

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

Zusammenhang zwischen Biomarkern des Glukosestoffwechsels und Phänotypen der  
Herzinsuffizienz

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

Vorgelegt von

Tina Ernst  
aus Karlsruhe

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Literaturdiskussion .....</b>	<b>3</b>
2.1 Die Diagnose der Herzinsuffizienz .....	3
2.2 Echokardiographische Beurteilung der Herzfunktion .....	6
2.3 Phänotypen der Herzinsuffizienz .....	11
2.4 Diabetische Kardiomyopathie .....	14
2.5 Diabetes mellitus.....	19
2.6 Die Funktion der pankreatischen $\beta$ -Zellen .....	23
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
3.1 Studiendesign .....	29
3.2 Erfassung klinischer und anamnestischer Parameter .....	31
3.3 Datenmanagement.....	37
3.4 Statistik .....	40
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
4.1 Charakteristika der Studienstichprobe .....	41
4.2 Charakteristika der diabetischen Subgruppen .....	44
4.3 Verteilung verschiedener Biomarker des Glucosestoffwechsels.....	48
4.4 Assoziation der kardialen Funktion mit Biomarkern des Glucosestoffwechsels .....	49
4.5 Zusammenhang der Biomarker mit Phänotypen der Herzinsuffizienz.....	52
4.6 C-Peptid als Prädiktor für eine kardiale Dysfunktion .....	53
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>76</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation End-Product
AHA	American Heart Association
aHT	Arterielle Hypertonie
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Area Under The Curve
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAPI	Computer-Assisted Personal Interview
CATI	Computer-Assisted Telephone Interview
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDo	Diastolic Dysfunction overall
DDPEF	Diastolic Dysfunction With Preserved Ejection Fraction
DDREF	Diastolic Dysfunction With Reduced Ejection Fraction
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DT	Dezelerationszeit
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufferkrankungen
eCRF	electronic Case Report Form
FCD	Functional Cardiac Disorder
FFA	Free Fatty Acid
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
HDL	High Density Lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
HFPEF	Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
HFREF	Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance
IDDM	Insulin-dependent Diabetes mellitus
IDF	International Diabetes Foundation
IEC	International Expert Committee
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KHK	Koronare Herzkrankheit

LDL .....	Low Density Lipoprotein
LVEDP .....	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
(LV)EF .....	(Linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
NADH .....	Nicotinamidadenindinukleotid
NIDDM .....	Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus
NYHA .....	New York Heart Association
oGTT .....	oraler Glucosetoleranztest
OR .....	Odds Ratio
PAI .....	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
pAVK .....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP .....	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDREF .....	Preserved Diastolic Function With Reduced Ejection Fraction
RAAS .....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAGE .....	Receptor For Advanced Glycation End-Product
ROC .....	Receiver Operating Characteristic
ROS .....	Reactive Oxygen Species
SDo .....	Systolic Dysfunction overall
SGLT-2 .....	Sodium Glucose Transporter Type 2
SOP .....	Standard Operating Procedure
T1DM .....	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM .....	Diabetes mellitus Typ 2
WHO .....	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz .....	3
Abbildung 2.2: NYHA-Klassifikation des Schweregrads der chronischen Herzinsuffizienz .....	4
Abbildung 2.3: AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	5
Abbildung 2.4: schematische Darstellung des transmitralen Flussprofils .....	8
Abbildung 2.5: Veränderungen des E/A-Verhältnisses bei zunehmender diastolischer Dysfunktion.....	9
Abbildung 2.6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus.....	20
Abbildung 2.7: Diagnosekriterien des Prädiabetes.....	21
Abbildung 2.8: Insulinsynthese aus dem Vorläufermolekül Präproinsulin .....	23
Abbildung 3.1 Einteilung der verschiedenen diabetischen Stadien .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Schweregrade einer systolischen Funktionsstörung.....	38
Tabelle 3.2: Schweregrade einer diastolischen Funktionsstörung.....	38
Tabelle 4.1: Verteilung des Stoffwechselstatus innerhalb der Studienpopulation .....	41
Tabelle 4.2: Verteilung des diabetischen Status innerhalb der Stichprobe.....	42
Tabelle 4.3: Klinische Charakteristika der Stichprobe .....	42
Tabelle 4.4: Verteilung kardialer Funktionsstörungen und Phänotypen der Herzinsuffizienz .....	43
Tabelle 4.5: kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes und Prädiabetes .....	44
Tabelle 4.6: Verteilung echokardiographischer Parameter der kardialen Funktion ...	45
Tabelle 4.7: Verteilung der kardialen Funktion .....	45
Tabelle 4.8: Verteilung der Schweregrade der systolischen Dysfunktion .....	46
Tabelle 4.9: Verteilung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion .....	46
Tabelle 4.10: Verteilung der Phänotypen der Herzinsuffizienz .....	47
Tabelle 4.11: Verteilung von Biomarkern des Glucosestoffwechsels .....	48
Tabelle 4.12: Zusammenhang der Biomarker mit der LVEF .....	49
Tabelle 4.13: Zusammenhang der Biomarker mit der EF bei T2DM und Prädiabetes .....	50
Tabelle 4.14: Zusammenhang der Biomarker mit dem E/E'-Verhältnis .....	50
Tabelle 4.15: Zusammenhang der Biomarker mit dem E/E'-Verhältnis bei T2DM und Prädiabetes .....	51
Tabelle 4.16: Assoziation von C-Peptid mit Phänotypen der Herzinsuffizienz .....	52
Tabelle 4.17: Assoziation von Proinsulin mit Phänotypen der Herzinsuffizienz.....	52
Tabelle 4.18: ROC-Analyse des C-Peptids zur Vorhersage des Vorliegens von verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz.....	53

# 1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, da sie derzeit die dritthäufigste Todesursache sowie den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung in Deutschland darstellt [1]. Insgesamt entstanden dadurch im Jahr 2006 ungefähr 2,9 Millionen Euro Krankheitskosten [2]. Schätzungen zufolge wird die Inzidenz in den nächsten Jahren vor allem durch den demographischen Wandel weiter zunehmen [3-6]. Das Risiko für jeden Einzelnen eine Herzinsuffizienz zu entwickeln steigt mit zunehmendem Alter auf bis zu 20% an [7, 8]. Neben der symptomatischen Herzinsuffizienz kann bei einem ebenso großen Anteil der Bevölkerung eine asymptomatische linksventrikuläre Funktionsstörung festgestellt werden [9]. Diese kann die Vorstufe für eine symptomatische Form darstellen und erhöht das Risiko für die Entstehung dieser [10].

Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist der Diabetes mellitus. Dieser erhöht die Prävalenz auf das Dreifache im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [11, 12] und kann die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz um zehn Prozent erhöhen [13]. Als Begründung wurden lange Zeit die mikro- und makrovaskulären Folgeschäden der diabetischen Stoffwechsellage, insbesondere die koronare Herzkrankheit und häufige Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie und Dyslipidämien angeführt [14-16]. Erst in den letzten Jahren geriet zunehmend die diabetische Kardiomyopathie, eine bei Diabetikern auftretende eigenständige Form der Herzinsuffizienz unabhängig von den genannten Risikofaktoren in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung [17, 18].

Diabetes mellitus, insbesondere vom Typ 2 stellt ebenso wie die Herzinsuffizienz eine weltweite und rasant wachsende Erkrankung dar. Aktuellen Berechnungen zufolge gab es 2015 weltweit 415 Millionen Erkrankte und es wird ein weiterer Anstieg in den nächsten Jahren erwartet, sodass 2040 bereits jeder Zehnte betroffen sein könnte [19]. Zusätzlich hatten in großen Bevölkerungsstudien, vor allem in industrialisierten Ländern ähnlich viele Personen Prädiabetes wie Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), welcher eine mögliche Vorstufe des manifesten T2DM darstellt [20-22] und bereits mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen sowie der Gesamtmortalität einhergeht [23-27].

Allerdings kann ein Anstieg der Serumglucose auch unterhalb des diabetischen oder prädiabetischen Bereiches zu subklinischen Beeinträchtigungen der linksventrikulären Funktion, insbesondere der diastolischen Funktion führen. Diese Veränderungen könnten den Beginn der diabetischen Kardiomyopathie darstellen und einer symptomatischen Herzinsuffizienz vorangehen [28]. Zur besseren Erforschung der zugrunde liegenden Veränderungen reicht eine Assoziation der kardialen Funktion mit erhöhten Blutzuckerspiegeln nicht aus, denn diese treten erst in fortgeschrittenen Stadien des diabetischen Kontinuums auf [29]. Bereits Jahre zuvor kann sich eine Insulinresistenz ausbilden, die durch eine Hyperinsulinämie kompensiert werden kann. Die Glucosekonzentration steigt schließlich erst bei Erschöpfung der insulinbildenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas an [30, 31]. Die Bestimmung von Biomarkern der Pankreasfunktion könnte einen tieferen Einblick in die Anfänge der Entwicklung des T2DM liefern und klinisch zur Risikoevaluation und Prävention des T2DM sowie der diabetischen Kardiomyopathie genutzt werden.

Es existieren bereits einige Modelle zur Berechnung der Insulinresistenz und -sensitivität, deren Zu- oder Abnahme mit einer Verschlechterung der diastolischen Funktion assoziiert sind [32, 33]. Neuere Ansätze sind die direkte Bestimmung des Proinsulins, dem Vorläufermolekül des Insulins und des C-Peptids, einem Abspaltungsprodukt des Insulins, welches proportional zu diesem ausgeschüttet wird. Die Proinsulinkonzentration steigt bei zunehmender Störung der  $\beta$ -Zellen an und erwies sich in vielen Studien als guter Prädiktor des T2DM [34, 35]. Ein Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen ließ sich bisher allerdings nicht beweisen [36, 37]. Die Wirkungen einer erhöhten C-Peptidkonzentration werden bisher kontrovers diskutiert, da einerseits protektive Effekte auf diabetische mikrovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden konnten [38, 39], andererseits in verschiedenen klinischen Studien höhere C-Peptidkonzentrationen unabhängig vom diabetischem Status zu einer Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität führten [40-42].

Ziel dieser Arbeit war es den Zusammenhang von Insulin, Proinsulin, Glucose, HbA1c und dem C-Peptid mit echokardiographischen Parametern der linksventrikulären Funktion und einzelnen Phänotypen der Herzinsuffizienz zu untersuchen.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1 Die Diagnose der Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz „nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten“ [43] und kann anhand des zeitlichen Verlaufs (akut oder chronisch), der betroffenen Herzkammer (links-, rechtsventrikulär oder global) oder der Herzphase (systolisch, diastolisch) genauer eingeteilt werden [44].

Der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz wird meist bei Vorliegen verschiedener Symptome beziehungsweise Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung gestellt, die in den sogenannten Framingham-Kriterien (siehe Abbildung 2.1) zusammengefasst werden [45]. Die klinische Diagnose kann bei Vorliegen von zwei Kriterien 1. Ordnung oder einem Kriterium 1. Ordnung sowie zwei Kriterien 2. Ordnung gestellt werden [46].

<b>Kriterien 1. Ordnung</b>
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe
Halsvenenstauung
Pulmonale Rasselgeräusche
Kardiomegalie
Akutes Lungenödem
3. Herztönen
Erhöhter zentraler Venendruck ( $>16 \text{ cmH}_2\text{O}$ )
Zirkulationszeit $>25 \text{ s}$
Hepatojugulärer Reflux
Gewichtsabnahme $>4,5 \text{ kg}$ in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie
<b>Kriterien 2. Ordnung</b>
Unterschenkelödeme
Nächtlicher Husten
Belastungsdyspnoe
Hepatomegalie
Pleuraergüsse
Tachykardie (Herzfrequenz $>120/\text{min}$ )
Vitalkapazität $<1/3$ des Maximums

Abbildung 2.1: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz [45]

Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [47] beinhaltet einen diagnostischen Algorithmus, der neben typischen Symptomen der Herzinsuffizienz kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere die arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit sowie bestimmte EKG-Veränderungen berücksichtigt. Den höchsten Stellenwert in der apparativen Diagnostik hat demnach die Echokardiographie, welche nicht-invasiv eine direkte Beurteilung der kardialen Struktur und Funktion erlaubt. Liegt in beiden Vorhöfen und Ventrikeln eine ungestörte Funktion bei normalen Volumina vor, kann eine Herzinsuffizienz als Ursache der Symptomatik ausgeschlossen werden. Weiterhin kann im Labor die Konzentration natriuretischer Peptide, insbesondere des BNP (*brain natriuretic peptide*) bestimmt werden, die bei Dehnung der Herzhöhlen aus dem Myokard freigesetzt werden. Die Spezifität dieser Biomarker ist leider gering, sodass eine Erhöhung nicht alleinig die Diagnose einer Herzinsuffizienz zulässt. Durch die gleichzeitig hohe Sensitivität kann aber bei normwertigem BNP eine Herzinsuffizienz als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden [47].

Der Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz wird meist anhand der seit 1928 nahezu unveränderten NYHA-Klassifikation (*New York Heart Association*) vorgenommen, welche sich auf die subjektive Leistungsfähigkeit des Betroffenen (entsprechend Abbildung 2.2) bezieht. [48]

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

**Abbildung 2.2: NYHA-Klassifikation des Schweregrads der chronischen Herzinsuffizienz** [48, 49]

Eine zusätzliche Einteilung nach dem objektiven Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung wurde von der *American Heart Association* (AHA) veröffentlicht und berücksichtigt auch asymptomatische Personen mit einer kardialen Funktionsstörungen oder einem erhöhten Risiko zur Entwicklung dieser (siehe Abbildung 2.3) [50].

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome.
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome.
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. Herztransplantation, Katecholamine i.v., Kunstherz).

**Abbildung 2.3: AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz** [50, 51]

Die möglichen Ursachen der Herzinsuffizienz sind sehr heterogen und reichen von einer Verminderung des Schlagvolumens durch ischämische, inflammatorische, toxische oder idiopathische Schädigungen der Kardiomyozyten über Druck- und Volumenbelastungen in Folge von Klappenvitien bis hin zu arterieller Hypertonie und restriktiven Perikarderkrankungen. Die mit Abstand häufigsten Ursachen sind die koronare Herzkrankheit und der arterielle Hypertonus, wobei das Risiko bei Vorliegen beider Erkrankung überadditiv ansteigt [46, 52-55]. Ein weiterer lange unterschätzter Risikofaktor ist der Diabetes mellitus Typ 2, der nicht nur die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung erhöht, sondern auch unabhängig von anderen Begleitfaktoren zu einer diabetischen Kardiomyopathie führen kann [44, 56, 57].

## 2.2 Echokardiographische Beurteilung der Herzfunktion

### 2.2.1 Systolische linksventrikuläre Funktion

Die Systole ist der Zeitraum zwischen der Öffnung und dem Schluss der Taschenklappen, in dem das Blut der Ventrikel in den großen Kreislauf sowie die Lungenstrombahn ausgeworfen wird. Die globale systolische Funktion wird meist anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) angegeben, zu deren Berechnung das Schlagvolumen (SV), welches der Differenz des enddiastolischen und endsystolischen Volumens (EDV und ESV) entspricht, ins Verhältnis zur Gesamtblutmenge im linken Ventrikel gesetzt wird [58].

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} = \frac{SV}{EDV}$$

Die echokardiographische Bestimmung der EF nach der Simpson-Methode erfolgt durch halbautomatisches Anzeichnen der Endokardlinie im apikalen Vierkammerblick (monoplan) und kann durch analoges Anzeichnen im apikalen Zweikammerblick (biplan) ergänzt werden [59]. Das enddiastolische Volumen wird nach Schluss der Mitralklappe beziehungsweise zu Beginn der R-Zacke im parallel aufgezeichneten EKG bestimmt; das endsystolische Volumen bei Erreichen des kleinsten Ventrikeldiameters. Die Volumina werden schließlich automatisiert mittels einer Scheibchensummationsmethode berechnet, bei der aus dem radialen Innendurchmesser des linken Ventrikels eine runde, beziehungsweise ellipsoide Scheibe bei biplaner Berechnung ermittelt wird. Ein gemittelter Wert von ca. 20 unterschiedlichen Scheiben kann schließlich mit der Höhe des linken Ventrikels multipliziert werden und korreliert sehr gut mit Ergebnissen der invasiven Ventrikulographie, die weiterhin den Goldstandard zur Bestimmung der EF darstellt. Die alternative Messmethode nach Teichholz, bei der der enddiastolische und endsystolische Abstand der posterioren und septalen Wand in der parasternalen Achse bemessen wird, ist durch regionale Kontraktilitätsunterschiede ungenauer und wird daher in den aktuellen Leitlinien der *American Society of Echocardiography* (ASE) nicht mehr empfohlen [59].

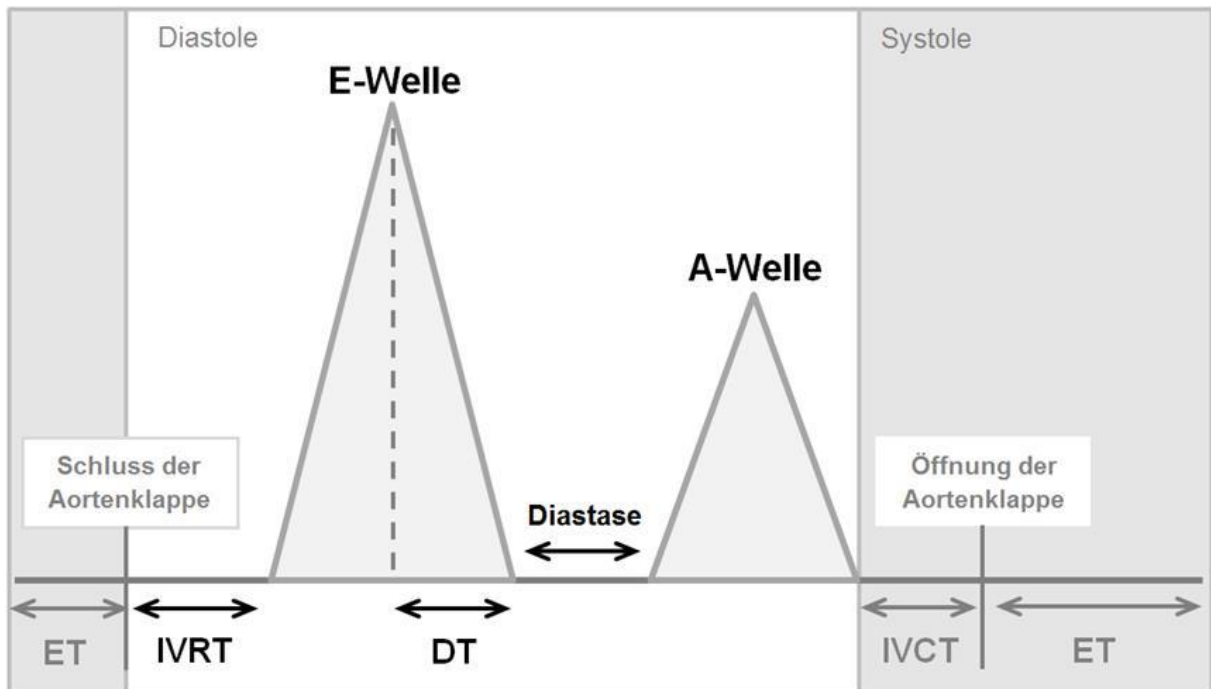
In den letzten Jahren haben sich zusätzlich dreidimensionale Verfahren und Gewebedopplermessungen etabliert, welche ebenfalls die systolische Funktion des linksventrikulären Myokards beschreiben können. Sogenannte *strain*-Messungen können auf der Grundlage von Gewebedoppler- oder *speckle-tracking*-Verfahren die Myokarddeformation während der Systole beschreiben. Die *globale longitudinale strain* (GLS) beispielsweise setzt die Längenänderung des Myokards zwischen der Enddiastole und Endsystole ins Verhältnis und korreliert gut mit der Bestimmung der EF nach der Simpson-Methode [58, 60].

$$GLS (\%) = \frac{L_{sys} - L_{dias}}{L_{dias}}$$

Dieses Verfahren hat sich auf Grund der Komplexität der Messung in der Praxis noch nicht durchgesetzt, auch wenn es in verschiedenen Studien der EF als Prädiktor der Morbidität und Mortalität überlegen war [61] und eine systolische Funktionsstörung bereits bei noch normwertiger EF detektiert werden konnte [59, 62].

## 2.2.2 Diastolische linksventrikuläre Funktion

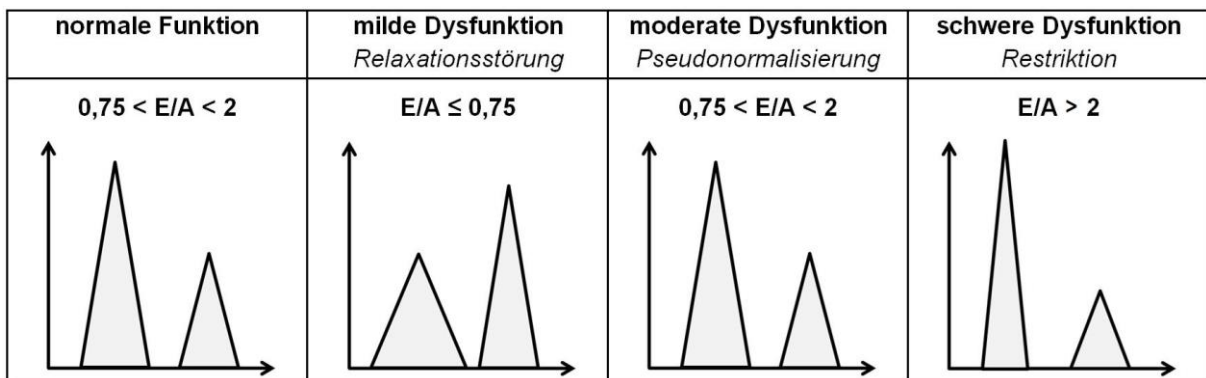
Die Diastole beginnt mit dem Schluss der Taschenklappen, endet mit dem Schluss der Segelklappen und besteht aus einer Entspannungs- gefolgt von einer Füllungsphase [63]. Echokardiographisch lässt sich die diastolische Funktion durch Darstellung des Flussprofils über der Mitralklappe mit einem gepulsten (*pulsed-wave*; PW) Doppler beschreiben. Dabei zeigt sich der frühe, passive Einstrom in den linken Ventrikel als E (early) -Welle und der spätdiastolische Einstrom durch die Vorhofkontraktion als A (atrial) -Welle. Aus diesem Profil lassen sich auch andere Parameter, beispielsweise die Dezelerationszeit (DT), die der Zeit vom Maximum der E-Welle bis zu deren Ende entspricht und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), die der Zeit vom Schluss der Aortenklappe bis zum Beginn der E-Welle entspricht, ableiten [64]. Diese spielen zwar in den aktuellen Leitlinien nur eine untergeordnete Rolle, können aber beispielweise bei Vorhofflimmern mit fehlender A-Welle eine sinnvolle Ergänzung sein. Für eine valide Ableitung des transmitralen Flussprofils ist die genaue Position des Messfensters besonders wichtig und sollte daher exakt zwischen den Spitzen der geöffneten Klappensegel positioniert werden [65].



**Abbildung 2.4: schematische Darstellung des transmitralen Flussprofils**

IVRT= isovolumetrische Relaxationszeit; DT= Dezelerationszeit; IVCT= Isovolumetrische Kontraktionszeit, ET= Ejektionszeit

Die Veränderungen des E/A-Verhältnisses bei zunehmender diastolischer Funktionsstörung sind in Abbildung 2.5 dargestellt. Zu Beginn führt die Abnahme der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels zu einem Druckanstieg und spiegelt sich in einer Abflachung der E-Welle wider. Die Kontraktionskraft des linken Vorhofs und damit die Höhe der A-Welle nehmen hingegen durch die stärkere Vordehnung zu. Bei weiterem Anstieg des enddiastolischen Drucks kommt es allerdings zu einer Umkehr mit einer Überhöhung der E-Welle und Abflachung der A-Welle [64], sodass das Flussprofil trotz erhöhter Füllungsdrücke wieder dem normalen Flussprofil gleicht bis die E-Welle und somit das E/A-Verhältnis im Stadium der Restriktion erneut ansteigen [65]. Ein E/A-Verhältnis von 0,75 - 2,0 wird dabei als normal angesehen [9, 66].



**Abbildung 2.5: Veränderungen des E/A-Verhältnisses bei zunehmender diastolischer Dysfunktion**; modifiziert nach [9]

Die Unterscheidung einer ungestörten diastolischen Funktion von einer diastolischen Dysfunktion mit pseudonormalem Flussprofil war lange Zeit nur eingeschränkt möglich: Während der Durchführung des Valsalva-Manövers, das mit einer Verminderung der Vorlast einhergeht, nimmt die E-Welle und folglich das E/A-Verhältnis bei bestehender diastolischer Funktionseinschränkung um mehr als 50 % ab [67, 68], wohingegen bei ungestörter Relaxation kaum eine Veränderung zu verzeichnen ist [69]. Die Untersuchung ist allerdings nur bei einem konstanten intrathorakalen Druck von 40mmHg aussagekräftig und somit in der Praxis nur eingeschränkt durchführbar. Ein weiteres Problem der Interpretation ist die starke Altersabhängigkeit der gemessenen Parameter [70-72]. So können leicht erhöhte Füllungsdrücke des linken Ventrikels bei älteren Personen normal sein, bei jüngeren Personen allerdings schon einer diastolischen Dysfunktion entsprechen [65].

Erst seit wenigen Jahren stehen neue Gewebedoppler-Technologien zur Verfügung, die rasch zu einem Durchbruch in der Evaluation der diastolischen Dysfunktion führten [68]. Durch Anlegen eines gepulsten Spektraldopplers am lateralen oder medialen Mitralanulus kann die maximale Gewebewegung sowie deren Geschwindigkeit abgeleitet werden. Hier zeigt sich analog zum mitralen Einstromprofil die frühdiastolische Füllungsphase, beziehungsweise die damit verbundene Dehnung des Ventrikels als E'-Welle und die spätdiastolische Füllung als A'-Welle. Die Höhe der E'-Welle wird hauptsächlich durch die Relaxationsfähigkeit des Myokards bestimmt [71]. Die Position der Ableitung spielt auch hier eine große Rolle, da die Auslenkung am freien, lateralen Anulus höher ist als am fest verankerten medialen Anulus [64]. Das E/E'-Verhältnis korreliert im Vergleich zu anderen echokardiographischen Parametern am besten mit invasiven Messungen des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) sowie mit einem erhöhten myokardialen Gehalt an Kollagen als morphologisches Korrelat für die Zunahme der Steifigkeit [73-77]. Die höchste Spezifität zur Bestimmung erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke liegt nach Vergleichen mit invasiven Messungen bei einem E/E'-Verhältnis von größer 15, die höchste Sensitivität bei einem Wert kleiner 8 [76]. Die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität wird bei einem Verhältnis größer 10 angegeben und wurde daher als Grenzwert in verschiedenen Diagnosealgorithmen übernommen [66, 77]. Da der Bereich zwischen 8 und 15 nicht klar zugeordnet werden kann, wird in aktuellen Leitlinien, unter anderem jener der ASE empfohlen, weitere echokardiographische Parameter zur Diagnostik einer diastolischen Funktionsstörung zu ergänzen [65].

