziel von $<7\%$ für T2DM-Patienten als erstrebenswert und in Ausnahmefällen (hohe Lebenserwartung, keine kardiovaskulären Erkrankungen etc.) eine strengere Einstellung mit einem HbA1c-Zielwert von $6,0-6,5\%$ (325). Auch in den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz gibt es keine spezielle Empfehlung zur HbA1c-Einstellung von HF-Patienten mit T2DM(3).

Die Kollektive der oben diskutierten Studien beinhalteten sowohl nicht-diabetische HF-Patienten als auch diabetische Probanden mit und ohne antidiabetischer Therapie. Diese Therapie besteht beim T2DM aus Insulin und bzw. oder aus verschiedenen Medikamenten-Klassen oraler Antidiabetika. HF-Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Studie noch keine antidiabetische Therapie erfahren hatten, profitierten scheinbar von niedrigen HbA1c-Werten(122, 320). Dies könnte daran liegen, dass sich die diabetische Erkrankung bei Patienten ohne Therapie meist noch im Anfangsstadium befindet und ein erhöhter Blutglukose-Spiegel in diesen Fällen eher zu einem Progress der HF beiträgt. Findet bereits eine anti-diabetische Therapie statt, sind niedrige HbA1c-Werte teilweise sogar mit einem erhöhten allgemeinen Sterberisiko assoziiert(121), möglicherweise durch die Gefahr vermehrter Hypoglykämie-Ereignisse. Das genaue Gegenteil zeigte eine Studie, in der die antidiabetische Therapie eines Großteils der Patienten ($>75\%$) durch die Gabe von Metformin erfolgte(114). Hier sah man eine signifikant erhöhte allgemeine Mortalität bei HbA1c-Werten $>7,0\%$. Die Frage, die sich stellt, ist daher, ob eine antidiabetische Therapie mit dem Ziel der Blutglukose-Senkung bis zu einem vorgegebenen Bereich bei Herzinsuffizienz-Patienten sinnvoll und sicher ist und insbesondere, welche Substanzen dafür in Frage kommen.

Große Metaanalysen mit dem Ziel, den Nutzen einer strengen Blutglukose-Senkung bei T2DM-Patienten im Hinblick auf die Mortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen, haben insgesamt keine Vorteile einer solchen Therapie-Strategie im Vergleich zu einer moderaten Blutglukose-Senkung gezeigt. Zwar konnte eine bessere Einstellung der Blutglukose die Rate an kardiovaskulären Ereignissen

senken, jedoch kam es auch zu mehr Hypoglykämie-Ereignissen in dieser Probanden-Gruppe(326). Die Analyse stammt jedoch aus dem Jahr 2009 und lässt die Therapie mit neueren Klassen oraler Antidiabetika unberücksichtigt. Sie beinhaltet außerdem keine separate Beurteilung von HF-Patienten mit T2DM.

Die europäischen HF-Leitlinien von 2016 empfehlen ausdrücklich nur den Gebrauch von Metformin als sichere Therapie eines begleitenden T2DM(3). Natürlich ist eine Insulin-Gabe bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen und schlechter β -Zellfunktion alternativlos, jedoch ist hier Vorsicht geboten, da Insulin die Na^+ - und damit die Flüssigkeitsretention in der Niere effektiv bewirkt und es so zu Exazerbationen der Herzinsuffizienz kommen kann. Ein ähnlicher Mechanismus ist zudem für die Gruppe der Sulphonylharnstoffe beschrieben, die daher allenfalls sehr kontrolliert verabreicht werden dürfen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Risikoevaluierung der Behandlung von T2DM-Patienten mit Sulphonylharnstoffen versus alternative orale Antidiabetika zeigte eine höhere Mortalität und eine größere Rate ischämischer Insulte durch Sulphonylharnstoffe ohne ein erhöhte Risiko für so genannte *MACE* (*major adverse cardiovascular events*)(327). Thiazolidindione (=Glitazone) sind mit einer erhöhten Mortalität bei HF-Patienten assoziiert und werden ausdrücklich nicht empfohlen(328, 329). Zwei Substanzgruppen, die die Insulinausschüttung steigern, sind DPP4-Inhibitoren (Dipeptidylpeptidase 4-Inhibitoren, Gliptine) und Inkretin-Mimetika (GLP-1 Analoga). Diese verbessern zwar die Blutglukose-Werte, verringern jedoch nicht die Rate an kardiovaskulären Ereignissen der HF und eine Verbesserung der HF-Prognose konnte bisher mit einer Ausnahme nicht gezeigt werden(3). Eine Studie zum kardiovaskulären *Outcome* des GLP-1 Analogon Liraglutid bei T2DM-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zeigte eine verringerte kardiovaskuläre- und allgemeine Mortalität im Vergleich zum Placebo(330). Hierbei kam es jedoch lediglich zu einer HbA1c-Wert Reduktion in der Liraglutid Gruppe um 0,4% (95%-KI: -0,45/-0,34). Außerdem wurde eine nicht-signifikante Reduktion der HF-bedingten Hospitalisierungen in der Liraglutid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet.

Vielversprechende Ergebnisse erzielte die Therapie eines diabetischen Studienkollektivs mit dem *sodium-dependent-glucose-transporter* (SGLT)-2-Inhibitor Empagliflozin im Rahmen der EMPA-REG OUTCOME-Studie. Hier kam es zu einer Reduktion der kardiovaskulären sowie der allgemeinen Mortalität und der

Hospitalisierung aufgrund einer HF-Exazerbation. Das Design dieser Studie war jedoch ausdrücklich nicht darauf ausgelegt, eine Senkung des Blutglukose-Spiegels der Probanden durch Empagliflozin-Gabe herbeizuführen; alle Probanden wurden von ihren behandelnden Ärzten Leitlinien-gerecht behandelt und bekamen zusätzlich Empagliflozin oder Placebo verabreicht. Folglich unterschied sich der durchschnittliche HbA1c-Wert zwischen der Empagliflozin- und der Placebo-Gruppe zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Studie nur um 0,35%(331). Eine weitergehende Analyse in der Empagliflozin-Gruppe zeigte zudem, dass die Probanden mit größerer HbA1c-Wert-Reduktion ($>0,3\%$ Reduktion) genauso von der Therapie profitierten wie die Probanden mit einer nur moderaten HbA1c-Wert-Reduktion ($\leq 0,3\%$ Reduktion)(332). Die positiven Effekte einer Therapie mit Empagliflozin sind also zu einem gewissen Teil unabhängig von der Blutglukose-Senkung und betreffen auch Probanden, die bei Einschluss in die Studie an HF litten und jene, die es nicht taten. Als Erklärung für die Senkung der allgemeinen Mortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die wahrscheinlich in Kombination das positive Ergebnis bedingen. Neben der Blutglukose-Senkung ist die Senkung des Blutdrucks und der Albuminurie, und die Wirkung als osmotisches Diuretikum zu nennen. Auch ist eine moderate Hyperketonämie nach Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren beschrieben. Die gesteigerte Nutzung der Ketonkörper als Energielieferant des Myokards könnte dazu beitragen, dass ein belastetes, Insulin-resistentes Herz mit weniger Sauerstoff auskommt und daher effizienter arbeitet und auf diese Weise geschont wird. Des Weiteren tritt durch die Behandlung eine nachhaltige Plasmavolumen-Reduktion mit einem erhöhten Hämatokrit ein, was zu einer besseren Versorgung der Endorgane mit Sauerstoff führt. Beides sind Mechanismen, die den Energiestoffwechsel des Herzens verbessern können(333, 334). Interessanterweise zeigen neuere Studien, dass auch die Behandlung mit den SGLT-2-Inhibitoren Canagliflozin und Dapagliflozin das kardiovaskuläre Risiko der Diabetiker senkt und man wahrscheinlich von einem Klasseneffekt dieser Substanzen ausgehen kann(335, 336).

Da die Senkung der Blutglukose nur einen Teil des Wirkungsprofils der SGLT-2-Inhibitoren ausmacht, liegt die Frage nahe, ob diese Substanzen auch einen Nutzen für nicht-Diabetiker mit HF haben. In einem nicht-diabetischen HF-Tiermodell konnte eine Arbeitsgruppe kürzlich zeigen, dass die Behandlung mit Empagliflozin mit geringerem kardialen Remodelling und einer Verbesserung der systolischen

Funktionsparameter (LVEF und *Strain*) nach Induktion der HF assoziiert war. Weiterhin wurden Unterschiede im kardialen Energiestoffwechsel beobachtet mit einem erhöhten ATP-Gehalt der Kardiomyozyten in der Empagliflozin-Gruppe und einem Wechsel der Energie-Substrate in dieser Gruppe in Richtung freier Fettsäuren, Ketonkörper und verzweigtkettiger Aminosäuren auf Kosten der Glukose-Nutzung(337).

Kürzlich erschien eine Phase III, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie, die den Einfluss von Dapagliflozin auf den klinischen Verlauf der HF in einem nicht-diabetischen Kollektiv untersuchte. Alle, in der Studie eingeschlossenen Probanden hatten eine HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$) und konnten den Stadien II, III oder IV nach NYHA-Klassifikation zugeordnet werden. Der primäre Endpunkt (HF-bedingte Hospitalisierung oder kardialer Tod) trat in der Dapagliflozin-Gruppe signifikant seltener auf im Vergleich mit der Placebo-Gruppe (HR 0,74; 95% KI: 0,65/0,85; $p < 0,001$). (338) Diese Daten bekräftigen die Hypothese, dass die Gruppe der SGLT2-Inhibitoren einen Überlebensvorteil für HF-Patienten erbringen können. Die Ergebnisse der EMPA-TROPISM [ATRU-4]-Studie (NCT03485222), die den Einfluss des Empagliflozins auf den klinischen Verlauf eines nicht-diabetischen HF-Kollektivs untersucht waren zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation noch ausstehend. Das interessante an dieser Studie ist zum einen, ob das Empagliflozin als weiterer Vertreter der SGLT2-Inhibitoren den Effekt des Dapagliflozins reproduzieren kann. Zum anderen wurden in diese Studie HF-Patienten mit einer LVEF von $\leq 50\%$ und damit nicht nur HFREF-Patienten, sondern auch HFmrEF-Patienten(339). Insbesondere für die HFmrEF- und HFPEF-Patienten fehlen Medikamente, für die eine Lebenszeitverlängerung erwiesen ist, daher sind Studien mit einem HFPEF- bzw. HFmrEF-Studienkollektiv essenziell.

Die vorliegende Dissertation lässt die antidiabetische Medikation in ihren Analysen unberücksichtigt. Daher kann auf dieser Basis keine zweifelsfreie Empfehlung in Richtung einer Blutglukose-Senkung ausgesprochen werden. Interessant wäre eine separate Adjustierung für die verschiedenen Klassen oraler Antidiabetika und Insulin, um herauszuarbeiten, ob die beobachteten Effekte tatsächlich von der Senkung des Blutglukose-Spiegels abhängen, oder ob möglicherweise konfundierende Mechanismen vorliegen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Dissertation auf einen deutlichen Nutzen einer strengen HbA1c-Kontrolle bei HF-Patienten hin, jedoch bildet das untersuchte Studienkollektiv lediglich den unteren Rand des diabetischen Spektrums, prädiabetische sowie gesunde Individuen ab und kann daher keine Aussagen zum Einfluss einer schlechten Glykämie-Kontrolle auf das HF-*Outcome* treffen. Weiter sollte sich eine Analyse anschließen, die die Wirkung von Blutglukose-senkenden Medikamenten miteinschließt. Die Ergebnisse von bereits veröffentlichten Studien zu diesem Thema deuten bisher darauf hin, dass eine strengere Blutglukose-Einstellung keinen großen Nutzen für HF-Patienten bezüglich ihrer Mortalität hat; vielmehr ist die Wahl des Antidiabetikums von Bedeutung. Metformin überzeugt hier mit einem risikoarmen Nebenwirkungsprofil und einer Senkung der Mortalität im Gegensatz zu beinahe allen anderen oralen Antidiabetika. Vielversprechende Ergebnisse ergaben Studien zur Medikamentenklasse der SGLT-2-Inhibitoren, die in der EMPA-REG OUTCOME-Studie in einem diabetischen Studienkollektiv eine Senkung der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität und HF-bedingter Hospitalisierung zeigten und kürzlich in einem nicht-diabetischen HFREF-Kollektiv mit einem geringeren Risiko einer Verschlechterung der HF einhergingen. Weitere Studien sind hier notwendig um letztendlich eine Empfehlung zur Aufnahme der SGLT2-Inhibitoren in das HF-Therapieregime aussprechen zu können.

5.7 Medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität

Einige Medikamente, die auch bei der Therapie der HF zum Einsatz kommen, haben den Effekt die Insulinsensitivität zu verbessern. Zu diesen gehören ACE-Hemmer(340, 341), Angiotensin-2-Rezeptor-1 Blocker (AT1-Blocker)(342), Aldosteron-Antagonisten(343), z.T. auch Beta-Blocker(344) sowie einige Antidiabetika, die Verwendung finden, wenn die Patienten gleichzeitig an T2DM erkrankt sind; hier zu nennen sind insbesondere die Biguanide(345). Der Einsatz dieser Substanzen ist verbunden mit einer verbesserten Prognose der HF(346-353).

ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Aldosteron-Antagonisten greifen in die hormonelle Achse des RAAS-Systems ein und bewirken eine Plasmavolumen- und Plasma-Natrium-Reduktion, einen niedrigeren Blutdruck und verhindern kardiale Umbauprozesse. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass die Konzentration und Aktivität der IRS (*insulin responsive substrate*) unter Therapie mit einem ACE-Hemmer

signifikant angestiegen war. Dies könnte ein möglicher Mechanismus der besseren Insulinsensitivität sein(341). Eine mehrwöchige Behandlung mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton hatte eine Reduktion inflammatorische Cytokine und Metalloproteasen zur Folge und dies war mit einer Reduktion des HOMA-IR-Index assoziiert(343). Telmisartan, ein Vertreter der Substanzklasse der AT1-Blocker aktiviert PPAR- γ , das gleich Zielmolekül, auf das die Therapie mit Thiazolidindionen abzielt, deren Vertreter auf Grund von Gewichtszunahme und Ödem-Bildung nicht bei gleichzeitiger HF Verwendung finden. So konnte in mehreren Studien der HOMA-IR effektiv gesenkt werden(354-356). Die Therapie mit dem oralen Antidiabetikum Metformin steigert u.a. den Glukose-Transport und die Glykogen- und Lipidsynthese in Insulin-resistenten Individuen und kann somit auf unterschiedliche Arten die Insulinresistenz senken(357).

Unklar ist hingegen, inwieweit die Prognose-Verbesserung für die HF von der Verbesserung der Insulinsensitivität durch die beschriebenen Substanzen abhängt. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen entsprechende Interventionsstudien, die solche Interaktionen sinnvoll untersuchen.

5.8 Stärken und Limitationen der Studie

5.8.1 Stärken und Schwächen des Studienkollektivs und -designs

Die Ergebnisse einer Studie müssen immer im Kontext ihrer Datenerhebung beurteilt werden. Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen der MyoVasc-Studie erhoben. Die monozentrische, prospektive Kohortenstudie gewährleistet eine gute Datenqualität durch einen hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand. Dazu trägt bei, dass die *Baseline*- und *Follow-Up*-Untersuchungen im Studien-eigenen Studienzentrum stattfanden und von geschultem Personal in direkter Nähe zum Zentrallabor der Unimedizin Mainz durchgeführt wurden. Alle Daten wurden nachträglich zusätzlich einer Plausibilitäts-Prüfung unterzogen. Negativ anzumerken ist der Fakt, dass eine externe Validierung der Daten nicht stattgefunden hat. Das analysierte Studienkollektiv (N=2456) umfasst symptomatische und asymptomatische Probanden mit kardialer Dysfunktion sowie eine Gruppe gesunder Kontrollen. Die Zahl der Probanden mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist insgesamt höher als die der Probanden mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Probanden der Studie sind ehemalige ambulante oder stationäre Patienten des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz und durchschnittlich wäre eine deutlichere systolische

Dysfunktion erwartbar gewesen. Es handelt sich daher nicht um eine repräsentative Stichprobe. Insgesamt kann das Studienkollektiv, auch im Vergleich mit ähnlichen Studien, als relativ gesund bezeichnet werden. Die wichtigen Parameter, die auch in dieser Dissertation analysiert und besprochen wurden, liegen durchschnittlich leicht verschlechtert oder im Normbereich vor. Die mittlere LVEF liegt bei 53%, also etwas oberhalb der Grenze, die eine systolische Dysfunktion definiert und auch der durchschnittliche Wert für E/E' liegt mit 8,82 im unteren Grenzbereich(3). Auch die Parameter, die eine Aussage über den Glukose-Metabolismus zulassen (HbA1c und HOMA-IR) liegen im Durchschnitt maximal in prä-diabetischen Bereichen. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt schränkt dieses relativ gesunde Kollektiv die Aussagekraft der Ergebnisse etwas ein. Es lässt lediglich Schlüsse über die Auswirkungen eines anfänglichen Diabetes mellitus bzw. einer moderaten metabolischen Dysregulation auf frühe Stadien der HF zu. Dafür spricht außerdem, dass über 65% der Studienteilnehmer nach den Kriterien der *New York Heart Association* (NYHA) in NYHA-Klasse I und 22,5% in NYHA-Klasse II eingestuft wurden. Andererseits ist das Ziel der MyoVasc-Studie Faktoren zu identifizieren, die den klinischen Verlauf der chronischen HF beeinflussen und je früher das Krankheitsstadium der Probanden ist, desto wichtiger können die gefundenen Ergebnisse für die Prävention kritischer Ereignisse später sein.

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Dissertation ist, dass die Dauer der diabetischen Erkrankung keine Berücksichtigung in den Analysen gefunden hat. Es ist nur logisch, dass es einen Unterschied macht, ob ein Proband seit zehn Jahren an einem T2DM leidet und bei einem HbA1c von 8% eingestellt ist oder ob die Erkrankung erst seit einem Jahr besteht und der Einfluss der erhöhten Blutglukose auf das Herzdementsprechend kürzer vorliegt. Optimalerweise könnte man einen Score berechnen, ähnlich der *pack years*, die den Einfluss des Rauchens objektivieren, der die Dauer und Höhe des Messwertes (z.B. HbA1c oder HOMA-IR) einschließt und daraufhin dessen Einfluss auf die Herzfunktion und den klinischen Verlauf der HF untersuchen. Das würde allerdings eine deutlich detailliertere Datenerhebung voraussetzen. Insbesondere die Festlegung des Datums der Erstdiagnose ist dabei schwierig, da dies häufig auf anamnestischen Daten beruht. Auch wären regelmäßige HbA1c oder HOMA-IR-Messungen erforderlich.

5.8.2 Evaluierung der Messgrößen HOMA-IR, HbA1c, LVEF und E/E'

Objektivierung der Insulinresistenz mittels HOMA-IR

Eine Insulinresistenz kann durch verschiedene Methoden evaluiert werden und der Einfluss diverser Störgrößen sollte bei der Bewertung bedacht werden. Prinzipiell lassen sich die Methoden in dynamische Tests, mathematisch angenäherte Indices und die Messung biochemischer Surrogat-Marker einteilen. Essenziell ist eine parallele Messung von Insulin und Glukose, da die Parameter einzeln betrachtet eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Dynamische Testungen der Insulinsensitivität umfassen aufwändige Methoden wie den Gold-Standard: Die euglykämische Klammer und die hyperglykämische Klammer oder einfachere, jedoch ebenfalls invasive Methoden wie den intravenösen Glukosetoleranz Test (IVGTT) oder den *insulin sensitivity test* (IST). Diese Testprinzipien versuchen ein dynamisches Modell der Insulin- und Glukosewirkung zu beschreiben, daher ist der Einsatz teilweise sehr komplexer Computer-Programme erforderlich. Außerdem sind diese Methoden sehr zeitintensiv und nur durch gut geschultes Personal reproduzierbar. Aus diesem Grund beschränkt sich ihre Anwendung eher auf kleinere, experimentelle Studien(358).

In der vorliegenden Dissertation wurde der HOMA-IR verwendet; ein Index, der offensichtliche Stärken gegenüber anderen Methoden bietet: Eine einfache Berechnung, schnelle Durchführung und eine gute Korrelation zur Methode der euglykämischen Klammer ($R=0,88$; $p\leq 0,0001$)(111). Insbesondere für die enorme Patientenzahl und den beschriebenen Untersuchungsgang mit diversen anderen Untersuchungen (Vgl. 3.5 und 3.6) eignet sich der HOMA-IR optimal. Der HOMA-IR setzt die Insulin- und Glukosekonzentration im nüchternen Zustand in Relation und ist dementsprechend kein Messinstrument für eine dynamische, sondern für eine basale Insulinsensitivität bzw. -Resistenz. Die Reproduzierbarkeit ist dementsprechend hoch, die Varianz ist nach aktueller Studienlage tolerierbar(359). Gleichzeitig ist diese basale Messung auch ein Punkt der Kritik, da auf diese Weise versucht wird, das komplexe Zusammenspiel von Hormonen, Energiesubstraten und Zielgeweben stark vereinfacht darzustellen. Tageszeitliche Schwankungen des Blutglukosespiegels auf Grund hormoneller Beeinflussung (u.a. durch Kortisol) konnten durch das Studiendesign ebenfalls nicht vermieden werden, da sich die Untersuchungstermine von früh morgens bis nachmittags erstreckten. Ein weiterer Störfaktor, der vorab nicht eliminiert wurde, ist die physische Aktivität der Studienteilnehmer an den Tagen vor der

Messung. Durch Aktivität der Muskulatur und Aufbrauchen des intramuskulären Glykogenspeichers erhöht sich die Kapazität der Muskeln für Glukose. Außerdem steigert Muskelarbeit die Sensitivität gegenüber Insulin.

Wie bereits erwähnt konnten nicht alle Patienten im nüchtern-Zustand untersucht werden. Die Analysen beinhalten dementsprechend nüchtern-Glukose und Insulin-Werte, aber auch nicht-nüchtern gemessene Werte dieser Parameter. Der Vergleich der im Ergebnisteil präsentierten Analysen mit den Daten aller Studienteilnehmer (N=2456) mit den Analysen der Subkohorte, für die nüchtern-Werte gemessen werden konnten (N=1805) zeigt jedoch, dass kaum ein Unterschied zwischen beiden besteht (Vgl. 4.6). Die logistische Regressionsanalyse der Prävalenz einer HFREF bei Erhöhung des HbA1c-Wertes um eine Standardabweichung ergab im nüchternen Subkollektiv nach Adjustierung für den logarithmierten HOMA-IR, Alter und Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren eine OR von 1,309 (0,954/1,833); $p=0,1$). Die OR unterscheidet sich kaum im Vergleich zur gleichen Analyse im Gesamtkollektiv (OR=1,318 (1,008/1,746); $p=0,048$), jedoch ist sie im nüchternen Subkollektiv nicht mehr signifikant. Dies ist am ehesten der geringeren Fallzahl des nüchternen Subkollektivs geschuldet.

Eine mögliche Alternative, um die Dynamik des komplexen Glukosemetabolismus besser erfassen, jedoch trotzdem die große Patientenzahl bewältigen zu können, wäre möglicherweise die Durchführung eines oralen zwei-Stunden Glukosetoleranz-Tests. Auch hier ist der Untersuchungsaufbau simpel und einigermaßen schnell durchführbar. Das Maß für die Insulinresistenz wäre in dem Fall der Logarithmus der Plasma-Insulin-Konzentration zwei Stunden nach oraler Verabreichung von 75g Glukose. Diese Messgröße ist gut invers korreliert mit Messungen der hyperglykämischen Klammer ($R=-0,67$; $p<0,05$)(358).

Insgesamt stellt die Bestimmung des HOMA-IR eine praktikable Methode zur Evaluierung der basalen Insulinresistenz in einer Studie mit großer Teilnehmerzahl dar. Sie ist gut reproduzierbar, zeigt eine gute Korrelation zur euglykämischen Klammer und gewährleistet eine verlässliche Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien.

Die HbA1c-Messung zur Evaluierung des Langzeit-Blutzuckers

Der Blutzucker- bzw. Blutglukose-Wert unterliegt ständigen Schwankungen, hängt von Nahrungsaufnahme und -verwertung, physischer Aktivität und einem empfindlichen hormonellen System ab und wird davon reguliert. Um einschätzen zu können, wieviel Glukose dauerhaft im Blut einer Person gelöst ist, reicht es daher nicht aus, den nüchternen oder spontanen Plasmaglukose-Wert zu bestimmen. Die HbA1c-Bestimmung beruht darauf, dass das Hämoglobin in nicht-enzymatischen Reaktionen im Beisein von Glukose an der HbA1-Einheit glykiert wird, also einen Zuckerrest angehängt bekommt. Der Anteil des glykierten HbA1 (dann HbA1c) korreliert gut mit der Höhe des Blutzuckers und gibt Auskunft über den Blutglukosespiegel der vorangegangenen 120 Tage (Lebensdauer der Erythrozyten). In dieser Dissertation wurde die Methode der Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) zur Bestimmung des HbA1c-Wertes angewendet. Dies ist eine kostenintensive, jedoch schnelle Methode mit sehr guter Auftrennung der unterschiedlichen Hämoglobine(360, 361).

Die HbA1c-Messung zur Evaluierung der Langzeit Blutglukose setzt voraus, dass die Erythrozyten der Probanden einem normalen Lebenszyklus folgen und es weder bei der Bildung noch bei der Degradation des Hämoglobins zu Abweichungen kommt. Es gibt einige Erkrankungen bzw. Konditionen, die in dieses System eingreifen können und daher bei der Beurteilung des HbA1c-Wertes bedacht werden müssen: Akuter und chronischer Blutverlust bewirken eine Reduktion des HbA1c, wahrscheinlich weil die adulten Erythrozyten, die eher ein glykiertes HbA1c tragen verloren gehen und das Gleichgewicht der roten Blutzellen in Richtung der neu-gebildeten Erythrozyten verschoben wird(362). Der gleiche Mechanismus sorgt dafür, dass eine hämolytische Anämie zu reduzierten HbA1c-Leveln führt(363). Des Weiteren gibt es Hämoglobin-Varianten, die zur Fehlinterpretation der Werte führen können. Ein erhöhter Anteil des Sichelzell-Hämoglobins (HbS) oder des ebenfalls Struktur-veränderten HbC sorgen z.B. für falsch niedrige HbA1c-Werte(364). Eine kleine Studie (N=60) untersuchte die Beziehung zwischen dem HbA1c und nüchtern-Blutglukose Messungen in einem Studienkollektiv Nieren-insuffizienter Probanden. Die Forscher fanden dabei heraus, dass die HbA1c-Werte, abhängig von der angewendeten Messmethode, durch hohe Harnstoff-Level deutlich anstiegen bei ansonsten normaler Glukose-Toleranz(365). Auch eine Eisenmangel-Anämie geht möglicherweise mit einem Anstieg des HbA1c-

Wertes einher und die Therapie mittels Eisen-Substitution vermindert den HbA1c durch den anregenden Effekt auf das Knochenmark mit verstärkter Neubildung von Hämoglobin und Erythrozyten(366).