## 2.3 Phänotypen der Herzinsuffizienz

### 2.3.1 Symptomatische Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wurde am ehesten durch fehlendes Bewusstsein und diagnostische Möglichkeiten der diastolischen Dysfunktion lange Zeit ausschließlich als Folge einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion respektive systolischen Funktion angesehen. Erstmals 1984 wurde ein wissenschaftlicher Artikel veröffentlicht, der klassische Symptome der Herzinsuffizienz mit einer gestörten diastolischen Funktion in Verbindung brachte [78]. Die initial oft verwendete Bezeichnung „diastolische Herzinsuffizienz“ wurde später durch „Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion“ (HFPEF= *heart failure with preserved ejection fraction*) ersetzt. Analog wird die „systolische Herzinsuffizienz“ als „Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion“ (HFREF= *heart failure with reduced ejection fraction*) bezeichnet. Die Definitionen beider Phänotypen sind bisher leider uneinheitlich. Eine HFREF wird bei einer Reduktion der LVEF auf  $\leq 35\%$ ,  $< 40\%$  oder  $\leq 40\%$  beschrieben [50, 79, 80], wohingegen eine normale systolische Funktion als  $EF > 50\%$ ,  $\geq 55\%$  oder in den aktuellen ASE-Leitlinien sogar geschlechtsspezifisch bei  $\geq 54\%$  für Frauen und  $\geq 52\%$  für Männer angesehen wird [59, 80, 81]. Die HFPEF wiederum wird bei einer diastolischen Funktionsstörung und gleichzeitig erhaltener EF in einem Bereich zwischen 40 und 55 % beschrieben [50]. Die Zuordnung der Herzinsuffizienz zu einem speziellen Phänotyp wurde nach Einführung einer zusätzlichen „Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion“ (HFMREF= *heart failure with mid-range ejection fraction*) noch komplexer [80]. Durch die unterschiedlichen Definitionen schwanken auch die Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung stark. Insgesamt wird derzeit von 1-2 % der Erwachsenen mit einem Anstieg auf bis zu 10 % bei Personen über 70 Jahre ausgegangen [82]. Der Anteil der HFPEF scheint dabei ähnlich groß dem der HFREF [9, 83, 84] und stieg in den letzten Jahren weiter an [83]. Eine Begründung könnte sein, dass die HFPEF in den letzten Jahren nach der zunehmenden Verbreitung der benötigten echokardiographischen Technologien häufiger diagnostiziert wurde. Weiterhin sind von einer HFPEF vorwiegend ältere Frauen mit T2DM, arteriellem Hypertonus, Adipositas und Vorhofflimmern betroffen, Erkrankungen, deren Prävalenz in den letzten Jahren ebenfalls angestiegen sind [83, 85-87], wohingegen die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit als größter Risikofaktor für eine HFREF seit Jahren nahezu unverändert geblieben ist [88].

Die Mortalität der Herzinsuffizienz hat zwar in den letzten Jahren deutlich abgenommen [3, 4, 89], dennoch stellt sie weiterhin die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar [1] und wird für die HFPEF ähnlich hoch der HFREF beschrieben [83, 90]. Subgruppenanalysen zeigten allerdings, dass die Abnahme der Mortalität nur für Personen mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion zu verzeichnen war [3, 83]. Die Mortalität der HFPEF blieb hingegen unverändert. Als Ursache wird das fehlende Ansprechen der HFPEF auf die bei der Herzinsuffizienz etablierte medikamentöse Behandlung angesehen. Trotz einer großen Anzahl von Studien mit verschiedenen Substanzen konnte bisher kein Medikament die Mortalität oder Morbidität der HFPEF senken [91-95]. Nur eine Studie zeigte einen positiven Effekt von Statinen, allerdings waren insgesamt nur 150 Teilnehmer eingeschlossen [96].

### **2.3.2 Asymptomatische Herzinsuffizienz**

Neben der HFPEF und HFREF können systolische und/oder diastolische Funktionseinschränkungen auch asymptomatisch verlaufen und entsprechen dem Stadium B einer Herzinsuffizienz nach der AHA-Klassifikation [97]. In der Literatur wird die Anzahl von Betroffenen ähnlich hoch der symptomatischen Herzinsuffizienz angegeben [51], allerdings gibt es hierzu bislang nur wenige populationsbasierte Studien. In einer Arbeit aus Olmsted County beispielsweise hatten über 25 % der Teilnehmer eine diastolische Funktionseinschränkung und 6,5 % eine LVEF  $\leq$  50 %. Unter diesen bestand die Diagnose der Herzinsuffizienz selbst bei schweren Störungen bei maximal der Hälfte [9]. Abhängig von der verwendeten Definition einer systolischen Dysfunktion und dem Durchschnittsalter der untersuchten Stichprobe schwankte die Prävalenz zwischen 1,4 % mit einer EF von  $\leq$  30% und 12,5 % mit einer EF  $\leq$  54% [9, 98, 99] und zeigte einen starken Anstieg mit dem Lebensalter sowie dem männlichen Geschlecht [100]. Angaben zur Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in der Bevölkerung sind noch schwerer zu finden und uneinheitlich definiert, sodass diese in einem weiteren Bereich zwischen 11,1 und 34,7 % angegeben wird [73, 74, 76, 77].

Bislang ist unklar wie hoch das Risiko ist, aus einer asymptomatischen Funktionsstörung eine symptomatische Herzinsuffizienz zu entwickeln und welche Faktoren dies beeinflussen können. In einer Metaanalyse von 13 Studien mit mehr als 25.000 Probanden wurde die Konversionsrate von einer asymptomatischen in eine symptomatische Herzinsuffizienz untersucht. Bezogen auf 100 Personenjahre entwickelte sich bei 2,4 % mit einer diastolischen Störung und 8,4 % mit einer systolischen Störung eine symptomatische Herzinsuffizienz [101]. Das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron)-System, ein humoraler Regelkreislauf, der bei der Herzinsuffizienz aktiviert ist scheint dabei eine große Rolle zu spielen, denn eine medikamentöse Hemmung eben dieses Systems konnte die Konversion in klinischen Studien senken [102, 103]. Es werden jedoch noch weitere Studien benötigt um zu klären, inwiefern eine medikamentöse Therapie bereits bei subklinischen linksventrikulären Funktionsstörungen angewendet werden sollte.

## 2.4 Diabetische Kardiomyopathie

Die diabetische Kardiomyopathie beschreibt eine direkte und spezifische Schädigung des Myokards durch Veränderungen im diabetischen Stoffwechsel. Diese ist unabhängig von der koronaren Herzerkrankung, der arteriellen Hypertonie oder anderen möglichen Ursachen der Herzinsuffizienz und wurde bereits 1972 von Rubler et al. im Rahmen von Autopsien erstmals beschrieben [56]. Zwei Jahre später wurden Ergebnisse der Framingham-Heart-Studie veröffentlicht, die über einen Beobachtungszeitraum von 18 Jahren unter Diabetikern ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zeigten. Bei diabetischen Männern war das Risiko mehr als verdoppelt und bei Frauen sogar fünffach erhöht, wobei die Ergebnisse auch nach Adjustierung anderer Risikofaktoren, wie Alter, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Körpergewicht bestehen blieben [12]. Dabei hing das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln mit der Schwere des Diabetes zusammen. In einer großen Studie an fast 50.000 Erwachsenen mit T2DM ohne Herzinsuffizienz wurde der Zusammenhang des HbA1c als Marker für die durchschnittlich vorliegende Glucosekonzentration zur Inzidenz der Herzinsuffizienz untersucht. Diese stieg um 8 % pro Erhöhung des HbA1c um 1 % [104]. Andere Studien zeigten einen ähnlichen Zusammenhang mit der Höhe der Nüchtern-glucose sowohl bei Diabetes mellitus Typ 2 als auch bei Typ 1 [105-107]. Im Gegenzug konnte auch für Personen mit Herzinsuffizienz eine höhere Inzidenz von T2DM gezeigt werden, sodass eine gegenseitige Beeinflussung beider Erkrankungen vermutet werden kann [108]. Zusätzlich legten einige Studien nahe, dass T2DM nicht nur als unabhängiger Risikofaktor für die Herzinsuffizienz angesehen werden kann, sondern auch eine bereits bestehende Herzinsuffizienz anderer Ätiologie verschlechtern kann. So zeigte eine große Untersuchung im Rahmen der CHARM-Studie, welche den Effekt von Candesartan bei bestehender Herzinsuffizienz untersuchte, bei Diabetikern eine höhere Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Mortalität als bei Vergleichspersonen ohne Diabetes. Insgesamt war das Outcome bei HFPEF etwas besser als bei HFREF, dennoch verdoppelte sich auch bei der HFPEF die kardiovaskuläre Mortalität und die Rate an Hospitalisierung bei zusätzlichem Vorliegen von T2DM [109]. Auch andere Untersuchungen bestätigten eine häufigere Hospitalisierung von Personen mit Herzinsuffizienz und zusätzlichem T2DM sowie eine geringere subjektive und objektive körperliche Belastbarkeit bei ähnlichen echokardiographischen Parametern als bei Nichtdiabetikern [110, 111].

Die diabetische Kardiomyopathie scheint hauptsächlich mit einer Einschränkung der diastolischen Funktion einherzugehen; systolische Störungen konnten seltener und oft erst unter körperlicher Belastung nachgewiesen werden [112-114]. Die Angaben zur Prävalenz einer asymptomatischen diastolischen Dysfunktion divergieren stark und liegen je nach verwendeten echokardiographischen Kriterien zwischen 47 und 74 % [115-117]. Der Schweregrad der diastolischen Dysfunktion scheint direkt mit der Störung des Glucosestoffwechsels zusammen zu hängen. So stieg in einer Untersuchung von 1.085 Personen mit und ohne T2DM das E/E'-Verhältnis gemeinsam mit der HbA1c-Konzentration an [118]. In anderen Studien fand sich weiterhin ein Zusammenhang der Insulinresistenz, welche bei T2DM eine entscheidende Rolle spielt, zu der linksventrikulären Masse und der diastolischen Funktion [16, 32, 116, 119, 120].

Die pathophysiologischen Prozesse, die zu einer diabetischen Kardiomyopathie führen sind bislang nur unzureichend aufgeklärt und scheinen nur zum Teil durch die vorliegende Hyperglykämie oder Hyperinsulinämie selbst begründet. Allgemein führen chronische Hyperglykämien zu erhöhtem oxidativem Stress. In der Folge werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS= *reactive oxygen species*) produziert, welche zu Strangbrüchen der DNA und folglich zur Apoptose von Kardiomyozyten und anderen Zellen führen können [121]. Weiterhin können Schädigungen der DNA zu einer veränderten Struktur und Funktion der an der Glykolyse beteiligten Enzyme führen, sodass Glucose vermehrt in alternative Stoffwechselwege umgeleitet wird [122-124]. Eine dieser Alternativen ist die sogenannte Maillard-Reaktion, bei der Glucose nichtenzymatisch reduziert und anschließend an Lipide, Proteine und Aminosäure gebunden wird. Die entstehenden Produkte werden allgemein als AGEs (*advanced glycation end-products*) bezeichnet [125] und konnten bei Diabetikern in höheren Konzentrationen als bei Vergleichspersonen ohne T2DM nachgewiesen werden [126-128]. AGEs induzieren durch Bindung an den Rezeptor RAGE (*receptor for AGE*) und verschiedene andere Moleküle inflammatorische und atherogene Wirkungen und sind eng mit der Entstehung der diabetischen Kardiomyopathie, aber auch der Nephro-, Neuro- und Retinopathie verknüpft [124, 127-137].

Weiterhin konnte eine Veränderung der Aktivität verschiedener Proteinkinasen bei Diabetikern beobachtet werden. Eine Verminderung der Aktivität der Proteinkinase G konnte beispielsweise mit einer Zunahme der Myokardsteifigkeit bei der HFPEF in Zusammenhang gebracht werden [138]. Die Proteinkinase C wiederum kann durch Hyperglykämien aktiviert werden und zu Kardiomegalie, myokardialer Fibrose und Nekrose sowie zu einer Einschränkung der linkventrikulären Ejektionsfraktion führen [139].

Trotz der nachgewiesenen Schädigungen durch chronische Hyperglykämien lieferten große Studien zur Auswirkung intensiver Blutzuckerkontrolle mittels verschiedener medikamentöser Mono- oder Kombinationstherapien auf makrovaskuläre Ereignisse oder eine bereits bestehende Herzinsuffizienz enttäuschende Ergebnisse. Nur in einer Metaanalyse vier großer randomisierter Studien konnte eine Senkung von Myokardinfarkten nachgewiesen werden, allerdings verbunden mit einer Verdreifachung des Risikos schwerer Hypoglykämien [140, 141]. Die große ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)-Studie musste sogar wegen einer Mortalitätszunahme bei intensivem Therapieregime abgebrochen werden [142]. Dies löste eine Diskussion um die angestrebte Höhe der HbA1c-Konzentration aus, beziehungsweise darum wie viele Medikamente kombiniert werden sollten um dieses Ziel zu erreichen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft lockerte schließlich den HbA1c-Zielwert von < 6,5 % auf 6,5 bis 7,5 % [143]. In den letzten Jahren wurden erfolgreich Studien mit der neuen Substanzgruppe der SGLT-2 (*sodium dependent glucose transporter type 2*)-Inhibitoren durchgeführt. Diese hemmen den natriumabhängigen Glucosetransport im frühproximalen Tubulus. Bei der Behandlung von Diabetikern mit bereits bestehenden makrovaskulären Komplikationen konnte nicht nur eine Senkung der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität, sondern auch eine Verminderung der Krankenhausaufenthalte wegen Dekompensation einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [144]. Der genaue Mechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt, sodass derzeit verschiedene Theorien diskutiert werden [145]. In einem Tiermodell führten SGLT-2-Inhibitoren am Myokard zu einer Abnahme von Hypertrophie und Fibrose und könnten so in Zukunft weitere Aufschlüsse über die pathophysiologischen Veränderungen sowie mögliche therapeutische Ansätze der diabetischen Kardiomyopathie liefern [146].

Neben dem direkten Effekt der Glucose müssen demnach auch andere Faktoren die myokardiale Struktur und Funktion beeinflussen. Im Fokus steht derzeit die Lipotoxizität. Freie Fettsäuren (*FFAs=free fatty acids*) stellen den zweitwichtigsten Energielieferanten der Zelle dar und münden ebenso wie Glucose im Zwischenprodukt Acetyl-CoA. Dieses hemmt über einen negativen Feedback-Effekt verschiedene Enzyme der Glykolyse und führt so zu einer bevorzugten Oxidation freier Fettsäuren [147, 148]. Weiterhin können FFAs auch die eigene zelluläre Aufnahmekapazität durch vermehrten Einbau eines spezifischen Transporters in die Zellwand steigern und die der Glucose entsprechend durch verminderten Einbau dessen Transporter senken [149]. Dieser Prozess könnte eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz spielen, jedoch ließ sich eine kompensatorische Hyperinsulinämie bisher nur in vitro nachweisen [150, 151]. In Kardiomyozyten von Diabetikern konnte bereits eine Verschiebung zu einer fast ausschließlichen Verwertung von freien Fettsäuren nachgewiesen werden. Dies ließ sich wiederum in verschiedenen Tiermodellen mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion in Zusammenhang bringen [152-154].

Ebenfalls fand sich bei Diabetikern und Prädiabetikern, mutmaßlich bei Überschreiten der Oxidationskapazität freier Fettsäuren, eine Akkumulation von Triglyceriden und verschiedenen Metaboliten alternativer Reaktionswege, die in Folge zu einer kardialen Steatose führen könnten [155-157]. Der erhöhte Lipidanteil war in einer kleinen Studie von 38 Diabetikern und 28 Vergleichspersonen ohne T2DM mit einer echokardiographisch messbaren Einschränkung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels assoziiert [158, 159]. Ebenfalls konnte bei Diabetikern eine Zunahme der epikardialen Fettmenge beobachtet werden, die sowohl mit einer Zunahme von koronarer Atherosklerose als auch mit einer subklinischen Inflammationsreaktion assoziiert war. Diese Veränderung waren jedoch nicht spezifisch für T2DM, sondern hingen eng mit dem Alter, männlichem Geschlecht, Adipositas sowie der arteriellen Hypertonie zusammen [160, 161].

Einige Fettsäuren und Metaboliten des Fettstoffwechsels, insbesondere Ceramide und Diacylglycerol haben außerdem in experimentellen Arbeiten eine direkte toxische Wirkung durch Entkopplung des mitochondrialen Protonengradienten gezeigt [162-166]. Dies kann zu einer Abnahme der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP), dem elementaren Energieträger der Zelle führen und so die Kontraktilität der Kardiomyozyten beeinträchtigen [167-170]. Allerdings lieferten Untersuchungen in vitro bisher uneinheitliche Ergebnisse, sodass auf diesem Gebiet noch weitere Studien benötigt werden [171].

Weitere mögliche Mechanismen der diabetischen Kardiomyopathie könnten über eine schädigende Wirkung des Insulins vermittelt werden, welches in der Frühphase durch eine periphere Insulinresistenz vermehrt ausgeschüttet wird [172]. Eine Hyperinsulinämie kann zu einer erhöhten arteriellen Steifigkeit, Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, vermehrter Produktion von LDL-Cholesterin und allgemein zu einem Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen führen [173-181].

## 2.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus beschreibt eine heterogene Gruppe von metabolischen Störungen mit einer chronischen Hyperglykämie als gemeinsames Leitsymptom und kann durch eine gestörte Insulinsekretion oder einem veränderten Ansprechen von Geweben auf Insulin beziehungsweise der Kombination beider Störungen verursacht werden. Bei dem mit 90 - 95 % am häufigsten vorkommenden Diabetes mellitus Typ 2 führt eine periphere Insulinresistenz zu einem relativen Insulinmangel, wohingegen beim Typ 1 ein autoimmuner Prozess die  $\beta$ -Zellen des Pankreas schädigt und im Verlauf einen absoluten Insulinmangel bedingt. Zu den selteneren Typen zählen der Gestationsdiabetes, verschiedene genetisch bedingte Diabetesformen sowie sekundäre Typen, die meist durch eine endokrine Grunderkrankung ausgelöst werden [182]. Neben einer genetischen Prädisposition zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren eine zuckerreiche Ernährung, Adipositas, Bewegungsmangel und zunehmendes Alter [19]. Die Anzahl Erkrankter weltweit wird für das Jahr 2015 mit 415 Millionen Menschen angegeben und wird Schätzungen der *International Diabetes Federation* (IDF) zufolge durch verschiedene soziale, wirtschaftliche und demographische Veränderungen weiter ansteigen, sodass 2040 bereits jeder Zehnte erkrankt sein könnte [19].

Die Folgen des Diabetes mellitus sind verheerend und können nahezu jedes Organ betreffen. Beispielsweise stellen die diabetische Retino- und Nephropathie weiterhin die Hauptursachen von Erblindung und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz weltweit dar [19]. Das kardiovaskuläre System betreffend führt Diabetes mellitus zu koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkten, welche weiterhin die Haupttodesursache von Diabetikern darstellen [183-186]. Weitere kardiale Komplikationen sind die autonome Neuropathie, die zu Herzrhythmusstörungen bis hin zu plötzlichem Herztod führen kann und die diabetische Kardiomyopathie [121, 187-193].

### 2.5.1 Die Diagnose des Diabetes mellitus

Die Diagnose des Diabetes mellitus wurde bis vor wenigen Jahren ausschließlich durch Bestimmung der Nüchtern-glucose im Serum oder anhand des sogenannten oralen Glucosetoleranztests (oGTT) gestellt. Bei diesem wird die Glucosekonzentration zwei Stunden nach oraler Aufnahme von 75 g Zucker bestimmt. Die Grenzwerte wurden unter Berücksichtigung komplexer Berechnungen der Normalverteilung der Glucosespiegel in der Bevölkerung sowie Zusammenhängen zu Folgeerkrankungen, insbesondere der diabetischen Retinopathie festgelegt und sind in Abbildung 2.6 dargestellt [194-200].

Nüchtern-glucose	≥ 126 mg/dl (≥ 7mmol/l)
oGTT	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
HbA1c	≥ 6,5 % (≥ 48 mmol/l)

Abbildung 2.6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus [201]

Bei der Interpretation der Nüchtern-glucose beziehungsweise dem oralen Glucosetoleranztest muss beachtet werden, dass durch die Testverfahren unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen erfasst werden. De Fronzo et al. zeigten durch Analysen des Verlaufs der Glucosekonzentration während des oGTT, dass die Ergebnisse dessen und der Nüchtern-glucose unabhängig voneinander gestört sein können [202]. Folglich zeigten Vergleiche beider Verfahren nur eine geringe Überlappung [203].

Neben der Bestimmung der Glucose etablierte sich in den letzten Jahren die Verwendung des HbA1c als diagnostisches Kriterium. Das HbA1c ist ein glykiertes Hämoglobin, welches proportional zur Höhe der Glucosekonzentration entsteht und im Vergleich zur Glucose weniger Schwankungen durch die Tageszeit oder vorherigen Mahlzeiten unterliegt. Weiterhin erlaubt die Höhe des HbA1c durch die lange Lebensdauer der Erythrozyten eine Abschätzung der mittleren Glucosekonzentration der vorangegangenen zwei bis drei Monate [204-206]. In verschiedenen Untersuchungen war eine HbA1c-Konzentration ≥ 6,5 % außerdem ein besserer Prädiktor für die diabetische Retinopathie als die Nüchtern-glucose oder der orale Glucosetoleranztest [182, 207-210].

## 2.5.2 Prädiabetes

Der Begriff Prädiabetes beschreibt eine mögliche Vorstufe des T2DM, bei dem die Glucosekonzentration bereits erhöht ist, aber noch unterhalb der Diagnosekriterien des Diabetes mellitus liegt. Analog zu diesem kann Prädiabetes bei Vorliegen einer erhöhten Nüchternglucose (IFG= *impaired fasting glucose*), einer gestörten Glucosetoleranz (IGT= *impaired glucose tolerance*) oder einer erhöhten HbA1c-Konzentration beziehungsweise einer Kombination dieser Störungen diagnostiziert werden [206]. Die entsprechenden Referenzbereiche sind in der wissenschaftlichen Welt noch umstritten und unterscheiden sich in den Leitlinien der amerikanischen und deutschen Diabetesgesellschaften (ADA und DDG), der WHO und des internationalen Expertenkomitees (IEC), wie in Abbildung 2.7 dargestellt [200, 201, 206, 210]. Die Prävalenz des Prädiabetes wird ähnlich hoch der des T2DM geschätzt [19, 211] und zeigte in einer US-amerikanischen Bevölkerungsstudie im Zeitraum von 1999 bis 2008 einen drastischen Anstieg von 9 auf 24 %, bei Personen älter als 65 Jahren sogar auf 50 % [212, 213].

Nüchternglucose	100-125 mg/dl, (110-125 mg/dl)*
oGTT	140-199 mg/dl
HbA1c	5,7-6,4 %, (6,0-6,4 %)**

**Abbildung 2.7: Diagnosekriterien des Prädiabetes** [200, 201, 210]

\* WHO; \*\*IEC

Die Betrachtung des HbA1c zeigt entsprechend den Leitlinien der ADA im Bereich zwischen 5,7 und 6,4 %, bereits ein deutlich erhöhtes Risiko T2DM zu entwickeln. Subgruppenanalysen demonstrierten allerdings, dass das Risiko oberhalb einer HbA1c-Konzentration von 6,0 % einen steileren Anstieg als darunter zeigte und wurde daher von der IEC als Grenzwert empfohlen [22, 206, 210, 214]. Auf dem Boden dieser uneinheitlichen Erkenntnisse wird das HbA1c in den Leitlinien der DDG und WHO nicht zur Diagnose des Prädiabetes aufgeführt, sondern stellt zwischen 5,7 - 6,4 % einen Risikobereich dar, auf den die Bestimmung der Nüchternglucose oder der Glucosetoleranz folgen sollte [200, 201, 206, 210].

Das Risiko T2DM zu entwickeln ist bei Prädiabetes um ein Vielfaches höher als bei normoglykämischen Vergleichspersonen [24] und steigt proportional zur Höhe der Serumglucose und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie beispielsweise Adipositas an [195]. In verschiedenen Beobachtungsstudien über einen Zeitraum von 3 - 5 Jahren manifestierte sich bei etwa einem Viertel der Personen mit Prädiabetes ein T2DM, die Hälfte blieb im Stadium des Prädiabetes und ein weiteres Viertel wies normale Glucose-, bzw. HbA1c-Konzentrationen auf [215]. Die höchste Konversionsrate fand sich bei Personen mit einer kombinierten Störung der Nüchternglucose und der Glucosetoleranz sowie bei Beobachtung über einen längeren Zeitraum [24, 216, 217]. In einer niederländischen Studie über 6 Jahre hatten bereits 64,5 % und in einer chinesischen Studie über 20 Jahre mehr als 90 % der Prädiabetiker einen T2DM entwickelt [217, 218].

Neben dem Risiko T2DM zu entwickeln ist auch das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bereits beim Prädiabetes unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämien oder dem Alter erhöht [24] und führt proportional zu der Höhe der Serumglucose respektive dem HbA1c zu einer Erhöhung der Mortalität [25-27, 219, 220]. Auch das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln war nach einer US-amerikanischen Kohortenstudie von ca. 50.000 Diabetikern mit jeder HbA1c-Zunahme von 1 % um 8 % erhöht [104]. Eine genaue Betrachtung zeigte weiterhin eine erhöhte linksventrikuläre Masse sowie eine eingeschränkte diastolische Funktion bei steigendem HbA1c auch bei prädiabetischer Stoffwechsellage [118, 221]. Eine mögliche Beeinflussung der systolischen Funktion ist dagegen bisher umstritten. In einer großen Beobachtungsstudie von 1.624 Teilnehmern der Strong Heart Studie war die systolische Funktion bei jungen Teilnehmern bei erhöhter Nüchternglucose verschlechtert, wohingegen in anderen Studien kein Zusammenhang beobachtet werden konnte [222, 223]. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive der Herzinsuffizienz steigt auch im Normalbereich der Nüchternglucose und des HbA1c an, sodass kein eindeutiger Schwellenwert bestimmt werden kann. Somit müssen in die Risikostratifizierung neben der Glucose weitere Faktoren einbezogen werden [224, 225].

## 2.6 Die Funktion der pankreatischen $\beta$ -Zellen

### 2.6.1 Insulin und C-Peptid

Beim Stoffwechselgesunden wird der Glucosespiegel durch komplexe Mechanismen in einem Bereich von 70 - 100 mg/dl eingestellt, wobei Insulin als einziges Hormon den Blutzucker senken kann. Als Gegenspieler fungieren verschiedene Hormone, wie zum Beispiel Glucagon, Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormone, die bei Nahrungskarenz die Energieversorgung des Körpers gewährleisten [226]. Störungen dieser Regulationsmechanismen können zu Hypo- und Hyperglykämien führen, die wiederum zu Diabetes mellitus oder akuten Komplikationen bis hin zum Tode führen können [227].

Das humane Insulin wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas synthetisiert und besteht aus zwei Peptidketten, die von Disulfidbrücken zusammengehalten werden. Wie in Abbildung 2.8 zu sehen, beginnt die Synthese bei dem Vorläufermolekül Präproinsulin, aus dem nach Abspaltung einer speziellen Signalsequenz Proinsulin entsteht. Durch weitere Abtrennung des sogenannten C-Peptids (*connecting peptide*) entsteht schließlich das reife Insulin, welches zusammen mit dem C-Peptid in intrazellulären Granula gespeichert wird. Durch verschiedene Trigger, allen voran durch steigende Glucosespiegel, aber auch einem Anstieg von Amino- und Fettsäuren wird das Insulin gemeinsam mit dem C-Peptid ausgeschüttet [226, 228]. Bei stoffwechselgesunden Personen schwankt die Insulinkonzentration je nach dem aktuellen Blutzuckerspiegel zwischen 3 - 17  $\mu\text{U/ml}$  (= 0,4 - 4 ng/ml) [226].