Wie einige Studien belegen, beeinflusst auch das Lebensalter den HbA1c-Spiegel eines Individuums. In der *Framingham Offspring*-Studie (N=2473) und auch in der *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (N=3270) wurde in nicht-diabetischen Studienkollektiven gezeigt, dass der HbA1c-Wert positiv mit dem Lebensalter der Studienteilnehmer korreliert war. Diese Beziehung hatte auch nach Adjustierung für die Einflussgrößen Geschlecht, BMI, nüchtern-Glukose und dem Ergebnis eines zwei-Stunden Glukosetoleranz Tests Bestand(367).

Es gibt außerdem einige Medikamente, die, ohne den Blutglukose-Spiegel zu verändern, zu Abweichungen der HbA1c-Messung führen. Dies kann über die Induktion einer Hämolyse, Veränderung der Hämoglobin-Zusammensetzung oder einer gestörten Glykierung zu falsch niedrigen HbA1c-Werten führen. Bekannte Beispiele für Substanzen, die auf diese Weise interferieren können, sind u.a. Antibiotika, antivirale Therapeutika, Vitamin-Präparate und Aspirin (in kleinen Dosen). Zu falsch hohen Werten kann es durch die Therapie mit hohen Aspirin-Dosen oder durch chronische Opiat-Therapie kommen(368). Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Studienteilnehmer der MyoVasc-Studie, deren Daten in der vorliegenden Dissertation analysiert wurden, zum Zeitpunkt der Untersuchung und Blutentnahme eine der oben genannten Substanzen einnahmen. Die Einnahme einer intensiven antibiotischen oder antiviralen Medikation ist jedoch unwahrscheinlich. Der Einsatz von Vitamin-Präparaten und insbesondere Aspirin erscheint, mit Blick auf die Krankengeschichte der meisten Studienteilnehmer, aber wahrscheinlich. Daten über die Medikamenten-Einnahme und die Harnstoff-Level wurden in der *Baseline*-Untersuchung erhoben und könnten zur Evaluierung der Methode noch nachträglich auf ihren Einfluss auf den HbA1c-Wert im vorliegenden Studienkollektiv untersucht werden. Die medikamentöse Interaktion mit der HbA1c-Messung bzw. mit der Erythrozyten-Bildung und Degradation ist insgesamt sehr selten und durch die große Probandenzahl der MyoVasc-Studie (N=2456) sollte ein möglicher Einfluss allenfalls sehr gering ausfallen. Auch der Einfluss des Alters der Probanden könnte nach dem oben beschriebenen Modell untersucht und die Stärke dieser möglichen Beziehung für das vorliegende Studienkollektiv bestimmt werden.

Allgemein ist die HbA1c-Messung eine sehr robuste und für die Zwecke der Studie adäquate Methode für die Evaluierung des Glukose-Status der Probanden über einen längeren Zeitraum. Im Vergleich zur Messung der Insulinsensitivität mittels HOMA-IR Bestimmung, die nur eine Aussage über das Zusammenspiel von Insulin und Glukose am Tag der Untersuchung zulässt, ist die HbA1c-Messung kaum anfällig für tageszeitliche Schwankungen oder andere Störgrößen; immer unter der Annahme, dass die Bildung und Degradation der Erythrozyten und des Hämoglobins nicht gestört wird.

Echokardiographische Messmethoden der Herzfunktion

Seit Jahren hat sich die Echokardiographie als Methode der Wahl zu Messung und Bewertung der Herzfunktion etabliert. Sie bedarf wenig materiellen und zeitlichen Aufwands und ist in der Klinik und in der ambulanten Praxis durchführbar. Außerdem kann sie vielfältig eingesetzt werden und ist dabei nicht invasiv, also angenehm für den Patienten bzw. Probanden. Für die vorliegende Dissertation wurden echokardiographische Messungen zur Bewertung der systolischen (LVEF) und diastolischen (E/E') Herzfunktion durchgeführt.

Die LVEF wird seit einiger Zeit als Maß der systolischen Funktion des linken Ventrikels standardmäßig zur Einteilung der HF in die HF mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion herangezogen. Für die Analysen dieser Dissertation wurde ein *Cut-Off* von 50% gewählt; darüber galt die Ejektionsfraktion als „erhalten“, darunter als „reduziert“. Die Vorteile der LVEF-Bestimmung liegen in der großen Bekanntheit der Methode, der einfachen, gut reproduzierbaren Messung und einer guten Verständlichkeit.

Der große Nachteil der Messgröße LVEF ist ihre Anfälligkeit gegenüber Störgrößen. Hierzu zählen sowohl technische Limitationen, die zu nicht-repräsentativen Werten führen können, als auch physiologische Gegebenheiten, die die LVEF zum Messzeitpunkt verfälschen. Messfehler entstehen auf der einen Seite auf der häufig schlechten Einstellbarkeit des apikalen 4- bzw. 2-Kammerblicks, die zur Messung benötigt werden. Anders als bei routinemäßigen Echokardiographien in Klinik und Praxis wurden die LVEF Messungen im Rahmen der MyoVasc-Studie nach strengen SOPs durchgeführt mit dem Ziel die Messqualität zu verbessern. Grundsätzlich setzt die zweidimensionale-LVEF Messung, die auch in der MyoVasc-Studie durchgeführt wurde, bestimmte geometrischen Gegebenheiten des Ventrikels voraus. Diese

Standard-Geometrie liegt bei einigen Patienten nicht vor, beispielsweise bei Wandbewegungsstörungen, ventrikulären Aneurysmen oder asymmetrischen Ventrikeln(369). Die neuere dreidimensionale Bestimmung der LVEF wäre durch die genannten geometrischen Varianten kaum beeinflusst und daher nicht so anfällig. Sie ist allerdings mit mehr technischem Aufwand verbunden und nur mit moderneren Geräten durchführbar.

Da die LVEF der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen ist, haben zudem alle Faktoren einen Einfluss auf die LVEF, die auch die beiden einzelnen Parameter beeinflussen. Das Schlagvolumen ist dabei abhängig von der ventrikulären Kontraktilität, die sich u.a. durch neurohumorale Mechanismen innerhalb von Sekunden ändern kann. Zusätzliche Einflussfaktoren sind die Herzfrequenz, die Vorlast und die Synchronität der Kontraktion. Die einzelne Messung der LVEF stellt daher eher eine Momentaufnahme dar. Ein weiterer Kritikpunkte an der LVEF-Bestimmung ist die geringe Sensitivität der Methode bei einer beginnenden linksventrikulären systolischen Funktionsstörung. Zuletzt sei noch erwähnt, dass die LVEF optimalerweise zusammen mit dem Schlagvolumen bewertet werden sollte, da die einzelne Betrachtung trügerisch sein kann. Auch bei sehr kleinem Schlagvolumen kann die LVEF nämlich normal erscheinen, wenn zeitgleich das enddiastolische Volumen gleichermaßen niedrig ist. Als Konsequenz stünde eine normale LVEF bei schlechter Herzfunktion.

Es gibt alternative Methoden zur Begutachtung der systolischen Herzfunktion, die die myokardiale Dynamik besser abbilden als die Messung der LVEF. Praktisch umsetzbar in einem so großen Rahmen wie der MyoVasc-Studie wäre insbesondere die Methode des echokardiographischen *Speckle Trackings* (STE) und der daraus abgeleiteten Messgröße *Global/Regional Longitudinal Strain* (GLS)(370). Die STE beruht auf der typischen zwei-dimensionalen Echokardiographie und zeichnet sich dadurch aus, dass man einer myokardialen Region ein spezifisches Muster zuordnen kann, das man in der Lage ist über einen zeitlichen Verlauf in der Ebene zu verfolgen. So ist es möglich eine Aussage über die longitudinale, zirkumferentielle und axiale Deformation (=strain) während des kardialen Zyklus zu treffen. Für die GLS werden solche Messungen standardmäßig an 17 Bereichen des Ventrikelmyokards vorgenommen und man berechnet daraus die durchschnittliche prozentuale Verkürzung der Muskelabschnitte während der Systole; sie gilt als guter Index der

globalen linksventrikulären Funktion(371). Der Vergleich des echokardiographischen *Speckle Tracking* mit der sehr genauen, aber aufwendigen und teuren Methode des *Speckle Trackings* mittels Magnetresonanztomographie zeigt eine gute Korrelation und Reproduzierbarkeit(372). Die longitudinale *strain* zeigt außerdem eine gute Korrelation zur LVEF und ist darüber hinaus in der Lage sehr früh regionale Kontraktions-Abnormitäten zu detektieren, interessanterweise bereits, wenn die LVEF noch unverändert ist(371, 373, 374). Als prognostisches Instrument um den klinischen Verlauf von HF-Patienten vorherzusagen scheint die GLS der LVEF sogar überlegen zu sein(375, 376). Eine longitudinale Studie mit HF-Patienten mit reduzierter LVEF zeigte, dass die globale zirkumferentielle *strain* ein starker Prädiktor nachteiliger kardialer Ereignisse ist(377). Interessanterweise konnte in zwei Studien mittels GLS Messung in diabetischen Individuen mit erhaltener LVEF schon früh eine subklinische kardiale Funktionsstörung detektiert werden(378, 379). Diese frühe Sensitivität der GLS könnte auch im Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation ausgenutzt werden, in der u.a. der Einfluss von Hyperglykämie und Insulinresistenz auf die systolische Herzfunktion stellvertreten durch die LVEF untersucht wurde. Mit einer durchschnittlichen LVEF von 53% im untersuchten Studienkollektiv deutet dieser Messwert nicht auf eine starke Beeinträchtigung der systolischen Herzfunktion. Möglicherweise würde die GLS-Messung hier sensibler ausschlagen mit der Chance auf eine detailliertere Analyse der Beziehung zwischen diabetischem Stoffwechsel und systolischer Herzfunktion. Die nachträgliche Bestimmung der GLS ist je nach Qualität der echokardiographischen Aufnahmen durchaus möglich. Daher wäre es möglicherweise lohnend die Datensätze der MyoVasc-Studie auf Durchführbarkeit der GLS-Messung zu überprüfen. Gegen die STE bzw. GLS spricht, dass für diese Methode eine bessere Bildqualität erforderlich ist und die Messungen an drei kardialen Zyklen durchgeführt werden müssen. Problematisch ist die Messung außerdem bei Probanden ohne Sinusrhythmus(370).

Bewertung der diastolischen Funktion mittels E/E'

Zur Bewertung der Messgröße E/E' sei vorab gesagt, dass die Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion sehr komplex ist und nicht allein auf diesem einen Parameter basierend gestellt werden kann. Die Einteilung der Probanden in die Gruppe der Individuen mit einer diastolischen Dysfunktion wurde in der vorliegenden Dissertation wie in 0 beschrieben vorgenommen. Neben dem E/E'-Wert flossen

dementsprechend der linksatriale Volumen-Index (LAVI) und die BNP-Konzentration in die Bewertung mit ein. Eine weitere Einteilung wurde unter Zuhilfenahme des Verhältnisses des frühdiastolischen zum spätdiastolischen Blutflusses in der Mitralklappen-Ebene (E/A-Verhältnis) und der Dezelerationszeit (DT) vorgenommen. In der Analyse, inwieweit der diabetische Stoffwechsel die Herzfunktionsparameter beeinflusst (Vgl. 4.3), ist hingegen das mittels Gewebsdoppler echokardiographisch-gemessene E/E' alleiniges Maß einer diastolischen Dysfunktion.

Was muss eine Messmethode überhaupt leisten können, um eine diastolische Dysfunktion zu detektieren? Die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels zeichnet sich durch eine erhöhte Steifigkeit bzw. verminderte Relaxationsfähigkeit aus, aus der erhöhte Füllungsdrücke resultieren. Drücke können nur mittels Katheter-Untersuchung genau bestimmt werden, während die Echokardiographie nur Fluss- und Gewebegeschwindigkeiten messen kann, die über mathematische Annäherungen in Drücke umgerechnet werden. Jenseits der *Cut-Off*-Werte stellt die E/E'-Bestimmung mittels Doppler-Echokardiographie eine verlässliche Methode dar eine diastolische Dysfunktion auszuschließen bzw. zu beweisen. So weisen E/E'-Werte unter 8 in der Regel auf eine normale diastolische Funktion hin während Werte oberhalb von 14 eine gute Spezifität für erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke haben(287). Die Verwendung von E/E' ist in der großen Stichprobe der Studie (N=2456) zudem eine gut umsetzbare Methode und zeigt eine gute Reproduzierbarkeit(380). Die meisten echokardiographischen Messgrößen zur Evaluierung der diastolischen Funktion sind außerdem altersabhängig; schlechtere Werte sind demnach bei fortschreitendem Alter unter Umständen physiologisch. Auch die E/E'-Werte steigen mit dem Alter an, jedoch verschiebt sich der obere *Cut-Off*-Wert hierbei nicht(381).

Nachteile der E/E' Messungen ergeben sich aus dem Vorgehen der Messung und anatomischen Besonderheiten bzw. physiologischen Gegebenheiten der Probanden. So kann eine Kalzifizierung der Mitralklappen-Ebene zur Verfälschung der E/E'-Werte führen, genauso wie Erkrankungen der Mitralklappe oder des Perikards. Bei Patienten mit KHK und regionalen Dysfunktionen im Messbereich leidet die Genauigkeit der Messung ebenfalls. Physiologischerweise verhält sich das Gewebe am septalen Mitralanulus etwas anders als an der lateralen Seite. Die erwähnten *Cut-Off*-Werte gelten daher für die gemittelte E'-Bestimmung, die sich nach Messung am septalen und lateralen Mitralanulus ergibt. In der MyoVasc-Studie gibt es zwei Abweichungen:

Zum einen wurde lediglich die laterale Mitralanulus-Geschwindigkeit bestimmt und außerdem wurde die Diagnose der diastolischen Dysfunktion auf Basis der Leitlinien von 2009 gestellt(380), die einen oberen *Cut-Off*-Wert von >15 empfiehlt. Nach den aktuellen Leitlinien zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion sollte bei einfacher E'-Messung am lateralen Pol des Mitralanulus eine Verschiebung des oberen *Cut-Off*-Wertes auf >13 erfolgen(287). Möglicherweise würde sich die Anzahl der Probanden mit einer diastolischen Dysfunktion nach Anwenden der aktuellen *Cut-Off*-Werte erhöhen und die Ergebnisse der Analysen verschieben. Eine weitere Schwäche des alleinigen Einsatzes des E/E'-Wertes bei der Bewertung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels ist der große Graubereich zwischen Werten von 8 bis 14 (bzw. 13 bei lateraler Messung des E'). Bei diesen Werten sollten normalerweise ergänzende diagnostische Mittel herangezogen werden, da hier keine verlässliche Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer diastolischer Funktion getroffen werden kann. In der vorliegenden Dissertation wurden die E/E'-Werte im Kontinuum analysiert und im Median kommen die Studienteilnehmer auf ein E/E' von 8,82 (6,48/12,11). Viele Individuen des Studienkollektivs liegen also im erwähnten Graubereich. Entgegen der aktuellen Empfehlungen, die sich für die Verwendung des E/E' als diagnostisches Mittel ausspricht(287), deutet eine groß-angelegte Meta-Analyse von 2016 darauf hin, dass keine gute Korrelation zwischen Füllungsdrücken und E/E' besteht und bemängelt auf Basis dieser Erkenntnis den alleinigen Gebrauch des E/E' als diagnostisches Mittel(382).

Es existieren einige alternative echokardiographische Messmethoden zur Bewertung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Zu den neueren gehört die Anwendung des bereits erwähnten *Speckle Trackings*. Diese Methode kann anstelle des Gewebsdopplers zur Bestimmung der Geschwindigkeit der Gewebeverschiebung in der Mitralanulus-Ebene (E') verwendet werden; ebenfalls um den E/E' Quotienten zu bilden. Ein japanische Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte die Korrelation des herkömmlichen, durch Gewebsdoppler bestimmten E/E' und zweier E/E', die mittels *Speckle Tracking* bestimmt wurden, mit dem PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*), der ein direktes Maß der diastolischen Funktion darstellt(383). Das Studienkollektiv bestand aus 56 Patienten mit dekompensierter HF. Mittels *Speckle Tracking* bestimmten die Forscher ein E' als frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralanulus (Methode 1) und ein weiteres E' als frühdiastolische globale longitudinale *Strain* des linken Ventrikels (Methode 2). Die E/E'-Quotienten, die daraus jeweils

resultierten, zeigten eine deutlich bessere Korrelation mit dem PCWP (für Messung 1: $r=0,4$; $p=0,002$; für Messung 2: $r=0,56$; $p<0,001$) als das E/E' nach Gewebsdoppler-Echokardiographie ($r=0,23$; $p=0,082$). Außerdem überzeugte besonders das E/E', das durch frühdiastolische globale longitudinale *Strain* bestimmt wurde mit einer guten Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung einer diastolischen Dysfunktion für einen *Cut-Off* von >93 (Sensitivität 0,8, Spezifität 0,88). Der beste errechnete *Cut-Off*-Wert, des mittels Gewebsdoppler erzielten E/E' konnte eine diastolische Dysfunktion nur mit einer Sensitivität von 0,58 und einer Spezifität von 0,9 erkennen. Ob dieser Vorteil auch in einem gesünderen Kollektiv wie dem Studienkollektiv der MyoVasc-Studie greifen würde ist schwierig zu bewerten, aber genau wie bei der alternativen Messung der systolischen Funktion mittels GLS ebenfalls nachträglich durchführbar.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Dissertation auf einen negativen Einfluss von Insulinresistenz und Langzeitblutzucker auf die systolische und diastolische Herzfunktion hin, wobei ein stärkerer Einfluss des HbA1c auf die diastolische und des HOMA-IR auf die systolische Herzfunktion gefunden wurde. Insbesondere die Insulinresistenz, stellvertretend durch den logarithmierten HOMA-IR ist ein eigenständiger Prädiktor für das Vorhandensein der HF und ihrer Subtypen HFREF und HFPEF. Die Daten deuten auf eine engere Beziehung zwischen Insulinresistenz und dem Auftreten der HFREF hin. Die allgemeine Sterblichkeit im untersuchten Studienkollektiv wurde durch steigende HOMA-IR-Indices und HbA1c-Werte positiv beeinflusst, sodass von einem Überlebensnachteil gesprochen werden kann. Außerdem hatten steigende HbA1c-Werte einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz.

Die Subtypen der HF mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion (HFPEF und HFREF) unterscheiden sich maßgeblich in ihrer Ätiologie und Pathophysiologie und bereits die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf einen unterschiedlichen Einfluss von Insulinresistenz und Langzeitblutzucker auf die systolische bzw. diastolische Herzfunktion sowie das Vorhandensein von HFREF und HFPEF hin. In zukünftigen Projekten sollte untersucht werden, ob die klinischen *Outcome*-Größen allgemeine Sterblichkeit und Verschlechterung der HF in den HFREF- und HFPEF- Subkohorten in unterschiedlichem Maße durch den HOMA-IR und den HbA1c beeinflusst werden. Zudem sind auch Daten zur Hospitalisierungsrate des Studienkollektivs im Rahmen der MyoVasc-Studie erfasst worden. Diese *Outcome*-Größe findet in vielen

epidemiologischen Studien Erwähnung und ist eine aus medizinischer, aber auch aus ökonomischer Sicht interessante Messgröße. Außerdem sollte der Einfluss des HbA1c und HOMA-IR auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit untersucht werden.

Zuletzt könnte die Anwendung neuer Messmethoden die Bewertung des Einflusses von Insulinresistenz und Langzeitblutzucker auf die Herzfunktion verbessern. Echokardiographische Messmethoden zur Evaluation der systolischen und diastolischen Herzfunktion wie die *global longitudinal strain* oder eine dynamische Bestimmung der Insulinresistenz könnten in weiteren Projekten Verwendung finden.

6 Zusammenfassung

Weltweit leiden eine große Zahl der HF-Patienten an einer Form der metabolischen Dysregulation im Sinne eines Prädiabetes oder Typ 2 Diabetes mellitus. Nach aktuellem Stand der Forschung üben beide Formen des gestörten Glukosemetabolismus einen negativen Einfluss auf die Inzidenz, Prävalenz und den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz aus. Nicht eindeutig geklärt ist hingegen, ob Hyperglykämie oder Insulinresistenz diesen Einfluss begründen und wenn ja, in welchem Maße. Die Aufgabe dieser Dissertation war es, durch Auswertung der Daten der monozentrischen, prospektiven MyoVasc-Studie die Bedeutung der laborchemischen Marker HbA1c (für die Hyperglykämie) und HOMA-IR (für die Insulinresistenz) für: 1. Messgrößen der diastolischen (E/E') und systolischen (LVEF) echokardiographischen Herzfunktion, 2. die Prävalenz der HF und ihrer Subtypen HFREF und HFPEF und 3. die allgemeine Mortalität und die klinische Verschlechterung der HF, in einem Kollektiv symptomatischer und asymptomatischer HF-Patienten zu untersuchen.

Zentrale Elemente der Datenerhebung waren die umfangreiche Eingangs- bzw. die *Follow-Up*-Untersuchungen, die laborchemischen Messungen der metabolischen Parameter, die echokardiographischen Untersuchungen zur Objektivierung der Herzfunktion und die anschließenden regelmäßigen telefonischen Interviews zur Ermittlung der *Outcome*-Größen. In die Analysen dieser Dissertation gingen die Daten von N=2456 Probanden mit symptomatischen und asymptomatischen diastolischen und systolischen Herzinsuffizienzen sowie die einer Kontrollgruppe Herz-gesunder Probanden ein.

Im untersuchten Studienkollektiv konnten einige wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Die metabolischen Messgrößen (HbA1c, HOMA-IR) üben einen negativen Einfluss auf die kardiale Funktion der Studienteilnehmer aus, wobei der HOMA-IR insbesondere mit einer Verschlechterung der systolischen (LVEF) und der HbA1c mit einer Verschlechterung der diastolischen (E/E') Herzfunktion assoziiert ist. Weiter sagen HbA1c und HOMA-IR das Vorhandensein einer HF, HFREF und HFPEF voraus, obwohl nach Berücksichtigung wichtiger Störgrößen lediglich der HOMA-IR ein unabhängiger, robuster Prädiktor ist. Hier zeigt sich außerdem, dass der HOMA-IR einen stärkeren Effekt auf das Vorhandensein der HFREF im Vergleich zur HFPEF hat. Diese Beobachtung passt zum bereits erwähnten stärkeren Einfluss des HOMA-

IR auf die systolische Herzfunktion der Probanden. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Analysen, dass der HbA1c im untersuchten Studienkollektiv mit einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit assoziiert ist. Dies widerspricht den Erkenntnissen vieler vergangener Studien insofern, dass ein hoher HbA1c häufig mit einer geringeren allgemeinen Sterblichkeit assoziiert war oder keine lineare Beziehung bestand. Auch eine strengere medikamentöse Einstellung der Glykämie konnte in Interventionsstudien der letzten Jahre keine sicheren Überlebensvorteile erbringen. Ein HOMA-IR Anstieg war ebenfalls mit einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit assoziiert. Dies wurde bisher nur in wenigen klinischen Studien gezeigt. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass im untersuchten Studienkollektiv ein HbA1c-Anstieg einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HF hat. In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem Erklärungsansätze für die pathophysiologischen Grundlagen der gefundenen klinischen Ergebnisse gegeben.

Die Subtypen der HF mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion (HFPEF und HFREF) unterscheiden sich maßgeblich in ihrer Ätiologie und Pathophysiologie. Bereits die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf einen unterschiedlichen Einfluss von Insulinresistenz und Langzeitblutzucker auf die systolische bzw. diastolische Herzfunktion sowie das Vorhandensein von HFREF und HFPEF hin. In zukünftigen Projekten sollte untersucht werden, ob die klinischen *Outcome*-Größen allgemeine Sterblichkeit und Verschlechterung der HF in den HFREF- und HFPEF- Subkohorten in unterschiedlichem Maße durch den HOMA-IR und den HbA1c beeinflusst werden. Zudem sind auch Daten zur Hospitalisierungsrate des Studienkollektivs erfasst worden. Diese *Outcome*-Größe findet in vielen epidemiologischen Studien Erwähnung und ist eine aus medizinischer, aber auch aus ökonomischer Sicht interessante Messgröße. Zudem sollte der Einfluss des HbA1c und HOMA-IR speziell auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(9):1137-46.
2. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9970):812-24.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
4. Philbin EF, Rocco TA, Jr., Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *The American journal of medicine*. 2000;109(8):605-13.
5. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(3):253-61.
6. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *European journal of heart failure*. 2012;14(7):718-29.
7. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PloS one*. 2013;8(3):e59225.
8. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure*. 2014;16(7):772-7.
9. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):242-52.
10. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154-62.
11. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):531-9.

12. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *The Medical journal of Australia*. 2006;184(4):151-4.
13. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808-17.
14. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European heart journal*. 2013;34(19):1404-13.
15. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(6):368-78.
16. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):260-9.
17. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
18. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circulation Heart failure*. 2016;9(1).
19. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Kober L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFPEF and HFREF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31(5-6):545-9.
20. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51.
21. Zhang M, Kho AL, Anilkumar N, Chibber R, Pagano PJ, Shah AM, et al. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation*. 2006;113(9):1235-43.
22. Hoppe UC, Erdmann E, Kardiologie fdKK. Leitlinien zur Therapie der chronischen HerzinsuffizienzHerausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Zeitschrift für Kardiologie. 2001;90(3):218-37.

23. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The New England journal of medicine. 1992;327(10):685-91.

24. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation. 2003;108(8):977-82.

25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European journal of heart failure. 2008;10(10):933-89.

26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-239.

27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e61.

28. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2007;28(20):2539-50.

29. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(8):768-77.

30. Association NYH. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis: Little, Brown; 1964.

31. Braunschweig F, Linde C, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Lund LH. New York Heart Association functional class, QRS duration, and survival in heart failure with reduced ejection fraction: implications for cardiac resynchronization therapy. European journal of heart failure. 2017;19(3):366-76.

32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479.
33. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4 Suppl A):6a-13a.
34. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *European heart journal*. 1999;20(6):447-55.
35. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.
36. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(10):1041-9.
37. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
38. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2004;25(18):1614-9.
39. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *European heart journal*. 2013;34(19):1424-31.
40. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European journal of heart failure*. 2013;15(9):995-1002.
41. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA internal medicine*. 2015;175(6):996-1004.
42. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Archives of internal medicine*. 2008;168(4):418-24.

43. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(1):49-53.
44. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2018;6(8):678-85.
45. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *Jama*. 2009;302(4):394-400.
46. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Annals of internal medicine*. 2002;137(8):631-9.
47. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):251-9.
48. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):76-84.
49. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, Goldberg RJ, McManus DD, Allen LA, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. *The American journal of medicine*. 2013;126(5):393-400.
50. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *European heart journal*. 2003;24(9):863-70.
51. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *European heart journal*. 2004;25(14):1214-20.
52. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *Jama*. 2006;296(18):2209-16.
53. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama*. 2004;292(3):344-50.
54. Statistische Bundesamt. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation - 2016 : Tiefgegliederte Todesursachendaten (Datensatzstruktur), Berichtsjahr 2016 [18. Dezember 2018, zitiert am 15.04.2019] 2018 [cited 15.04.2019. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

55. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circulation Heart failure*. 2008;1(2):91-7.
56. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiade M, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):556-69.
57. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070-7.
58. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *European heart journal*. 2008;29(3):339-47.
59. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *American heart journal*. 2014;168(5):721-30.
60. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart failure clinics*. 2015;11(4):625-35.
61. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *International journal of cardiology*. 2014;171(3):368-76.
62. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *European journal of heart failure*. 2002;4(3):361-71.
63. Weil J, Schunkert H. Herzinsuffizienz. In: Böhm M, Hallek M, Schmiegeler W, editors. *Innere Medizin*. 6. ed. München 2009. p. 93-102.
64. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.
65. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-501.
66. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *The New England journal of medicine*. 2014;371(9):818-27.

67. Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Funck R, Maisch B. [Classification, genetic predisposition and risk factors for the development of cardiomyopathies]. *Der Internist*. 2008;49(4):441-2, 4-7.
68. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(5):e52-4.
69. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1868-77.
70. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *Jama*. 2000;283(15):1967-75.
71. Lip GY, Skjoth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(12):1088-96.
72. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10060):2665-712.
73. Stewart S, Wilkinson D, Hansen C, Vaghela V, Mvungi R, McMurray J, et al. Predominance of heart failure in the Heart of Soweto Study cohort: emerging challenges for urban African communities. *Circulation*. 2008;118(23):2360-7.
74. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *The New England journal of medicine*. 2007;357(5):470-6.
75. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *International journal of cardiology*. 2001;80(2-3):213-9.
76. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(3):181-9.
77. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American journal of cardiology*. 1972;30(6):595-602.
78. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61(1):21-8.

79. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European heart journal*. 2015;36(27):1718-27, 27a-27c.
80. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9280):439-44.
81. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2001;22(15):1318-27.
82. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes & metabolism*. 1997;23(3):213-8.
83. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes care*. 2005;28(3):612-6.
84. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *International journal of cardiology*. 2005;100(2):281-7.
85. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *The American journal of medicine*. 2006;119(7):591-9.
86. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *British journal of cancer*. 2009;100(5):684-92.
87. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2011;13(1):1-10.
88. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *The American journal of medicine*. 2004;116(5):305-11.
89. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
90. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart failure*. 2013;1(2):93-102.

91. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *European heart journal*. 2005;26(1):5-7.
92. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European heart journal*. 2015;36(23):1437-44.
93. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *European heart journal*. 2014;35(7):416-8.
94. Diez-Quevedo C, Lupon J, Gonzalez B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, et al. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1217-25.
95. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, et al. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Preventive medicine*. 2014;63:36-42.
96. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *The New England journal of medicine*. 2009;361(25):2436-48.
97. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European heart journal*. 2015;36(11):657-68.
98. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2018;20(1):100-10.
99. Cosentino ER, Landolfo M, Bentivenga C, Spinardi L, Esposti DD, Cicero AF, et al. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *BMC cardiovascular disorders*. 2019;19(1):20.
100. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2015;26(9):685-90.
101. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circulation Heart failure*. 2011;4(1):8-17.
102. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2013;13(1):125-34.

103. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;121(3):227-52.
104. von Haehling S, Anker MS, Anker SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(5):507-9.
105. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2006;27(1):65-75.
106. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European heart journal*. 2008;29(11):1377-85.
107. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *Jama*. 2005;294(3):334-41.
108. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59(8):2020-6.
109. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2005;12(5):465-71.
110. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. Prognostic Impact of Diabetes and Prediabetes on Survival Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure: A Post-Hoc Analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7).
111. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
112. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
113. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
114. Romero SP, Garcia-Egido A, Escobar MA, Andrey JL, Corzo R, Perez V, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of heart failure patients: a propensity-matched study in the community. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1206-16.

115. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes care*. 2010;33(9):2084-9.
116. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59.
117. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39.
118. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):422-8.
119. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *European journal of heart failure*. 2016;18(1):94-102.
120. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *American heart journal*. 2006;151(1):91.
121. Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB. Relation between hemoglobin a(1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2012;109(12):1767-73.
122. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Archives of internal medicine*. 2008;168(15):1699-704.
123. Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16:99.
124. Vardeny O, Gupta DK, Claggett B, Burke S, Shah A, Loehr L, et al. Insulin resistance and incident heart failure the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *JACC Heart failure*. 2013;1(6):531-6.
125. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1775-83.
126. Li J, Wu N, Dai W, Jiang L, Li Y, Li S, et al. Association of serum calcium and heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):140.

127. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFPEF and HFREF. *JACC Heart failure*. 2018;6(8):701-9.
128. Wisniacki N, Taylor W, Lye M, Wilding JP. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(1):32-7.
129. Scherbakov N, Bauer M, Sandek A, Szabo T, Topper A, Jankowska EA, et al. Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2015;17(10):1015-21.
130. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115(15):1982-90.
131. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124(23):2491-501.
132. Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *Journal of cardiac failure*. 2002;8(6 Suppl):S264-8.
133. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966-73.
134. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2013;112(8):1158-64.
135. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *The American journal of cardiology*. 1987;60(7):560-5.
136. Manyari DE. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990;323(24):1706-7.
137. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):2207-15.
138. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *European heart journal*. 2008;29(6):741-7.

139. Toischer K, Rokita AG, Unsold B, Zhu W, Kararigas G, Sossalla S, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010;122(10):993-1003.
140. Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ, Jr., Thaik CM, Colucci WS. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation*. 1995;92(9):2385-90.
141. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* (London, England). 2011;378(9792):704-12.
142. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(1):87-92.
143. Gladden JD, Chaanine AH, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Annual review of medicine*. 2018;69:65-79.
144. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59.
145. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kuhl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(8):977-85.
146. Fukuda N, Wu Y, Nair P, Granzier HL. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *The Journal of general physiology*. 2005;125(3):257-71.
147. Hidalgo C, Hudson B, Bogomolovas J, Zhu Y, Anderson B, Greaser M, et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circulation research*. 2009;105(7):631-8, 17 p following 8.
148. Kruger M, Kotter S, Grutzner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circulation research*. 2009;104(1):87-94.
149. Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovascular research*. 2009;81(3):474-81.
150. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014;19(2):173-85.
151. Mohammed SF, Majure DT, Redfield MM. Zooming in on the Microvasculature in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Heart failure*. 2016;9(7).

152. van Empel VP, Mariani J, Borlaug BA, Kaye DM. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001293.
153. Srivaratharajah K, Coutinho T, deKemp R, Liu P, Haddad H, Stadnick E, et al. Reduced Myocardial Flow in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Heart failure*. 2016;9(7).
154. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circulation Heart failure*. 2015;8(2):286-94.
155. Kitzman DW, Upadhyia B, Vasu S. What the dead can teach the living: systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):522-4.
156. Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):879-86.
157. De Jong KA, Lopaschuk GD. Complex Energy Metabolic Changes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(7):860-71.
158. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological reviews*. 2005;85(3):1093-129.
159. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(7):2190-6.
160. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschutz W, Lipke C, Kostler H, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31)P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1267-74.
161. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circulation research*. 2004;95(2):135-45.
162. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2004;110(8):894-6.
163. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(1):207-58.
164. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation*. 1996;94(11):2837-42.
165. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *British heart journal*. 1991;65(5):245-8.

166. Recchia FA, McConnell PI, Bernstein RD, Vogel TR, Xu X, Hintze TH. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circulation research*. 1998;83(10):969-79.
167. Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(7):2414-20.
168. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(6):H2181-90.
169. Sugamura K, Keaney JF, Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free radical biology & medicine*. 2011;51(5):978-92.
170. Dorn GW, 2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes & development*. 2015;29(19):1981-91.
171. Knowlton AA, Chen L, Malik ZA. Heart failure and mitochondrial dysfunction: the role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2014;63(3):196-206.
172. Diakos NA, Navankasattusas S, Abel ED, Rutter J, McCreath L, Ferrin P, et al. Evidence of Glycolysis Up-Regulation and Pyruvate Mitochondrial Oxidation Mismatch During Mechanical Unloading of the Failing Human Heart: Implications for Cardiac Reloading and Conditioning. *JACC Basic to translational science*. 2016;1(6):432-44.
173. Heather LC, Cole MA, Lygate CA, Evans RD, Stuckey DJ, Murray AJ, et al. Fatty acid transporter levels and palmitate oxidation rate correlate with ejection fraction in the infarcted rat heart. *Cardiovascular research*. 2006;72(3):430-7.
174. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Hesse B, Airaksinen KE, et al. Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure. *Circulation*. 2006;114(20):2130-7.
175. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):271-7.
176. Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, Papageorgiou I, Terrand J, Lerch R. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism. *Cardiovascular research*. 2001;52(3):407-16.
177. Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, Kawashima T, Okuda J, Tamaki Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circulation Heart failure*. 2010;3(3):420-30.
178. Zhabiyev P, Gandhi M, Mori J, Basu R, Kassiri Z, Clanachan A, et al. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload. *Cardiovascular research*. 2013;97(4):676-85.

179. Schroeder MA, Lau AZ, Chen AP, Gu Y, Nagendran J, Barry J, et al. Hyperpolarized (13)C magnetic resonance reveals early- and late-onset changes to in vivo pyruvate metabolism in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2013;15(2):130-40.
180. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133(8):698-705.
181. Son NH, Park TS, Yamashita H, Yokoyama M, Huggins LA, Okajima K, et al. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(10):2791-801.
182. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, Han X, Courtois M, Weinheimer CJ, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circulation research*. 2005;96(2):225-33.
183. Lewandowski ED, Fischer SK, Fasano M, Banke NH, Walker LA, Huqi A, et al. Acute liver carnitine palmitoyltransferase I overexpression recapitulates reduced palmitate oxidation of cardiac hypertrophy. *Circulation research*. 2013;112(1):57-65.
184. Lopaschuk GD, Folmes CD, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity. *Circulation research*. 2007;101(4):335-47.
185. Christe ME, Rodgers RL. Cardiac glucose and fatty acid oxidation in the streptozotocin-induced diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1995;25(2):235-41.
186. Mori J, Basu R, McLean BA, Das SK, Zhang L, Patel VB, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2012;5(4):493-503.
187. Mori J, Alrob OA, Wagg CS, Harris RA, Lopaschuk GD, Oudit GY. ANG II causes insulin resistance and induces cardiac metabolic switch and inefficiency: a critical role of PDK4. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2013;304(8):H1103-13.
188. Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR, Sankaralingam S, Wagg C, Zaugg M, et al. Cardiac insulin-resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure after pressure-overload hypertrophy. *Circulation Heart failure*. 2013;6(5):1039-48.
189. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2129-37.
190. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, et al. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical chemistry*. 2011;57(6):874-82.

191. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European journal of heart failure*. 2011;13(10):1087-95.
192. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861-9.
193. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2015;17(10):1006-14.
194. Moliner P, Lupon J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Nunez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2018;257:188-92.
195. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *The American journal of pathology*. 1996;148(1):291-300.
196. Mallat Z, Philip I, Lebrete M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation*. 1998;97(16):1536-9.
197. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel JL, Hasenfuss G, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2164-71.
198. Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*. 1999;100(3):292-8.
199. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(20):2407-11.
200. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2007;49(2):241-8.
201. Sabri A, Hughie HH, Lucchesi PA. Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Antioxidants & redox signaling*. 2003;5(6):731-40.
202. Cesselli D, Jakoniuk I, Barlucchi L, Beltrami AP, Hintze TH, Nadal-Ginard B, et al. Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular

dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circulation research*. 2001;89(3):279-86.

203. Spinale FG, Coker ML, Thomas CV, Walker JD, Mukherjee R, Hebbar L. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: relation to ventricular and myocyte function. *Circulation research*. 1998;82(4):482-95.

204. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(11):2572-9.

205. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circulation research*. 2001;89(3):201-10.

206. Zima AV, Blatter LA. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovascular research*. 2006;71(2):310-21.

207. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2011;4(1):44-52.

208. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature medicine*. 2005;11(2):214-22.

209. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. 1997;95(5):1247-52.

210. Janczewski AM, Kadokami T, Lemster B, Frye CS, McTiernan CF, Feldman AM. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α . *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003;284(3):H960-9.

211. Dibbs ZI, Diwan A, Nemoto S, DeFreitas G, Abdellatif M, Carabello BA, et al. Targeted overexpression of transmembrane tumor necrosis factor provokes a concentric cardiac hypertrophic phenotype. *Circulation*. 2003;108(8):1002-8.

212. Yamauchi-Takahara K, Kishimoto T. Cytokines and their receptors in cardiovascular diseases--role of gp130 signalling pathway in cardiac myocyte growth and maintenance. *International journal of experimental pathology*. 2000;81(1):1-16.

213. Gurusamy N, Das DK. Autophagy, redox signaling, and ventricular remodeling. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(8):1975-88.

214. Hare JM. Oxidative stress and apoptosis in heart failure progression. *Circulation research*. 2001;89(3):198-200.

215. Penn MS. The role of leukocyte-generated oxidants in left ventricular remodeling. *The American journal of cardiology*. 2008;101(10a):30d-3d.
216. Zweck E, Szendrodi J, Kelm M, Roden M. [The Diabetic Heart and Heart Failure - Update on Mechanisms and Therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2019;144(3):175-9.
217. B.J. HRIGCCSFAG. Textbook of Diabetes. 4th ed. Holt R.I.G CCS, Flyvbjerg A., Goldstein B.J., editor: Wiley-Blackwell 2010 2010.
218. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(3):144-53.
219. Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2012;302(2):E201-8.
220. Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, Budoff MJ, Blankstein R, Agatston A, et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes care*. 2011;34(3):749-51.
221. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart failure clinics*. 2012;8(4):609-17.
222. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, de Jong HW, Lubberink M, Romijn JA, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(16):1524-32.
223. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(20):1891-8.
224. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;279(5):E1104-13.
225. Chabowski A, Coort SL, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, Luiken JJ, et al. Insulin stimulates fatty acid transport by regulating expression of FAT/CD36 but not FABPpm. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;287(4):E781-9.
226. Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ. Effect of fatty acids, ketone bodies, diabetes and starvation on pyruvate metabolism in rat heart and diaphragm muscle. *Nature*. 1962;195:381-3.