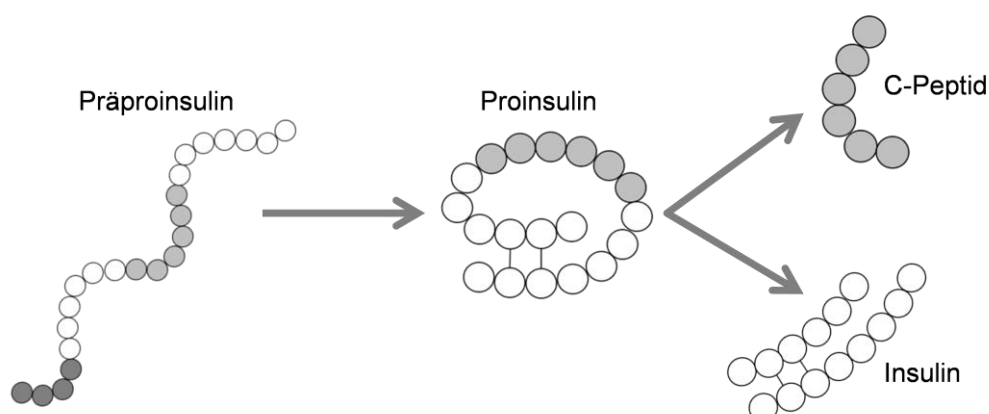


Abbildung 2.8: Insulinsynthese aus dem Vorläufermolekül Präproinsulin

Die Insulinsekretion verläuft biphasisch mit einer langsamen, basalen und einer schnellen, kurzwirksamen Phase postprandial. Es wird vermutet, dass das Insulin dabei aus zwei unterschiedlichen Speicherformen sezerniert wird und beim T2DM beide Prozesse unabhängig voneinander gestört sein können [229]. So kann eine Beeinträchtigung der basalen Insulinsekretion zu einer erhöhten Nüchtern-glucose und der postprandialen Insulinsekretion zu einer gestörten Glucosetoleranz führen [230]. Bei der Nahrungsaufnahme wird die Insulinsekretion nicht nur durch den Anstieg der Glucose sondern auch durch Entero-hormone, den sogenannten Inkretinen stimuliert [231]. Dieser Mechanismus wird bereits in der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 genutzt. Es stehen sowohl Inkretinmimetika als auch Hemmer der für den Abbau endogener Inkretine benötigten Dipeptidyl-Peptidase-4 (DDP-4) in Tablettenform zur Verfügung [231, 232]. Die im Vordergrund stehende Wirkung des Insulins ist die Senkung der Glucosekonzentration im Blut und wird durch Bindung an den spezifischen Insulinrezeptor (IR) an der Zellmembran verschiedener Zellen vermittelt. Die Aktivierung des Rezeptors löst eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade aus, die im Einbau von speziellen Glucosetransportern des Typ GLUT4 in die Zellmembran von Muskel- und Fettzellen mündet [233, 234].

Das bei T2DM und seinen Vorstufen bestehende Überangebot von Glucose und eine bereits bestehende periphere Insulinresistenz führen primär zu einem kompensatorischen Anstieg der Insulinsekretion durch Proliferation von  $\beta$ -Zellen [235-238]. Diese Hyperinsulinämie konnte in einer Kohortenanalyse bis zu 20 Jahre vor der Manifestation eines T2DM nachgewiesen werden [239]. Die Diagnose des T2DM kann derzeit erst nach einem dauerhaften Anstieg der Serumglucose gestellt werden, welche nach aktuellem Wissensstand erst bei Erschöpfen der  $\beta$ -Zell-Kapazität auftritt [29, 30, 238, 240]. Autopsiebefunde belegten bei Diabetikern bereits eine Reduktion der  $\beta$ -Zellmasse um circa die Hälfte [241]. Als mögliche Ursachen werden eine direkte apoptotische Wirkung der Glucose sowie toxische Folgen von verschiedenen Lipiden diskutiert [242-246].

Erhöhte Insulinspiegel  $> 20 \mu\text{U/ml}$  stehen seit Jahren im Verdacht Atherosklerose und in der Folge kardiovaskuläre Komplikationen, insbesondere die koronare Herzkrankheit auszulösen [247-249]. In Tierversuchen waren höhere Insulinspiegel mit einer Myokardhypertrophie und einer Einschränkung des Schlagvolumens assoziiert [250] und könnten so zur diabetischen Kardiomyopathie führen.

In einer Vielzahl von prospektiven Studien konnte dieser Zusammenhang belegt werden [247, 249, 251-253], allerdings verlor er unter Berücksichtigung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren oft an Signifikanz [248, 253, 254] oder ließ sich nur bei männlichen Probanden nachweisen [175, 176, 253, 255].

Eine medikamentöse Therapie des T2DM mit Insulin kann zwar mikrovaskuläre Komplikationen positiv beeinflussen, ein ähnlicher Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen hingegen konnte bisher nicht nachgewiesen werden [256]. Im Gegenteil wird die Insulintherapie sogar mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und der Sterblichkeit in Verbindung gebracht [257, 258]. In zwei großen Studien, deren Ergebnisse 2015 veröffentlicht wurden, war dieser Effekt sogar dosisabhängig [259, 260]. Jedoch konnte in keiner dieser Studien der zu Grunde liegende pathophysiologische Mechanismus erklärt werden. Weiterhin könnte eine Verzerrung vorliegen, da eine Insulintherapie meist bei weiter vorgeschrittenem T2DM eingesetzt wird und diese Personen per se ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen [261].

Die Sekretion des C-Peptids erfolgt in äquimolarer Menge zur der des Insulins aus gemeinsamen Vesikeln in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Daher wurde es lange Zeit ausschließlich zur quantitativen Analyse der endogenen Insulinproduktion bestimmt. Das C-Peptid ist deutlich stabiler als das Insulin, unterliegt nicht dem hepatischen First-Pass-Effekt und hat eine Halbwertszeit von ca. 30 Minuten [228]. Als Normalwerte beim Stoffwechselgesunden wird eine Nüchternkonzentration von 0,1 - 0,3 ng/ml angesehen, nach der Nahrungsaufnahme wird ein Anstieg auf 3 - 9 ng/ml erwartet [262]. Zu Beginn der diabetischen Stoffwechselstörung steigt die Konzentration entsprechend der Hyperinsulinämie an und kann daher eine periphere Insulinresistenz anzeigen [263]. Bei zunehmender Insulinresistenz können die  $\beta$ -Zellen nicht mehr genügend Insulin und somit C-Peptid produzieren und folglich nehmen deren Konzentrationen ab. Diese Veränderungen führen schließlich zu einem Anstieg der Glucose- und HbA1c-Konzentration [264]. Neben der Aussagekraft über die Insulinsekretion mehrten sich in den letzten Jahren Untersuchungsergebnisse, in denen das C-Peptid selbst eine komplexe Wirkung auf verschiedene Organsysteme hat. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 waren höhere C-Peptidkonzentration mit weniger mikrovaskulären Komplikationen, insbesondere Neuro- und Nephropathien assoziiert [38, 39, 265-267]. Ähnliche

Ergebnisse fanden sich auch bei exogener Zufuhr von C-Peptid in Kombination mit Insulin [39, 268]. In experimentellen Arbeiten führte das C-Peptid bei gleichzeitiger Hyperglykämie zu einer Hemmung verschiedener Adhäsionsmoleküle, die mit der Entstehung von Atherosklerose in Verbindung gebracht werden [269, 270]. Ebenfalls konnten antiinflammatorische und antiapoptotische Effekte auf vaskuläre Endothelzellen sowie eine Zunahme des Blutflusses durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid nachgewiesen werden [262, 271-275].

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen stieg die Mortalität in Bevölkerungsstudien der USA, Kanada und Europa mit der Höhe der C-Peptidkonzentration mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 relevant an [42, 276-279]. Im Rahmen einer großen US-amerikanischen Beobachtungsstudie stieg das relative Risiko der Gesamtsterblichkeit im höchsten C-Peptid-Tertial um 41 %, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sogar um 71 % [276]. Die Intima-media-Dicke, welche frühe Stadien der Atherosklerose detektieren kann, nahm bei Diabetikern mit höheren C-Peptidkonzentrationen ebenfalls zu [280] und in atherosklerotischen Plaques wurden C-Peptid-Ablagerungen gefunden [280, 281]. Weiterhin fand sich in einer Untersuchung von 300 Patienten, die eine Koronarangiographie erhielten eine schwerere Ausprägung und Symptomlast der koronaren Herzkrankheit sowie eine Zunahme der Mortalität bei höheren C-Peptidkonzentrationen [40].

Aktuell sind die unterschiedlichen Effekte des C-Peptids auf mikro- und makrovaskuläre Folgen des T2DM beziehungsweise mögliche Unterschiede bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 Bestand intensiver wissenschaftlicher Forschung. Auch liegen noch keine Erkenntnisse zur Entstehung oder Progression einer Herzinsuffizienz beziehungsweise der diabetischen Kardiomyopathie vor.

### 2.6.2 Proinsulin

Proinsulin ist das Vorläufermolekül von Insulin und wird beim Stoffwechselgesunden nur in sehr kleinen Mengen aus dem Pankreas freigesetzt. Es hat eine insulinähnliche Wirkung, allerdings mit nur etwa 10% der Wirkstärke [282]. Es unterliegt im Gegensatz zum Insulin nicht dem hepatischen First-Pass-Effekt, sodass die Halbwertszeit etwa 20 Minuten und somit etwa dem Vierfachen der des Insulins entspricht. In der Folge kann eine höhere Serumkonzentration gemessen werden, als die Sekretion erwarten ließe [283].

Bereits seit einigen Jahrzehnten ist bekannt, dass bei T2DM und Prädiabetes im Vergleich zu Stoffwechselgesunden erhöhte Proinsulinkonzentrationen gemessen werden können [284-288]. Es kann angenommen werden, dass die gesteigerte Insulinsekretion und die periphere Insulinresistenz sich gegenseitig verstärken bis die  $\beta$ -Zellen des Pankreas bei zunehmender Überlastung der Produktionskapazität vermehrt die unreife Insulinvorstufe Proinsulin sezernieren [31, 289-291]. Allerdings beginnt die Insulinsekretion, gefolgt von der Proinsulinkonzentration bei weiterer Aggravation der zugrunde liegenden metabolischen Störung abzunehmen, sodass niedrige Proinsulinkonzentrationen sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei weit vorangeschrittener  $\beta$ -Zell-Dysfunktion vorliegen können [292]. Somit müssen zum Verständnis der aktuellen Funktion entweder mehrere Parameter berücksichtigt werden oder es bedarf mehreren Bestimmungen über einen längeren Zeitraum.

Erhöhte Proinsulinkonzentrationen erwiesen sich in diversen Beobachtungsstudien als guter Prädiktor für die Entwicklung eines T2DM [35, 37, 254, 293]. Ein Vergleich mit Ergebnissen des intravenösen Glucosetoleranztests, dem aktuellen Goldstandard der Bestimmung einer peripheren Insulinresistenz, zeigte bei einem Anstieg über 10pmol/l eine hundertprozentige Spezifität [294]. Nachdem die Proinsulinkonzentration, wie bereits ausgeführt, im Verlauf der Entwicklung des T2DM erst ansteigt und später wieder abfällt wurde die Aussagekraft der Proinsulinkonzentration in Relation zu jener des Insulins oder des C-Peptids auf ihre Vorhersagekraft zur Entwicklung des T2DM untersucht. Dabei zeigte sich das Verhältnis zum C-Peptid am ehesten durch die höhere chemische Stabilität überlegen und war nicht nur ein Prädiktor der Entwicklung des T2DM sondern auch des T1DM [34, 295, 296].

Unabhängig von der Entstehung eines T2DM war ein Anstieg der Proinsulinsekretion in verschiedenen Beobachtungsstudien mit einer graduellen Risikozunahme für koronare Herzkrankheit, dem Schweregrad dieser und dem Auftreten von Myokardinfarkten assoziiert [36, 287, 297]. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch für die Inzidenz von Schlaganfällen hergestellt werden [298]. Eine klinische Studie zur Untersuchung einer exogenen Proinsulinzufuhr musste sogar wegen eines drastischen Anstiegs der kardiovaskulären Mortalität frühzeitig beendet werden [299]. Als möglicher Mediator des erhöhten kardiovaskulären Risikos wird die in vitro nachgewiesene Aktivierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) durch Proinsulin diskutiert, ein Prozess der zu Hyperfibrinolyse und Atherosklerose führen kann [300, 301].

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Proinsulinkonzentration und der Entstehung einer Herzinsuffizienz ist bisher kaum erforscht. In der aktuellen Literatur findet sich lediglich eine schwedische Beobachtungsstudie von 115 Männern im Rahmen derer eine Erhöhung der Proinsulinkonzentration zu einer Risikozunahme von 43 % in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von knapp 9 Jahren führte [302].

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die MyoVasc-Studie wurde 2013 im Rahmen des wissenschaftlichen Arbeitsprogrammes des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufkrankungen (DZHK) an der Universitätsmedizin Mainz zur Beobachtung asymptomatischer und symptomatischer linksventrikulärer Funktionsstörungen und möglicher Wechselwirkungen mit vaskulären Erkrankungen initiiert. Neben echokardiographischen Parametern zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion sowie Messungen der arteriellen Steifigkeit wurden verschiedene laborchemische und anthropometrische Parameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und soziökonomische Daten der Teilnehmer erfasst.

#### **3.1.1 Studienkollektiv**

Personen zwischen 35 und 84 Jahren mit einer vorbeschriebenen linksventrikulären Funktionsstörung konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Rekrutierung möglicher Teilnehmer erfolgte eng in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kardiologie der Johannes-Gutenberg-Universitätsmedizin Mainz. Weiterhin konnten Personen, die durch andere Teilnehmer oder niedergelassene Ärzte auf die Studie aufmerksam gemacht wurden sowie durch eine Stichprobe des Einwohnermeldeamtes eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren ein akuter Myokardinfarkt oder akute Infektionen, insbesondere des Peri- oder Myokards sowie körperliche Behinderungen, die die Anfahrt ins Studienzentrum verhinderten oder geistige Beeinträchtigungen, die die Teilnahme an der Studie unmöglich machten.

#### **3.1.2 Ethische Aspekte, Datenschutz und Einverständniserklärung**

Das Studienprotokoll wurde von der Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz geprüft und von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Es wurden die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki [303], die Regelungen der „Guten Klinischen Praxis (GCP)“ und der „Guten Epidemiologischen Praxis (GEP)“ eingehalten [304, 305]. Allen potentiellen Studienteilnehmern wurden postalisch umfassende Studienbroschüren und Einverständniserklärungen zur Studienteilnahme zugesendet, welche im Studienzentrum in einem persönlichen Aufklärungsgespräch besprochen wurden.

Die Erklärungen umfassten die Zustimmung zur Aufbewahrung von Biomaterialien, Entbindung von der Schweigepflicht bezüglich studienrelevanter Erkrankungen für die Einholung relevanter Befunde im Verlauf der Studie, die pseudonymisierte Weitergabe von Biomaterialien an industrielle oder akademische Kooperationspartner und die Durchführung von genetischen Untersuchungen. Alle Studienteilnehmer erhielten ein Duplikat der Einverständniserklärungen und konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen von diesen beziehungsweise der Studienteilnahme zurücktreten. Alle erhobenen Daten wurden unter Verwendung einer MyoVasc-Identifikationsnummer (MYOID) und einer unabhängigen Laboridentifikationsnummer (LID) pseudonymisiert gespeichert. Eine Zuordnung dieser Identifikationsnummern zu Personendaten war nur durch die Studienleitung und befugte Mitarbeiter unter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht gestattet.

### **3.1.3 Studienablauf**

Die Untersuchungen wurden von dafür geschultem Personal nach Standardanweisungen (SOP= *standard operating procedure*) durchgeführt. Zu Beginn wurden aktuell eingenommenen Medikamente erfasst sowie in einem ersten Computer-assistierte Interview (CAPI) Fragen zum Vorliegen von subjektiven Krankheitsbeschwerden, Komorbiditäten und Risikofaktoren beantwortet. Danach durchliefen die Teilnehmer folgende Untersuchungen in festgelegter Reihenfolge:

- Sonographie der Arteria carotis und Arteria radialis
- Messung des Ankle-Brachial-Index (ABI)
- Bodyplethysmographie
- Ärztliche körperliche Untersuchung
- 2D- und 3D-Echokardiographie
- Erfassung anthropometrischer Daten
- Messung des Blutdrucks und Anfertigung eines Ruhe-EKG
- Venöse Blutentnahme und Urinabgabe
- Spiroergometrie

Im Anschluss erfolgte eine Pause und es wurden verschiedene Fragebögen unter anderem zu den Themen Lebensereignisse, soziale Einbindung, seelische Belastung und körperliche Aktivität ausgehändigt, die beim Abschlussgespräch abgegeben werden sollten. Weiterhin wurde ein zweites CAPI durchgeführt, in dem Fragen zum Lebensumfeld, Freizeitaktivitäten, dem persönlichen Werdegang sowie zu Erkrankungen innerhalb der Familie gestellt wurden.

Nach zwei und vier Jahren ist eine erneute Untersuchung im Studienzentrum vorgesehen. Es wird darauf geachtet den Folgetermin am selben Werktag zur selben Tageszeit zu wählen. Zwischen den Untersuchungsterminen, nach einem und drei Jahren finden außerdem telefonische Interviews statt, in denen Krankenhausaufnahmen, neu diagnostizierte Erkrankungen, die aktuelle Medikamenteneinnahme und Veränderungen im persönlichen Umfeld erfasst werden.

## **3.2 Erfassung klinischer und anamnestischer Parameter**

### **3.2.1 Allgemeine Vorbereitung der Teilnehmer**

Im Vorfeld der Untersuchungen wurden die Teilnehmer postalisch und telefonisch über notwendige Vorbereitungsmaßnahmen für den Untersuchungstermin informiert. Die Teilnehmer wurden dazu angehalten am Untersuchungstag nüchtern zu erscheinen, also bei einem Termin vor 12 Uhr am Vorabend die letzte Mahlzeit einzunehmen und nach 12 Uhr einen Abstand von mindestens 5 Stunden zwischen einem kleinen, fettarmen Frühstück und der Untersuchung einzuhalten. Medikamente sollten wie gewohnt eingenommen werden. Diabetiker sollten allerdings, sofern möglich, die Insulinapplikation aussetzen. Ebenfalls sollten am Tag der Untersuchung keine sportlichen Tätigkeiten ausgeübt und mindestens zwei Stunden vor dem Termin nicht geraucht werden. Bei Nichteinhalten dieser Vorgaben wurde dies digital in einem eCRF (*electronic case report form*) dokumentiert, die Untersuchungen jedoch analog durchgeführt.

### **3.2.2 Ruheblutdruck- und Herzfrequenz**

Der Ruheblutdruck und die Herzfrequenz wurden mit dem elektronischen Blutdruckmessgerät Omron 705IT (*Omron, Deutschland*) erfasst. Die Messung erfolgte am aufrecht sitzenden Teilnehmer mit auf dem Tisch, Stuhllehne oder den ungekreuzten Beinen abgelegten Armen. Die passende Manschettengröße (klein, mittel oder groß) wurde nach vorheriger Messung des Oberarmumfangs ausgewählt und ca. 3 cm oberhalb der Ellenbeuge mit der grünen Markierung zur Arteria brachialis zeigend platziert. Die erste Messung erfolgte nach einer Ruhephase von fünf Minuten an beiden Armen. Die zweite und dritte Messung nach jeweils drei Minuten Pause am linken Arm. War bei der ersten Messung eine Differenz  $> 20$  mmHg systolisch oder  $> 15$  mmHg diastolisch zwischen beiden Armen aufgefallen, wurden alle drei Messungen an beiden Armen vorgenommen.

### **3.2.3 Anthropometrie**

Die Körpergröße wurde in aufrechter Position mit nach vorn gerichtetem Blick und geschlossenen Beinen vor den Messstab Seca 220 (*Seca, Deutschland*) abgelesen. Durch Schieben der Messlatte von oben auf den Kopf der Teilnehmer konnte die Körpergröße in 0,1 cm großen Abständen angegeben werden. Das Körpergewicht wurde anhand der digitale Waage Seca 709 (*Seca, Deutschland*) bestimmt, die das Gewicht mit einer Genauigkeit von 0,1 kg anzeigt. Der Hüft- und Taillenumfang wurde mit einem Maßband von Seca (*Seca, Deutschland*) mit einer Genauigkeit von 0,1 cm abgelesen. Die Anlage des Maßbandes erfolgte für den Hüftumfang an der weitesten Stelle des Gesäßes; für den Taillenumfang in der Mitte zwischen unterster Rippe und der Linie zwischen den Spinae iliacae anteriores nach Expiration in Atemruhelage.

Die venöse Blutentnahme erfolgte am liegenden Teilnehmer bevorzugt an den kubitalen Venen mit einem Safety-Multifly-Set (20 Gauge, *Sarstedt, Deutschland*) und S-Monovetten (*Sarstedt, Deutschland*). War eine Punktion der kubitalen Venen nicht möglich oder kontraindiziert, wurden alternative Venen an Unterarm, Hand und in seltenen Fällen den Unterschenkeln oder Füßen punktiert. Insgesamt sollten pro Teilnehmer 114,5 ml Blut abgenommen werden, wobei die Monovetten nach einer standardisierten Reihenfolge befüllt und direkt nach der Abnahme in die Abteilung für klinische Chemie der Universitätsmedizin Mainz sowie in ein eigenes Studienlabor zur Analyse und Einlagerung gebracht wurden.

### 3.2.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde von einem geschulten Studienarzt mit dem Ultraschallgerät iE33 und einer S5-1 Sonde (*Philips Medical Systems, Niederlande*) durchgeführt. Die Teilnehmer wurden gebeten den Oberkörper vollständig zu entkleiden und sich in Linksseitenlage mit dem linken Arm nach oben angewinkelt auf die Untersuchungsfläche mit der Brust auf Höhe des Ausschnitts im Mittelteil der Liege zu positionieren. Während der Untersuchung wurde ein Dreikanal-EKG angefertigt und auf dem Monitor des Ultraschallgeräts dargestellt. Der Untersuchungsablauf war standardisiert und wurde durch Aufnahme von Schleifen- und Standbildern in der parasternalen langen Achse sowie dem apikalen Zwei-, Drei-, Vier- und Fünfkammerblick dokumentiert.

Nach der Untersuchung wurden diese Aufnahmen an ein zentrales digitales Datenarchiv (PACS = Picture Archiving and Communication System) übertragen, auf das der Studienarzt mit dem Bildbearbeitungsprogramm Xcelera (*Royal Philips Electronics, Niederlande*) am Computer zugreifen konnte um folgende Parameter entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) bestimmen zu können:

- In der parasternal langen Achse wurden der linksventrikuläre systolische (LVIDS) und diastolische Diameter (LVIDD), die enddiastolische intraventrikuläre Septumdicke (IVSDd) und Dicke der posterioren Wand (PWTd) in der mechanischen Diastole gemessen. Aus diesen ermöglicht die Software die Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Teichholz.
- Im apikalen Vierkammerblick wurden die systolischen und diastolischen Volumina des linken Ventrikels (LVESV und LVEDV) ausgemessen, die zur Berechnung der Ejektionsfraktion nach Simpson benötigt werden.
- Mittels pw-Doppler wurde das mitrale Einstromprofil erfasst, aus dessen Maxima während des Herzzyklus sich die Höhe der E- und A-Welle, die Dezelerationszeit der E-Welle und die Dauer der A-Welle bestimmen lassen.
- Durch Bildgebung mittels Gewebedoppler am lateralen Mitralanulus wurden die Höhe der S-, E'- und A'-Welle und die Dezelerationszeit der E'-Welle bestimmt.

### **3.2.5 Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI)**

Zu Beginn und zum Abschluss des Untersuchungstermins wurden computerbasierte, standardisierte Interviews durchgeführt. Hierfür geschultes Personal las dabei Fragen verschiedener Themenkomplexe in festgelegter Reihenfolge aus einem Computerprogramm vor, welches mittels der DAIMON-Software (*IM Online Service, Helmholtz-Zentrum München*) eigens für diesen Zweck programmiert wurde. Die Fragen und Antwortmöglichkeiten wurden dabei vom Programm vorgegeben. Zur Identifikationsprüfung wurden die Teilnehmer zuerst aufgefordert ihr Geburtsdatum zu nennen. Im Interview wurden unter anderem Angaben zur Herkunft, dem Familienstand, dem Vorliegen und der Ausprägung von Symptomen der Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung und peripher arterieller Verschlusskrankung sowie das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren und diverser chronischer Erkrankungen anderer Organsysteme erfragt. In dem zweiten Interview wurden schließlich verschiedene Fragen zur Familienanamnese, sozioökonomischen Hintergrund und dem beruflichen Werdegang gestellt.

### **3.2.6 Fragebögen**

Den Teilnehmern wurden außerdem verschiedene Fragebögen zur Erkennung von Personen mit einem erhöhten Risiko für erbliche Erkrankungen, zu alltäglichen und seelischen Belastungen, lebensverändernden Ereignissen, der sozialen Einbindung und der körperlichen Aktivität ausgehändigt. Diese sollten während den Untersuchungspausen ohne Hilfestellung Dritter bearbeitet und am Ende des Untersuchungstages abgegeben werden.

### 3.2.7 Laborchemische Analysen

#### Nüchtern-glucose

Die Bestimmung der Glucosekonzentration erfolgte aus dem Serum mit Hilfe des Architect c8000 Systems (*Abbott Laboratories, USA*) im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Die Messung beruht auf einer enzymatischen Reaktion, bei der unter anderem NADH mit einer höheren Absorptionsrate entsteht. Diese Absorptionzunahme kann bei 334, 340 oder 365 nm gemessen werden und verhält sich proportional zur Glucosekonzentration. Der Variationskoeffizient wird bei diesem Test bei einer Quantifizierungsgrenze von 1,0 mg/dl in einem Bereich von 5 bis 800 mg/dl mit 20 % angegeben [306].

#### HbA1c

Das glykierte Hämoglobin A1c wurde ebenfalls im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz mit dem Variant II (*Bio-Rad Laboratories, USA*) gemessen. Die Messung erfolgte aus EDTA-Vollblut und beruht auf einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC= *high performance liquid chromatography*), bei der die Proben nach vollautomatischer Mischung mit einem für das HbA1c spezifischen Testkit und Anlegen eines Puffergradienten nach der Ionenwechselwirkung aufgetrennt werden. Mit Hilfe eines Filterphotometers können schließlich die Extinktionsänderungen bei 145 nm gemessen und als prozentualer Anteil des Gesamthämoglobins angegeben werden. Der Variationskoeffizient wird vom Hersteller bei einem Mittelwert von 5,64 % bei 4,51 % angegeben und nimmt bei höheren HbA1c-Werten ab [307].

### Insulin und C-Peptid

Die Konzentrationen von Insulin und dem C-Peptid wurden mit dem Architect i2000 (*Abbott, USA*) im Serum bestimmt. Dem Testverfahren liegt ein ELISA (*enzyme-linked-immunosorbent-assay*) zu Grunde, bei dem das zu untersuchende Antigen mit einem spezifischen Antikörper beimpft wird. Nach Antikörper-Antigen-Bindung wird eine weitere Substanz aktiviert und löst in diesem Fall eine Chemilumineszenz aus. Die gemessenen relativen Lichteinheiten (RLU= *relative light unit*) verhalten sich bis zu einem Wert von 273,5 mIU/L proportional zur Insulinkonzentration. Dabei ist zu beachten, dass verschiedene in der Diabetestherapie eingesetzte Insulinanaloga ebenfalls vom Testsystem erkannt werden [308].

Die Bestimmung des C-Peptids wurde analog mit Anti-C-Peptid-Antikörpern durchgeführt, wobei der Variationskoeffizient bei 0.015 ng/ml mit 11,2 % angenommen wird [309]

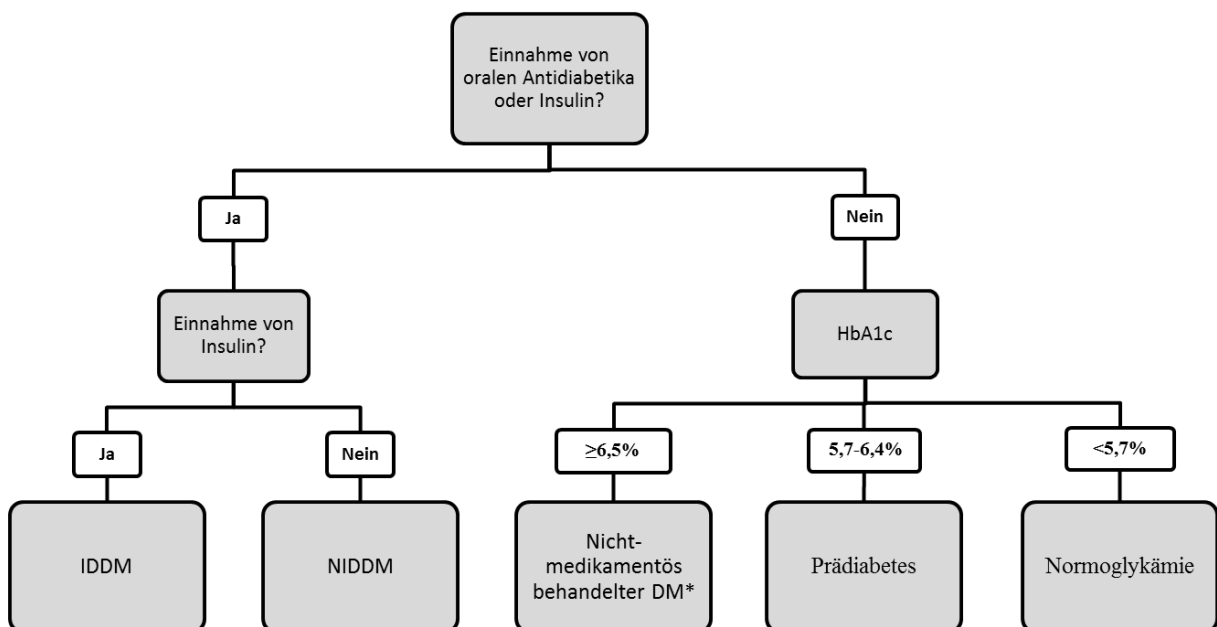
### Proinsulin

Die Konzentration des Proinsulins wurde nach spezieller Probenaufbereitung im DZHK-Studienlabor der Präventiven Kardiologie mit Hilfe des Teco human intakt Proinsulin ELISA-Kits (*Teco Medical, Deutschland*) bestimmt. Die Testlösung wird mit einem enzymmarkierten monoklonalen Proinsulin-Antikörper versetzt, der spezifisch an die intakten Proinsulin-Epitope des-(64,65)-Proinsulin und split-(65,66)-Proinsulin bindet. Nach Auswaschen der nicht gebunden Substanzen wurde Tetramethylbenzidin hinzugefügt, sodass eine Farbentwicklung proportional der Proinsulinkonzentration gemessen werden konnte [310].