227. Burkart EM, Sambandam N, Han X, Gross RW, Courtois M, Gierasch CM, et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):3930-9.
228. Schulze PC, Drosatos K, Goldberg IJ. Lipid Use and Misuse by the Heart. *Circulation research*. 2016;118(11):1736-51.
229. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(52):50230-6.
230. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S9-s15.
231. Cortright RN, Azevedo JL, Jr., Zhou Q, Sinha M, Pories WJ, Itani SI, et al. Protein kinase C modulates insulin action in human skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;278(3):E553-62.
232. Motley ED, Kabir SM, Eguchi K, Hicks AL, Gardner CD, Reynolds CM, et al. Protein kinase C inhibits insulin-induced Akt activation in vascular smooth muscle cells. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2001;47(6):1059-62.
233. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(12):6474-9.
234. Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney international Supplement*. 2003(84):S145-7.
235. Nozynski J, Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Nikiel B, Mlynarczyk-Liszka J, Zembala-Nozynska E, et al. Advanced glycation end products in the development of ischemic and dilated cardiomyopathy in patients with diabetes mellitus type 2. *Transplantation proceedings*. 2009;41(1):99-104.
236. Nozynski J, Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Zielinska T, Zakliczynska H, Nikiel B, et al. Advanced glycation end product accumulation in the cardiomyocytes of heart failure patients with and without diabetes. *Annals of transplantation*. 2012;17(2):53-61.
237. Nozynski J, Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Zakliczynska H, Pijet M, Zembala-Nozynska E, et al. Advanced glycation end products and lipofuscin deposits share the same location in cardiocytes of the failing heart. *Experimental gerontology*. 2013;48(2):223-8.
238. LeWinter MM, Taatjes D, Ashikaga T, Palmer B, Bishop N, VanBuren P, et al. Abundance, localization, and functional correlates of the advanced glycation end-

product carboxymethyl lysine in human myocardium. *Physiological reports*. 2017;5(20).

239. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, Thallas V, Dean RG, Burns WC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circulation research*. 2003;92(7):785-92.

240. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, Degroff RC. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(3):191-5.

241. Hartog JW, Willemsen S, van Veldhuisen DJ, Posma JL, van Wijk LM, Hummel YM, et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2011;13(8):899-908.

242. Yuen A, Laschinger C, Talior I, Lee W, Chan M, Birek J, et al. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2010;29(6):537-48.

243. Talior-Volodarsky I, Connelly KA, Arora PD, Gullberg D, McCulloch CA. α 11 integrin stimulates myofibroblast differentiation in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular research*. 2012;96(2):265-75.

244. Talior-Volodarsky I, Arora PD, Wang Y, Zeltz C, Connelly KA, Gullberg D, et al. Glycated Collagen Induces α 11 Integrin Expression Through TGF- β 2 and Smad3. *Journal of cellular physiology*. 2015;230(2):327-36.

245. Leslie KO, Taatjes DJ, Schwarz J, vonTurkovich M, Low RB. Cardiac myofibroblasts express α smooth muscle actin during right ventricular pressure overload in the rabbit. *The American journal of pathology*. 1991;139(1):207-16.

246. Campbell SE, Janicki JS, Weber KT. Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1995;27(8):1545-60.

247. Katwa LC, Campbell SE, Tyagi SC, Lee SJ, Cicila GT, Weber KT. Cultured myofibroblasts generate angiotensin peptides de novo. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1997;29(5):1375-86.

248. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1997;29(7):1947-58.

249. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 1995;1(4):447-56.

250. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(3):1395-403.
251. Chen J, Song M, Yu S, Gao P, Yu Y, Wang H, et al. Advanced glycation endproducts alter functions and promote apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation endproducts mediate overexpression of cell oxidant stress. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;335(1-2):137-46.
252. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(2):432-8.
253. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia*. 1998;41(12):1435-41.
254. Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M, et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes*. 2000;49(9):1561-70.
255. Miller JA, Floras JS, Zinman B, Skorecki KL, Logan AG. Effect of hyperglycaemia on arterial pressure, plasma renin activity and renal function in early diabetes. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1996;90(3):189-95.
256. Jia G, Habibi J, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Ma L, Whaley-Connell AT, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Deletion Prevents Diet-Induced Cardiac Diastolic Dysfunction in Females. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(6):1159-67.
257. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(990):205-10.
258. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *Journal of diabetes research*. 2017;2017:5374176.
259. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes & vascular disease research*. 2008;5(4):336-44.
260. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
261. Morgan JP, Erny RE, Allen PD, Grossman W, Gwathmey JK. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in

ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):iii21-32.

262. Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnart SE, Preuss M, Pieske B, Maier LS, et al. Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation*. 1999;99(5):641-8.

263. Pieske B, Maier LS, Bers DM, Hasenfuss G. Ca²⁺ handling and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ content in isolated failing and nonfailing human myocardium. *Circulation research*. 1999;85(1):38-46.

264. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular research*. 1999;42(2):270-83.

265. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *European heart journal*. 2005;26(20):2142-7.

266. McNally PG, Lawrence IG, Panerai RB, Weston PJ, Thurston H. Sudden death in type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 1999;1(3):151-8.

267. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(1):59-63.

268. Farah AE, Alousi AA. The actions of insulin on cardiac contractility. *Life sciences*. 1981;29(10):975-1000.

269. von Lewinski D, Bruns S, Walther S, Kogler H, Pieske B. Insulin causes [Ca²⁺]_i-dependent and [Ca²⁺]_i-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation*. 2005;111(20):2588-95.

270. Hsu CH, Wei J, Chen YC, Yang SP, Tsai CS, Lin CI. Cellular mechanisms responsible for the inotropic action of insulin on failing human myocardium. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(9):1126-34.

271. Ouwens DM, Diamant M. Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Archives of physiology and biochemistry*. 2007;113(2):76-86.

272. Sorrentino A, Borghetti G, Zhou Y, Cannata A, Meo M, Signore S, et al. Hyperglycemia induces defective Ca²⁺ homeostasis in cardiomyocytes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2017;312(1):H150-h61.

273. Ren J, Sowers JR, Walsh MF, Brown RA. Reduced contractile response to insulin and IGF-I in ventricular myocytes from genetically obese Zucker rats. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;279(4):H1708-14.

274. Belke DD, Swanson EA, Dillmann WH. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart. *Diabetes*. 2004;53(12):3201-8.

275. Wehrens XH, Lehnart SE, Huang F, Vest JA, Reiken SR, Mohler PJ, et al. FKBP12.6 deficiency and defective calcium release channel (ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Cell*. 2003;113(7):829-40.
276. Bidasee KR, Nallani K, Yu Y, Cocklin RR, Zhang Y, Wang M, et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. *Diabetes*. 2003;52(7):1825-36.
277. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblyt N, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell*. 2000;101(4):365-76.
278. Dash R, Kadambi V, Schmidt AG, Tepe NM, Biniakiewicz D, Gerst MJ, et al. Interactions between phospholamban and beta-adrenergic drive may lead to cardiomyopathy and early mortality. *Circulation*. 2001;103(6):889-96.
279. Ouwens DM, Boer C, Fodor M, de Galan P, Heine RJ, Maassen JA, et al. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia*. 2005;48(6):1229-37.
280. Schwinger RH, Munch G, Bolck B, Karczewski P, Krause EG, Erdmann E. Reduced Ca(2+)-sensitivity of SERCA 2a in failing human myocardium due to reduced serin-16 phospholamban phosphorylation. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(3):479-91.
281. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(45):44230-7.
282. Ma H, Li SY, Xu P, Babcock SA, Dolence EK, Brownlee M, et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(8b):1751-64.
283. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs SO, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *European journal of preventive cardiology*. 2020:2047487320926438.
284. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979;60(3):547-55.
285. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.

286. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1527-33.
287. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
288. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, Versiero M, Schiano-Lomoriello V, Santoro C, et al. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(6):555-61.
289. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.
290. 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.
291. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *European journal of heart failure*. 2017;19(11):1390-400.
292. Novo G, Manno G, Russo R, Buccheri D, Dell'Oglio S, Morreale P, et al. Impact of insulin resistance on cardiac and vascular function. *International journal of cardiology*. 2016;221:1095-9.
293. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, Colangelo LA, Venkatesh BA, Armstrong AC, et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(2):105-14.
294. Demmer RT, Allison MA, Cai J, Kaplan RC, Desai AA, Hurwitz BE, et al. Association of Impaired Glucose Regulation and Insulin Resistance With Cardiac Structure and Function: Results From ECHO-SOL (Echocardiographic Study of Latinos). *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016;9(10).
295. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:4.
296. Bamaiyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clinical cardiology*. 2019;42(2):305-11.
297. Peterson V, Norton GR, Raymond A, Libhaber CD, Millen AM, Majane OH, et al. Insulin resistance-associated decreases in left ventricular diastolic function are

strongly modified by the extent of concentric remodeling in a community sample. *International journal of cardiology*. 2016;220:349-55.

298. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F, et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:63.

299. Dincer UD, Araiza A, Knudson JD, Shao CH, Bidasee KR, Tune JD. Dysfunction of cardiac ryanodine receptors in the metabolic syndrome. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2006;41(1):108-14.

300. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, Martinez S, Merovci A, Cersosimo E, et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(11):1530-6.

301. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, Lamb HJ, Lubberink M, Romijn JA, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2069-77.

302. Naka KK, Pappas K, Papathanassiou K, Papamichael ND, Kazakos N, Kanioglou C, et al. Lack of effects of pioglitazone on cardiac function in patients with type 2 diabetes and evidence of left ventricular diastolic dysfunction: a tissue doppler imaging study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:57.

303. Arturi F, Succurro E, Miceli S, Cloro C, Ruffo M, Maio R, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine*. 2017;57(3):464-73.

304. Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *Journal of internal medicine*. 2002;251(5):415-20.

305. Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, et al. Teneligliptin improves left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with diabetes. *Heart and vessels*. 2016;31(8):1303-10.

306. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes care*. 2016;39(12):e212-e3.

307. Hill AB. The environment and disease: association or causation? 1965. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2015;108(1):32-7.

308. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016;9(3):e003643.

309. Chokshi A, Drosatos K, Cheema FH, Ji R, Khawaja T, Yu S, et al. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance,

and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2012;125(23):2844-53.

310. Sabelis LW, Senden PJ, Zonderland ML, van de Wiel A, Wielders JP, Huisveld IA, et al. Determinants of insulin sensitivity in chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2003;5(6):759-65.

311. Adams V, Jiang H, Yu J, Mobius-Winkler S, Fiehn E, Linke A, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(4):959-65.

312. Rodnick KJ, Piper RC, Slot JW, James DE. Interaction of insulin and exercise on glucose transport in muscle. *Diabetes care*. 1992;15(11):1679-89.

313. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *European heart journal*. 2000;21(7):521-32.

314. Trischitta V, Frittitta L, Vigneri R. Early molecular defects in human insulin resistance: studies in healthy subjects with low insulin sensitivity. *Diabetes/metabolism reviews*. 1997;13(3):147-62.

315. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, Mukamal K, Kaplan R, Barzilay J, et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circulation Heart failure*. 2013;6(3):364-70.

316. Bennett SM, Agrawal A, Elasha H, Heise M, Jones NP, Walker M, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004;21(5):415-22.

317. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1279-89.

318. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes care*. 2008;31(5):1007-14.

319. Ukena C, Dobre D, Mahfoud F, Kindermann I, Lamiral Z, Tala S, et al. Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: data from EPHESUS. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(6):439-45.

320. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(11):917-23.

321. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(6):1019-26.
322. Swan JW, Walton C, Godsland IF. Assessment of insulin sensitivity in man: a comparison of minimal model- and euglycaemic clamp-derived measures in health and heart failure. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1994;86(3):317-22.
323. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes care*. 2017;40(5):671-8.
324. Ikeda Y, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Kaida T, Nabeta T, et al. Higher hemoglobin A1c levels are associated with impaired left ventricular diastolic function and higher incidence of adverse cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart and vessels*. 2017;32(4):446-57.
325. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
326. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
327. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(10):938-53.
328. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *European heart journal*. 2010;31(7):824-31.
329. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2011;11(2):115-28.
330. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):311-22.
331. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.

332. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *European heart journal*. 2016;37(19):1526-34.
333. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes care*. 2016;39(7):1108-14.
334. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(9):853-62.
335. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):644-57.
336. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;380(4):347-57.
337. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1931-44.
338. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
339. Santos-Gallego CG, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney SP, Contreras JP, Fergus I, et al. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity? *Cardiovascular drugs and therapy*. 2019;33(1):87-95.
340. Ura N, Higashiura K, Shimamoto K. The mechanisms of insulin sensitivity improving effects of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Immunopharmacology*. 1999;44(1-2):153-9.
341. Nawano M, Anai M, Funaki M, Kobayashi H, Kanda A, Fukushima Y, et al. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, improves insulin sensitivity by enhancing signal transduction via insulin receptor substrate proteins and improving vascular resistance in the Zucker fatty rat. *Metabolism: clinical and experimental*. 1999;48(10):1248-55.
342. Doehner W, Todorovic J, Kennecke C, Rauchhaus M, Sandek A, Lainscak M, et al. Improved insulin sensitivity by the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with systolic heart failure: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *International journal of cardiology*. 2012;161(3):137-42.

343. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, Yamamoto K, Hisatome I, Anker SD, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2014;171(3):398-403.
344. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *American journal of hypertension*. 1998;11(10):1258-65.
345. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;14(11):1303-10.
346. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017;166(3):191-200.
347. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama*. 1995;273(18):1450-6.
348. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1991;325(5):293-302.
349. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
350. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341(10):709-17.
351. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. 2011;364(1):11-21.
352. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *International journal of cardiology*. 2013;166(2):404-12.
353. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;344(22):1651-8.
354. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2004;43(5):993-1002.

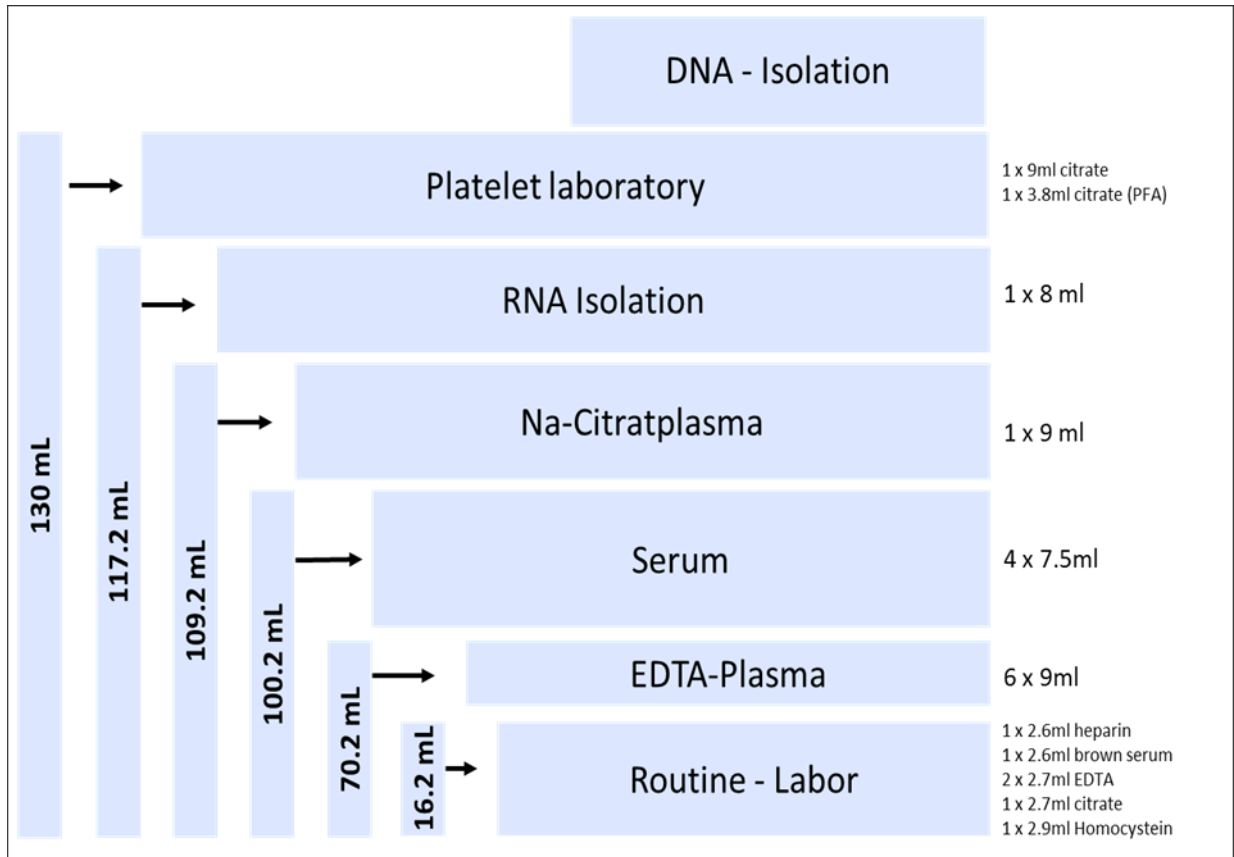
355. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2007;46(17):1331-6.
356. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, Takano A, Murakami S, Yamazaki Y, et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(2):210-4.
357. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Annals of internal medicine*. 2002;137(1):25-33.
358. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(7):527-34.
359. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.
360. Davis JE, McDonald JM, Jarrett L. A High-performance Liquid Chromatography Method for Hemoglobin A_{1c}. *Diabetes*. 1978;27(2):102-7.
361. Cole RA, Soeldner JS, Dunn PJ, Bunn HF. A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobins using high pressure liquid chromatography. *Metabolism: clinical and experimental*. 1978;27(3):289-301.
362. Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, Kim A. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. *Diabetes care*. 1983;6(3):291-4.
363. Horton BF, Huisman TH. STUDIES ON THE HETEROGENEITY OF HAEMOGLOBIN. VII. MINOR HAEMOGLOBIN COMPONENTS IN HAEMATOLOGICAL DISEASES. *British journal of haematology*. 1965;11:296-304.
364. Eberentz-Lhomme C, Ducrocq R, Intrator S, Elion J, Nunez E, Assan R. Haemoglobinopathies: a pitfall in the assessment of glycosylated haemoglobin by ion-exchange chromatography. *Diabetologia*. 1984;27(6):596-8.
365. de Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia*. 1980;18(6):437-40.
366. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet (London, England)*. 1980;2(8186):141.
367. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes care*. 2008;31(10):1991-6.

368. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(4):528-31.
369. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart failure reviews*. 2016;21(1):77-94.
370. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83.
371. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *American heart journal*. 2009;157(1):102.e1-5.
372. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):789-93.
373. Choi JO, Shin DH, Cho SW, Song YB, Kim JH, Kim YG, et al. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2008;25(8):873-9.
374. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Progress in cardiovascular diseases*. 2006;49(3):207-14.
375. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618-24.
376. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(3):249-56.
377. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):356-64.
378. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2009;104(10):1398-401.
379. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(8):926-32.

380. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107-33.
381. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(9):1031-41.
382. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1).
383. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, et al. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2012;29(4):404-10.

8 Anhang

Anhang Abbildung 1: Blutentnahme Volumina



Platelete laboratory=Blutplättchen-Analyse Labor; Citrate=Citrat; EDTA=Ethyldiamintetraessigsäure; brown serum= braunes Serum.

Anhang Tabelle 1: Baseline Charakteristika Teil 1. Vollständige Baseline-Charakteristika nach Einteilung des Studienkollektivs in HbA1c-Quartile.

Variable:	Alle (N=2456)	HbA1c ≤5,4 (N=624)	HbA1c >5,4≤5,7 (N=626)	HbA1c >5,7≤6,2 (N=655)	HbA1c >6,2 (N=551)
Sex (Women)	35,3% (867)	40,2% (251)	36,6% (229)	35,1% (230)	28,5% (157)
Age [y]	64,9±11,3	59,2±12,0	63,9±11,6	68,1±9,3	68,6±9,2
Anthropometrie:					
Körpergröße [m]	1,71±0,09	1,72±0,09	1,72±0,09	1,71±0,09	1,70±0,09
Gewicht [kg]	83,2±17,1	79,4±15,6	81,8±16,5	83,5±16,5	88,9±18,6
BMI [kg/m ²]	28,3±5,0	26,6±4,3	27,6±4,5	28,6±4,8	30,6±5,6
Taillenumfang [cm]	98,8±14,3	93,6±13,5	96,8±13,5	100,1±13,4	105,5±14,1
Hüfte [cm]	102,9±10,0	100,9±8,7	102,2±9,2	103,5±10,0	105,1±11,5
BSA [m ²]	1,95±0,22	1,92±0,22	1,94±0,22	1,95±0,21	2,00±0,23
WHR	0,96±0,10	0,93±0,10	0,95±0,10	0,97±0,09	1,00±0,10
WtHR	0,58±0,08	0,54±0,07	0,56±0,08	0,59±0,08	0,62±0,08
Blutdruck:					
SBD [mmHg]	131,8±18,4	130,9±17,8	131,1±17,6	131,9±19,0	133,3±19,3
DBD [mmHg]	77,6±10,2	79,1±10,1	78,4±9,7	76,7±10,2	76,0±10,5
HF [/Minute]	63,7±10,7	63,1±10,2	62,7±10,2	63,4±10,7	66,1±11,5
KVRFs:					
Hypertension (ja)	71,1% (1745)	54,3% (339)	69,0% (432)	75,7% (496)	86,8% (478)
Diabetes (ja)	23,7% (582)	0,8% (5)	2,7% (17)	13,4% (88)	85,7% (472)
Rauchen (ja)	13,8% (337)	12,8% (79)	13,4% (83)	15,2% (99)	13,8% (76)
Fettleibigkeit (ja)	31,0% (759)	18,5% (115)	25,6% (159)	35,2% (230)	46,4% (255)
Dyslipidämie (ja)	63,9% (1568)	45,3% (282)	60,1% (376)	70,4% (461)	81,5% (449)
MI/Apoplex (ja)	22,5% (551)	19,9% (124)	20,0% (125)	23,5% (154)	26,9% (148)
Komorbiditäten:					
MI (ja)	24,0% (584)	13,9% (86)	20,4% (127)	26,9% (175)	36,1% (196)
Apoplex (ja)	8,9% (218)	6,3% (39)	7,4% (46)	10,2% (66)	12,2% (67)
CHF (ja)	36,4% (836)	25,6% (150)	29,5% (174)	41,2% (253)	51,2% (259)
KHK (ja)	37,2% (907)	21,4% (133)	32,2% (200)	40,5% (263)	57,0% (311)
VHF (ja)	24,5% (593)	14,7% (91)	23,4% (144)	28,5% (182)	32,2% (176)
PAVK (ja)	6,8% (165)	3,1% (19)	5,4% (33)	7,1% (46)	12,4% (67)
COPD (ja)	12,2% (295)	8,3% (51)	12,5% (77)	12,2% (78)	16,5% (89)
TVT (ja)	7,3% (175)	6,0% (37)	8,1% (50)	6,4% (41)	8,8% (47)
Lungenembolie (ja)	3,4% (82)	1,9% (12)	3,4% (21)	3,1% (20)	5,4% (29)
VTE (ja)	8,5% (204)	6,3% (39)	9,2% (57)	7,5% (48)	11,2% (60)
Chronische Nieren-Erkrankung (ja)	17,8% (427)	12,8% (79)	15,1% (93)	19,3% (123)	24,6% (132)
Chronische Leber-Erkrankung (ja)	8,7% (210)	7,3% (45)	6,4% (39)	10,5% (67)	11,0% (59)
Malignom-Erkrankung (ja)	15,7% (384)	12,2% (76)	15,9% (99)	18,1% (118)	16,7% (91)
Arthritis (ja)	5,5% (130)	5,7% (35)	5,6% (34)	4,6% (29)	6,0% (32)
Laborchemische Parameter:					
Cholesterin [mmol/l]	201,8±48,7	208,2±46,6	207,8±51,9	200,5±46,2	189,1±47,5
HDL [mg/dl]	52,8±15,0	57,1±16,2	54,8±14,8	52,1±13,1	46,2±13,6
LDL [mg/dl]	122,6±40,0	128,5±39,0	127,7±39,8	122,5±39,2	109,8±39,5
Triglyceride [mg/dl]	112,0 (81,0/160,0)	98,0 (71,0/130,0)	106,5 (79,0/147,1)	113,0 (81,0/159,8)	143,0 (101,0/203,3)
eGFR [ml/min/1,73m ²]	77,03±20,05	84,60±18,06	80,03±18,04	73,78±19,48	68,93±21,22

Anhang Tabelle 2: Baseline-Charakteristika Teil 2. Vollständige Baseline-Charakteristika nach Einteilung des Studienkollektivs in HbA1c-Quartile