### 3.3 Datenmanagement

#### 3.3.1 Einteilung diabetischer Stadien innerhalb der Stichprobe

Von den ersten 2.000 Teilnehmern der MyoVasc-Studie hatten 65,5% einen Diabetes oder Prädiabetes und bildeten die im Folgenden weiter untersuchte Stichprobe. Die Einteilung in verschiedene Subgruppen erfolgte in erster Linie anhand einer schon bestehenden medikamentösen Therapie in nicht-insulin abhängigen Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) und den insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ 2 (IDDM) wie in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Die übrigen Personen wurden anhand der Höhe des HbA1c bei der Einschlussuntersuchung entsprechend den Kriterien der ADA in drei weitere Subgruppen eingeteilt: Normoglykämie wurde als HbA1c < 5,7 % definiert und Prädiabetes als HbA1c zwischen 5,7 und 6,4 %. Bei höheren Werten wurde der Diabetes mellitus erstmals im Rahmen der Studie diagnostiziert oder bisher nicht oder nutritiv behandelt. Die beiden letzten Ausprägungsformen wurden in den meisten Analysen zusammenbetrachtet, da eine Auswirkung pharmakologischer Agenzien auf die Insulinsekretion oder direkte Alteration der kardialen Funktion ausgeschlossen werden kann.



**Abbildung 3.1 Einteilung der verschiedenen diabetischen Stadien**

\*Unterscheiden sich in der vorbestehender Diagnose des Diabetes mellitus und sind in den Analysen zusammengefasst

### 3.3.2 Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion

Die systolische Funktion wurde durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion quantifiziert und geschlechtsunabhängig bei  $< 55\%$  als eingeschränkt eingestuft. Eine EF  $< 30\%$  wurde als schwere systolische und  $\geq 45\%$  als leichte Funktionsstörung definiert.

Schweregrad	EF [%]
normal	$\geq 55$
leicht	45-54
mittel	30-44
schwer	$< 30$

**Tabelle 3.1: Schweregrade einer systolischen Funktionsstörung**

Die diastolische Funktion wurde anhand des E/E'-Verhältnisses beschrieben und entsprechend den Kriterien von Bursi und Kuwaki et al. unter zusätzlicher Berücksichtigung des E/A-Verhältnisses und der Dezelerationszeit der E-Welle in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt [66, 311]:

Schweregrad	E/A-Verhältnis	DT [ms]	E/E'-Verhältnis
normal	$> 0,75$	$> 0,14$	$< 10$
leicht 1a	$\leq 0,75$	$> 0,14$	$< 10$
leicht 1b	$\leq 0,75$	$> 0,14$	$\geq 10$
mittel	$> 0,75$	$> 0,14$	$\geq 10$
schwer	$> 2$	$< 0,14$	$\geq 10$

**Tabelle 3.2: Schweregrade einer diastolischen Funktionsstörung**

### 3.3.3 Einteilung unterschiedlicher Phänotypen der Herzinsuffizienz

Im Weiteren erfolgte eine Aufteilung in eine asymptomatische oder symptomatische Herzinsuffizienz, letztere basierend auf dem Kriterium NYHA-Stadium > 1. Die symptomatische Herzinsuffizienz wurde entsprechend der linksventrikulären Ejektionsfraktion weiter in die HFPEF und HFREF eingeteilt, während bei asymptomatischen Formen zwischen einer isoliert systolischen oder diastolischen Funktionsstörung sowie der Kombination beider unterschieden wurde.

- Asymptomatische kardiale Dysfunktion
  - Diastolische Dysfunktion mit erhaltener EF  
(DDPEF= *diastolic dysfunction with preserved ejection fraction*)
  - Diastolische Dysfunktion mit reduzierter EF  
(DDREF= *diastolic dysfunction with reduced ejection fraction*)
  - Erhaltene diastolische Funktion mit reduzierter EF  
(PDREF= *preserved diastolic function with reduced ejection fraction*)
- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA > 1)
  - Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion  
(HFREF= *heart failure with reduced ejection fraction*)
  - Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion  
(HFPEF= *heart failure with preserved ejection fraction*)

### 3.3.4 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Bei allen Studienteilnehmern wurden klassische kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst. Arterielle Hypertonie wurde definiert als Einnahme antihypertensiver Medikamente innerhalb der letzten 2 Wochen oder einem Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg im Mittel der zweiten und dritten Messung in körperlicher Ruhe. Eine Dyslipidämie wurde bei einer ärztlichen Vordiagnose respektive einem Verhältnis des LDL- zum HDL-Cholesterin  $> 3,5$  und einer Hypertriglyceridämie  $>150$ mg/dl festgelegt. Adipositas wurde als BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> definiert. Rauchen wurde als aktuelles Rauchen (mindestens eine Zigarette pro Tag in den letzten 6 Monaten) oder Nichtrauchen definiert, wobei unter diesen sowohl ehemalige Raucher als auch Personen, die nie geraucht hatten zusammengefasst wurden. Eine positive Familienanamnese wurde als Auftreten eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls bei einem weiblichen Verwandten ersten Grades oder Kindern vor dem 65. Lebensjahr, beziehungsweise analog bei männlichen Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr festgelegt.

### 3.3.5 Datenerfassung und -speicherung

Die während der Untersuchungen erhobenen Daten wurden jeweils in einer elektronischen Datenmaske (eCRF= *electronic case report form*) erfasst und in einer zentralen Studiendatenbank gespeichert. Um eine versehentliche Fehleingabe zu verhindern, wurde in den eCRFs für jeden Wert eine bestimmte Größenordnung hinterlegt, um eine automatisierte Bestätigung zur Plausibilisierung zu erhalten. Alle weiteren im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in derselben Studiendatenbank gespeichert- Durch Mitarbeiter des studieneigenen Datenmanagements wurden die Daten im Anschluss erneut anhand vordefinierter Plausibilitätskriterien geprüft.

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde durch qualifiziertes, studieneigenes Personal mit Hilfe der Software R Version 3.3.1 (*R Core Team, Österreich, <http://www.r-project.org>*) durchgeführt. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen innerhalb der Studienpopulation, beziehungsweise definierter Subgruppen wurde als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Bei Merkmalen mit einer schiefen Verteilung wurde der Median mit dem Interquartilsabstand berechnet. Die Verteilung dichotomer Variablen erfolgte wiederum durch Angabe der relativen und absoluten Häufigkeiten.

Der Zusammenhang der Ejektionsfraktion respektive des E/E'-Quotienten zu den verschiedenen Biomarkern des Glucosestoffwechsels wurde univariat und unter Adjustierung mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten mittels linearer Regressionsmodelle berechnet. Der Zusammenhang beider Variablen wurde durch den Regressionskoeffizienten (=β-Koeffizient) nach Spearman sowie dem jeweiligen p-Wert angegeben. Für die explorative Analyse wurde der p-Wert als kontinuierliches Maß für die wissenschaftliche Evidenz eines möglichen Zusammenhangs gesehen. Ab einem p-Wert < 0,05 wurde ein Trend und < 0,01 ein relevanter klinischer Zusammenhang angenommen. Der mögliche Einfluss verschiedener Biomarker auf das Vorliegen verschiedener Phänotypen der Herzinsuffizienz wurde in multivariablen logistischen Regressionsmodellen und die Effektschätzer als Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Studienstichprobe

Innerhalb der ersten 2.000 Teilnehmer der MyoVasc-Studie hatten 65,5% einen Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 und wurden für die folgenden Analysen weiter untersucht. Bei beiden Geschlechtern machte der Prädiabetes den größten Anteil aus gefolgt von Personen ohne Hinweise auf eine Glucosestoffwechselstörung. Bei den Frauen war der Anteil von Prädiabetes mit 43,4% noch höher als bei Männern mit 35,9% und entsprechend war der Anteil eines manifesten T2DM geringer.

	<b>Gesamt</b> n=2000	<b>Männer</b> n=1410	<b>Frauen</b> n=590
<b>Normoglykämie</b> , % (n)	34.5% (682)	34.5% (483)	34.4% (199)
<b>Prädiabetes</b> , , % (n)	38.1% (753)	35.9% (502)	43.4% (251)
<b>T2DM</b> , % (n)	27.4% (541)	29.5% (413)	22.1% (128)

**Tabelle 4.1: Verteilung des Stoffwechselstatus innerhalb der Studienpopulation**

Diabetiker wurden anhand der HbA1c-Konzentration am Einschlusstag, beziehungsweise einer schon vorbestehenden Diagnose oder medikamentösen antidiabetischen Therapie definiert. In dieser Stichprobe hatten über die Hälfte der Teilnehmer einen Prädiabetes. Bei Frauen war der Anteil mit 65,7 % im Vergleich zu 34,3 % mit T2DM besonders hoch. Je nach der antidiabetischen Medikation wurden die Diabetiker weiter in drei Subgruppen unterteilt: Probanden, die mit einem oder mehreren oralen antidiabetischen Medikamenten behandelt wurden, wurden in die Gruppe des nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus (NIDDM) eingeteilt. Bei zusätzlicher oder alleiniger Behandlung mit Insulinpräparaten lag ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM) vor. In einer weiteren Gruppe wurden Diabetiker zusammengefasst, die bisher keine medikamentöse antidiabetische Therapie anwendeten. Darunter befanden sich 81 Probanden, bei denen der Diabetes anhand der HbA1c-Konzentration bei Studieneinschluss erstmals diagnostiziert wurde und 55 Probanden mit bereits diagnostiziertem, aber aus unterschiedlichen Gründen bisher nicht-medikamentös, am ehesten diätetisch behandeltem T2DM. Die größte diabetische Subgruppe bestand aus Probanden mit NIDDM, gefolgt von IDDM und letztlich den bisher nicht-medikamentös behandelnden Diabetikern. Hierbei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Prädiabetes, % (n)</b>	57,6 (715)	54,3 (478)	65,7 (237)
<b>Diabetes mellitus, % (n)</b>	42,4 (527)	45,7 (403)	34,3 (124)
<b>NIDDM, % (n)</b>	41,9 (221)	43,2 (174)	37,9 (47)
<b>IDDM, % (n)</b>	32,1 (169)	31,5 (127)	33,9 (42)
<b>nicht-medikamentös behandelt, % (n)</b>	10,4 (55)	9,9 (40)	12,1 (15)
<b>Erstdiagnose, % (n)</b>	15,6 (82)	15,4 (62)	16,1 (20)

**Tabelle 4.2: Verteilung des diabetischen Status innerhalb der Stichprobe**

Aufgeführt ist der Anteil der Probanden in % sowie die absolute Anzahl n. Die Prozentangaben der diabetischen Subgruppen sind bezogen auf die Gesamtzahl der Diabetiker. IDDM= insulin-dependent Diabetes mellitus; NIDDM= non-insulin-dependent Diabetes mellitus

Männer waren in der Stichprobe mit 70 % deutlich häufiger vertreten als Frauen. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 68 Jahren. Alle aufgeführten kardiovaskulären Komorbiditäten bis auf Vorhofflimmern und COPD waren bei Männern deutlich häufiger als bei Frauen. Der Anteil von Rauchern lag bei Männern mit 15,9 % deutlich höher als bei Frauen mit 8,6 %. Bei über der Hälfte der Teilnehmer war bereits eine koronare Herzkrankheit und bei knapp der Hälfte eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden. Die Anzahl von Personen die bereits einen Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern in der Anamnese hatten lag bei über 30 %.

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Anzahl,% (n)	100 (1242)	71 (881)	29 (361)
Alter [Jahren]	67,9±9,3	67,3±9,7	69,4±8,0
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Dyslipidämie,% (n)	86,0 (1067)	89,7 (789)	77,0 (278)
Hypertonus, (n)	83,6 (1038)	83,0 (731)	85,0 (307)
Adipositas,% (n)	39,2 (485)	38,8 (341)	40,1 (144)
Familienanamnese,% (n)	27,4 (339)	26,2 (230)	30,2 (109)
Rauchen,% (n)	13,7 (170)	15,9 (139)	8,6 (31)
<b>Komorbiditäten</b>			
Koronare Herzkrankheit,% (n)	57,1 (704)	66,4 (582)	34,2 (122)
Herzinsuffizienz,% (n)	49,8 (572)	54,3 (441)	39,0 (131)
Z.n. Myokardinfarkt,% (n)	38,2 (469)	44,3 (386)	23,3 (83)
Vorhofflimmern,% (n)	32,8 (401)	32,5 (282)	33,6 (119)
pAVK,% (n)	10,2 (125)	11,3 (98)	7,5 (27)
COPD,% (n)	15,9 (191)	15,7 (134)	16,4 (57)

**Tabelle 4.3: Klinische Charakteristika der Stichprobe**

Aufgeführt ist der Anteil der Probanden in % sowie die absolute Anzahl n. Das Alter ist dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Insgesamt erfüllten 81,4 % der Probanden nach den in der Einschlussuntersuchung erhobenen echokardiographischen Parametern die Kriterien einer kardialen Funktionsstörung. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten 41,4 % der untersuchten Personen eine symptomatische und 40,3 % eine asymptomatische Form der Herzinsuffizienz. Bei den männlichen Teilnehmern waren diastolische Funktionsstörungen ähnlich häufig wie systolische Störungen, wohingegen bei den Frauen fast doppelt so viele von einer diastolischen als von einer systolischen Funktionsstörung betroffen waren. Weiterhin hatten Frauen deutlich häufiger eine symptomatische Herzinsuffizienz, insbesondere eine HFPEF als Männer. Auch innerhalb der asymptomatischen Phänotypen der Herzinsuffizienz lagen bei Frauen häufiger isoliert diastolische Störungen vor, wohingegen bei Männern kombinierte Störungen der diastolischen und systolischen Funktion am häufigsten waren. Eine isolierte systolische Dysfunktion war bei beiden Geschlechtern mit Abstand am seltensten anzutreffen.

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>kardiale Dysfunktion, % (n)</b>	81,4 (1011)	82,0 (722)	80,1 (289)
DDo, % (n)	67,2 (824)	65,2 (568)	71,9 (256)
SDo, % (n)	55,8 (693)	62,5 (551)	39,3 (142)
<b>Asymptomatische Dysfunktion, % (n)</b>	41,4 (511)	46,5 (407)	28,9 (104)
DDPEF, % (n)	14,3 (177)	13,0 (114)	17,5 (63)
DDREF, % (n)	18,4 (227)	22,7 (199)	7,8 (28)
PDREF, % (n)	8,7 (107)	10,7 (94)	3,6 (13)
<b>symptomatische Herzinsuffizienz, % (n)</b>	40,3 (500)	35,8 (315)	51,2 (185)
HFPEF, % (n)	11,5 (141)	6,5 (57)	23,6 (84)
HFREF, % (n)	28,9 (359)	29,3 (258)	28,0 (101)

**Tabelle 4.4: Verteilung kardialer Funktionsstörungen und Phänotypen der Herzinsuffizienz**

Dargestellt ist der Anteil der Probanden in % und die absolute Anzahl n. DDo = alle diastolischen Dysfunktionen; SDo= alle systolischen Funktionsstörungen; DDPEF= diastolic dysfunction with preserved ejection fraction; DDREF= diastolic dysfunction with reduced ejection fraction; PDREF= preserved diastolic function with reduced ejection fraction; HFPEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFREF= heart failure with reduced ejection fraction

## 4.2 Charakteristika der diabetischen Subgruppen

In einem Vergleich von Prädiabetes und Diabetes war das Durchschnittsalter der Diabetiker nur geringfügig höher. Arterieller Hypertonus lag bereits bei 79,4 % der Prädiabetiker und 89,2 % der Diabetiker vor. Dyslipidämien sogar bei 81,4 % beziehungsweise 92,2 %. Alle aufgeführten kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, mit Ausnahme von Rauchen und Vorhofflimmern waren häufiger bei Personen mit T2DM als mit Prädiabetes zu finden.

	Prädiabetes	Diabetes
Anzahl,% (n)	57,6 (715)	42,4 (527)
Männer,% (n)	66,8 (478)	76,5 (403)
Frauen,% (n)	33,1 (237)	23,5 (124)
Alter [Jahren]	67,6±9,5	68,4±9,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,3±4,5	30,8±5,5
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>		
Dyslipidämie,% (n)	81,4 (582)	92,2 (485)
Hypertonus,% (n)	79,4 (568)	89,2 (470)
Adipositas,% (n)	32,0 (228)	49,0 (257)
Familienanamnese,% (n)	25,5 (182)	29,9 (157)
Rauchen,% (n)	14,0 (100)	13,4 (70)
<b>Komorbiditäten</b>		
Koronare Herzkrankheit,% (n)	49,9 (354)	66,8 (350)
Herzinsuffizienz,% (n)	47,0 (310)	53,6 (262)
Z.n. Myokardinfarkt,% (n)	35,8 (254)	41,4 (215)
Vorhofflimmern,% (n)	33,6 (234)	31,8 (167)
pAVK,% (n)	7,3 (52)	14,1 (73)
COPD,% (n)	14,9 (104)	17,2 (87)

**Tabelle 4.5: kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes und Prädiabetes**

Die Daten zeigen relative Häufigkeiten in % sowie die absolute Anzahl der betroffenen Probanden n. Normal verteilte Daten sind als Mittelwert dargestellt ± Standardabweichung.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war bei T2DM durchschnittlich 1 % niedriger als bei Prädiabetes und insgesamt bei IDDM am stärksten reduziert. In den Gruppen ohne medikamentöse Behandlung oder Behandlung mittels oralen Antidiabetika war die EF ähnlich. Das Verhältnis von E/E' zeigte einen Anstieg und somit eine Abnahme der diastolischen Funktion von Prädiabetes zu T2DM, wobei hier die stärkste Einschränkung bei der Gruppe ohne medikamentöse Behandlung zu finden war.

	<b>Prädiabetes</b> n= 715	<b>NIDDM</b> n= 221	<b>IDDM</b> n=169	<b>nicht-medikamentös behandelt</b> n=137
<b>EF [%]</b>	51,1±11,6	50,7±10,4	48,5±12,8	50,1±12,2
<b>E/E'</b>	9,26 (6,87/12,39)	9,76 (7,66/13,13)	10,03 (7,57/16,42)	10,17 (7,48/13,65)

**Tabelle 4.6: Verteilung echokardiographischer Parameter der kardialen Funktion**

Normal verteilte Variablen sind als Mittelwert± Standardabweichung und schiefverteilte als Median mit Interquartilsabstand dargestellt.

Der Anteil von kardialen Funktionsstörungen war bei Diabetikern zwar etwas höher als bei Prädiabetikern, jedoch waren auch unter letzteren mehr als 80% betroffen. Insgesamt waren diastolische Funktionsstörungen in allen Subgruppen häufiger als systolische Störungen. Der Anteil beider Funktionsstörungen nahm von Prädiabetes über NIDDM zu IDDM zu. Bei den Diabetikern ohne medikamentöse Behandlung waren systolische Störungen im Gegensatz zu diastolischen Störungen seltener als unter medikamentöser Therapie.

	<b>Prädiabetes</b> n= 715	<b>NIDDM</b> n= 221	<b>IDDM</b> n=169	<b>nicht-medikamentös behandelt</b> n=137
<b>FCD, % (n)</b>	80,1 (573)	82,4 (182)	85,8 (145)	81,0 (111)
<b>DDo, %* (n)</b>	64,6 (456)	70,3 (154)	71,5 (118)	70,1 (96)
<b>SDo, %* (n)</b>	53,6 (383)	58,4 (129)	62,1 (105)	55,5 (76)

**Tabelle 4.7: Verteilung der kardialen Funktion**

Dargestellt ist der Anteil der Probanden in % und die absolute Anzahl n. FCD= functional cardiac disorder; DDo = alle diastolischen Dysfunktionen; SDo= alle systolischen Funktionsstörungen

Schwere systolische Funktionseinschränkungen waren bei Prädiabetes ähnlich häufig wie bei Diabetes zu finden. Im Vergleich zu den verschiedenen Subgruppen waren diese sogar häufiger als bei manifestem Diabetes bis auf jene unter Insulintherapie. Bei NIDDM fanden sich im Vergleich mehr leicht- und mittelgradige Funktionsstörungen als bei Personen mit Prädiabetes. In der Gruppe ohne medikamentöse Behandlung fanden sich ebenfalls mehr schwergradige Funktionseinschränkungen als bei NIDDM.

	<b>Prädiabetes</b> n=383	<b>NIDDM</b> n=129	<b>IDDM</b> n=105	<b>nicht-medikamentös behandelt</b> n=76
<b>leichtgradig</b>	35,6 (187)	41,1 (69)	35,7 (46)	35,3 (36)
<b>mittelgradig</b>	28,0 (147)	31,5 (53)	32,6 (42)	30,4 (31)
<b>schwergradig</b>	9,3 (49)	4,2 (7)	13,2 (17)	8,8 (9)

**Tabelle 4.8: Verteilung der Schweregrade der systolischen Dysfunktion**

Die Daten zeigen relative Häufigkeiten in % sowie die absolute Anzahl der betroffenen Probanden n.

Die diastolische Funktionsstörung war bei mehr als einem Drittel der Teilnehmer mit Prädiabetes und Diabetes bereits als mittel- oder schwergradig einzustufen. Insgesamt waren schwergradige diastolische Störungen bei IDDM mit 4 % am häufigsten. Auch hier fanden sich bei Prädiabetes und nicht-medikamentös behandelten Diabetikern mehr mittel- und schwergradige Störungen als bei NIDDM.

	<b>Prädiabetes</b> n=357	<b>NIDDM</b> n=126	<b>IDDM</b> n=102	<b>nicht-medikamentös behandelt</b> n=66
<b>leichtgradig</b>	34,0 (170)	40,6 (67)	34,1 (43)	26,1 (24)
<b>mittelgradig</b>	36,1 (180)	35,2 (58)	42,9 (54)	43,5 (40)
<b>schwergradig</b>	1,4 (7)	0,6 (1)	4,0 (5)	2,2 (2)

**Tabelle 4.9: Verteilung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion**

Die Daten zeigen relative Häufigkeiten in % sowie die absolute Anzahl der betroffenen Probanden n.

Bei Prädiabetes waren im Gegensatz zu T2DM asymptomatische Formen der Herzinsuffizienz deutlich häufiger als symptomatische Formen. Unter diesen überwog mit über 70% der Anteil der HFREF deutlich. Bei Betrachtung einzelner Phänotypen der asymptomatischen Herzinsuffizienz führten bei allen Subgruppen kombinierte systolische und diastolische Störungen gefolgt von diastolischen Funktionsstörungen während isoliert systolische Einschränkungen selten waren.

	<b>Prädiabetes</b>	<b>NIDDM</b>	<b>IDDM</b>	<b>nicht-medikamentös behandelt</b>
	n= 715	n= 221	n=169	n=137
<b>Asymptomatische HI, % (n)</b>	43,5 (310)	44,5 (98)	33,3 (55)	35,0 (48)
DDPEF, % (n)*	36,4 (113)	32,5 (32)	29,1 (16)	33,3 (16)
DDREF, % (n)*	41,9 (130)	53,1 (52)	45,4 (25)	41,7 (20)
PDREF, % (n)*	21,6 (67)	14,3 (14)	25,4 (14)	25,0 (12)
<b>Symptomatische HI, % (n)</b>	36,8 (263)	38,0 (84)	53,3 (90)	46,0 (63)
HFPEF, % (n)*	29,3 (77)	25,0 (21)	26,7 (24)	30,1 (19)
HFREF, % (n)*	70,7 (186)	75,0 (63)	73,3 (66)	69,8 (44)

**Tabelle 4.10: Verteilung der Phänotypen der Herzinsuffizienz**

Dargestellt sind die Anteile der asymptomatischen und symptomatischen Herzinsuffizienz (HI) in der gesamten Stichprobe in % sowie die absolute Anzahl n. \*prozentualer Anteil bezogen auf die jeweils übergeordnete Einteilung in symptomatisch oder asymptomatisch. DDPEF= diastolic dysfunction with preserved ejection fraction; DDREF= diastolic dysfunction with reduced ejection fraction; PDREF= preserved diastolic function with reduced ejection fraction; HFPEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFREF= heart failure with reduced ejection fraction.

### 4.3 Verteilung verschiedener Biomarker des Glucosestoffwechsels

Bei allen Teilnehmern der untersuchten Stichprobe wurden am Einschlusstermin in die Studie venöse Blutproben entnommen und die Konzentrationen von Glucose, HbA1c und der Pankreashormone Insulin, Proinsulin und C-Peptid bestimmt. Für jeden Teilnehmer wurde auch das Verhältnis von Proinsulin zu C-Peptid berechnet.

	Prädiabetes	NIDDM	IDDM	nicht-medikamentös behandelt
<b>HbA1c</b> [%]	5,90	6,60	7,40	6,60
<b>Glucose</b> [mg/dl]	97,00	115,00	134,00	109,00
<b>Insulin</b> [mU/ml]	7,60	10,00	-	10,65
<b>C-Peptid</b> [ng/ml]	4,01	7,59	6,87	7,36
<b>Proinsulin</b> [pg/l]	2,12	2,75	2,30	2,83
<b>Proinsulin-C-Peptid-Ratio</b>	1,92	2,80	3,76	2,51

**Tabelle 4.11: Verteilung von Biomarkern des Glucosestoffwechsels**

Dargestellt ist jeweils der Median. Die Insulinkonzentrationen wurden bei exogener Insulinzufuhr nicht berücksichtigt

Die Konzentration der Serumglucose sowie des HbA1c zeigte definitionsbedingt einen Anstieg von Personen mit Prädiabetes zu jenen mit einem NIDDM und schließlich IDDM. In der Gruppe mit den behandlungsnativen Diabetikern war die durchschnittliche Glucose niedriger als bei Diabetikern, die mit Insulinpräparaten oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, wohingegen die mittlere HbA1c-Konzentration identisch war wie bei der Gruppe NIDDM.

Die gemessenen Insulinkonzentrationen waren bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden niedriger als bei der Vergleichsgruppe ohne medikamentöse Behandlung. Die Serumkonzentrationen des C-Peptids, welches zu gleichen Mengen wie das Insulin aus den  $\beta$ -Zellen sezerniert wird, waren hingegen bei der nicht-medikamentös behandelten Subgruppe niedriger als bei den Personen mit NIDDM. Bei insulinabhängigen Diabetikern war die Konzentration des C-Peptids niedriger als bei den anderen Diabetesformen, jedoch höher als bei Prädiabetes. Die Sekretion von Proinsulin zeigte einen Anstieg von Prädiabetes zu Diabetes, wobei auch hier die Konzentrationen bei Personen mit IDDM niedriger als bei den anderen Diabetesgruppen waren. Die Ratio aus Proinsulin und dem C-Peptid war hingegen bei Diabetikern ohne medikamentöse Behandlung am niedrigsten und bei Behandlung mit Insulinpräparaten am höchsten.

#### 4.4 Assoziation der kardialen Funktion mit Biomarkern des Glucosestoffwechsels

Die Analyse des Zusammenhangs der einzelnen Biomarker des Glucosestoffwechsels mit der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion wurde mit Hilfe linearer multivariabler Regressionsmodelle durchgeführt. Die Serumkonzentrationen des HbA1c und des C-Peptids hatten dabei einen negativen Zusammenhang mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Eine schwächere Assoziation zeigte sich auch für das Proinsulin. Der Zusammenhang zur Glucosekonzentration wurde erst im nach kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustierten Modell stärker. Weder für die Insulinkonzentration noch für das Verhältnis von Proinsulin zum C-Peptid ergaben sich relevante Zusammenhänge.

<b>Abhängige Variable: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]</b>				
	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert	adj. $\beta$ -Koeffizient	p-Wert
<b>HbA1c</b> [%]	-1,46	<b>0,0002</b>	-1,53	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Glucose</b> [mg/dl]	-0,935	<i>0,011</i>	-1,26	<b>0,00051</b>
<b>Insulin</b> [ng/ml]	0,172	0,62	-0,048	0,9
<b>C-Peptid</b> [ng/ml]	-2,18	<b>&lt; 0,0001</b>	-2,19	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Proinsulin</b> [ng/ml]	-0,913	<b>0,0081</b>	-1,07	<b>0,0024</b>
<b>Proinsulin/ C-Peptid-Ratio</b>	0,485	0,16	0,262	0,44

**Tabelle 4.12: Zusammenhang der Biomarker mit der LVEF**

Angegeben ist der Korrelationskoeffizient  $\beta$  mit 95 % Konfidenzintervall sowie der Korrelationskoeffizient im adjustierten Modell. Adjustiert wurde nach Alter, Geschlecht, Einnahme von antidiabetischen Medikamenten, kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, aHT, pos. Familienanamnese, Dyslipidämie) und Komorbiditäten (KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK, COPD, Vorhofflimmern). Pro Zeile wurde ein Modell gerechnet. Für einen p-Wert < 0,01 wird eine relevante Assoziation angenommen, ein p-Wert zwischen 0,01 und 0,05 zeigt einen Trend an. Relevant assoziierte Werte sind fett gedruckt, Trends kursiv.

In einer separaten Betrachtung von T2DM und Prädiabetes blieben die negativen Einflüsse des HbA1c und des C-Peptids auf die LVEF bestehen. Zusätzlich zeigte sich nur bei Prädiabetes auch ein relevanter Einfluss des Proinsulins, wohingegen weder für Glucose, Insulin oder die Ratio des C-Peptids zum Proinsulin relevante Zusammenhänge zur linksventrikulären Ejektionsfraktion fanden.

<b>Abhängige Variable: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]</b>				
	<b>Prädiabetes</b>		<b>T2DM</b>	
	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert
<b>HbA1c [%]</b>	-1,44	<b>0,00065</b>	-1,64	<b>0,0015</b>
<b>Glucose [mg/dl]</b>	-0,851	0,044	-1,05	0,045
<b>Insulin [ng/ml]</b>	0,23	0,59	0,0694	0,91
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	-2,03	<b>&lt; 0,0001</b>	-2,39	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Proinsulin [ng/ml]</b>	-1,53	<b>0,00033</b>	-0,7	0,18
<b>Proinsulin/ C-Peptid-Ratio</b>	-0,0685	0,87	0,749	0,16

Tabelle 4.13: Zusammenhang der Biomarker mit der EF bei T2DM und Prädiabetes

Weiterhin wurde der Einfluss der Biomarker auf das E/E'-Verhältnis als Maß für den linksventrikulären enddiastolischen Druck und damit die diastolische Funktion des linken Ventrikels untersucht. Die HbA1c-Konzentration korrelierte deutlich mit einem höheren E/E'-Verhältnis und somit einer stärkeren diastolischen Funktionseinschränkung. Auch für die Serumglucose ergab sich ein starker Zusammenhang zum E/E'-Verhältnis. Für das Proinsulin zeigte sich ein Trend zu einer schlechteren diastolischen Funktion, welcher sich aber unter Berücksichtigung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen nicht mehr darstellen ließ.

<b>Abhängige Variable: E/E'-Verhältnis</b>				
	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert	adj. $\beta$ -Koeffizient	p-Wert
<b>HbA1c [%]</b>	0,878	<b>&lt; 0,0001</b>	0,834	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Glucose [mg/dl]</b>	0,64	<b>0,00078</b>	0,67	<b>0,00055</b>
<b>Insulin [ng/ml]</b>	-0,236	0,19	-0,267	0,17
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	0,347	0,047	0,1	0,61
<b>Proinsulin [ng/ml]</b>	0,332	0,071	0,283	0,15
<b>Proinsulin/ C-Peptid-Ratio</b>	0,134	0,47	0,129	0,49

Tabelle 4.14: Zusammenhang der Biomarker mit dem E/E'-Verhältnis

Auch für die diastolische Funktion wurden die Zusammenhänge innerhalb der beiden Subgruppen mit Prädiabetes und T2DM weiter untersucht. Allein das HbA1c war weiterhin mit einem höheren E/E'-Verhältnis verknüpft, während alle anderen Parameter keinen relevanten Zusammenhang aufwiesen. Die Ratio aus Proinsulin und dem C-Peptid war in keinem der Modelle wie bereits oben ausgeführt mit der systolischen, aber auch nicht der diastolischen Funktion assoziiert.

<b>Abhängige Variable: E/E'-Verhältnis</b>				
	<b>Prädiabetes</b>		<b>T2DM</b>	
	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert	$\beta$ -Koeffizient	p-Wert
<b>HbA1c [%]</b>	0,549	<b>0,0061</b>	0,877	<b>0,0037</b>
<b>Glucose [mg/dl]</b>	0,223	0,26	0,787	<b>0,0081</b>
<b>Insulin [ng/ml]</b>	-0,209	0,31	-0,474	0,19
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	0,335	0,1	0,225	0,46
<b>Proinsulin [ng/ml]</b>	0,252	0,21	0,291	0,35
<b>Proinsulin/ C-Peptid-Ratio</b>	-0,0514	0,8	0,198	0,53

**Tabelle 4.15: Zusammenhang der Biomarker mit dem E/E'-Verhältnis bei T2DM und Prädiabetes**

## 4.5 Zusammenhang der Biomarker mit Phänotypen der Herzinsuffizienz

In logistischen Regressionsanalysen wurde schließlich der Einfluss der gemessenen Biomarker auf das Vorliegen eines bestimmten Phänotyps der Herzinsuffizienz untersucht. In einem zweiten Modell wurde wie in den zuvor durchgeführten Analysen ebenfalls neben dem Alter und Geschlecht nach kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustiert. Die Höhe des C-Peptids war mit Abstand am stärksten mit einem speziellen kardialen Phänotyp, nämlich der HFREF assoziiert. Dieser Zusammenhang blieb auch im adjustierten Modell erhalten. Auch für die DDREF ergab sich eine starke Korrelation.

Abhängige Variable: C-Peptid [ng/ml]				
	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	0,93 (0,77; 1,13)	0,49	1,05 (0,84; 1,32)	0,65
<b>DDREF</b>	1,23 (1,04; 1,46)	0,015	1,43 (1,16; 1,78)	<b>0,0012</b>
<b>PDREF</b>	0,99 (0,79; 1,23)	0,93	1,06 (0,80; 1,39)	0,65
<b>HFPEF</b>	1,246 (1,02; 1,53)	0,032	1,13 (0,88; 1,47)	0,32
<b>HFREF</b>	1,46 (1,26; 1,70)	<b>&lt; 0,0001</b>	1,52 (1,27; 1,85)	<b>&lt; 0,0001</b>

**Tabelle 4.16: Assoziation von C-Peptid mit Phänotypen der Herzinsuffizienz**

Dargestellt ist jeweils das Quotenverhältnis (OR= odds ratio) mit dem Konfidenzintervall sowie der p-Wert. Nach der Bonferroni-Methode für multiple Tests zeigen p-Werte von < 0,006 eine starke Assoziation an. Diese sind fettgedruckt.

Die Analysen der Proinsulinkonzentration lieferten uneinheitliche Ergebnisse. Sowohl die HFPEF als auch die HFREF waren positiv mit höheren Proinsulinkonzentrationen verknüpft, allerdings wurde dieser Zusammenhang bei Berücksichtigung anderer Risikofaktoren schwächer. In diesen adjustierten Modellen fand sich allerdings ein Zusammenhang zur DDREF.

Abhängige Variable: Proinsulin [ng/ml]				
	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	1,009 (0,977; 1,042)	0,55	1,02 (0,98; 1,06)	0,29
<b>DDREF</b>	1,033 (1,002; 1,068)	0,046	1,06 (1,02; 1,10)	<b>0,005</b>
<b>PDREF</b>	1,004 (0,966; 1,041)	0,84	1,03 (0,98; 1,07)	0,25
<b>HFPEF</b>	1,06 (1,03; 1,10)	<b>0,0014</b>	1,06 (1,02; 1,10)	<b>0,0073</b>
<b>HFREF</b>	1,044 (1,014; 1,078)	<b>0,0059</b>	1,05 (1,01; 1,09)	0,017

**Tabelle 4.17: Assoziation von Proinsulin mit Phänotypen der Herzinsuffizienz**

Die Höhe der HbA1c-, Glucose- oder Insulinkonzentration und auch die Proinsulin/C-Peptid-Ratio zeigten keinen Zusammenhang zu einem der Phänotypen der Herzinsuffizienz.

#### 4.6 C-Peptid als Prädiktor für eine kardiale Dysfunktion

Da eine höhere C-Peptidkonzentration in den vorangegangenen Analysen sowohl mit einer Abnahme der systolischen linksventrikulären Funktion als auch mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFREF korrelierte, wurde der prädiktive Wert für das C-Peptid zur Vorhersage der Phänotypen der Herzinsuffizienz mittels ROC (*receiver operating characteristics*)-Analyse weiter untersucht. Der AUC-Wert (*area under the curve*) beschreibt hierbei den Zusammenhang der beiden Merkmale, wobei ein Wert gleich 0,5 einem zufälligen Zusammenhang entspricht. Die ROC-Analysen ergaben lediglich schwache Zusammenhänge. Für die Herzinsuffizienz mit systolischer Funktionsstörung zeigte sich die höchste AUC bei einem Wert von 0,62.

	<b>DDPEF</b>	<b>DDREF</b>	<b>PDREF</b>	<b>HFPEF</b>	<b>HFREF</b>
<b>AUC</b>	0,602	0,516	0,552	0,552	0,552
<b>95% KI</b>	(0,559;0,646)	(0,474;0,558)	(0,498;0,606)	(0,456;0,561)	(0,585;0,656)

**Tabelle 4.18: ROC-Analyse des C-Peptids zur Vorhersage des Vorliegens von verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz**

Dargestellt ist der AUC-Wert mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) in Klammern

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse des Zusammenhangs verschiedener Biomarker des Glucosestoffwechsels respektive der Glucose, des HbA1c, Insulin, Proinsulin und dem C-Peptid sowie dem Verhältnis von Proinsulin und C-Peptid zu der linksventrikulären Funktion und verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz. Hierfür wurde eine Stichprobe von 1.242 Teilnehmern der MyoVasc-Studie mit einer bestehenden Glucosestoffwechselstörung im Sinne eines Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. In der Einschlussuntersuchung der Studie wurden sowohl verschiedene echokardiographische Parameter zur Quantifizierung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels erfasst als auch die aktuelle Symptomatik bezüglich einer Herzinsuffizienz erfragt. Weiterhin wurde am selben Tag eine Blutentnahme zur Bestimmung der oben aufgeführten Laborparameter durchgeführt.

In der untersuchten Stichprobe waren höhere Konzentrationen des C-Peptids und schwächer des HbA1c mit einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, die die systolische Funktion des Ventrikels reflektiert, assoziiert. Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch für die Höhe des Proinsulins, allerdings nur bei Prädiabetes und nicht bei T2DM. Von allen untersuchten Biomarkern korrelierte nur die HbA1c-Konzentration mit der diastolischen Funktion, gemessen anhand des E/E'-Verhältnisses entsprechend der allgemeinen Annahme, dass T2DM vorwiegend zu Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion führt beziehungsweise die diabetische Kardiomyopathie mit einer frühen Einschränkung der diastolischen Funktion einhergeht. Die Konzentration des C-Peptids hingegen hing deutlich mit einer Abnahme der systolischen Funktion und auch der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion zusammen.

Die MyoVasc-Studie wurde 2013 an der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen des wissenschaftlichen Standortprogrammes des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) zur Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz sowie die Entwicklung von einer asymptomatischen hin zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz aufgesetzt. Die Studienteilnehmer wurden hauptsächlich aus dem Patientenkollektiv der kardiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz sowie aus einer Bevölkerungsstichprobe rekrutiert. Personen zwischen 35 und 84 Jahren mit einer

kardialen Funktionsstörung konnten, sofern ein schriftliches Einverständnis erteilt wurde, in die Studie eingeschlossen werden. Von den ersten 2.000 Teilnehmern konnte bei 1.242 Personen ein Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden. Der Anteil von manifestem T2DM definiert anhand einer HbA1c-Konzentration  $\geq 6,5$  % entsprechend aktuellen internationalen Leitlinien oder einer schon vorbestehenden Diagnose respektive einer spezifischen Therapie des T2DM lag bei 27 %. Vergleichend wird die Prävalenz in der Normalbevölkerung mit etwa 4 bis 9,3 % deutlich niedriger angegeben [9, 19, 211]. Die hier untersuchte Stichprobe unterschied sich jedoch maßgeblich von der Allgemeinbevölkerung. Bei allen Studienteilnehmern wurde zuvor im Rahmen einer ambulanten oder stationären Behandlung eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt bei der eine asymptomatische oder symptomatische kardiale Funktionsstörung beschrieben wurde. Bei 80% der Teilnehmer konnte diese anhand der in der Studie festgelegten echokardiographischen Kriterien bestätigt werden. Bei nahezu der Hälfte der Teilnehmer lag bereits eine symptomatische Herzinsuffizienz vor, d.h. diese verursachte zum Untersuchungszeitpunkt eine subjektive Einschränkung bei leichter körperlicher Anstrengung entsprechend einer NYHA-Klassifikation  $> 1$ .

Die erhöhte Prävalenz von diabetischen Stoffwechselstörungen im Kollektiv der MyoVasc-Studie kann durch das erhöhte Risiko einer Herzinsuffizienz beziehungsweise linksventrikulären Funktionsstörungen bei T2DM erklärt werden. Bereits 1974 wurden Daten der Framingham-Heart-Studie veröffentlicht, nach denen T2DM das Risiko einer Herzinsuffizienz unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Alter, Blutdruck, Adipositas und koronarer Herzkrankheit um das Fünffache erhöhen kann, sodass von einer spezifischen diabetischen Kardiomyopathie ausgegangen wurde [12, 56]. In folgenden Studien ließ sich diese Annahme erhärten: Beispielsweise war das Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken in einer populationsbasierten Studie aus Reykjavik bei Vorliegen eines T2DM fast viermal höher als bei normoglykämien Vergleichspersonen. Bei Prädiabetes war das Risiko bereits verdoppelt [11]. Andererseits kann auch die Herzinsuffizienz das Risiko T2DM zu entwickeln erhöhen [312]. Ein möglicher gemeinsamer Mediator stellt die periphere Insulinresistenz dar, die bei beiden Erkrankungen beobachtet werden kann [313]. Inwiefern diese die Ursache einer reaktiven Hyperinsulinämie oder die Folgederer darstellt ist weiterhin nicht abschließend geklärt.

Neben der hohen Anzahl von Studienteilnehmern mit T2DM wurde dieser bei 15,3 % erstmals im Rahmen der Einschlussuntersuchung diagnostiziert. Dies verdeutlicht die hohe Dunkelziffer trotz bereits bestehenden Arztkontakten. Ähnliche Angaben finden sich in einer Querschnittsstudie von stationär behandelten Patienten aus dem Uniklinikum Tübingen, bei denen das HbA1c bestimmt wurde [21]. Bei 16 % der anhand des HbA1c diagnostizierten Diabetikern war dieser zuvor nicht bekannt, auch wenn die Diagnose durch Einschluss von Patienten verschiedener Fachrichtungen mit einer zum Teil sehr niedrigen Prävalenz wie beispielsweise der Gynäkologie insgesamt deutlich weniger häufig gestellt wurde als in der hier untersuchten Stichprobe. Nordamerikanischen Daten zufolge ist die Dunkelziffer in der Bevölkerung noch höher und macht bis zu 40 % der Diabetiker aus [20, 22]. In der hier untersuchten Stichprobe waren neben kardialen Funktionsstörungen auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung und könnten somit zu einer Sensibilisierung und folgend häufigeren Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 als in der Bevölkerung geführt haben. Diese Annahme unterstützend fand sich unter den Personen mit erstdiagnostiziertem T2DM die geringste Anzahl von koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen.

Prädiabetes war in der MyoVasc-Studie noch häufiger als T2DM und konnte bei 38 % der ersten 2.000 Teilnehmer festgestellt werden. Epidemiologische Daten zu Prädiabetes sind bisher rar und durch die Verwendung verschiedener Diagnosekriterien sehr uneinheitlich. Unter dem Begriff Prädiabetes werden die erhöhte Nüchtern-glucose, für die unterschiedliche Referenzbereiche existieren, die gestörte Glucosetoleranz und die Kombination beider Störungen zusammengefasst. Zusätzlich setzte sich in den letzten Jahren die Bestimmung der HbA1c-Konzentration analog der Definition des Diabetes mellitus durch. Dabei ist zu beachten, dass die unterschiedlichen Verfahren nur eine geringe Überlappung zeigen [182, 196], sodass in der hier vorliegenden Arbeit ausschließlich die HbA1c-Konzentration verwendet wurde. Auch in anderen großen Studien war die Diagnose des Prädiabetes häufiger als die Diagnose des T2DM und wurde bei älteren Personen über 65 Jahre sogar bei jedem Zweiten gestellt [20-22, 213]. Angaben zur Häufigkeit von diabetischen Stoffwechselstörungen bei bereits bestehenden linksventrikulären Funktionsstörungen sind ebenfalls schwer zu finden und schwanken durch sehr heterogene Kollektive zwischen 4 und 45 % [314].

Die niedrigste Prävalenz fand sich in dem NHANES-Register (*National Health and Nutrition Examination Survey*), einer großen US-amerikanischen Bevölkerungsanalyse, die lediglich anamnestische Angaben für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder eines Diabetes mellitus erfasste [53]. In anderen Studien hatten etwa 20 % der Teilnehmer T2DM, allerdings wurden nur Personen mit entweder einer asymptomatischen oder einer symptomatischen Form von systolischen Funktionsstörungen eingeschlossen [315-319]. Nur eine Studie betrachtete asymptomatische und symptomatische linksventrikuläre Störungen differenziert und verwendete dieselben echokardiographischen Kriterien zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion wie in der vorliegenden Arbeit. Untersucht wurden 2.042 Bewohner in Olmsted County, USA. Bei nahezu der Hälfte der Personen mit einer diastolischen Funktionsstörung bestand ein T2DM als Vordiagnose, unter jenen mit einer eingeschränkten linksventrikulären EF  $\leq 50$  % hingegen nur bei 13,9 % [9]. Allerdings wurde auch hier die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 nur anamnestisch erfasst und nicht durch eine laborchemische Messung verifiziert, sodass in Anbetracht der zuvor beschriebenen Dunkelziffer von einem deutlich höheren Anteil ausgegangen werden kann. Prädiabetes als Risikofaktor einer kardialen Funktionsstörung wurde dabei nicht erfasst. In der nordamerikanischen CHARM-Studie, die den Effekt von Candesartan auf die Herzinsuffizienz untersuchte, hatten etwa 20 % Prädiabetes, allerdings wurde die Diagnose im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit erst bei einer höheren HbA1c-Konzentration von 6,0 - 6,4 % gestellt [320]. In einer ähnlichen Untersuchung von Personen mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF) konnte sogar bei 25 % eine prädiabetische Stoffwechsellage nachgewiesen werden. Weiterhin war in dieser Gruppe bereits eine Erhöhung der Mortalität sowie des Risikos kardiovaskulärer Komplikationen und Hospitalisierungen auf Grund der Herzinsuffizienz im Vergleich zu normoglykämischen Vergleichspersonen zu verzeichnen [321]. Aber auch in dieser Arbeit wurde der HbA1c-Bereich zwischen 6,0 - 6,4% verwendet, während die höchste Spezifität, Sensibilität und Überlappung mit den anderen Testverfahren in einem Bereich zwischen 5,7 - 6,4% liegt, sodass dieser Bereich von der DDG und ADA empfohlen wird [182]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde diese Empfehlung verwendet, sodass die Prävalenz entsprechend höher ist.

Neben Prädiabetes und T2DM waren auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren in der untersuchten Stichprobe deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass diabetische Stoffwechselstörungen häufig mit Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und arterieller Hypertonie vergesellschaftet sind und als metabolisches Syndrom oder Insulinresistenz-Syndrom zusammengefasst werden können [322]. Dieses erhöht wiederum das Risiko anderer kardiovaskulärer Erkrankungen und der Mortalität [323, 324].

Arterielle Hypertonie lag bei über 80 % der Teilnehmer vor. Im Vergleich dazu leiden in Deutschland aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Instituts zufolge knapp über 30% der Erwachsenen an arterieller Hypertonie, bei älteren Personen ab einem Alter von 65 Jahren verdoppelte sich der Anteil auf über 60 % [325, 326]. In der hier vorliegenden Studie war der Altersdurchschnitt mit knapp 68 Jahren nur unwesentlich höher, dennoch war die Prävalenz am ehesten durch die Vorselektion der Teilnehmer noch höher. Dyslipidämien, definiert als Erhöhung des Verhältnis von HDL- zu LDL-Cholesterin größer 3,5, einer Hypertriglyceridämie >150mg/dl oder einer vorbestehenden ärztlichen Diagnose waren mit über 80% ebenfalls sehr häufig in der Stichprobe vertreten, wobei sich ein deutlicher Geschlechterunterschied zeigte: Bei nahezu 90 % der männlichen Teilnehmer lag eine Dyslipidämie vor, wohingegen der Anteil bei den Frauen bei 77 % lag. In Deutschland wurden epidemiologische Daten zuletzt 2013 veröffentlicht, dabei wurde eine Fettstoffwechselstörung als Erhöhung des Gesamtcholesterins  $\geq 190$  mg/dl definiert und lag bei über zwei Drittel der Erwachsenen vor. Insgesamt waren allerdings mehr Frauen als Männer betroffen mit einem Anstieg auf über 90 % in der ältesten Gruppe bis 79 Jahre. Neben dem Gesamtcholesterin war besonders das HDL-Cholesterin bei Frauen höher als bei Männern [327]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit waren sowohl das Gesamtcholesterin, als auch das HDL-Cholesterin bei Frauen höher als bei Männern. Eine Hypertriglyceridämie sowie vordiagnostizierte Dyslipidämie lag jedoch häufiger bei Männern vor. Eine mögliche Ursache liegt in der höheren Anzahl von Männern mit einer koronaren Herzkrankheit sowie stattgehabten Myokardinfarkten, deren LDL-Cholesterin aktuellen Empfehlungen der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) zufolge medikamentös unter 100mg/dl gesenkt werden sollte [328]. Ein Einfluss der Medikation lässt sich daher in der untersuchten Stichprobe nicht ausschließen. Adipositas, definiert als *Body Mass Index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> entsprechend der Definition der WHO war bei circa 40 % der

Teilnehmer ohne größere Geschlechterunterschiede nachweisbar. Nach Auswertungen der Studie zur Gesundheit in Deutschland waren 2014 und 2015 18,1 % der Erwachsenen adipös [329]. Der Taillenumfang, welcher anstatt des *Body-Mass-Index* als Parameter für Übergewicht, beziehungsweise abdominelle Fettleibigkeit in den aktuellen Leitlinien zur Diagnose des metabolischen Syndroms verwendet wird, war im Durchschnitt in der gesamten Stichprobe deutlich höher als die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für Europäer und stieg von Prädiabetes über den nicht-insulinpflichtigen zum insulinpflichtigen T2DM an. Bei diesen wurde ein durchschnittlicher Taillenumfang von 110,4 cm gemessen. Im Vergleich dazu wird abdominelle Fettleibigkeit als Hüftumfang von  $\geq 80$  cm für Frauen beziehungsweise  $\geq 94$  cm für Männer definiert [322]. Ein fortwährender Nikotinkonsum als weiterer Risikofaktor war bei Männern nahezu doppelt so häufig anzutreffen wie bei Frauen. Dies entspricht den Angaben des jährlich veröffentlichten Suchtsurveys des Münchner Instituts für Therapieforschung (ITF), auch wenn die Gesamtzahl der Raucher durch Präventionsmaßnahmen in den letzten Jahren zunehmend gesenkt werden konnte [330].

Neben den genannten kardiovaskulären Risikofaktoren waren in der hier untersuchten Stichprobe auch verschiedene Komorbiditäten, insbesondere die koronare Herzkrankheit, abgelaufene Myokardinfarkte und eine vordiagnostizierte Herzinsuffizienz stark vertreten. Auch hier nahm die Anzahl von Prädiabetes zum manifesten T2DM zu. Auch andere Erkrankungen respektive die periphere arterielle Verschlusskrankheit, tiefe Venenthrombosen und folgende Lungenembolien als Ausdruck vaskulärer Folgen der diabetischen Stoffwechselstörungen waren bei Diabetikern am häufigsten. Eine chronische Nierenerkrankung, welche eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus darstellt, lag bei jedem vierten Diabetiker und bereits jedem fünften Prädiabetiker vor. Von allen erfassten Erkrankungen waren lediglich Vorhofflimmern und Schlaganfälle bei Personen mit Typ-2-Diabetes seltener als bei Prädiabetes. Dies steht im Widerspruch zu anderen Arbeiten, in denen T2DM das Risiko von Vorhofflimmern und des Apoplex erhöht [331, 332]. Allerdings waren beide Erkrankungen in der Stichprobe deutlich häufiger als in der Bevölkerung angenommen [333, 334]. Dies könnte ebenfalls durch die Vorselektion der Patienten durch Rekrutierung aus der kardiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz begründet sein.

Insgesamt machten Männer über 70 % der Teilnehmer in der untersuchten Stichprobe aus, obwohl aus einigen populationsbasierten Studien entnommen werden kann, dass beide Geschlechter etwa gleich häufig an einer Herzinsuffizienz erkranken, sofern auch die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion berücksichtigt wird [5, 8, 9]. Diastolische Funktionsstörungen sind bei Frauen häufiger und weniger stark mit der koronaren Herzkrankheit und Myokardinfarkten assoziiert als systolische Störungen [85, 86, 335, 336]. Auch in den hier untersuchten Daten überwog bei Frauen der Anteil diastolischer Funktionsstörungen und es waren, wie bereits ausgeführt, seltener Myokardinfarkte oder eine koronare Herzerkrankung bekannt. Bei den männlichen Teilnehmern hingegen waren beide Funktionseinschränkungen mit über 60 % etwa gleich häufig. Trotz der angenommenen ähnlichen Prävalenz der Herzinsuffizienz machten Frauen auch in anderen Herzinsuffizienzstudien ähnlich der hier vorliegenden Arbeit nur etwa ein Drittel der Probanden aus [326, 337], sodass zusätzliche geschlechtsspezifische Unterschiede wie beispielsweise die subjektive Wahrnehmung von Symptomen, Unterschiede der Arzt-Patienten-Beziehung und die Häufigkeit von Facharztkontakten Einfluss nehmen könnten [326, 338]. Diese These unterstützt der Vergleich zu Angaben einer vorbekannten Herzinsuffizienz zu den Ergebnissen der echokardiographischen Untersuchung sowie der vorliegenden Symptomatik im Rahmen der Einschlussuntersuchung: Über die Hälfte der Männer gaben an, eine Herzinsuffizienz sei in der Vergangenheit diagnostiziert worden. Dies ließ sich jedoch nur bei 35,8 % zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung bestätigen. Bei Frauen war das Verhältnis jedoch umgekehrt. 51,2 % der Frauen wurden in die Gruppe der symptomatischen Herzinsuffizienz eingeteilt, bekannt war diese nur bei 39 %. Somit war die symptomatische Herzinsuffizienz bei Frauen sogar häufiger als bei Männern. Da keine prospektiven Daten vorliegen, kann allerdings keine Aussage über mögliche positive Einflüsse einer bestehenden medikamentösen Herzinsuffizienztherapie getroffen werden. Dabei ist zu beachten, dass ein positiver Effekt auf die Morbidität und Mortalität durch eine bestimmte medikamentöse Therapie bisher nur für die HFREF, welche bei Männern etwa 80 % der Herzinsuffizienz ausmachte, gezeigt werden konnte. Bei Frauen hingegen waren HFREF und HFPEF etwa gleich verteilt, sodass davon auszugehen ist, dass der Hälfte der betroffenen Frauen keine evidenzbasierte Therapie zur Verfügung steht.

Jedoch erfolgt die Einteilung der symptomatischen Herzinsuffizienz ausschließlich anhand der systolischen Funktion beziehungsweise einer Einschränkung der linksventrikulären EF und unterscheidet bei der HFREF nicht zwischen einer seltenen isoliert systolischen Dysfunktion und der häufigeren Kombination beider Einschränkungen. Redfield et al. untersuchten die Bevölkerung von Olmsted County, Minnesota und fanden nur bei 1,4 % mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion eine ungestörte diastolische Funktion. Weiterhin lag bei 10,5 % eine mittelgradige und bei 61,5 % sogar eine schwergradige diastolische Funktionsstörung vor, obwohl diese als HFREF eingestuft werden [9].

Für die asymptomatische Herzinsuffizienz existiert bisher keine einheitliche Einteilung der unterschiedlichen Phänotypen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung in drei verschiedene Gruppen entsprechend einer isoliert systolischen (PDREF) oder diastolischen Funktionseinschränkung (DDPEF) sowie der Kombination beider Störungen (DDREF). Analog zu den Ergebnissen von Redfield et al. war bei der Mehrheit die systolische und diastolische Funktion gleichermaßen gestört, wohingegen weniger als 10% eine isoliert systolische Dysfunktion und nur etwa 15% eine isoliert diastolische Dysfunktion aufwiesen. Neben der Einteilung in verschiedene Phänotypen wurden die Funktionsstörungen in Schweregrade eingeteilt. Nach den Leitlinien erfolgte die Einteilung der systolischen Funktionsstörung entsprechend der Ejektionsfraktion (EF) in eine leicht-, mittel- oder schwergradige Störung [65]. Die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion ist deutlich komplexer und kann nicht anhand eines einzelnen echokardiographischen Parameters gestellt werden, sodass die Definition von Bursi et al. verwendet wurde, welche das E/E'-Verhältnis, das E/A-Verhältnis und die Dezelerationszeit der E-Welle berücksichtigt [66]. Neben der Schweregradeinteilung anhand der genannten Parameter erfolgte die Quantifizierung der diastolischen Funktion mit Hilfe des E/E'-Verhältnisses, da dieses beispielsweise auch bei Vorhofflimmern und der dabei fehlenden A-Welle abgeleitet werden kann und am besten von allen echokardiographischen Messwerten mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP), beziehungsweise dem postkapillären Verschlussdruck (PCWP) korreliert [67, 77]. Diese beiden zeigen wiederum den Druckanstieg im linken Ventrikel bei der diastolischen Dysfunktion an, werden allerdings invasiv abgeleitet und eignen sich daher im Vergleich zum E/E'-Verhältnis nicht für eine Routinemessung [339].

Neben dem Geschlechtervergleich fanden sich zwischen Personen mit Prädiabetes und Diabetes keine relevanten Unterschiede in der Verteilung diastolischer und systolischer Funktionsstörungen. Allerdings waren bei Diabetes im Durchschnitt mittel- und schwergradige diastolische Funktionsstörungen häufiger, wohingegen schwergradige systolische Störungen bereits bei Prädiabetes mit knapp 10% häufiger waren als beim nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2. Insgesamt fanden sich die meisten schwergradigen Einschränkungen beim IDDM. Diese Beobachtung wird von der Annahme gestützt, dass ein bereits insulinpflichtiger T2DM ein weiter fortgeschrittenes Stadium darstellt, da Insulinpräparate meist erst bei nicht ausreichender Senkung des HbA1c mit Hilfe oraler Antidiabetika eingesetzt werden. Dies spiegelt sich auch in dem deutlich höheren Anteil einer symptomatischen und damit einhergehend niedrigerem Anteil einer asymptomatischen Herzinsuffizienz bei IDDM im Vergleich zu NIDDM wieder.

Die Anzahl der Teilnehmer mit einer manifesten Herzinsuffizienz war bei Prädiabetes bereits vergleichbar hoch wie bei NIDDM und die Anzahl schwerer Störungen sowohl der systolischen als auch der diastolischen Funktion sogar höher, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Veränderungen am Myokard bereits vor der Entwicklung eines Prädiabetes, beziehungsweise Erhöhung der Serumglucose im diabetischen Kontinuum einsetzen. Dies entspricht verschiedenen Studien, in denen erhöhte Blutzuckerspiegel bereits vor relevanten Erhöhungen im Sinne eines Prädiabetes mit diastolischen Funktionsstörungen in Verbindung gebracht werden konnten [118, 121, 340, 341]. Jedoch waren in diesem Kontext leichtgradige, meist subklinische Störungen beschrieben und auch keine relevanten Einschränkungen der systolischen Funktion.

In der Stichprobe der MyoVasc-Studie war weiterhin auffallend, dass der Anteil schwerer Funktionseinschränkungen beim NIDDM am niedrigsten waren, auch der Anteil der symptomatischen Herzinsuffizienz war nur unwesentlich höher als beim Prädiabetes und ebenfalls niedriger als beim IDDM oder dem Diabetes ohne medikamentöse Behandlung, sodass auch positive Effekte der medikamentösen Therapie vermutet werden können. Eine weitere Aufspaltung der Personen mit NIDDM nach dem eingenommenen Präparat beziehungsweise der Anzahl von antidiabetischen Medikamenten ist nicht erfolgt und es liegen auch keine Vergleiche zur kardialen Funktion und Symptomatik vor Beginn der Medikation vor. Hier wären

weitere Untersuchungen von Interesse um den Einfluss der antidiabetischen Medikation auf die kardiale Funktion zu untersuchen. Bisher ist jedoch kein Medikament bekannt, dass die linksventrikuläre Funktion bessert. Bezüglich der Symptomatik bei bereits vorliegender Herzinsuffizienz konnte nun erstmals eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren die Häufigkeit der Hospitalisierungen und Sterblichkeit auf Grund der Herzinsuffizienz senken, wobei der Mechanismus noch Bestandteil weltweiter Forschung ist und unabhängig von der Stärke der HbA1c-Senkung zu sein scheint [342]. In einem Tiermodell konnte auch eine Besserung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels nach Einnahme von Empagliflozin, einem SGLT-2-Inhibitor gezeigt werden [146]. Inwiefern diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, ist Bestandteil intensiver Forschung. Die Probanden der MyoVasc-Studie hatten noch keine SGLT-2-Therapie erhalten, jedoch ist auch bei fehlendem Nachweis eines positiven Effekts durch andere orale Antidiabetika nicht auszuschließen, dass diese die kardiale Funktion verbesserten beziehungsweise eine frühe Therapie eine Funktionseinschränkung verzögern oder gar verhindern kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde weiterhin ein möglicher Zusammenhang der Glucosekonzentration respektive der HbA1c-Konzentration mit dem Auftreten von kardialen Funktionsstörungen untersucht. In verschiedenen Arbeiten konnte bereits eine Abnahme der diastolischen Funktion mit einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, welche als Zunahme der Glucosekonzentration oder Insulinresistenz definiert wurde in Verbindung gebracht werden [32, 116, 343]. Beispielsweise untersuchten Stahrenberg et al. bei über 1.000 Personen die HbA1c-Konzentration sowie die diastolische Funktion und teilten zuvor die Probanden anhand des oralen Glucosetoleranztests in drei Gruppen mit einer ungestörten Glucosetoleranz, Prädiabetes und T2DM ein. Über das komplette diabetische Kontinuum führte ein Anstieg des HbA1c zu einer Zunahme der diastolischen Dysfunktion und korrelierte mit dem E/E'-Verhältnis auch bei normwertiger HbA1c-Konzentration [118]. Ein erhöhtes E/E'-Verhältnis erwies sich bereits in vielen Studien als guter Prädiktor eines erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) [65, 76, 77], welcher mit der diastolischen Funktionseinschränkung einhergeht. In der vorliegenden Arbeit war die HbA1c-Konzentration ebenfalls deutlich mit einer Zunahme des E/E'-Verhältnisses assoziiert. Im Gegensatz zu der Arbeit von Stahrenberg et al. erfolgte die Einteilung in Prädiabetes und T2DM aber

anhand der HbA1c-Konzentration und nicht des oralen Glucosetoleranztests und das E/E'-Verhältnis war bei Prädiabetes bereits ähnlich stark gestört wie bei T2DM. Dieser Zusammenhang war in allen Modellen adjustiert nach Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten relevant.

In einer Untersuchung von knapp 50.000 Personen mit T2DM ergab sich außerdem eine Risikozunahme eine Herzinsuffizienz zu entwickeln von 8% pro Zunahme des HbA1c um 1% [104]. Eine mögliche Ursache wird in den AGEs (*advanced glycation end products*) vermutet, welche bei einem Überangebot von Glucose durch alternative Reaktionswege entstehen und bei Prädiabetes und T2DM erhöht sind [128, 133]. Deren Zunahme konnte wiederum mit einer Verschlechterung der diastolischen Funktion in Verbindung gebracht werden [344, 345]. Weiterhin fand sich bei Diabetikern eine Zunahme der myokardialen Masse und Steifigkeit, die ebenfalls zu einer Abnahme der diastolischen Funktion führen kann [346]. Neben der Zunahme des E/E'-Verhältnisses waren höhere HbA1c-Konzentrationen in der untersuchten Stichprobe auch mit einer Abnahme der LVEF assoziiert. Außerdem wurden häufiger symptomatische Formen der Herzinsuffizienz, insbesondere die HFREF festgestellt. Auch in einer anderen Analyse der MyoVasc-Kohorte korrelierte die HbA1c-Konzentration sowohl mit der LVEF als auch dem E/E'-Verhältnis und hatte eine hohe Vorhersagekraft einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Dabei wurden die ersten 2.000 Teilnehmer unabhängig von deren diabetischem Status eingeschlossen, sodass diese Ergebnisse auch auf Personen mit einer normwertigen HbA1c-Konzentration übertragbar zu sein scheinen [347]. Dies widerspricht der Annahme von einer Zunahme der HFPEF bei Diabetikern, allerdings liegen bei der HFREF wie bereits beschrieben meist auch diastolische Funktionseinschränkungen vor. Inwiefern eine Zunahme der HbA1c-Konzentration zu einer Progression der kardialen Störung beziehungsweise Entwicklung von Symptomen der Herzinsuffizienz führen kann ist durch die vorliegenden Daten nicht zu klären. Nach Abschluss der Studie und Vorliegen von prospektiven Daten könnte eine neuerliche Auswertung weiteren Aufschluss liefern. Ebenfalls kann keine Aussage über eine mögliche Besserung der Morbidität durch Senkung des HbA1c getroffen werden. In einer großen klinischen Studie führte eine zu aggressive Senkung des HbA1c sogar zu einer Zunahme der kardiovaskulären Mortalität, was zu einer kontroversen Diskussion über das Behandlungsregime und schließlich einer Erhöhung des angestrebten Zielbereiches unter einer Kombinationstherapie führte [143, 348].

Einen alternativen Ansatz zur Messung der Stoffwechselfunktion bei Diabetikern stellt die Bestimmung von Pankreashormonen, wie dem Insulin, dem Vorläufermolekül Proinsulin sowie dem Spaltprodukt C-Peptid dar. Die Sekretion dieser Hormone verändert sich im Verlauf des diabetischen Kontinuums und kann eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas und damit einhergehend eine bereits bestehende Störung des Glucosemetabolismus noch vor dem Anstieg der Serumglucose selbst nachweisen. [243]. Diese kann durch eine vermehrte Sekretion von Insulin über viele Jahre trotz bereits bestehender Insulinresistenz im Normbereich gehalten werden [239]. Neben einer früheren Diagnose könnten diese Biomarker daher auch Hinweise für alternative therapeutische Ansätze liefern.

In der MyoVasc-Studie wurde die Insulinkonzentration nach vorherigem Fasten von mindestens fünf Stunden gemessen, wobei diese bei insulinpflichtigem T2DM auf Grund einer möglichen Interaktion des exogenen Insulins mit den verwendeten Analyseverfahren nicht berücksichtigt wurde. In der Literatur finden sich leider bisher keine Referenzwerte für die nüchtern bestimmte Insulinkonzentration. Je nach vorliegender Glucosekonzentration kann diese zwischen 3 und 17  $\mu\text{U/ml}$  schwanken [226]. Die mittlere Insulinkonzentration bei Prädiabetikern lag bei 7,6  $\mu\text{U/ml}$  und bei medikamentös un- oder vorbehandelten Diabetikern bei  $\geq 10 \mu\text{U/ml}$  und somit im beschriebenen Referenzbereich, auch wenn eine Zunahme von Prädiabetes zu T2DM nachgewiesen werden konnte und somit die These einer steigenden Insulinkonzentration durch eine zunehmende periphere Insulinresistenz bestärkt [172, 349].

Hyperinsulinämien sind zwar eng mit der Entstehung von Atherosklerose assoziiert [350, 351] und im Rattenmodell führte eine Zunahme der exogenen Insulinzufuhr zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens sowie zu einer Zunahme der myokardialen Masse [352], jedoch liegen bisher keine klinischen Daten zur Beeinflussung der kardialen Funktion durch Insulin vor. In diversen Studien konnte trotz Hinweisen auf eine direkte Atherogenität des Insulins sowie einer höheren Mortalität und Morbidität von insulinpflichtigen Diabetikern kein direkter Zusammenhang zur kardialen Funktion und somit der Entstehung einer diabetischen Kardiomyopathie dargestellt werden. Eine mögliche Ursache stellt die Kreuzreaktivität von Insulin und seinen Vorläufermolekülen in älteren laborchemischen Verfahren sowie die fehlende Standardisierung der Messmethode dar [35].

In der vorliegenden Arbeit waren die systolische und diastolische Funktion zwar bei Diabetikern, insbesondere insulinpflichtigen Diabetikern stärker beeinträchtigt als bei Prädiabetikern, dennoch konnte in der Studienpopulation kein Zusammenhang der Insulinkonzentration zur linksventrikulären Funktion oder dem Auftreten einer bestimmten Form der Herzinsuffizienz hergestellt werden. Bei insulinpflichtigen Diabetikern fanden sich unabhängig von den echokardiographisch bestimmten Schweregraden einer linksventrikulären Dysfunktion häufiger symptomatische Formen der Herzinsuffizienz. Eine mögliche Erklärung könnte die oft schon weiter fortgeschrittene Stoffwechselstörung bei Behandlung mit Insulin unabhängig von der Insulingabe per se sein [143]. Einen weiteren möglichen Faktor könnte die im Labor gestiegene renale Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion bei exogener Insulinzufuhr darstellen, welche in der Folge zu einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, beziehungsweise Konversion einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion zu einer manifesten Herzinsuffizienz führen könnte [202]. Weitere Ursachen der Konversion einer asymptomatischen in eine symptomatische Form der Herzinsuffizienz sind bisher weitgehend unbekannt und es wird derzeit diskutiert, inwiefern eine DDPEF den Ausgangspunkt einer HFPEF oder HFREF beziehungsweise der diabetischen Kardiomyopathie darstellt [28, 353, 354]. In einer Arbeit von Kane et al., welche den Verlauf einer diastolischen Dysfunktion innerhalb der Bevölkerung untersuchten, blieb der Schweregrad über einen Zeitraum von vier Jahren bei einem Großteil unverändert. Bei fast einem Viertel verschlechterte sich diese und nur bei 8,8 % war eine Verbesserung in leichtere Schweregrade zu verzeichnen. In einer nachfolgenden Beobachtung über weitere sechs Jahre wurde die Inzidenz der Herzinsuffizienz beobachtet, welche bei schweren diastolischen Funktionsstörungen bei 12,2 %, bei mittelgradigen Funktionsstörungen bei 7,8 % und bei leichtgradigen Funktionsstörungen bei 2,2 % lag [355]. Bisher liegen jedoch keine Arbeiten zu Konversionsraten bei Diabetikern oder Prädiabetikern beziehungsweise dem möglichen Einfluss der Insulinkonzentration vor.

Neben der absoluten Insulinkonzentration wird in der Literatur häufig das sogenannte HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) zur Abschätzung der Insulinresistenz verwendet, welches aus der Relation zur gleichzeitig vorliegenden Glucosekonzentration bestimmt wird [263]. Für dieses Modell wurde bereits in vielen Untersuchungen sowohl eine Assoziation zur diastolischen Funktion als auch zum Vorliegen einer Herzinsuffizienz nachgewiesen [32, 33, 119, 223, 302, 345, 356]. Die Bestimmung des C-Peptids, welches äquimolar zu Insulin aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas freigesetzt wird, stellt ebenfalls eine Methode zur indirekten Bestimmung der Insulinresistenz dar, ist chemisch stabiler und besitzt unter anderem durch einen geringeren hepatischen Abbau eine deutlich längere Halbwertszeit als das Insulin [226, 357]. Darüber hinaus korreliert ein erhöhtes C-Peptid nach Ergebnissen einer aktuellen Arbeit sehr gut mit dem HOMA-IR [263].

Die C-Peptidkonzentrationen in der Stichprobe der MyoVasc-Studie lagen zwischen 0,2 und 9,4 ng/ml mit einer mittleren Serumkonzentration von 2,3 ng/ml und somit oberhalb des beschriebenen Normbereichs von 0,1 - 0,3 ng/ml im nüchternen Zustand [228]. Die durchschnittliche Konzentration war bei T2DM höher als bei Prädiabetes, analog zu dem Verlauf der Insulinkonzentration. Innerhalb der Diabetiker waren die C-Peptidkonzentrationen bei bestehender Insulintherapie am niedrigsten, als Zeichen der nachlassenden endogenen Insulinsekretion. Dennoch war die Konzentration höher als bei Prädiabetes, sodass trotz der nachlassenden Insulinsekretion ein relativer Hyperinsulinismus vorgelegen haben könnte. In der wissenschaftlichen Welt wurde das C-Peptid lange nur als inertes Begleitprodukt der Insulinsekretion angesehen und erst vor wenigen Jahren konnte eine eigene hormonelle Wirkung nachgewiesen werden. Dabei liegen derzeit widersprüchliche Ergebnisse vor: Bei zusätzlicher Applikation des C-Peptids zur bestehenden Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern wurde eine Verbesserung mikrovaskulärer Komplikationen, insbesondere der diabetischen Neuro- und Nephropathie nachgewiesen [39, 268]. Im Gegensatz hierzu war das C-Peptid in klinischen und experimentellen Studien insbesondere bei Typ-2-Diabetikern mit der Entstehung und Progression von Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit assoziiert [278, 281, 358]. Im Rahmen der NHANES, einem Programm zur statistischen Erfassung des Gesundheits- und Ernährungszustandes der amerikanischen Bevölkerung erwies sich das C-Peptid außerdem als stärkerer Prädiktor für die Mortalität als andere Parameter der diabetischen Stoffwechselstörung, wie die Konzentration der

Glucose, Insulin oder dem HOMA-IR [42]. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf Diabetiker gelang bisher nur sehr eingeschränkt, da diese in den meisten Studien ausgeschlossen wurden. In einer Analyse mit Diabetikern fiel bei genauerer Betrachtung auf, dass in sich in der Gruppe mit den niedrigsten C-Peptidkonzentrationen vor allem Diabetiker mit einer langen Erkrankungsdauer als Ausdruck der bereits abnehmenden Sekretionskapazität des endogenen Pankreas fanden [279]. Der Verlauf der Insulin- und C-Peptidsekretion bei Voranschreiten des T2DM ist nicht linear, sondern steigt zu Beginn vergesellschaftet mit einer Insulinresistenz an und sinkt im weiteren Verlauf durch eine Abnahme der Sekretionskapazität des Pankreas wieder ab, sodass ein einzelner Messwert zur Darstellung des diabetischen Kontinuums nicht ausreicht [29]. Diese Annahme stützend konnte bei neu-diagnostiziertem T2DM eine positive Assoziation des C-Peptids zur Mortalität dargestellt werden. Ein Zusammenhang zu kardiovaskulären Ereignissen fand sich jedoch auch hier nicht [278].

In den hier analysierten Daten fanden sich entsprechend bei insulinpflichtigen Diabetikern niedrigere C-Peptidkonzentrationen als bei jenen mit anderen Diabetesformen. In multivariablen Regressionsmodellen wurden Quotenverhältnisse des C-Peptids mit verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz berechnet. Höhere C-Peptidkonzentrationen erhöhten dabei die Wahrscheinlichkeit einer HFREF auf eine Odds-Ratio von 1,46. Ein weniger starker Zusammenhang konnte auch für das Auftreten einer HFPEF und DDREF gezeigt werden. Darüber hinaus korrelierte das C-Peptid mit einer Abnahme der Ejektionsfraktion, unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Dieser Zusammenhang war entgegen den bereits genannten Studien auch bei Diabetikern deutlich, obwohl etwa zwei Drittel der Diabetiker mit Insulin behandelt wurden. Eine mögliche Begründung liegt in der auch bei insulinpflichtigen Diabetikern höheren C-Peptidkonzentration als bei Prädiabetikern, wobei die Erkrankungsdauer nicht berücksichtigt wurde. Möglicherweise nimmt die Konzentration erst sehr spät im Krankheitsverlauf des T2DM ab, sodass dies in der Arbeit von Bo et al., in der viele langjährige Diabetiker mit Insulintherapie untersucht wurden zum Verlust des Zusammenhangs geführt haben könnte [279]. Zur Bestätigung dieser These werden weitere Beobachtungsstudien benötigt, in der die Krankheitsdauer des Diabetes mit berücksichtigt wird. Trotz der Annahme, dass das C-Peptid die Entstehung der Atherosklerose und koronaren Herzkrankheit begünstigt [277, 278] war die

Einschränkung der linksventrikulären Funktion in der hier untersuchten Stichprobe nicht mit der koronaren Herzkrankheit oder vorangegangenen Myokardinfarkten assoziiert, sodass nicht von einer ischämischen Genese der systolischen Funktionseinschränkung ausgegangen werden kann. In der Folge könnte das C-Peptid ein Prädiktor für Veränderungen, die mit der diabetischen Kardiomyopathie einhergehen, darstellen. Allerdings ist die diabetische Kardiomyopathie in der aktuellen Literatur hauptsächlich mit einer diastolischen Funktionsstörung assoziiert, welche in der vorliegenden Arbeit keinen Zusammenhang zur Höhe des C-Peptids zeigte. In einer weiteren Analyse der MyoVasc-Kohorte wurde der Zusammenhang der Insulinresistenz, als HOMA-IR quantifiziert, und der kardialen Funktion untersucht. Auch dabei korrelierte die Insulinresistenz nur mit einer Abnahme der LVEF und nicht dem E/E'-Verhältnis [347].

Aus diesen Ergebnissen könnte geschlossen werden, dass das C-Peptid innerhalb des normalen Bereichs wichtig für eine ungestörte endotheliale Funktion und Mikrozirkulation darstellt und daher bei Diabetes mellitus Typ 1 die Ausbildung oder Progression mikrovaskulärer Komplikationen verhindern kann. Jedoch könnte eine vermehrte Sekretion, die indirekt durch die im Rahmen der diabetischen Stoffwechselstörung auftretende Hyperinsulinämie entsteht zu einer Erhöhung makrovaskulärer Komplikationen und der Sterblichkeit führen. Diese Wirkung kann zum einen durch das C-Peptid selbst, durch die damit einhergehende Hyperinsulinämie oder bisher unbekannte Prozesse, die mit einem Anstieg der C-Peptidkonzentration einhergehen bedingt sein. Der bestehende starke Zusammenhang des C-Peptids zur systolischen Funktion und HFREF könnte eine Ergänzung zu anderen Parametern bei der frühen Erkennung einer Glucosestoffwechselstörung und damit der möglichen Prävention einer Herzinsuffizienz darstellen.

Neben der Bestimmung des C-Peptids kann auch die Bestimmung des Proinsulins Aufschlüsse über die pankreatische Funktion beziehungsweise eine frühe Glucosestoffwechselstörung liefern. Das Proinsulin stellt das Vorläufermolekül des Insulins dar und wird unter normalen Bedingungen nur zu sehr kleinen Teilen sezerniert, ist aber bei Prädiabetes und T2DM in höheren Konzentrationen nachweisbar [284]. Es wird angenommen, dass Proinsulin bei zunehmender Überlastung der  $\beta$ -Zellkapazität bei steigendem Insulinbedarf ausgeschüttet wird. Somit erlaubt die Analyse im Gegensatz zur Höhe der Insulinsekretion nicht nur Rückschlüsse auf die Quantität sondern auch auf die Qualität der endogenen Hormonsekretion. Das Proinsulin kann daher zusammen mit Insulin und Glucose zur einer genauen Stadieneinteilung einer  $\beta$ -Zell-Dysfunktion verwendet werden [359]. Entsprechend konnte die Proinsulinkonzentration, unabhängig von vorherigem Fasten die spätere Entwicklung eines T2DM vorhersagen [360].

Abgesehen von den Rückschlüssen auf eine schon vorliegende Störung des Glucosestoffwechsels respektive der Insulinsekretion ist die eigene hormonelle Wirkung des Proinsulins noch weitgehend unbekannt. Es wird von einer insulinähnlichen Wirkung mit deutlich geringerer Stärke ausgegangen [282]. Beispielsweise zeigte sich im Rahmen der IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*), dass das Proinsulin bei Personen ohne T2DM eine stärkere Vorhersagekraft für die Wanddicke der Carotiden und somit der Atherosklerose darstellt als das Insulin [361]. In experimentellen Arbeiten konnte die atherogene Wirkung bestätigt werden, wobei diese mutmaßlich durch eine Aktivierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) vermittelt wird [287, 297, 362]. Weiterhin waren erhöhte Proinsulinkonzentrationen in verschiedenen klinischen, prospektiven Studien mit einer schwereren Ausprägung der koronaren Herzkrankheit nach Myokardinfarkten, sowie einem erhöhten Risiko für einen akuten Myokardinfarkt und Schlaganfall verbunden [36, 287, 298]. Da höhere Proinsulinkonzentration mit einer Zunahme der Insulinsekretion einhergehen und diese ebenfalls atherogene Wirkungen hat, lassen sich diese Effekte allerdings nicht eindeutig dem Proinsulin zuordnen.

Somit bleibt bislang unklar inwiefern das Proinsulin selbst negative Effekte auf das kardiovaskuläre System vermittelt oder eine Schädigung durch die bei ansteigenden Konzentrationen bestehende diabetische Stoffwechselstörung anzeigt. Einen Hinweis auf die direkte schädliche Wirkung des Proinsulins findet sich in einer Studie, die den Effekt einer Proinsulin-Applikation untersuchen wollte und schließlich auf Grund einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten beendet werden musste [299]. Hier werden jedoch weiterführende Analysen benötigt um die zu Grunde liegenden Mechanismen zu untersuchen.

Wie bereits erwähnt kann eine Zunahme der Proinsulinsekretion als Ausdruck einer Überlastung der  $\beta$ -Zellkapazität bezüglich der Insulinsekretion oder Konversion von Proinsulin zu Insulin interpretiert werden [290]. Dies ist neben dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit einem deutlich erhöhten Risiko einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln verbunden [363]. In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich bei höheren Proinsulinwerten eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion, wobei dieser Zusammenhang bei Prädiabetikern stärker ausgeprägt war als bei Diabetikern. Für die diastolische Funktion konnte kein relevanter Zusammenhang dargestellt werden. In der aktuellen Literatur findet sich derzeit keine vergleichbare Studie, die die Proinsulinkonzentration und die linksventrikuläre Funktion untersuchte. Nur in einer schwedischen Studie wurde das Risiko an einer kongestiven Herzinsuffizienz zu erkranken oder auf Grund dieser hospitalisiert zu werden in Zusammenhang zur Proinsulinkonzentration untersucht [302]: Beide Endpunkte zeigten eine positive Assoziation, allerdings wurden nur Männer mit einem Alter über 70 Jahren eingeschlossen, sodass diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können.

Referenzwerte für eine normale Proinsulinkonzentration gibt es bisher durch fehlende Standardisierung kaum, auch wenn einige Autoren ab einem Wert  $> 11$  pmol/l von einer nahezu gesicherten Dysfunktion des Pankreas ausgehen [294]. Dieser Wert liegt deutlich höher als der Mittelwert der Stichprobe aus der MyoVasc-Studie mit bereits nachweisbarer Störung des Glucosemetabolismus und erscheint in diesem Kontext nicht zutreffend. Da die Sekretion des Proinsulins analog zu Insulin und dem C-Peptid zu Beginn der Stoffwechselstörung ansteigt und erst im Verlauf bei Erschöpfung der  $\beta$ -Zellkapazität abfällt, kann durch die isolierte Betrachtung eines Biomarkers nur zu einem Zeitpunkt keine Aussage über das Stadium der

diabetischen Stoffwechsellage getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden zuerst nach der HbA1c-Konzentration und der vorliegenden Therapie bei bereits bestehendem T2DM unterteilt. Die Proinsulinkonzentration war bei manifestem T2DM etwas höher als bei Prädiabetes. Analog zur Insulinkonzentration war die Proinsulinkonzentration innerhalb der Diabetiker bei jenen mit IDDM am niedrigsten. In zukünftigen Arbeiten sollte neben der Berücksichtigung verschiedener Biomarker des Glucosestoffwechsels eine weitere Aufteilung nach der Diabetesdauer vorgenommen werden, da die Proinsulinkonzentration analog der Insulin- und C-Peptidkonzentration mit zunehmender Dauer und Schwere des T2DM wieder abfällt [29, 31].

Neben der absoluten Proinsulinkonzentration könnte das Verhältnis zur Insulinsekretion die Einteilung der  $\beta$ -Zellfunktion weiter verfeinern, allerdings konnte eine Erhöhung nicht mit einer Zunahme der Inzidenz von T2DM in Verbindung gebracht werden [363, 364]. Es wird angenommen, dass der hepatische Insulinabbau bei zunehmender Insulinresistenz abnimmt und so in höheren Insulinspiegeln resultiert, die die Ratio von Proinsulin zu Insulin abschwächen [357]. Der Abbau des C-Peptids hingegen wird nach derzeitigem Wissensstand bei zunehmender Stoffwechselstörung nicht verändert und könnte daher ein stärkerer Prädiktor für das Auftreten eines T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen sein [365]. In einer Arbeit von Loopstra-Masters et al. war das Verhältnis von Proinsulin zu C-Peptid entsprechend ein deutlich stärkerer Prädiktor zur Entstehung eines T2DM in den nächsten fünf Jahren als die des Verhältnisses von Proinsulin zu Insulin [34]. In einer anderen Arbeit hatte die Proinsulin-C-Peptid-Ratio sogar eine Vorhersagekraft zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 [295]. Bei T1DM zeigte ein Abfall des Verhältnisses nach Einleiten einer Insulintherapie außerdem eine Remission an, das heißt eine rasche Normalisierung des HbA1c bei nur sehr geringem Insulinbedarf durch eine erhöhte periphere Insulinsensitivität und Verbesserung der Prozeption des Proinsulin im Pankreas [296]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit stieg das Verhältnis zwar von Prädiabetes zu Diabetes mit einer deutlichen Zunahme zum IDDM passend zu der Annahme, dass ein Anstieg der Ratio mit einer Zunahme der Stoffwechselstörung einhergeht an, jedoch ergab sich in keiner der durchgeführten Analysen ein Zusammenhang zur kardialen Funktion oder einem bestimmten Phänotyp der Herzinsuffizienz.

## Limitationen

In der MyoVasc-Studie wurden Personen mit einem Alter zwischen 35 und 84 Jahren eingeschlossen, sodass eine Übertragung auf andere Altersbereiche nur mit Vorsicht vorgenommen werden sollte. Außerdem bestand das Kollektiv zu einem Großteil aus Europäern, bzw. Kaukasiern und die Daten sollten daher nur bedingt auf andere Ethnien übertragen werden. Insbesondere für die HbA1c-Konzentrationen sind Unterschiede zwischen weißen Amerikanern, Afroamerikanern und Lateinamerikanern in der US-amerikanischen Bevölkerung bekannt [366, 367], sodass Unterschiede zwischen Ethnien möglich sind.

Bei den Teilnehmern wurde bereits vor Einschluss in die Studie eine kardiale Funktionsstörung diagnostiziert. Asymptomatische Störungen werden in der Bevölkerung bei ansonsten gesunden Personen in der Regel nicht erfasst und legen nahe, dass die Studienteilnehmer auf Grund anderer Erkrankungen in ärztlicher Behandlung waren. Dies könnte zu einer Häufung von T2DM und Prädiabetes sowie anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in diesem Kollektiv geführt haben und damit Grundlage für eine mögliche Verzerrung der Daten sein.

Eine Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Anreise in das Studienzentrum. Dies könnte zu einem geringeren Anteil von Personen mit schweren, körperlichen Einschränkungen entsprechend dem NYHA-Stadium IV der Herzinsuffizienz geführt haben.

Weiterhin beruht die vorliegende Arbeit auf Querschnittsdaten und erlaubt daher keinen Rückschluss auf kausale Zusammenhänge des T2DM zur Herzinsuffizienz oder dem Einfluss verschiedener medikamentöser Behandlungsregimes.

Die Bestimmung der systolischen und diastolischen Dysfunktion erfolgte anhand anerkannter und valider Messparameter, jedoch wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede analysiert. Der Goldstandard zur Evaluation der linksventrikulären Funktion bleibt weiterhin die invasive Messung, welche jedoch auf Grund des hohen Ressourcenaufwandes und ethischer Bedenken nicht in einer großen klinischen Beobachtungsstudie durchführbar ist.

## Stärken

In dieser Arbeit wurden mehrere Laborparameter bestimmt, die verschiedene Aspekte der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 abbilden können: Die Konzentration von Glucose und dem HbA1c stellen die üblichen Biomarker zur Diagnose respektive Einschätzung des Schweregrades oder Therapieerfolgs bei T2DM dar, das Proinsulin und Insulin geben hingegen Aufschluss über die  $\beta$ -Zellfunktion des Pankreas. Die Höhe der C-Peptidkonzentration korreliert wiederum mit der Insulinsekretion und damit einhergehend der Insulinresistenz. In keiner mir bekannten Arbeit wurde der Zusammenhang aller genannten Biomarker mit der linksventrikulären Funktion analysiert. Auch eine mögliche Assoziation mit verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz ist bisher nicht bekannt und bei der Erforschung der diabetischen Kardiomyopathie von besonderer Bedeutung.

Dabei wurden Daten von 2.000 Teilnehmern der MyoVasc-Studie ausgewertet. Die Diagnose der Stoffwechselstörung wurde nicht durch anamnestische Angaben gestellt, sondern anhand der HbA1c-Konzentration oder einer bestehenden Medikation, sodass auch bisher undiagnostizierten Diabetiker mit eingeschlossen werden konnten. Bei lediglich 24 Personen fehlte eine der beiden Angaben, sodass keine Einteilung möglich war.

Die Funktion des linken Ventrikels wurde durch eine ausführliche echokardiographische Untersuchung im Rahmen der Einschlussuntersuchung durch geschultes ärztliches Personal durchgeführt und im Anschluss einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Die Verfügbarkeit der echokardiographischen Parameter in der untersuchten Stichprobe war sehr hoch: Für die Ejektionsfraktion lag diese bei 100%, für das E/E'-Verhältnisses bei 99,7%. Das E/A-Verhältnis war hauptsächlich durch eine fehlende A-Welle bei Vorhofflimmern nur bei 86% verfügbar.

## Ausblick

Die diabetische Kardiomyopathie geht nach aktuellem Kenntnisstand hauptsächlich mit Störungen der diastolischen Funktion einher. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sind Störungen des Glucosestoffwechsels jedoch sowohl mit Einschränkungen der diastolischen als auch der systolischen Funktion assoziiert. Das HbA1c könnte in Zukunft daher nicht nur zur Diagnose des Diabetes mellitus und der Güte der medikamentösen Einstellung dessen verwendet werden, sondern auch zur Risikoevaluation einer symptomatischen Herzinsuffizienz verwendet werden. Das C-Peptid, welches die periphere Insulinresistenz reflektiert hing außerdem stark mit einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion und auch der HFREF zusammen und könnte bei Personen mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig von einem bereits bestehenden T2DM als Prädiktor einer HFREF eingesetzt werden.

Bisher konnte für die Hyperinsulinämie keine direkte schädigende Wirkung der Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Da das C-Peptid bei der Insulinresistenz ebenfalls vermehrt ausgeschüttet wird sind experimentelle Untersuchungen nötig, um eine mögliche direkte toxische Wirkung des C-Peptids nachzuweisen. Nachdem in der hier untersuchten Kohorte Personen mit einer bereits bestehenden kardialen Funktionsstörung eingeschlossen wurden, könnte zur Bestätigung der Ergebnisse der Zusammenhang des C-Peptids zur systolischen Funktion in der Allgemeinbevölkerung untersucht werden.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen könnte auch die Wirkung verschiedener antidiabetischer Medikamente auf die Sekretion von Proinsulin und dem C-Peptid untersucht werden. Dies könnte Aufschluss über die bisher fehlende Verbesserung der makrovaskulären Komplikationen durch alleinige Steuerung der Therapie anhand der HbA1c-Konzentration liefern.

## 6. Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz und führt unabhängig von der koronaren Herzkrankheit und arterieller Hypertonie zur sogenannten diabetischen Kardiomyopathie. Diese geht nach aktuellem Kenntnisstand insbesondere mit einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels und folglich der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFPEF) einher und kann schon Jahre vor der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) entstehen. Ein Anstieg der Glucosekonzentration respektive dem HbA1c ist dabei mit einem graduellen Anstieg der diastolischen Dysfunktion vergesellschaftet. Die Bestimmung von Insulin, Proinsulin und dem C-Peptid geben Aufschluss über eine mögliche Dysfunktion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen, welche eine diabetische Vorstufe anzeigen kann und dem Anstieg der Glucosekonzentration, welche sich erst nach Erschöpfen der Kompensationsmechanismen manifestiert, vorangeht. Sowohl die Prävalenz des T2DM als auch der chronischen Herzinsuffizienz nehmen weltweit weiter zu, sodass die zugrunde liegenden Mechanismen beziehungsweise Zusammenhänge des Glucosemetabolismus mit der kardialen Funktion von besonderer Bedeutung für zukünftige präventive und therapeutische Ansätze sind.

Das Ziel dieser Arbeit war diese Zusammenhänge sowie eine mögliche Assoziation zu bestimmten Phänotypen der Herzinsuffizienz näher zu untersuchen. Hierfür wurden Daten von 1.242 Teilnehmern der MyoVasc-Studie mit einem Prädiabetes oder T2DM analysiert. In die Studie wurden Personen zwischen 35 und 84 Jahren mit einer vorbeschriebenen linksventrikulären Funktionsstörung eingeschlossen. Um die systolische Funktion zu quantifizieren wurde die Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson bemessen, zur Bestimmung der diastolischen Funktion die E- und A-Welle des transmitralen Einstromprofils sowie das E/E'-Verhältnis abgeleitet. Zusätzlich wurden Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und die aktuelle Symptomatik erfragt. Am selben Tag wurde außerdem eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Nüchtern-glucose, HbA1c-Konzentration, Insulin, Proinsulin und dem C-Peptid durchgeführt. Anhand der HbA1c-Konzentration und der aktuellen Medikamenteneinnahme erfolgte die Einteilung der Teilnehmer in die Gruppen Prädiabetes und T2DM, wobei letztere in nicht-insulinpflichtigen und insulinpflichtigen

Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM und IDDM) sowie den nicht-medikamentös behandelten T2DM aufgeteilt wurden.

In der untersuchten Stichprobe lag der Altersdurchschnitt bei 68 Jahren und über 70% der Teilnehmer waren männlich. Prädiabetes war insgesamt häufiger als T2DM und machte bei Frauen sogar knapp zwei Drittel aus. Bereits bei Prädiabetes waren kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere Dyslipidämien und arterieller Hypertonus sowie diverse Komorbiditäten, führend die koronare Herzkrankheit und abgelaufene Myokardinfarkte stark vertreten und nahmen hin zu T2DM zu. Nicht nur das E/E'-Verhältnis sondern auch die EF verschlechterte sich von Prädiabetes zu T2DM und beide waren bei IDDM am stärksten gestört. Die Konzentration der Glucose und des HbA1c waren definitionsgemäß bei Diabetikern höher als bei Prädiabetes. Auch die Proinsulin- und C-Peptidkonzentrationen waren bei Diabetikern höher als bei Prädiabetes, allerdings fanden sich bei IDDM die niedrigsten Werte innerhalb der diabetischen Subgruppen passend zu der Annahme einer Erschöpfung und Apoptose der  $\beta$ -Zellen bei zunehmender Insulinresistenz respektive der voranschreitenden Stoffwechselstörung. Entsprechend vorherigen Studienergebnissen korrelierte die HbA1c-Konzentration auch innerhalb der hier untersuchten Stichprobe mit dem E/E'-Verhältnis, aber auch der linksventrikulären EF. Weiterhin fand sich ein deutlicher Zusammenhang der Konzentration des C-Peptids und schwächer des Proinsulins zu der EF und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zum Auftreten einer HFREF, wohingegen außer dem HbA1c kein anderer Biomarker mit der diastolischen Funktion oder der HFPEF korrelierte. Dies steht im Widerspruch zu der bisherigen Annahme, dass die diabetische Kardiomyopathie gehäuft mit Störungen der diastolischen Funktion einhergeht. Außerdem fanden sich bei Prädiabetes bereits sehr häufig mittel- und schwergradige systolische und diastolische Funktionsstörungen, sogar häufiger als bei NIDDM. Dies weist auf eine zunehmende kardiale Störung bei noch normwertigen Glucosespiegeln beziehungsweise unabhängig von der HbA1c-Konzentration hin.

Nach Abschluss der Studie könnten weitere Analysen zum zeitlichen Verlauf der kardialen Funktionsstörungen bei Veränderungen der Konzentration der einzelnen Biomarker erfolgen. Weiterhin werden weitere Studien benötigt, die Aufschluss über die direkte Wirkung von Insulin, Proinsulin und dem C-Peptid auf die Kardiomyozyten untersuchen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Todesursachen in Deutschland. 2014.
2. Neumann, T.B., Janine; Neumann, Anja, Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte. Deutsches Ärzteblatt, 2009. Jg. 106, Heft 16.
3. Jhund, P.S., et al., Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*, 2009. 119(4): p. 515-23.
4. Roger, V.L., et al., Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*, 2004. 292(3): p. 344-50.
5. Stewart, S., et al., Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*, 2003. 89(1): p. 49-53.
6. Curtis, L.H., et al., Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*, 2008. 168(4): p. 418-24.
7. Lloyd-Jones, D.M., et al., Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2002. 106(24): p. 3068-72.
8. Mosterd, A., et al., Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 447-55.
9. Redfield, M.M., et al., Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 2003. 289(2): p. 194-202.
10. Aurigemma, G.P., et al., Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(4): p. 1042-8.
11. Thrainsdottir, I.S., et al., The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*, 2005. 28(3): p. 612-6.
12. Kannel, W.B., M. Hjortland, and W.P. Castelli, Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*, 1974. 34(1): p. 29-34.
13. Cubbon, R.M., et al., Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*, 2013. 10(4): p. 330-6.
14. Kannel, W.B. and D.L. McGee, Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*, 1979. 2(2): p. 120-6.
15. Kleinman, J.C., et al., Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol*, 1988. 128(2): p. 389-401.

16. Galderisi, M., et al., Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 1991. 68(1): p. 85-9.
17. Bertoni, A.G., et al., Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*, 2003. 26(10): p. 2791-5.
18. Fang, Z.Y., J.B. Prins, and T.H. Marwick, Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2004. 25(4): p. 543-67.
19. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*. Vol. 7th edition. 2015, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 144.
20. Menke, A., et al., Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*, 2015. 314(10): p. 1021-9.
21. Kufeldt, J., et al., Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017.
22. Rosella, L.C., et al., Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Canada (2007-2011) According to Fasting Plasma Glucose and HbA1c Screening Criteria. *Diabetes Care*, 2015. 38(7): p. 1299-305.
23. Huang, Y., et al., Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016. 355: p. i5953.
24. Santaguida, P.L., et al., Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2005(128): p. 1-11.
25. Barr, E.L., et al., Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 2007. 116(2): p. 151-7.
26. Brunner, E.J., et al., Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*, 2006. 29(1): p. 26-31.
27. Sarwar, N., et al., Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med*, 2010. 7(5): p. e1000278.
28. Boudina, S. and E.D. Abel, Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 2007. 115(25): p. 3213-23.
29. Weir, G.C. and S. Bonner-Weir, Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*, 2004. 53 Suppl 3: p. S16-21.
30. Abdul-Ghani, M.A., D. Tripathy, and R.A. DeFronzo, Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose

- tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 2006. 29(5): p. 1130-9.
31. Bergman, R.N., D.T. Finegood, and S.E. Kahn, The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, 2002. 32 Suppl 3: p. 35-45.
  32. Fontes-Carvalho, R., et al., Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. 14: p. 4.
  33. Dinh, W., et al., Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 2010. 9: p. 63.
  34. Loopstra-Masters, R.C., et al., Proinsulin-to-C-peptide ratio versus proinsulin-to-insulin ratio in the prediction of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetologia*, 2011. 54(12): p. 3047-54.
  35. Haffner, S.M., et al., Total immunoreactive proinsulin, immunoreactive insulin and specific insulin in relation to conversion to NIDDM: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia*, 1997. 40(7): p. 830-7.
  36. Lindahl, B., et al., High proinsulin concentration precedes acute myocardial infarction in a nondiabetic population. *Metabolism*, 1999. 48(9): p. 1197-202.
  37. Hanley, A.J., et al., Increased proinsulin levels and decreased acute insulin response independently predict the incidence of type 2 diabetes in the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2002. 51(4): p. 1263-70.
  38. Zerbini, G., R. Mangili, and L. Luzi, Higher post-absorptive C-peptide levels in Type 1 diabetic patients without renal complications. *Diabet Med*, 1999. 16(12): p. 1048.
  39. Johansson, B.L., et al., Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2000. 17(3): p. 181-9.
  40. Marx, N., et al., C-peptide levels are associated with mortality and cardiovascular mortality in patients undergoing angiography: the LURIC study. *Diabetes Care*, 2013. 36(3): p. 708-14.
  41. Cardellini, M., et al., C-peptide: A predictor of cardiovascular mortality in subjects with established atherosclerotic disease. *Diab Vasc Dis Res*, 2017. 14(5): p. 395-399.
  42. Patel, N., et al., Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J Am Heart Assoc*, 2012. 1(6): p. e003152.
  43. Hoppe, Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, in *Zeitschrift für Kardiologie*. 2001.
  44. Herold, G., *Innere Medizin*. 2016, Herold, G.: Köln. p. 210 ff.

45. McKee, P.A., et al., The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971. 285(26): p. 1441-6.
46. Ho, K.K., et al., The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 22(4 Suppl A): p. 6A-13A.
47. Ponikowski, P., 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. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-200.
48. American Heart Association, AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*, 1994. 90(1): p. 644-5.
49. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 2009. 1. Auflage. Version 7 zuletzt geändert: August 2013.
50. Yancy, C.W., et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013. 128(16): p. 1810-52.
51. Hunt, S.A., C. American College of, and G. American Heart Association Task Force on Practice, ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(6): p. e1-82.
52. Levy, D., et al., The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, 1996. 275(20): p. 1557-62.
53. He, J., et al., Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*, 2001. 161(7): p. 996-1002.
54. Brouwers, F.P., 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. *Eur Heart J*, 2013. 34(19): p. 1424-31.
55. McMurray, J.J. and S. Stewart, Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 2000. 83(5): p. 596-602.
56. Rubler, S., et al., New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972. 30(6): p. 595-602.

57. Kengne, A.P., F. Turnbull, and S. MacMahon, The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010. 53(1): p. 45-51.
58. Flachskamp, F.A., *Praxis der Echokardiographie*. Vol. 3. Auflage. 2010. 640.
59. Lang, R.M., 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. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. 28(1): p. 1-39 e14.
60. Stanton, T., R. Leano, and T.H. Marwick, Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(5): p. 356-64.
61. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 2014. 100(21): p. 1673-80.
62. Thavendiranathan, P., et al., Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(25 Pt A): p. 2751-68.
63. Klinke, R.P., Hans-Christian; Silbernagel, Stefan, *Physiologie*. 2005. 930.
64. Flachskampf, F.A., *Praxis der Echokardiografie*. Vol. 3. Auflage. 2010. 640.
65. Nagueh, S.F., 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016. 17(12): p. 1321-1360.
66. Bursi, F., et al., Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*, 2006. 296(18): p. 2209-16.
67. Schwammenthal, E., et al., Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*, 2000. 86(2): p. 169-74.
68. Nagueh, S.F., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(2): p. 107-33.
69. Hurrell, D.G., et al., Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(2): p. 459-67.
70. Klein, A.L., et al., Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*, 1994. 69(3): p. 212-24.

71. Caballero, L., et al., Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(9): p. 1031-41.
72. Schirmer, H., P. Lunde, and K. Rasmussen, Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population; the Tromso study. *Eur Heart J*, 2000. 21(16): p. 1376-86.
73. Kasner, M., et al., Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*, 2007. 116(6): p. 637-47.
74. Kasner, M., et al., Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(8): p. 977-85.
75. Bruch, C., et al., Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of filling pressures in patients with primary or secondary pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 2004. 93(3): p. 324-8.
76. Ommen, S.R., et al., Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000. 102(15): p. 1788-94.
77. Nagueh, S.F., et al., Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(6): p. 1527-33.
78. Dougherty, A.H., et al., Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*, 1984. 54(7): p. 778-82.
79. Heart Failure Society of America, et al., HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*, 2010. 16(6): p. e1-194.
80. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. 69(12): p. 1167.
81. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006. 7(2): p. 79-108.
82. Mosterd, A. and A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007. 93(9): p. 1137-46.
83. Owan, T.E., et al., Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006. 355(3): p. 251-9.
84. Zhang, Y., et al., Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in the elderly: The PROTEGER Study. *Am Heart J*, 2010. 160(3): p. 471-8.

85. Bhatia, R.S., et al., Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 2006. 355(3): p. 260-9.
86. Tribouilloy, C., et al., Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*, 2008. 29(3): p. 339-47.
87. Pieske, B. and R. Wachter, Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol*, 2008. 23(4): p. 340-9.
88. Gößwald, A., et al., Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
89. Levy, D., et al., Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 2002. 347(18): p. 1397-402.
90. Zile, M.R., et al., Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation*, 2010. 121(12): p. 1393-405.
91. Cleland, J.G., et al., The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006. 27(19): p. 2338-45.
92. Yusuf, S., et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 2003. 362(9386): p. 777-81.
93. Granger, C.B., et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003. 362(9386): p. 772-6.
94. Massie, B.M., et al., Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008. 359(23): p. 2456-67.
95. Hernandez, A.F., et al., Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(2): p. 184-92.
96. Fukuta, H., et al., Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*, 2005. 112(3): p. 357-63.
97. Hunt, S.A., et al., ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2001. 38(7): p. 2101-13.

98. Devereux, R.B., et al., A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J*, 2001. 141(3): p. 439-46.
99. McDonagh, T.A., et al., Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*, 1997. 350(9081): p. 829-33.
100. Raymond, I., et al., Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*, 2003. 89(12): p. 1422-9.
101. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*, 2016. 4(4): p. 237-48.
102. SOLVD Investigators, Y.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. *N Engl J Med*, 1992. 327(10): p. 685-91.
103. Colucci, W.S., et al., Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*, 2007. 116(1): p. 49-56.
104. Iribarren, C., et al., Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*, 2001. 103(22): p. 2668-73.
105. Held, C., et al., Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation*, 2007. 115(11): p. 1371-5.
106. Lind, M., et al., Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet*, 2011. 378(9786): p. 140-6.
107. Wang, Y., et al., Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus- a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. 108(1): p. 55-66.
108. Dei Cas, A., et al., Diabetes and chronic heart failure: from diabetic cardiomyopathy to therapeutic approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2013. 13(1): p. 38-50.
109. MacDonald, M.R., 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. *Eur Heart J*, 2008. 29(11): p. 1377-85.
110. Lindman, B.R., et al., Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(6): p. 541-9.

111. Greenberg, B.H., et al., Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 2007. 154(2): p. 277 e1-8.
112. Vered, A., et al., Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol*, 1984. 54(6): p. 633-7.
113. Arvan, S., et al., Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest*, 1988. 93(5): p. 1031-4.
114. Mustonen, J.N., et al., Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1994. 73(16): p. 1202-8.
115. Boyer, J.K., et al., Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2004. 93(7): p. 870-5.
116. Zabalgaitia, M., et al., Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2001. 87(3): p. 320-3.
117. Poirier, P., et al., Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 2001. 24(1): p. 5-10.
118. Stahrenberg, R., et al., Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*, 2010. 53(7): p. 1331-40.
119. Rutter, M.K., et al., Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 448-54.
120. Devereux, R.B., et al., Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*, 2000. 101(19): p. 2271-6.
121. Pappachan, J.M., et al., Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*, 2013. 4(5): p. 177-89.
122. Du, X., et al., Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest*, 2003. 112(7): p. 1049-57.
123. Kanwar, M. and R.A. Kowluru, Role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in the development and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2009. 58(1): p. 227-34.
124. Shakeel, M., Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr*, 2015. 9(4): p. 373-8.

125. Huebschmann, A.G., et al., Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): p. 1420-32.
126. Sharp, P.S., S. Rainbow, and S. Mukherjee, Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med*, 2003. 20(7): p. 575-9.
127. Tan, K.C., et al., Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(1): p. 223-8.
128. Kilhovd, B.K., et al., Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*, 1999. 22(9): p. 1543-8.
129. Basta, G., A.M. Schmidt, and R. De Caterina, Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*, 2004. 63(4): p. 582-92.
130. Aronson, D. and E.J. Rayfield, How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*, 2002. 1: p. 1.
131. Berg, T.J., et al., Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1997. 46(6): p. 661-5.
132. Wada, R. and S. Yagihashi, Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. 1043: p. 598-604.
133. Fosmark, D.S., et al., Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2006. 55(2): p. 232-6.
134. Boehm, B.O., et al., Elevated serum levels of N(epsilon)-carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular oedema. *Diabetologia*, 2004. 47(8): p. 1376-9.
135. Aronson, D., Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens*, 2003. 21(1): p. 3-12.
136. Goldin, A., et al., Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 2006. 114(6): p. 597-605.
137. Coughlan, M.T., et al., RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(4): p. 742-52.
138. van Heerebeek, L., et al., Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2012. 126(7): p. 830-9.

139. Xia, P., et al., Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes*, 1994. 43(9): p. 1122-9.
140. Kelly, T.N., et al., Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2009. 151(6): p. 394-403.
141. Boussageon, R., et al., Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2011. 343: p. d4169.
142. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2545-59.
143. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 2014. 1. Auflage. Version 4.
144. Zinman, B., et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): p. 2117-28.
145. Fitchett, D.H., J.A. Udell, and S.E. Inzucchi, Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(1): p. 43-53.
146. Habibi, J., et al., Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2017. 16(1): p. 9.
147. Bleifeld, W.H., C, Herz und Kreislauf: Klinische Pathophysiologie. 2013: Springer Verlag. 47-53.
148. Randle, P.J., et al., The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963. 1(7285): p. 785-9.
149. Dresner, A., et al., Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*, 1999. 103(2): p. 253-9.
150. Boden, G., Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997. 46(1): p. 3-10.
151. Hirose, H., et al., Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *J Biol Chem*, 1996. 271(10): p. 5633-7.
152. Schwenk, R.W., et al., Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease. *Cardiovasc Res*, 2008. 79(2): p. 249-58.

153. Herrero, P., et al., PET detection of the impact of dobutamine on myocardial glucose metabolism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol*, 2008. 15(6): p. 791-9.
154. Hallsten, K., et al., Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med*, 2004. 21(12): p. 1280-7.
155. Sharma, S., et al., Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*, 2004. 18(14): p. 1692-700.
156. Coort, S.L., et al., Enhanced sarcolemmal FAT/CD36 content and triacylglycerol storage in cardiac myocytes from obese Zucker rats. *Diabetes*, 2004. 53(7): p. 1655-63.
157. McGavock, J.M., et al., Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation*, 2007. 116(10): p. 1170-5.
158. Rijzewijk, L.J., et al., Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(22): p. 1793-9.
159. Rijzewijk, L.J., 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. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(16): p. 1524-32.
160. Groves, E.M., et al., Comparison of epicardial adipose tissue volume and coronary artery disease severity in asymptomatic adults with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2014. 114(5): p. 686-91.
161. Mazurek, T., et al., Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 2003. 108(20): p. 2460-6.
162. Hickson-Bick, D.L., L.M. Buja, and J.B. McMillin, Palmitate-mediated alterations in the fatty acid metabolism of rat neonatal cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2000. 32(3): p. 511-9.
163. Perry, D.K. and Y.A. Hannun, The role of ceramide in cell signaling. *Biochim Biophys Acta*, 1998. 1436(1-2): p. 233-43.
164. de Vries, J.E., et al., Saturated but not mono-unsaturated fatty acids induce apoptotic cell death in neonatal rat ventricular myocytes. *J Lipid Res*, 1997. 38(7): p. 1384-94.
165. Murray, A.J., et al., Uncoupling proteins in human heart. *Lancet*, 2004. 364(9447): p. 1786-8.
166. Wojtczak, L. and P. Schonfeld, Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1993. 1183(1): p. 41-57.
167. Starling, E.H. and C.L. Evans, The respiratory exchanges of the heart in the diabetic animal. *J Physiol*, 1914. 49(1-2): p. 67-88.

168. Stanley, W.C., G.D. Lopaschuk, and J.G. McCormack, Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*, 1997. 34(1): p. 25-33.
169. Mitchell, P., Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 1966. 41(3): p. 445-502.
170. Balaban, R.S., Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium. *J Mol Cell Cardiol*, 2002. 34(10): p. 1259-71.
171. Baranowski, M., et al., Myocardium of type 2 diabetic and obese patients is characterized by alterations in sphingolipid metabolic enzymes but not by accumulation of ceramide. *J Lipid Res*, 2010. 51(1): p. 74-80.
172. Reaven, G.M., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1595-607.
173. Fontbonne, A.M. and E.M. Eschwege, Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care*, 1991. 14(6): p. 461-9.
174. Pyorala, M., et al., Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*, 1998. 98(5): p. 398-404.
175. Welborn, T.A. and K. Wearne, Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, 1979. 2(2): p. 154-60.
176. Lempiainen, P., et al., Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*, 1999. 100(2): p. 123-8.
177. Liao, D., et al., Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*, 1999. 34(2): p. 201-6.
178. Salomaa, V., et al., Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 1995. 91(5): p. 1432-43.
179. Steinberg, H.O., et al., Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996. 97(11): p. 2601-10.
180. Williams, S.B., et al., Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 27(3): p. 567-74.
181. Watts, G.F., et al., Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia. *Clin Sci (Lond)*, 1996. 91(5): p. 567-73.

182. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2012. 35 Suppl 1: p. S64-71.
183. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996. 124(1 Pt 2): p. 90-6.
184. Turner, R.C., et al., Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 1998. 316(7134): p. 823-8.
185. Kuusisto, J., et al., NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*, 1994. 43(8): p. 960-7.
186. Herold, G., *Innere Medizin*. 2016, Herold, G.: Köln. p. 726ff.
187. Groeneveld, Y., et al., Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*, 1999. 16(1): p. 2-13.
188. Wei, M., et al., Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 1998. 21(7): p. 1167-72.
189. Standl, E., et al., Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*, 1996. 39(12): p. 1540-5.
190. Uusitupa, M.I., et al., Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 1993. 36(11): p. 1175-84.
191. Hanefeld, M., et al., Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996. 39(12): p. 1577-83.
192. Balcioglu, A.S. and H. Muderrisoglu, Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*, 2015. 6(1): p. 80-91.
193. O'Brien, I.A., J.P. McFadden, and R.J. Corrall, The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*, 1991. 79(290): p. 495-502.
194. Edelstein, S.L., et al., Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 1997. 46(4): p. 701-10.
195. Gabir, M.M., et al., The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 2000. 23(8): p. 1108-12.

196. Unwin, N., et al., Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*, 2002. 19(9): p. 708-23.
197. Genuth, S., et al., Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003. 26(11): p. 3160-7.
198. Cicero, A.F., et al., Relative role of major risk factors for Type 2 diabetes development in the historical cohort of the Brisighella Heart Study: an 8-year follow-up. *Diabet Med*, 2005. 22(9): p. 1263-6.
199. Balkau, B., et al., Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. (2004) Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 47:1396-1402. *Diabetologia*, 2005. 48(4): p. 801-2.
200. World Health Organization, Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate Hyperglycemia. 2006.
201. Müller-Wieland, D.P., A., Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie*, 2016: p. S78-81.
202. DeFronzo, R.A., et al., The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*, 1975. 55(4): p. 845-55.
203. Group, D.S.G.o.b.o.t.E.D.E.S., Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*, 1998. 317(7155): p. 371-5.
204. Bruhn, H.D., *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte. Pathophysiologie und Klinik*. 2008: Schattauer Verlag. 515.
205. Nathan, D.M., et al., Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008. 31(8): p. 1473-8.
206. American Diabetes Association, Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38 Suppl: p. S8-S16.
207. Colagiuri, S., et al., Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(1): p. 145-50.
208. Kramer, C.K., M.R. Araneta, and E. Barrett-Connor, A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 2010. 33(1): p. 101-3.
209. Buell, C., D. Kermah, and M.B. Davidson, Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. *Diabetes Care*, 2007. 30(9): p. 2233-5.
210. International Expert Committee, International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1327-34.

211. Cowie, C.C., et al., Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): p. 1263-8.
212. May, A.L., E.V. Kuklina, and P.W. Yoon, Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics*, 2012. 129(6): p. 1035-41.
213. Tabak, A.G., et al., Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 2012. 379(9833): p. 2279-90.
214. Zhang, X., et al., A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2010. 33(7): p. 1665-73.
215. Nathan, D.M., et al., Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 2007. 30(3): p. 753-9.
216. Gerstein, H.C., et al., Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. 78(3): p. 305-12.
217. de Vegt, F., et al., Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*, 2001. 285(16): p. 2109-13.
218. Li, G., et al., The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 2008. 371(9626): p. 1783-9.
219. Emerging Risk Factors, C., et al., Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010. 375(9733): p. 2215-22.
220. Emerging Risk Factors, C., et al., Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 2011. 364(9): p. 829-41.
221. De Marco, M., et al., Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 2011. 34(10): p. 2300-5.
222. Aslan, A.N., et al., Relationship between aortic stiffness and the left ventricular function in patients with prediabetes. *Intern Med*, 2014. 53(14): p. 1477-84.
223. Novo, G., et al., Early subclinical ventricular dysfunction in patients with insulin resistance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014. 15(2): p. 110-4.
224. Droumaguet, C., et al., Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 2006. 29(7): p. 1619-25.

225. Little, R.R., et al., Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 1994. 37(3): p. 252-6.
226. Heinrich, P.C.M., M.; Graeve, L., Löffler/Petrides *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag. 1073.
227. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011. 957.
228. Baenkler H, A.K., Bieber C, *Duale Reihe Innere Medizin*. Vol. 2. Auflage. 2009: Georg Thieme Verlag 1520.
229. Wang, Z. and D.C. Thurmond, Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis - roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci*, 2009. 122(Pt 7): p. 893-903.
230. DeFronzo, R.A. and M.A. Abdul-Ghani, Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(8): p. 2354-66.
231. Drucker, D.J. and M.A. Nauck, The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006. 368(9548): p. 1696-705.
232. Spinas, G.A.F., Stefan, *Endokrinologie und Stoffwechsel*. Vol. 2. Auflage. 2011: Georg Thieme Verlag KG. 204.
233. Horn, F., *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Vol. 4. Auflage. 2009: Georg Thieme Verlag KG. 664.
234. Chang, L., S.H. Chiang, and A.R. Saltiel, Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med*, 2004. 10(7-12): p. 65-71.
235. DeFronzo, R.A., Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009. 58(4): p. 773-95.
236. Polonsky, K.S., et al., Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest*, 1988. 81(2): p. 435-41.
237. Stancakova, A., et al., Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes*, 2009. 58(5): p. 1212-21.
238. Gastaldelli, A., et al., Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*, 2004. 47(1): p. 31-9.
239. Warram, J.H., et al., Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 1990. 113(12): p. 909-15.

240. Kahn, S.E., The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003. 46(1): p. 3-19.
241. Butler, A.E., et al., Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003. 52(1): p. 102-10.
242. Piche, M.E., et al., What is a normal glucose value? Differences in indexes of plasma glucose homeostasis in subjects with normal fasting glucose. *Diabetes Care*, 2004. 27(10): p. 2470-7.
243. Godsland, I.F., J.A. Jeffs, and D.G. Johnston, Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia*, 2004. 47(7): p. 1157-66.
244. Natali, A., et al., Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects. *Metabolism*, 2017. 69: p. 33-42.
245. Fryirs, M.A., et al., Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. 30(8): p. 1642-8.
246. Abderrahmani, A., et al., Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 2007. 50(6): p. 1304-14.
247. Moller, L.F. and J. Jespersen, Fasting serum insulin levels and coronary heart disease in a Danish cohort: 17-year follow-up. *J Cardiovasc Risk*, 1995. 2(3): p. 235-40.
248. Lakka, H.M., et al., Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med*, 2000. 160(8): p. 1160-8.
249. Despres, J.P., et al., Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(15): p. 952-7.
250. Samuelsson, A.M., et al., Hyperinsulinemia: effect on cardiac mass/function, angiotensin II receptor expression, and insulin signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. 291(2): p. H787-96.
251. Pyorala, K., Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 1979. 2(2): p. 131-41.
252. Perry, I.J., et al., Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol*, 1996. 144(3): p. 224-34.
253. Folsom, A.R., et al., A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*, 1997. 20(6): p. 935-42.

254. Zethelius, B., et al., Proinsulin and acute insulin response independently predict Type 2 diabetes mellitus in men--report from 27 years of follow-up study. *Diabetologia*, 2003. 46(1): p. 20-6.
255. Hanley, A.J., et al., Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 2002. 25(7): p. 1177-84.
256. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 837-53.
257. Bittencourt, M.S. and L.A. Hajjar, Insulin therapy in insulin resistance: could it be part of a lethal pathway? *Atherosclerosis*, 2015. 240(2): p. 400-1.
258. Anselmino, M., et al., Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*, 2008. 29(2): p. 177-84.
259. Stoekenbroek, R.M., et al., High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis*, 2015. 240(2): p. 318-23.
260. Holden, S.E., et al., Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(4): p. 350-62.
261. Herman, M.E., et al., Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017.
262. Yosten, G.L., et al., Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014. 307(11): p. E955-68.
263. Khan, H.A., et al., Biomarker potential of C-peptide for screening of insulin resistance in diabetic and non-diabetic individuals. *Saudi J Biol Sci*, 2018. 25(8): p. 1729-1732.
264. Kuhlreiber, W.M., et al., Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2015. 32(10): p. 1346-53.
265. Sjoberg, S., et al., Residual insulin production, glycaemic control and prevalence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1987. 30(4): p. 208-13.
266. Sutherland, D.E., et al., Pancreas transplantation in nonuremic, type I diabetic recipients. *Surgery*, 1988. 104(2): p. 453-64.
267. Fiorina, P., et al., Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(8): p. 2150-8.

268. Ekberg, K., et al., C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2007. 30(1): p. 71-6.
269. Cifarelli, V., et al., C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells. *Diabetologia*, 2011. 54(10): p. 2702-12.
270. Bhatt, M.P., et al., C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. *Diabetes*, 2013. 62(1): p. 243-53.
271. Johansson, B.L., et al., C-peptide improves adenosine-induced myocardial vasodilation in type 1 diabetes patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. 286(1): p. E14-9.
272. Johansson, B.L., S. Sjoberg, and J. Wahren, The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1992. 35(2): p. 121-8.
273. Forst, T., et al., Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1998. 101(10): p. 2036-41.
274. Wallerath, T., et al., Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide*, 2003. 9(2): p. 95-102.
275. Kitamura, T., et al., Proinsulin C-peptide increases nitric oxide production by enhancing mitogen-activated protein-kinase-dependent transcription of endothelial nitric oxide synthase in aortic endothelial cells of Wistar rats. *Diabetologia*, 2003. 46(12): p. 1698-705.
276. Min, J.Y. and K.B. Min, Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus. *CMAJ*, 2013. 185(9): p. E402-8.
277. Cabrera de Leon, A., et al., C-peptide as a risk factor of coronary artery disease in the general population. *Diab Vasc Dis Res*, 2015. 12(3): p. 199-207.
278. Pikkemaat, M., et al., C-peptide concentration, mortality and vascular complications in people with Type 2 diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *Diabet Med*, 2015. 32(1): p. 85-9.
279. Bo, S., et al., C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167(2): p. 173-80.
280. Kim, S.T., et al., Response: Basal C-peptide Level as a Surrogate Marker of Subclinical Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients (*Diabetes Metab J* 2011;35:41-9). *Diabetes Metab J*, 2011. 35(2): p. 190-1.

281. Marx, N., et al., C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(3): p. 540-5.
282. Martin, M.G., Uwe, *Komplementäre Verfahren in der Diabetologie: Labordiagnostik, Mikronährstoffe, Phytotherapie*. 2007: Hippokrates.
283. Gressner, A.M.A., T., *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Vol. 2. Auflage. 2012: Springer Verlag. 1451.
284. Ward, W.K., et al., Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*, 1987. 30(9): p. 698-702.
285. Haffner, S.M., et al., Proinsulin and specific insulin concentration in high- and low-risk populations for NIDDM. *Diabetes*, 1994. 43(12): p. 1490-3.
286. Kahn, S.E., et al., Relationship of proinsulin and insulin with noninsulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease in Japanese-American men: impact of obesity--clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(4): p. 1399-406.
287. Bavenholm, P., et al., Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation*, 1995. 92(6): p. 1422-9.
288. Reaven, G.M., et al., Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 76(1): p. 44-8.
289. Tura, A., et al., Basal and dynamic proinsulin-insulin relationship to assess beta-cell function during OGTT in metabolic disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. 285(1): p. E155-62.
290. Roder, M.E., et al., Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(2): p. 604-8.
291. Alarcon, C., et al., Increased secretory demand rather than a defect in the proinsulin conversion mechanism causes hyperproinsulinemia in a glucose-infusion rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1995. 95(3): p. 1032-9.
292. Pfozner, A., et al., IRIS II study: intact proinsulin is confirmed as a highly specific indicator for insulin resistance in a large cross-sectional study design. *Diabetes Technol Ther*, 2005. 7(3): p. 478-86.
293. Pradhan, A.D., et al., Insulin, proinsulin, proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med*, 2003. 114(6): p. 438-44.
294. Pfozner, A., et al., Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(3): p. 682-7.

295. Truyen, I., et al., Proinsulin levels and the proinsulin:c-peptide ratio complement autoantibody measurement for predicting type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2005. 48(11): p. 2322-9.
296. Scholin, A., et al., Proinsulin/C-peptide ratio, glucagon and remission in new-onset Type 1 diabetes mellitus in young adults. *Diabet Med*, 2011. 28(2): p. 156-61.
297. Yudkin, J.S., et al., Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia*, 2002. 45(3): p. 327-36.
298. Lindahl, B., et al., High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke*, 2000. 31(12): p. 2936-41.
299. Galloway, J.A., et al., Biosynthetic human proinsulin. Review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience. *Diabetes Care*, 1992. 15(5): p. 666-92.
300. Nordt, T.K., et al., Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*, 1995. 91(3): p. 764-70.
301. Juhan-Vague, I., M.C. Alessi, and P. Vague, Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*, 1991. 34(7): p. 457-62.
302. Ingelsson, E., et al., Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*, 2005. 294(3): p. 334-41.
303. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013.
304. Bundesministerium der Justiz für Verbraucherschutz, Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). 2012.
305. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) mit Ergänzungen durch Ausführungsbestimmung zur Guten Praxis Sekundärdaten Analyse (GPS). 2008.
306. Abbott Laboratories. Glucose. 2007; Available from: [http://www.ilexmedical.com/files/PDF/Glucose\\_ARC\\_CHEM.pdf](http://www.ilexmedical.com/files/PDF/Glucose_ARC_CHEM.pdf).
307. Moridani, M.Y., Z. Verjee, and L.C. Allen, Analytical evaluation of hemoglobin A(1c) dual kit assay on Bio-Rad Variant II: an automated HPLC hemoglobin analyzer for the management of diabetic patients. *Clin Biochem*, 2003. 36(4): p. 317-20.

308. Moriyama, M., et al., Performance evaluation and cross-reactivity from insulin analogs with the ARCHITECT insulin assay. *Clin Chem*, 2006. 52(7): p. 1423-6.
309. Schultess, J., et al., Diagnostic performance of the ARCHITECT C-Peptide immunoassay. *Clin Chem Lab Med*, 2009. 47(7): p. 834-41.
310. Group, T. Intaktes Proinsulin. 2015.
311. Kuwaki, H., et al., Redefining diastolic dysfunction grading: combination of E/A  $\leq 0.75$  and deceleration time  $>140$  ms and E/epsilon'  $\geq 10$ . *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(8): p. 749-58.
312. Swan, J.W., et al., Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(2): p. 527-32.
313. Amato, L., et al., Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*, 1997. 23(3): p. 213-8.
314. Kasznicki, J. and J. Drzewoski, Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Med Sci*, 2014. 10(3): p. 546-56.
315. De Groote, P., et al., Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2004. 25(8): p. 656-62.
316. Shindler, D.M., et al., Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 1996. 77(11): p. 1017-20.
317. Gustafsson, I., et al., Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(5): p. 771-7.
318. Dries, D.L., et al., Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 38(2): p. 421-8.
319. Ryden, L., et al., Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*, 2000. 21(23): p. 1967-78.
320. Kristensen, S.L., et al., Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017. 31(5-6): p. 545-549.
321. Kristensen, S.L., 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. *Circ Heart Fail*, 2016. 9(1).

322. Alberti, K.G., et al., The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366(9491): p. 1059-62.
323. Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001. 285(19): p. 2486-97.
324. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006; Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>.
325. Neuhauser H, K.R., Born S, 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2017.
326. Zerkowski, H.-R., Baumann, G, *HerzAkutMedizin*, in Ein Manual für die kardiologische, herzchirurgische, anästhesiologische und internistische Praxis. 2006, Steinkopff-Verlag Heidelberg.
327. Scheidt-Nave, C., et al., [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. 56(5-6): p. 661-7.
328. Böhm, M.L., U.; Hamm C.; Andresen, D; Becker, H.-J.; Borggrefe, M.; Brachmann, J.; Dietz, R.; Ertl, G.; Fleck, E.; Gottwik, M.G.; de Haan, F.; Hoffmeister, H.M.; Heusch, G.; Meinertz, T.; Osterspey, A.; Silber, S.; Trappe, H.-J., Positionspapier zur Statintherapie. *Clin Res Cardiol Suppl*, Springer Medizin Verlag 2007, 2007. 2007 · 2:8–15.
329. Schienkiewitz, A.M., G.D.M., Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2017.
330. Seitz, N.-N., John,L., Atzendorf, J., Rauschert, C. & Kraus, L., Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2018. Tabellenband: Tabakkonsum und Hinweise auf Konsumabhängigkeit nach Geschlecht und Alter im Jahr 2018. . 2019, München: IFT Institut für Therapieforschung.
331. Benjamin, E.J., et al., Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994. 271(11): p. 840-4.
332. Movahed, M.R., M. Hashemzadeh, and M.M. Jamal, Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 2005. 105(3): p. 315-8.
333. Feinberg, W.M., et al., Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 1995. 155(5): p. 469-73.

334. Busch, M.A., et al., [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. 56(5-6): p. 656-60.
335. Vasan, R.S., et al., Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017.
336. Owan, T.E. and M.M. Redfield, Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005. 47(5): p. 320-32.
337. Baldasseroni, S., et al., Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*, 2002. 143(3): p. 398-405.
338. Nieminen, M.S., et al., Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail*, 2008. 10(2): p. 140-8.
339. Aurigemma, G.P. and W.H. Gaasch, Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*, 2004. 351(11): p. 1097-105.
340. Jain, A., et al., Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation*, 1996. 93(7): p. 1396-402.
341. Holzmann, M., et al., Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med*, 2002. 251(5): p. 415-20.
342. Fitchett, D., 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. *Eur Heart J*, 2016. 37(19): p. 1526-34.
343. Miyazato, J., et al., Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*, 2002. 25(3): p. 403-9.
344. Berg, T.J., et al., Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. 22(7): p. 1186-90.
345. Bajraktari, G., et al., Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Int J Cardiol*, 2006. 110(2): p. 206-11.
346. Di Bello, V., et al., Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(6): p. 1408-15.
347. Prochaska, J.H., T.; Koeck, T.; Schulz, A.; Tröbs, S.-O.; Müller, F.; Steck, S.; Schwuchow-Thonke, S.; Göbel, S.; Schmitt, V.; Lenz, M.; Rapp, S.; Panova-

- Noeva, M.; Arnold, N.; Wagner, B.; Lackner, K.; Gori, T.; Münzel, T.; Wild, P.S.; . 2019.
348. Riddle, M.C., et al., Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(5): p. 983-90.
  349. DeFronzo, R.A., et al., The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*, 1981. 30(12): p. 1000-7.
  350. Stout, R.W., The impact of insulin upon atherosclerosis. *Horm Metab Res*, 1994. 26(3): p. 125-8.
  351. Cao, W., et al., Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis. *Curr Mol Pharmacol*, 2011. 4(3): p. 154-66.
  352. Holmang, A., et al., The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest*, 1996. 26(11): p. 973-8.
  353. Correa de Sa, D.D., et al., Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*, 2010. 96(7): p. 528-32.
  354. Cahill, J.M., et al., Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction -- a natural history study. *Int J Cardiol*, 2006. 106(1): p. 95-102.
  355. Kane, G.C., et al., Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*, 2011. 306(8): p. 856-63.
  356. Utsunomiya, H., et al., Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol*, 2014. 13: p. 86.
  357. Bonora, E., et al., Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance. *Metabolism*, 1983. 32(5): p. 438-46.
  358. Hirai, F.E., et al., Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes Care*, 2008. 31(3): p. 493-7.
  359. Pfoutzner, A., et al., Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 2004. 6(3): p. 405-12.
  360. Vangipurapu, J., et al., Both fasting and glucose-stimulated proinsulin levels predict hyperglycemia and incident type 2 diabetes: a population-based study of 9,396 Finnish men. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0124028.

361. Haffner, S.M., et al., Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke*, 1998. 29(8): p. 1498-503.
362. Nordt, T.K., et al., Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol*, 1998. 30(8): p. 1535-43.
363. Wareham, N.J., et al., Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. 22(2): p. 262-70.
364. Nijpels, G., et al., Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 1996. 39(1): p. 113-8.
365. Vauhkonen, I.K., et al., Hyperproinsulinemia is not a characteristic feature in the offspring of patients with different phenotypes of type II diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2000. 143(2): p. 251-60.
366. Kirk, J.K., et al., Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2006. 29(9): p. 2130-6.
367. Kirk, J.K., et al., Disparities in A1C levels between Hispanic and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2008. 31(2): p. 240-6.

## 8. Anhang

### A. Verteilung echokardiographischer Parameter nach Geschlecht

	Gesamt	Männer	Frauen
<b>EF</b> [%]	50,6±11,7	49,0±11,8	54,5±10,4
<b>E</b> [cm/s]	71,1 (57,4/89,8)	68,2 (54,3/86,9)	79,0 (63,2/97,4)
<b>A</b> [cm/s]	73,5±25,5	70,7±24,5	80,0±26,
<b>E/A</b>	0,92 (0,72/1,25)	0,91 (0,71/1,23)	0,95 (0,75/1,26)
<b>E'</b> [cm/s]	7,74±2,55	7,78±2,63	7,63±2,33
<b>E/E'</b>	9,43 (7,14/13,04)	9,00 (6,89/12,44)	10,61 (8,06/14,79)
<b>A'</b> [cm/s]	9,49±3,28	9,52±3,26	9,43±3,32
<b>DT</b> [ms]	0,22 (0,18/0,26)	0,22 (0,18/0,26)	0,21 (0,18/0,26)

### B. Schweregrade der systolischen Funktion nach Geschlecht

	Gesamt	Männer	Frauen
<b>keine Funktionsstörung</b> , % (n)	25,0 (231)	22,4 (159)	33,6 (72)
<b>leichtgradig</b> , % (n)	36,6 (338)	35,6 (253)	39,7 (85)
<b>mittelgradig</b> , % (n)	29,5 (273)	32,7 (232)	19,2 (41)
<b>schwergradig</b> , % (n)	8,9 (82)	9,3 (66)	7,5 (16)

### C. Schweregrade der diastolischen Funktion nach Geschlecht

	Gesamt	Männer	Frauen
<b>keine Funktionsstörung</b> , % (n)	26,2 (231)	26,6 (159)	25,4 (72)
<b>leichtgradig</b> , % (n)	34,4 (304)	37,6 (225)	27,8 (79)
<b>mittelgradig</b> , % (n)	37,6 (332)	34,3 (205)	44,7 (127)
<b>schwergradig</b> , % (n)	1,7 (15)	1,5 (9)	2,1 (6)

#### D. Assoziation der HbA1c-Konzentration mit Phänotypen der Herzinsuffizienz

##### Abhängige Variable: HbA1c [%]

	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	1,01 (0,72; 1,41)	0,97	1,09 (0,76; 1,59)	0,64
<b>DDREF</b>	1,14 (0,88; 1,50)	0,33	1,22 (0,91; 1,67)	0,19
<b>PDREF</b>	1,05 (0,74; 1,48)	0,76	1,104 (0,742; 1,620)	0,61
<b>HFPEF</b>	1,14 (0,82; 1,60)	0,44	1,04 (0,71; 1,53)	0,86
<b>HFREF</b>	1,41 (1,09; 1,88)	0,012	1,46 (1,08; 2,05)	0,019

#### E. Assoziation der Glucosekonzentration mit Phänotypen der Herzinsuffizienz

##### Abhängige Variable: Glucose [mg/dl]

	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	1,0 (0,99; 1,01)	0,94	1,001 (0,99; 1,01)	0,85
<b>DDREF</b>	1,003 (0,996; 1,010)	0,42	1,006 (0,99; 1,01)	0,13
<b>PDREF</b>	1,003 (0,994; 1,012)	0,45	1,005 (0,996; 1,015)	0,27
<b>HFPEF</b>	1,001 (0,993; 1,010)	0,75	1,001 (0,99; 1,01)	0,88
<b>HFREF</b>	1,004 (0,999; 1,011)	0,17	1,005 (0,99; 1,01)	0,15

#### F. Assoziation der Insulinkonzentration mit Phänotypen der Herzinsuffizienz

##### Abhängige Variable: Insulin [ng/ml]

	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	0,95 (0,91; 0,99)	0,011	0,96 (0,92; 1,01)	0,1
<b>DDREF</b>	0,99 (0,97; 1,02)	0,73	1,02 (0,98; 1,06)	0,28
<b>PDREF</b>	0,98 (0,94; 1,02)	0,3	0,99 (0,94; 1,03)	0,58
<b>HFPEF</b>	1,02 (0,99; 1,05)	0,27	1,01 (0,98; 1,04)	0,44
<b>HFREF</b>	1,001 (0,977; 1,027)	0,92	1,0 (0,97; 1,03)	0,98

#### G. Assoziation der Proinsulin/C-Peptid-ratio mit Phänotypen der Herzinsuffizienz

##### Proinsulin/C-Peptid-Ratio

	OR	p-Wert	adj. OR	p-Wert
<b>DDPEF</b>	0,99 (0,88; 1,11)	0,89	0,98 (0,87; 1,11)	0,79
<b>DDREF</b>	0,99 (0,89; 1,10)	0,85	1,04 (0,93; 1,17)	0,48
<b>PDREF</b>	0,99 (0,88; 1,12)	0,96	1,03 (0,90; 1,19)	0,62
<b>HFPEF</b>	1,13 (1,01; 1,28)	0,046	1,14 (1,01; 1,30)	0,055
<b>HFREF</b>	0,92 (0,83; 1,02)	0,13	0,91 (0,80; 1,03)	0,15