Variable:	Alle (N=2456)	HbA1c ≤5,4 (N=624)	HbA1c >5,4≤5,7 (N=626)	HbA1c >5,7≤6,2 (N=655)	HbA1c >6,2 (N=551)
Biomarker:					
NT-pro-BNP [pg/ml]	184,00 (73,00/599,00)	111,00 (57,00/305,25)	144,50 (60,00/406,75)	236,50 (95,00/817,08)	344,50 (109,00/1164,00)
CRP [mg/L]	1,80 (0,95/4,00)	1,40 (0,72/2,90)	1,60 (0,88/3,43)	2,00 (1,00/4,33)	2,65 (1,30/5,70)
Resistin [ng/ml]	11,94 (9,43/15,84)	10,84 (8,96/15,35)	12,25 (9,76/15,14)	12,10 (9,43/16,04)	11,94 (9,48/16,20)
C-peptid [ng/ml]	1,93 (1,36/2,75)	1,54 (1,18/2,08)	1,79 (1,32/2,40)	2,12 (1,59/3,05)	2,56 (1,80/3,66)
Leukozyten [10 ⁹ /L]	7,02 (5,97/8,35)	6,68 (5,63/7,71)	6,90 (5,90/8,09)	7,12 (5,98/8,50)	7,64 (6,42/9,02)
Granulozyten [10 ⁹ /L]	64,40±8,49	64,02±8,61	63,99±8,65	64,73±8,17	64,92±8,53
Apo A-I [g/L]	1,62±0,31	1,69±0,33	1,66±0,30	1,62±0,28	1,51±0,29
Apo B [g/L]	0,98±0,26	0,98±0,26	1,00±0,26	0,98±0,27	0,97±0,26
Glykämische Parameter:					
HbA1c [%]	5,70 (5,40/6,20)	5,30 (5,10/5,40)	5,60 (5,50/5,70)	6,00 (5,80/6,10)	6,90 (6,50/7,50)
Glucose [mg/dl]	96,0 (88,0/106,0)	89,0 (83,0/96,0)	93,0 (87,0/99,0)	98,0 (91,0/106,0)	116,0 (103,0/138,0)
fasting-Glucose [mg/dl]	97,0 (89,0/108,0)	89,0 (84,0/97,0)	93,0 (87,0/100,0)	99,0 (92,0/107,0)	120,0 (105,0/141,0)
HOMA-IR	1,68 (1,09/2,83)	1,23 (0,83/1,73)	1,47 (0,97/2,19)	1,80 (1,22/2,70)	3,32 (1,94/6,25)
fasting-HOMA-IR	1,78 (1,16/2,98)	1,30 (0,90/1,86)	1,51 (1,01/2,23)	1,93 (1,25/2,83)	3,48 (2,02/6,38)
Insulin [ng/ml]	7,00 (4,70/10,96)	5,50 (3,94/7,66)	6,40 (4,40/9,30)	7,60 (5,20/10,70)	11,30 (6,92/19,20)
Proinsulin [pmol/L]	4,21 (2,72/7,57)	3,07 (2,06/4,59)	3,50 (2,45/5,20)	4,37 (2,90/7,36)	7,46 (4,16/13,41)
Kardiale Funktion:					
LVEF [%]	53,0±11,6	55,6±10,5	54,4±10,7	52,1±12,0	49,7±12,4
E/e'	8,82 (6,48/12,11)	7,40 (5,78/10,14)	8,41 (6,33/11,35)	9,53 (6,90/13,08)	10,66 (7,82/13,95)
LVMI [g/m ^{2,7}]	48,1±16,4	44,1±14,0	45,6±15,2	49,2±16,8	54,1±18,0
RWT	0,43±0,12	0,43±0,12	0,42±0,12	0,42±0,13	0,43±0,14
FCD (ja)	81,2% (1994)	64,6% (403)	77,3% (484)	88,2% (578)	96,0% (529)
PEF (ja)	48,8% (1198)	40,2% (251)	49,0% (307)	54,0% (354)	51,9% (286)
REF (ja)	32,4% (796)	24,4% (152)	28,3% (177)	34,2% (224)	44,1% (243)
HF (ja)	33,3% (818)	19,2% (120)	28,8% (180)	37,6% (246)	49,4% (272)
DDPEF (ja)	31,9% (783)	30,0% (187)	33,9% (212)	34,2% (224)	29,0% (160)
DDREF (ja)	10,7% (264)	7,9% (49)	9,4% (59)	12,5% (82)	13,4% (74)
PDREF (ja)	5,3% (129)	7,5% (47)	5,3% (33)	4,0% (26)	4,2% (23)
HFPEF (ja)	16,9% (415)	10,3% (64)	15,2% (95)	19,8% (130)	22,9% (126)
HFREF (ja)	16,4% (403)	9,0% (56)	13,6% (85)	17,7% (116)	26,5% (146)
NYHA					
- NYHA: I	65,3% (1603)	78,7% (491)	70,1% (439)	60,8% (398)	49,9% (275)
- NYHA: II	22,5% (552)	13,9% (87)	21,4% (134)	26,0% (170)	29,2% (161)
- NYHA: III	9,6% (236)	5,9% (37)	5,9% (37)	11,0% (72)	16,3% (90)
- NYHA: IV	2,6% (65)	1,4% (9)	2,6% (16)	2,3% (15)	4,5% (25)
Medikamentöse Therapie:					
Antidiabetika (a10) (ja)	17,4% (428)	0,3% (2)	1,9% (12)	11,0% (72)	62,1% (342)
Diuretika (c03) (ja)	34,2% (839)	18,3% (114)	27,2% (170)	39,5% (259)	53,7% (296)
Beta-Blocker (c07) (ja)	53,7% (1319)	36,2% (226)	49,0% (307)	62,9% (412)	67,9% (374)
Calcium Kanal Blocker (c08) (ja)	16,4% (404)	11,4% (71)	13,3% (83)	18,6% (122)	23,2% (128)
ACE-Inhibitoren (c09) (ja)	63,1% (1549)	44,1% (275)	59,9% (375)	69,6% (456)	80,4% (443)
Lipid-modifizierende Substanzen (c10) (ja)	45,2% (1110)	25,2% (157)	40,7% (255)	51,8% (339)	65,2% (359)

Anhang Tabelle 3: Ausschnitt aus der Korrelationsmatrix.

	NT-pro-BNP [pg/ml]	HbA1c [%]	Glukose [mg/dl]	nüchtern- Glukose [mg/dl]	HOMA-IR	nüchtern- HOMA-IR	Insulin [ng/ml]	LVEF [%]	E/E'
NT-pro-BNP [pg/ml]	1	0,26	0,24	0,24	0,18	0,19	0,14	-0,5	0,44
HbA1c [%]	0,26	1	0,58	0,6	0,48	0,47	0,39	-0,19	0,27
Glukose [mg/dl]	0,24	0,58	1	1	0,63	0,65	0,47	-0,24	0,22
nüchtern- Glukose [mg/dl]	0,24	0,6	1	1	0,65	0,65	0,48	-0,26	0,23
HOMA-IR	0,18	0,48	0,63	0,65	1	1	0,97	-0,27	0,18
nüchtern- HOMA-IR	0,19	0,47	0,65	0,65	1	1	0,97	-0,27	0,18
Insulin [ng/ml]	0,14	0,39	0,47	0,48	0,97	0,97	1	-0,25	0,14
LVEF [%]	-0,5	-0,19	-0,24	-0,26	-0,27	-0,27	-0,25	1	-0,17
E/E'	0,44	0,27	0,22	0,23	0,18	0,18	0,14	-0,17	1

Anhang Tabelle 4: Lineare Regression der abhängigen Variable LVEF im nüchternen Subkollektiv.

LVEF	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD]	-2,23 (-2,75/-1,71)	<0,0001	-1,8 (-2,43/-1,17)	<0,0001	-1,48 (-2,1/-0,852)	<0,0001
HbA1c [pro SD]	-1,64 (-2,17/-1,12)	<0,0001	-1,02 (-1,57/-0,467)	0,0003	-0,732 (-1,28/-0,186)	0,0087
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	-1,9 (-2,52/-1,29)	<0,0001	-1,61 (-2,33/-0,893)	<0,0001	-1,39 (-2,1/-0,68)	0,00013
HbA1c[pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	-0,595 (-1,22/0,0257)	(0,06)	-0,342 (-0,969/0,286)	(0,29)	-0,157 (-0,775/0,461)	0,62

Abgebildet ist die lineare Regression der LVEF zu den unabhängigen Variablen Log(*fasting* HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen.

¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK, Vorhofflimmern, PAVK, Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignomerkrankung

Anhang Tabelle 5: Lineare Regression der abhängigen Variable E/E' im nüchternen Subkollektiv.

E/E'	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert	β-Schätzer (95% KI)	p-Wert
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD]	0,796 (0,544/1,05)	<0,0001	0,332 (0,0253/0,638)	0,034	0,182 (-0,131/0,495)	0,25
HbA1c [pro SD]	0,934 (0,682/1,19)	<0,0001	0,642 (0,376/0,908)	<0,0001	0,524 (0,253/0,795)	0,00015
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	0,411 (0,112/0,71)	0,0071	-0,0282 (-0,376/0,319)	0,87	-0,133 (-0,486/0,221)	0,46
HbA1c[pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	0,708 (0,408/1,01)	<0,0001	0,654 (0,351/0,957)	<0,0001	0,579 (0,271/0,887)	0,00023

Abgebildet ist die lineare Regression von E/E' zu den unabhängigen Variablen Log(*fasting* HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen.

¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK, Vorhofflimmern, PAVK, Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignomerkrankung

Anhang Tabelle 6: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF im nüchternen Subkollektiv.

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
HF (N=597)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD]	4,013 (3,144/5,204)	<0,0001	2,386 (1,8/3,204)	<0,0001	1,968 (1,441/2,724)	<0,0001
HbA1c[pro SD]	2,307 (1,818/2,996)	<0,0001	1,636 (1,259/2,168)	0,00037	1,397 (1,037/1,915)	0,032
HFPEF (N=292)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD]	3,52 (2,665/4,746)	<0,0001	1,922 (1,395/2,688)	<0,0001	1,574 (1,079/2,333)	0,0021
HbA1c[pro SD]	2,02 (1,544/2,716)	<0,0001	1,404 (1,033/1,944)	0,035	1,118 (0,78/1,626)	0,55
HFREF (N=305)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD]	4,338 (3,255/5,918)	<0,0001	2,743 (1,96/3,923)	<0,0001	2,119 (1,47/3,13)	<0,0001
HbA1c[pro SD]	2,399 (1,863/3,172)	<0,0001	1,777 (1,337/2,42)	0,00014	1,5 (1,09/2,107)	0,016

Untersucht wurde das Chancenverhältnis (OR) für das Auftreten einer HF, HFPEF und HFREF versus gesunde Kontrollen pro SD Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, PAVK, Lungenarterien-embolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkkrankung

Anhang Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell der abhängigen Variablen HF, HFPEF und HFREF im nüchternen Subkollektiv.

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
HF (N=597)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,663 (2,825/4,816)	<0,0001	2,21 (1,633/3,02)	<0,0001	1,893 (1,357/2,675)	0,00022
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,331 (1,012/1,778)	0,046	1,248 (0,931/1,697)	0,15	1,114 (0,802/1,567)	0,53
HFPEF (N=292)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,391 (2,502/4,686)	<0,0001	1,874 (1,311/2,711)	0,00068	1,627 (1,077/2,504)	0,023
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,102 (0,797/1,539)	0,56	1,059 (0,743/1,522)	0,75	0,923 (0,613/1,392)	0,7
HFREF (N=305)						
Log(fasting HOMA-IR)[pro SD] zusätzl. adjustiert für HbA1c	3,84 (2,82/5,335)	<0,0001	2,451 (1,704/3,589)	<0,0001	1,976 (1,334/2,993)	0,00093
HbA1c[pro SD] zusätzl. adjustiert für Log(HOMA-IR)	1,381 (1,029/1,887)	0,036	1,309 (0,954/1,833)	0,1	1,187 (0,835/1,713)	0,35

Untersucht wurde das Chancenverhältnis (OR) für das Auftreten einer HF, HFPEF und HFREF versus gesunde Kontrollen pro SD Log(HOMA-IR) und HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK, PAVK, Lungenembolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. Außerdem wurden die Modelle mit der unabhängigen Variable Log(HOMA-IR) adjustiert für HbA1c und umgekehrt wurden die Modelle mit der unabhängigen Variable HbA1c adjustiert für Log(HOMA-IR).

Anhang Tabelle 8: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable Log(*fasting* HOMA-IR) im nüchternen Subkollektiv.

Gesamtmortalität N=151 Ereignisse	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Log(<i>fasting</i> HOMA-IR)[pro SD]	1,2626 (1,0884/1,4646)	0,0021	1,2537 (1,0508/1,4958)	0,012	1,2846 (1,0629/1,5526)	0,0096
Log(<i>fasting</i> HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	1,1172 (0,9261/1,3478)	0,25	1,1183 (0,9052/1,3815)	0,30	1,2052 (0,9555/1,5202)	0,12

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD Log(*fasting*HOMA-IR) in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, PAVK, Lungenarterien-embolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße HbA1c ergänzt.

Anhang Tabelle 9: Cox-Regression der Gesamtmortalität mit der unabhängigen Variable HbA1c im nüchternen Subkollektiv.

Gesamtmortalität N=151 Ereignisse	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
HbA1c [pro SD]	1,2973 (1,1284/1,4914)	0,00025	1,2692 (1,091/1,4765)	0,002	1,2023 (1,0247/1,4108)	0,024
HbA1c [pro SD] (zusätzlich adjustiert für log(HOMA-IR))	1,2154 (1,0170/1,4524)	0,032	1,2041 (1,0045/1,4433)	0,045	1,0991 (0,9042/1,3361)	0,34

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Gesamtmortalität pro SD HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, PAVK, Lungenarterien-embolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße Log(*fasting* HOMA-IR) ergänzt.

Anhang Tabelle 10: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable Log(*fasting* HOMA-IR) im nüchternen Subkollektiv.

Worsening of heart failure N=247	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Log(<i>fasting</i> HOMA-IR)[pro SD]	1,232 (1,099/1,382)	0,00036	1,17 (1,016/1,348)	0,029	1,148 (0,987/1,334)	0,073
Log(HOMA-IR)[pro SD] (zusätzlich adjustiert für HbA1c)	1,119 (0,964/1,299)	0,14	1,071 (0,904/1,270)	0,43	1,055 (0,874/1,273)	0,58

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Verschlechterung der HF pro SD Log(*fasting* HOMA-IR) in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, PAVK, Lungenarterien-embolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße HbA1c ergänzt.

Anhang Tabelle 11: Cox-Regression der Verschlechterung der HF mit der unabhängigen Variable HbA1c im nüchternen Subkollektiv.

Worsening of heart failure N=247	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren ¹		Zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten ²	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
HbA1c [pro SD]	1,246 (1,12/1,385)	<0,0001	1,191 (1,057/1,34)	0,004	1,172 (1,035/1,328)	0,012
HbA1c [pro SD] (zusätzlich adjustiert für Log (<i>fasting</i> HOMA-IR))	1,166 (1,012/1,343)	0,0034	1,153 (0,997/1,332)	0,054	1,142 (0,974/1,34)	0,1

Untersucht wurde die *Hazard Ratio* (HR) für die Verschlechterung der HF pro SD HbA1c in 3 Modellen. Im ersten Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht; im 2. Modell wurde zusätzlich adjustiert für ¹Hypertonie, Rauchen, WtHR [pro SD] und Dyslipidämie; im 3. Modell wurde darüber hinaus adjustiert für ²Myokardinfarkt, Apoplex, KHK, PAVK, Lungenarterien-embolie, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung und Malignomerkrankung. In einem weiteren Schritt wurden die Analysen um die Einflussgröße Log (*fasting* HOMA-IR) ergänzt

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf