

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

Einfluss von Glukose- und Insulinmetabolismus
auf die kardio-renale Achse bei Herzinsuffizienz

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

Benedikt Fooß

aus Mainz

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 18.12.2025

Nachnutzungslizenz: Es gilt das Urheberrecht

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
1.1 Hintergrund der Studie	1
1.2 Ziele der Studie	2
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Das Syndrom Herzinsuffizienz.....	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Remodelling	3
2.1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz und natriuretische Peptide.....	6
2.1.4 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte.....	10
2.1.5 Ätiologie.....	11
2.1.6 Phänotypen der HF nach LVEF	11
2.1.7 Weitere Klassifikationssystem	17
2.1.8 Komorbiditäten: Hypertonie, Übergewicht, COPD, DM, CKD.....	19
2.2 Diabetes mellitus	21
2.2.1 Definition	21
2.2.2 Ätiologie/ Klassifikation	21
2.2.3 Epidemiologie	22
2.2.4 Glucotoxizität.....	23
2.2.5 Insulinresistenz und Hyperinsulinismus	28
2.2.6 Weitere metabolische Veränderungen bei DM.....	32
2.2.7 Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz.....	33
2.3 Nierenerkrankung.....	35
2.3.1 Definition Nierenerkrankung	35
2.3.2 Ätiologie, Epidemiologie und Klassifikation der CKD.....	37
2.3.3 Risikostratifizierung nach KDIGO.....	39
2.3.4 Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankung	41
2.3.5 Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung	42
3 Material und Methoden	45
3.1 MyoVasc Studie	45
3.1.1 Studiendesign.....	45
3.1.2 Kohorte.....	46
3.1.3 Endpunkte	47
3.1.4 Studienziele.....	48
3.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien.....	50
3.1.6 Studienablauf.....	50
3.2 Datenmanagement und statistische Analyse	55
4 Ergebnisse	57

4.1	Charakterisierung des Analysenkollektivs.....	57
4.1.1	Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (eGFR) bei Baseline.....	59
4.1.2	Klinische Charakteristika in Abhängigkeit der HF Stages C/D nach LV-Funktion	59
4.1.3	Klinische Charakteristika in Abhängigkeit nach Quartilen der Biomarker des Glucosestoffwechsels	60
4.2	Zusammenhang zwischen der Glukotoxizität und der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	62
4.2.1	HOMA-IR und HbA1c in den Querschnittsanalysen	62
4.2.2	Korrelation der Biomarker in der Eingangsuntersuchung mit der Nierenfunktion nach 4 Jahren	64
4.2.3	Assoziation der Biomarker mit der Verschlechterung der Nierenfunktion	65
4.2.4	Evaluation der unabhängigen Effekte der einzelnen metabolischen Biomarker auf die Nierenfunktion	68
4.2.5	Sensitivitätsanalysen in Subgruppen	70
5	Diskussion.....	71
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	71
5.2	Zusammenhang der Biomarker mit dem klinischen Profil der Studienpopulation ..	72
5.2.1	HOMA IR.....	72
5.2.2	HbA1c.....	74
5.2.3	eGFR.....	74
5.3	Assoziation des HOMA-IR mit der Nierenfunktion	75
5.3.1	Assoziation der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion in den Querschnittsanalysen	75
5.3.2	Assoziation der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion in den longitudinalen Analysen.....	78
5.3.3	Korrelation des HOMA-IR mit einer Verschlechterung der Nierenerkrankung ..	80
5.3.4	Sensitivitäts Analysen der Insulinresistenz	82
5.4	Assoziation des HbA1c mit der Nierenfunktion	84
5.4.1	Assoziation des HbA1c mit Nierenfunktion in den Querschnittsanalysen	84
5.4.2	Assoziation des HbA1c auf die Nierenfunktion in den longitudinalen Analysen	86
5.4.3	Korrelation des HbA1c mit der Verschlechterung der Nierenfunktion.....	88
5.4.4	Sensitivitätsanalysen: Auswirkung der Glukotoxizität.....	89
5.5	Assoziation des Glucose- /Insulinstoffwechsels auf die eGFR im kombinierten Modell	91
5.5.1	Assoziation der Insulinresistenz auf die eGFR nach Adjustierung für den HbA1c	91
5.5.2	Assoziation des HbA1c auf die eGFR nach Adjustierung für den HOMA-IR ...	92
5.6	Limitationen der Arbeit.....	93
5.7	Klinische Implikationen	95
6	Zusammenfassung.....	97
7	Anhang	123

8	Danksagung.....	140
9	Tabellarischer Lebenslauf	141

Abkürzungsverzeichnis

AKI	acute kidney injury
AGE	advanced glycosylation endproduct
MRA	Aldosteron Antagonisten
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT 2	Angiotensin II
ANP	atrial natriuretische Peptid
BZ	Blutzucker
BNP	B-type natriuretische Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CKD	chronische Nierenerkrankung in der englischen Literatur chronic kidney disease
CNP	C-type natriuretische Peptid
DNP	dendroaspis natriuretic peptide
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DPP-4i	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitoren
ESRD	end stage renal disease
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1 RA	Glucagon like peptide 1 Rezeptor Agonisten
HbA1C	glykosylierten Hämoglobin A1C
GHS	Gutenberggesundheitsstudie
HR	hazard ratio
HFmrEF	heartfailure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	heartfailure with preserved ejection fraction
HFrEF	heartfailure with reduced ejection fraction
HF	Heartfailure/Herzinsuffizienz
HZV	Herzzeitvolumen
HOMA IR	Homeostasis Model Assessment Insulin resistance
HOMA IR	Homeostasis Model Assessment Insulin resistance
HOMA	homeostatic model assessment
ICM	ischämischen Kardiomyopathie
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie

CRS	kardio renales Syndrom
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	koronaren Herzerkrankung
LAVI	left atrial volumen index
LVEF	left ventricular ejection fraction/ links ventrikuläre Auswurfraction
LV	linken Ventrikel
LVAD	linksventrikulären assistant device
LDL	low density lipoprotein
MODY	Maturity-Onset of the young
TRV _{max}	maximalen Geschwindigkeit des Trikuspidalregurgitation
MESA	multiethnic study of atherosclerosis
NYHA	New York Heart Association
Nt-pro-BNP	N-terminalen proBNP
PR	Prävalenzratio
RCT	randomized clinical trials
ROS	reaktiven Sauerstoffspezies
RAGE	receptor of advanced glykosylation endproduct
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
SNP	single nucleotid polymorphism
SGLT-2	Sodium glucose cotransporter 2
sRAGE	soluble receptor of advanced glykosylation endproduct
SD	Standardabweichung
NO	Stickstoffmonoxid
sPAP	systolischen pulmonal arteriellen Drucks
TTE	transthorakale Echokardiographie
ARNI	Valsartan/Sacubitril, Nephelysin Antagonist

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Visitenablauf Myovasc	51
Tabelle 2 Klinisches Profil des Analysekollektivs bei Baseline	58
Tabelle 3 Zusammenhang der metabolischen Biomarker mit der Nierenfunktion Bei Baseline in den Phänotypen von HF	63
Tabelle 4 Assoziation der metabolischen Marker auf den Verlauf der Nierenfunktion in den Phänotypen von HF	65
Tabelle 5 Assoziation der Biomarker mit der Verschlechterung der Nierenfunktion	67
Tabelle 6 Kombiniertes Modell zusätzlich adjustiert gegen den korrespondierenden metabolischen Marker zur Isolation der Effekte	69
Tabelle 7 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach Quartilen der GFR	124
Tabelle 8 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach LVEF	126
Tabelle 9 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HOMA-IR	128
Tabelle 10 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HbA1c	130
Tabelle 11 Sensitivitätsanalyse nach klinischen Stadien der CKD	132
Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse ohne DM-Medikation und ohne kardiovaskuläre Erkrankung	133
Tabelle 13 Lineare Regression der Medikation mit der eGFR nach Bonferoni Korrektur, zur Etablierung eines Medikationsscores	134

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Hintergrund der Studie

Pathophysiologisch stellt die Herzinsuffizienz (Heart failure (HF)) einen Status dar, in dem das Herz nicht mehr in der Lage ist den Körper mit einem ausreichenden Herzzeitvolumen (HZV) zu versorgen und somit entsprechend Sauerstoff und Nährstoffe bereit zu stellen (3). Von der akuten, oftmals fatal verlaufenden, HF kann eine chronische Form abgegrenzt werden. Bei dieser kommt es, je nach Ausmaß der Imbalance zwischen Anforderung und Angebot, zu verschiedenen Symptomen, wie z.B. Luftnot bei Belastung und in Ruhe, Müdigkeit, Lungenödem, etc.(1). Die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz in Deutschland entspricht in etwa der der anderen Industrienationen der westlichen Welt und macht diese zur häufigsten Erkrankung überhaupt (1, 3). Die durch HF entstehenden Gesundheitskosten übertreffen die aller anderen Erkrankungen. Auch hier ist Deutschland international vergleichbar (4, 5). Ein Großteil der dabei entstehenden Gesundheitskosten entfällt auf die Krankenhausbehandlung der dekompensierten HF (5). Im Syndrom der HF existieren verschiedene Klassifikationssysteme, ein mittlerweile weitverbreitetes Konzept stellt dabei die Universal Definition of Heart failure dar, welche die Patienten in verschiedene Stadien einteilt. A/B umfasst dabei Patienten mit sogenannten Prä HF und prädisponierenden Vorerkrankungen und C/D Patienten mit etablierter HF (6). Die HF wird nach aktuellen Leitlinien in Phänotypen mit reduzierter und erhaltener Auswurfraction des Herzens unterteilt, der Heartfailure with reduced ejection fraction (HFrEF) und Heartfailure with preserved ejection fraction (HFpEF) (1). In der Entwicklung der HF und dem Verlauf der Erkrankung spielen metabolische Veränderungen und damit einhergehende Komorbiditäten eine herausragende Rolle (1, 7-9). Diabetes mellitus (DM) spielt in der Entwicklung der HF eine gewichtige Rolle, welche über die des reinen beschleunigten Progresses der koronaren Herzerkrankung hinausgeht (7, 10, 11). Eine weitere wichtige Rolle in der Homöostase der Kreislauffunktion spielt die Nierenfunktion. Der negative Einfluss von DM auf die Nierenfunktion ist seit langem bekannt. Mit Einführung von Insulin in die DM-Therapie ergab sich 1922 erstmals beim DM-Typ 1 die Möglichkeiten einer Behandlung, deren Potential erst in den 1980er Jahren mit Durchführung der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)-Studie aufgezeigt wurde (12, 13). Für DM-Typ 2 konnten später mit Metformin und den Sulfonylharnstoffen noch andere Therapien entwickelt werden, welche den Blutzuckerspiegel senkten. Mit Durchführung der ACCORD, VAT und ADVANCE Studien kamen erstmals Zweifel an der reinen HbA1c Senkung als Therapieziel beim Diabetiker auf (14). Auch bei HF-Patienten bestätigten sich diese Befunde. Es konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von Insulin bei HF-Patienten mit DM mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (15). In den letzten Jahren zeigte sich mit Einführung der SGLT-2 Inhibitoren in die Therapie der HF, dass Eingriffe in die metabolische Achse von DM auch bei

Patienten ohne manifesten DM eine wichtige Rolle spielen und beeindruckende Therapieerfolge erzielen können (1, 16, 17). Jedoch sind die molekularen Mechanismen, welche hierfür verantwortlich sind, nicht gänzlich geklärt (18). Durch Fortschritte in der Therapie der HF konnte in den letzten Jahren eine deutliche Reduktion der Mortalität der HF erzielt werden. Da hierbei insbesondere Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion profitierten, glichen sich die Mortalitätsraten der Phänotypen einander an (1, 7, 19). In klinischen Studien zur Behandlung der HF mit erhaltener Pumpfunktion konnte bisher kein Therapieansatz diese Erfolge nachweisen (1). Ein weiterer wichtiger Aspekt im Spektrum des DM stellt die Insulinresistenz dar, insbesondere die Auswirkung der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion. Hier konnte in einigen Populationsstudien bereits ein negativer Zusammenhang hergestellt werden (20, 21). Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von Insulinresistenz und Glukotoxizität auf die Entwicklung der Nierenfunktion bei HF-Patienten näher zu untersuchen.

1.2 Ziele der Studie

Ziel der Studie war es, die Interaktion von Glukotoxizität und Insulinresistenz auf die Nierenfunktion im Spektrum des HF Syndroms zu untersuchen. Als Basis diente die MyoVasc-Kohorte, die Individuen in allen Stadien der HF umfasst. Individuen mit etablierter HF (Stadium C/D), mit Vorstufen der HF (Stadium B), ohne kardiale Dysfunktion aber prädisponierenden Erkrankungen (Stadium A) und eine Kontrollgruppe (Stadium 0). Zudem wurde der Einfluss der Biomarker in den Phänotypen von HF untersucht. Die Glukotoxizität wurde dabei gemessen als HbA1c. Die Insulinresistenz wurde gemessen als homeostatic-model-assessment-insulin-resistance (HOMA-IR). Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte mittels Messung der estimated glomerular filtration (eGFR). Die Studie wurde zum einen als Querschnittsanalyse in der Eingangsuntersuchung durchgeführt. Zum anderen wurde der Zusammenhang der beiden Biomarker auf den Verlauf der Nierenfunktion im 4-Jahres-Intervall sowie auf das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion über das physiologische Maß hinaus untersucht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Syndrom Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition

Die HF stellt pathophysiologisch einen Zustand dar, in dem das Herz aufgrund einer kardialen Funktionsstörung nicht mehr in der Lage ist ein ausreichendes HZV zu generieren und den Körper somit ausreichend mit Blut, Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen (1). Nach ICD 10 Klassifizierung kann noch zwischen Rechts- und Links- HF unterschieden werden. Gemäß den Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC), sowie im Rahmen nationaler Leitlinien, kann von der akuten die chronische Form der HF abgegrenzt werden. Letztere weist das HF-Syndrom typische klinische Symptome wie z.B. reduzierte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Müdigkeit und/ oder Flüssigkeitsretention, sowie das Vorliegen einer strukturellen Anomalie des Herzens, beispielsweise eine myokardiale Hypertrophie, Ventrikel oder atriale Dilatationen mit und ohne Klappenvitien, auf (1, 3). Amerikanische Leitlinien erweitern die klinischen Symptome noch um eine eingeschränkte Belastungstoleranz (22).

Die ESC unterscheidet bezüglich der Ausprägung der HF drei Phänotypen, welche sich traditionell nach Messung der kardialen Auswurfleistung (left ventricular ejection fraction (LVEF)), bestimmt mittels transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder kardialer Magnetresonanztomographie (CMR), unterscheiden. Diese Einteilung stammt hauptsächlich aus der Zeit der ersten größeren Zulassungsstudien zur Behandlung der HF mit deutlich verbesserten Outcomes für Patienten mit einer $EF \leq 40\%$ (1). Die Phänotypen werden bezeichnet als heartfailure with reduced ejection fraction (HFrEF) mit einer $EF \leq 40\%$, heartfailure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), mit einer EF zwischen 41% und 49%, sowie heartfailure with preserved ejection fraction (HFpEF) und einer $EF \geq 50\%$ (1).

2.1.2 Remodelling

Der HF geht eine strukturelle Veränderung am Herzen voran, die als Remodelling bezeichnet wird (2). Übersetzt nach Cohn bezeichnet Remodelling einen Prozess der Veränderung der Genomexpression der molekularen, zellulären und interstitiellen Strukturen als Reaktion auf eine Verletzung des Herzens, welche klinisch eine Veränderung des Herzens in Form und Funktion bewirken (2). Dieses Konzept des Remodellings konzentriert sich auf den pathophysiologischen Prozess einer Maladaptation des Körpers nach einer initial notwendigen Adaptation eines Organs zur Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion. Ausgeklammert werden hierbei physiologische Anpassungen an Bedarfssituationen, z.B. Training oder generell

Wachstum des Körpers im Laufe der Entwicklung vom Neugeborenen zum Erwachsenen (2, 23, 24). Kardiales Remodelling kann dabei als physiologische und pathophysiologische Reaktion nach Herzinfarkt, Drucküberlastung (z.B. Aortenklappenstenose oder Arterielle Hypertonie), inflammatorische Prozesse (Myokarditis), oder idiopathische Kardiomyopathie begriffen werden (2). Im groben kann dabei zwischen zwei Phänotypen unterschieden werden, dem hypertrophen und dem dilatativen. Der hypertrophe Typ, welcher häufig als konzentrische Hypertrophie auftritt, zeichnet sich durch eine Erhöhung der Masse zur Volumenratio aus. Dieser Phänotyp ist hauptsächlich in der HFpEF anzutreffen. Der dilatative Typ zeichnet sich durch eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens im Verhältnis zur Wanddicke aus, welcher häufig bei HFrEF und HFmrEF anzutreffen ist (24). Die Veränderungen sind dabei nicht auf den linken Ventrikel beschränkt, sondern können z.B. durch enddiastolische Druckerhöhung auch zu einer atrialen Dilatation führen. Diese wiederum können zu sekundären Valvulopathien und einer rechtsventrikulären Beteiligung führen. Im Falle einer isolierten pulmonalen Hypertonie kann auch primär der rechte Ventrikel betroffen sein. Insgesamt können alle kardialen Strukturen vom Remodelling betroffen sein (2, 24). Betrachtet man die zellulären und extrazellulären Bestandteile des Herzens fällt auf, dass die Kardiomyozyten ca. 20-30% der zellulären Anteile, aber ca. 70-80% der Masse des Herzens ausmachen (24). Dabei betrifft das kardiale Remodelling nicht nur die zellulären Bestandteile des Herzens, sondern auch die extrazelluläre Matrix. Es kommt zu einer Veränderung und Versteifung der Kollagenfasern, welche den Hauptteil der extrazellulären Matrix ausmachen (2, 23, 24). Die klinisch- makroskopischen Veränderungen im Rahmen des kardialen Remodellings setzen sich auch auf zellulärer Ebene fort. Durch eine Volumenüberladung kommt es zu einer Verlängerung der Kardiomyozyten. Eine Druckbelastung im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie führt zu einer gleichsam zellulären Reaktion (2, 24). Auch die intrazelluläre Struktur der Kardiomyozyten verändert sich im Rahmen des Remodellings, hierbei kann es zu einer Veränderung der Isoformen des Myosins kommen. In einigen seltenen, erblichen Kardiomyopathien führen genetische Defekte zu Veränderungen am Myosin, welche sich dann in den entsprechenden Phänotypen manifestieren (2, 24, 25). Autophagie und Apoptose sind Prozesse, welche im Rahmen von Alterung und ischämischen Schäden am Herzen eine große Rolle spielen. Wird diese Reaktion unterbunden, also Autophagie behindert, kommt es interessanterweise zu einer Verstärkung des Remodellings. Eine Förderung von Apoptose Prozessen zeigte sich vorteilhaft in tierexperimentellen Studien (24, 26).

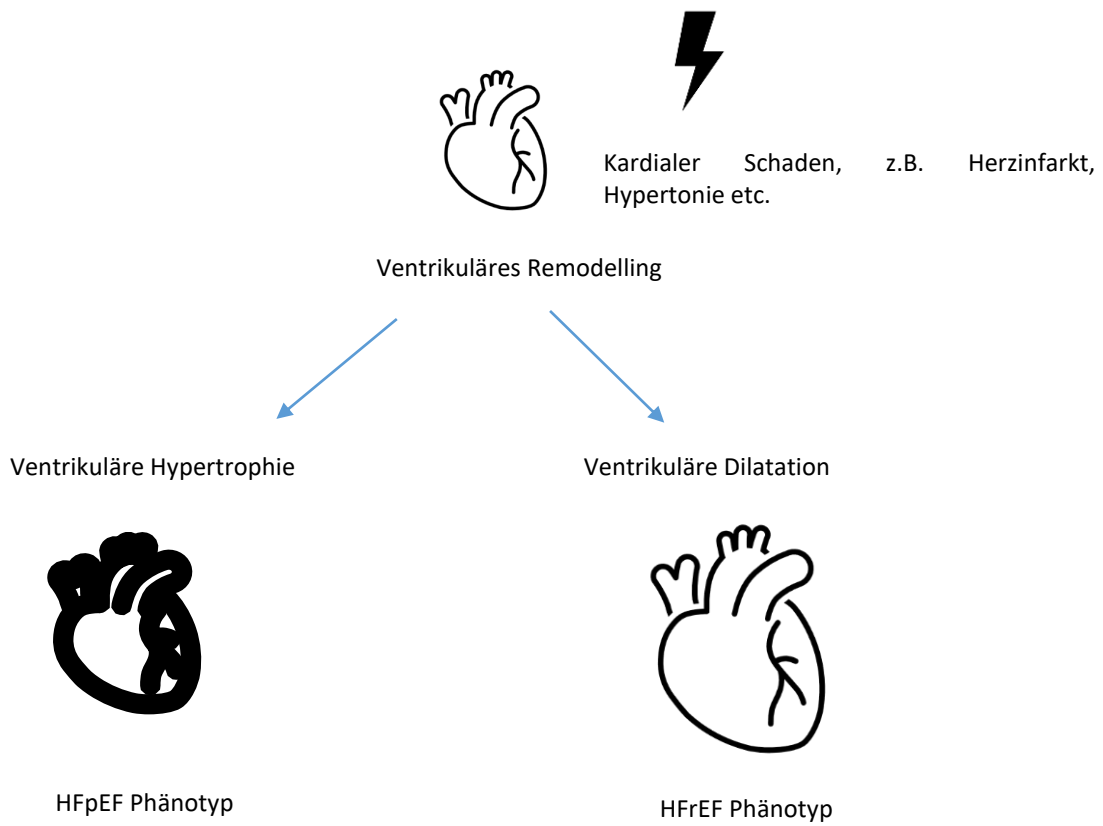


ABBILDUNG 2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG VENTRIKULÄRES REMODLLING MODIFIZIERT NACH COHN (2)

2.1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz und natriuretische Peptide

Die Diagnostik der der HF stützt sich gemäß ESC auf die o.g. klinischen Zeichen und Symptome, sowie den Nachweis einer eingeschränkten LVEF in einem bildgebenden Verfahren für die Phänotypen HFrEF und HFmrEF (1). Bezüglich der Diagnostik einer HFpEF fordert die ESC das Vorliegen klinischer Symptome einer HF, sowie einen Nachweis einer kardialen Pathologie in einem bildgebenden Verfahren, welches vereinbar ist mit dem Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung des Ventrikels sowie erhöhte natriuretische Peptide (1).

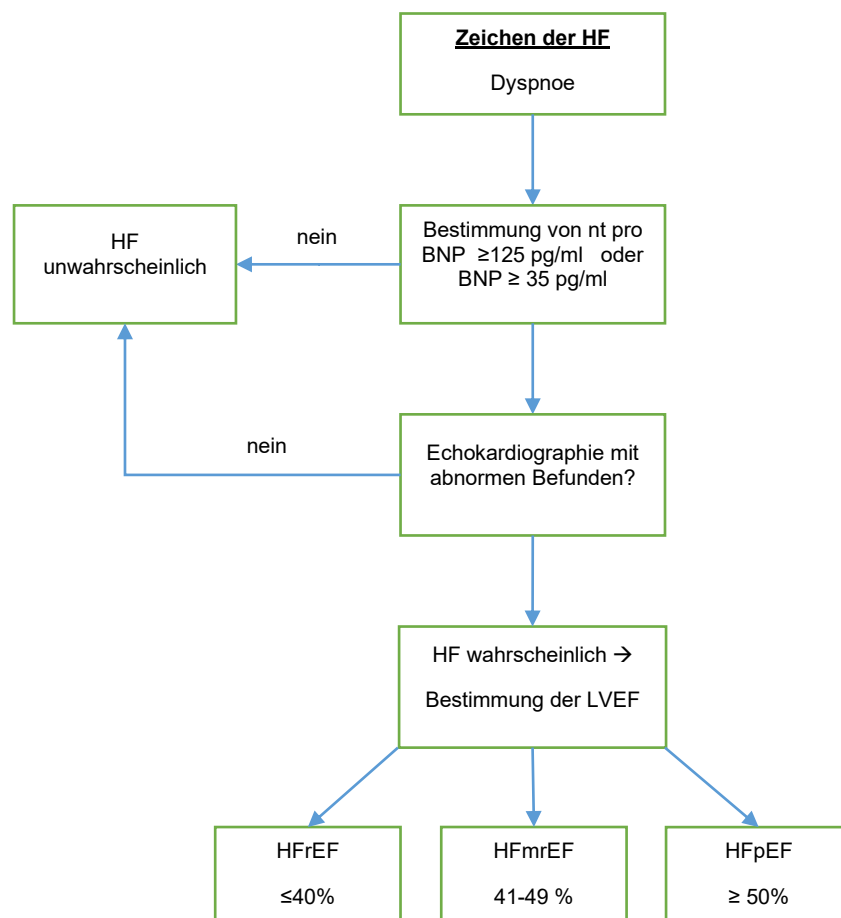


ABBILDUNG 3 DIAGNOSE ALGORHITHMUS NACH ESC(1)

2.1.3. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von HF

Als ubiquitär verfügbares, strahlungsarmes und vergleichsweise günstiges Diagnostikum hat sich das TTE weltweit in der kardialen Diagnostik etabliert (27, 28). Anhand eines nach standardisierten Kriterien durchgeführten TTE können bis zu einem gewissen Grad, valide Aussagen über die systolische Funktion mittels Bestimmung der LVEF getroffen werden. Zudem erlaubt es eine Aussage zum Vorliegen und Ausmaß struktureller Veränderungen als Folgen eines Remodelling des Herzens. Weiterhin sind Aussagen zu regionale Kinetik Störungen als Folge z.B. eines Herzinfarktes möglich. Begrenzt sind in letzter Zeit auch Aussagen bzgl. dem Vorliegen gewisser Speichererkrankungen möglich, z.B. mittels Bestimmung des global longitudinal strains, einer Messung der longitudinalen Kontraktion des Herzens (27-29). Anhand von Autopsie Daten aus den 1980 Jahren ließ sich die Validität der mittels Echokardiographie bestimmten Veränderungen bestimmen (29). Auch Aussagen bzgl. der diastolischen Funktion des Ventrikels lassen sich bis zu einem gewissen Grad mittels Echokardiographie ableiten. Weitere wichtige Aspekte in Folge oder als Ursache eines Remodellings sind valvulärer Ursachen einer HF, auch diese lassen sich anhand der Echokardiographie sehr strukturiert abarbeiten (27, 28). In den letzten Jahren hat zudem die kardiale MRT-Untersuchung deutlich an Bedeutung gewonnen und stellt mittlerweile den Goldstandard zur Bestimmung der LVEF dar, da hier aufgrund direkter Planimetrie der Myokard-Blut-Grenzen eine genauere Volumenbestimmung erfolgen kann als in der 2-D-Echokardiographie, welche letztlich auf Basis einer Flächensubtraktionsmethode mit Hilfe geometrischer Formeln nur eine indirekte Quantifizierung erlaubt (27, 28, 30). Zudem erlaubt die kardiale MRT Aussagen über Gewebe spezifische Eigenschaften und kann somit Aussagen hinsichtlich z.B. ödematösen Veränderungen bei inflammatorischen Prozessen oder Veränderungen der Signalstruktur bei gewissen Speichererkrankungen bieten, welche sich so mittels TTE nicht erfassen lassen (30). Einer der Hauptlimitationen der Bestimmung der LVEF mittels TTE ist die Inter- und Intraobserver-Variabilität. Eine Unterscheidung einer LVEF zwischen 39% und 41% kann letztlich nicht sicher getroffen werden und ist immer einer gewissen subjektiven Wertung des Untersuchers unterworfen (6). Weitere selten angewandte nicht invasive Methoden zur Evaluation der kardialen Funktion stellen z.B. szintigraphisch Untersuchungen oder das PET CT. Diese sind jedoch meist besonderen Fragestellungen vorbehalten und haben derzeit keinen Stellenwert in der Standarddiagnostik (6, 31).

2.1.3. Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide (NP) sind eine Gruppe von Peptiden, welche von Herzmuskelzellen sowohl auf Vorhof- als auch auf Kammerebene sezerniert werden und eine Hormon- ähnliche Wirkung haben. Ihnen kommt in der Regulation der kardialen Homöostase eine besondere Bedeutung zu (23). Erstmals wurden sie im Jahr 1981 als zirkulierende Peptide mit Kochsalz sezernierender Wirkung beschrieben. Auch die Rolle der Flüssigkeitsüberladung als Sekretionsreiz wurde früh entdeckt (32). In den 1980er Jahren folgte dann die genauere Charakterisierung der physiologischen Bedeutung der NP (32-34). Sie zeigten sowohl im Tiermodell, als auch im Menschen, eine gleiche Funktion, was ihnen eine zentrale Rolle in der Erforschung der HF gab (33).

NP entfalten durch Vasodilatation eine diuretische und natriuretische Wirkung und besitzen somit eine wichtige Funktion in der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes des Körpers (35). Hierbei wirken sie durch Volumenreduktion und Salzsekretion kardioprotektiv, in gewisser Weise kann dieser hormonelle Regelkreislauf als Gegenspieler zum RAAS gesehen werden (35-37).

Bisher sind verschiedene Arten der NP beschrieben: das atrial natriuretische Peptid (ANP), das B-type natriuretische Peptid (BNP), C-type natriuretische Peptid (CNP) und dendroaspis natriuretisches Peptid sowie Urodilatin (36-38). Das ANP wird hauptsächlich atrial gebildet, während das BNP von Vorhof und Kammer gebildet wird, jedoch Aufgrund der überwiegenden ventrikulären Masse hauptsächlich der linke Ventrikel (LV) ausschlaggebend ist. CNP wird von den Gefäßen sezerniert und DNP ebenfalls überwiegend extrakardial. Von den NP spielt eigentlich nur das BNP eine Rolle in der klinischen Anwendung (37). Die NP werden vom Körper in Vorstufen analog dem N-terminalen proBNP (NT-pro-BNP) in äquimolaren Mengen sezerniert, diese unterscheiden sich dann im Wesentlichen anhand der Halbwertszeiten. Diese liegt beim BNP bei ca. 20 Minuten und im Falle des NT-proBNP bei ca. 70 Minuten (35, 36, 39, 40). Dies spielt in der Präanalytik der Proben und anschließenden Bewertung eine große Rolle (40). Trotz der äquimolaren Bildung sind BNP und Nt-pro-BNP nicht vollständig überlappend zu interpretieren, insbesondere aufgrund der kürzeren Halbwertszeit des BNP (39, 40).

Der Sekretionsmechanismus der NP ist in Vorhöfen und den Kammern unterschiedlich. Während in den Vorhöfen die NP in zellulären Granula gespeichert werden, ist dies in den Ventrikeln nicht der Fall. Hier erfolgt die Bildung durch eine Hochregulation der Transkription (35). Der Sekretionsreiz für die NP ist der Wandstress auf den Kardiomyozyten. Dieser wird verursacht durch die Ausdehnung des extrazellulären Plasmavolumens in Folge von Flüssigkeits- und Salzretention, also letztlich die Kongestion (35).

Die Wirkung der NP entfalten diese über die Kopplung an den entsprechenden Rezeptor, den NP Rezeptor. Dieser existiert in drei verschiedenen Varianten: NP Rezeptor A, NP Rezeptor B und NP Rezeptor C (35, 37). Von den drei Varianten sind die NP Rezeptoren A und B G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die über die Guanylcyclase ihre Wirkung auf die Zelle entfalten. Die Variante C hat bisher keine bekannte biologische Bedeutung (35, 38).

Nach Kopplung an den Rezeptor werden je nach Zielgewebe unterschiedliche Effekte ausgelöst. In der Niere wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch Vasodilatation der afferenten Arteriole und Vasokonstriktion der efferenten Arteriole erhöht (35, 37). Weiterhin erfolgt eine Natriuresis durch Hemmung des Natrium- Protonen- Austauschs im proximalen Tubulus, sowie des Natrium- Chlorid- Cotransporters im distalen Tubulus und der Natrium Aufnahme im Sammelrohr (35, 37, 41). Die Diuresis wird gesteigert durch Inhibition der Wasserresorption mittels Aquaporin- 2- Hemmung (35, 37). Im Gefäßbett wird eine Vasorelaxation bewirkt, in deren Folge der Blutdruck sinkt (35). Durch Reduktion des Plasmavolumens und der Vasorelaxation sinkt die Vorlast des Herzens und eine Reduktion des kardialen Auswurfs wird erreicht. Weiterhin wird ein RAAS-Antagonismus erzielt. Durch diese Wirkungen vermindert sich das kardiale Remodelling (35, 39).

Im Bereich der klinischen Standarddiagnostik sind aktuell nur BNP und Nt-pro-BNP als humorale Biomarker von Interesse (39). In den aktuellen klinischen Leitlinien haben die NP eine weitreichende Bedeutung, sind jedoch im Vergleich zur Bedeutung des Troponins in den Herzinfarkt Leitlinien etwas differenzierter zu betrachten (1, 42). In der Diagnostik der akuten HF sind sich die Leitlinien zumeist einig, sodass ein NP-Wert unterhalb einer gewissen Schwelle eine akute HF als Ursache von Beschwerden nahezu ausschließt (1, 3, 22). Im Bereich der chronischen HF, vor dem Hintergrund eines passenden Beschwerdebildes, müssen die Messwerte in Anbetracht des klinischen Zustandes und der aktuellen Medikation gesehen werden (39). So kann z.B. durch eine optimale Behandlung, insbesondere mit Diuretika, ein normwertiges NP-Level erreicht werden (39).

Bezüglich der prognostischen Vorhersagekraft der NP existieren unterschiedliche Daten. Im Bereich der Lungenembolie korrelieren die NP mit der Mortalität. Im Rahmen der Zulassungsstudie für Valsartan und in nachfolgenden Analysen konnte dies im Rahmen der HF noch nicht gezeigt werden (39, 43).

2.1.4 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte

Die Prävalenz der chronischen HF in Deutschland ist in etwa vergleichbar mit den anderen entwickelten Ländern der westlichen Welt. Sie liegt, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, bei ca. 1,9-2,6%, jedoch mit deutlichem Anstieg der Prävalenz in der älteren Bevölkerung mit ca. 6,9% in der Gruppe der 65 – 69-Jährigen und deutlichem Anstieg in der Gruppe der 80 – 84-Jährigen mit 24,3% bis zu 47,2% bei den ≥ 95 -Jährigen (3, 41, 44-48). Bezüglich der Inzidenz der chronischen HF bleibt diese bis ca. zum 60. Lebensjahr unter 5% und erreicht dann bei Männern in der Gruppe der 75 – 79-Jährigen ein Maximum von 20,2%, bei den Frauen wird dieses Maximum deutlich später in der Gruppe der 80 – 84-Jährigen mit 22,4% erreicht (3, 45).

Betrachtet man die Gesundheitskosten der HF und der kardiovaskulären Erkrankungen nehmen diese in Deutschland, wie auch international, einen traurigen ersten Platz ein (5, 47, 49). Die Gesundheitskosten der HF in den USA werden auf ca. 30 Mrd. US \$/Jahr geschätzt (22). In Deutschland werden die Kosten mit ca. 2,9 Mrd. Euro/ Jahr angegeben, ein Großteil der Kosten entfallen dabei auf stationäre Behandlungen (44, 45). In der Summe werden die Kosten für HF auf ca. 1-2 % der gesamten Gesundheitskosten angegeben (44).

Bezüglich der Morbidität der HF kann für Deutschland beobachtet werden, dass sie die Erkrankung mit der höchsten Hospitalisierungsrate ist. 2013 wurde der ICD 10 Code I50 396.380 Fällen zugeordnet (45). Die Ein- Jahres- Gesamt mortalität in Deutschland liegt für Männer bei 21%, für Frauen bei 26%. In der Gesamtpopulation wird sie mit 23% angegeben (49). Damit liegt ihre Überlebenswahrscheinlichkeit im Bereich einiger Tumorerkrankungen (4, 49). Daten aus Schweden zeigen, dass es nach der Diagnose einer HF im Schnitt einmal pro Jahr zu einer Hospitalisierung aufgrund der HF kommt (50).

Bezüglich der Prognose der HF wurden verschiedene Risikorechner zur genaueren Abschätzung der Prognose eingeführt. Im Jahr 2013 wurde von Stuart et. Al. im Rahmen der MAGGIC Meta- Analyse ein Rechner zur Prognoseabschätzung etabliert. Basierend auf Daten von 39.372 Patienten aus 30 Kohortenstudien erlaubt dieser eine Prognoseabschätzung der 1- und 3- Jahres Mortalität von Patienten mit HF_rEF und HF_pEF (51). Der MAGGIC Mortalitätsrechner zeigt sich auch im Bereich der HF_pEF mit einer guten externen Validität (52). Ein weiterer Rechner zur Evaluation der 1- Jahres Mortalität ist der 3 C HF Score, vorgestellt im Jahr 2013. Im Vergleich zu dem MAGGIC Score werden hier sehr ähnliche Kategorien abgefragt, jedoch erweitert um das Vorliegen von Anämie und Vorhofflimmern, welche mit in die Risikostratifizierung einfließen (53). Interessanterweise spielen bei beiden Modellen das Vorhandensein einer Medikation mit β -Blockern und RAAS-Hemmern eine große Rolle. Zur Evaluation der Mortalität bei hospitalisierten Patienten wurde im Jahr 2010 aus dem amerikanischen get with the guidelines HF Register ein einfacher

Risikorechner vorgestellt (54). Dieser zeigte sowohl mit anderen Rechnern, sowie mit Patienten aus nicht-amerikanischen Populationen, eine gute Übereinstimmung (55). Hinsichtlich der zukünftigen Patientenvolumina gehen Schätzungen für die amerikanische Bevölkerung von ca. 8,5 Millionen HF betroffenen im Jahr 2030 aus. Dabei ist jedoch der Einfluss der COVID Pandemie noch nicht berücksichtigt. Falls die Prävalenz altersadjustiert gleichbleibe, würde die Prävalenz in der US Bevölkerung von 2,4 % im Jahr 2012 auf ca. 3 % im Jahr 2030 ansteigen. Andere Schätzungen gehen von einem Anstieg der Prävalenz in der Gruppe der 65–70-Jährigen von 4,3 % bis 8,5 % aus (48).

2.1.5 Ätiologie

Die Ursachen der HF können vielschichtig sein. In der westlichen Welt resultiert ein großer Anteil der HFrEF aus dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem der koronaren Herzerkrankung (KHK) und der daraus folgenden ischämischen Kardiomyopathie (ICM) (41). Auch im Bereich der anderen Phänotypen ist die Assoziation mit den kardiovaskulären Erkrankungen dominant (1, 41, 56). Diabetes und das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung sind ebenfalls häufig anzutreffenden Komorbiditäten der HF (3). Weiterhin in unserer Gesellschaft in abnehmender Häufigkeit vorliegend, weltweit jedoch noch durchaus verbreitet, ist die rheumatische Herzerkrankung als Ursache der HF (41). Hiervon abgegrenzt sollte der Bereich der Klappenerkrankungen gesehen werden, der in unserem heimischen Patientenkollektiv insbesondere im Bereich der degenerativen Klappenerkrankungen eine gewisse Rolle spielt (3, 57). Seltener Ursachen für eine HFrEF sind die medikamentös toxische Genese, erblich bedingte Kardiomyopathien, postinfektiöse oder restriktive Ursachen mit Perikard Erkrankungen, angeborenen Vitien sowie autoimmune Prozesse (41, 57, 58).

2.1.6 Phänotypen der HF nach LVEF

2.1.6. Heartfailure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Im Folgenden soll genauer auf die Phänotypen der HF eingegangen werden. Wie bereits erwähnt zeichnet sich der Phänotyp HFrEF durch eine reduzierte LVEF in einer bildgebenden klinischen Untersuchung aus. Die Bestimmung erfolgt mittels TTE oder CMR, wobei die Messung der LVEF mittels CMR der TTE Messung überlegen ist (59). Als Cut Off Werte wurden in der Vergangenheit je nach kardiologischer Gesellschaft unterschiedliche Grenzwerte gezogen. Gemäß UD und ESC wird als Grenze aktuell eine LVEF von < 40% verwendet. Dies ist historisch begründet, da diese Grenz-LVEF ein Einschlusskriterium von RCT in HF-Studien in den 1990er und 2000er Jahren gewesen war (1, 6).

2.1.6.. Epidemiologie/Ätiologie

Insgesamt entfallen je nach Studienautor ca. 40-50% der HF-Patienten auf den Phänotyp der HFrEF (3, 19, 60).

Die häufigste Ursache der HFrEF in Deutschland und der westlichen Welt ist die KHK, mit den Folgen einer akuten oder chronischen Ischämie bei myokardialen Infarkt auch ischämische Kardiomyopathie genannt (1, 4, 23). Je nach Studienautor ist die KHK in 70 bis 90% der Patienten mit einer HFrEF vorhanden (57). In unseren „Breitengraden“ im Bereich der HFrEF noch häufiger anzutreffen, ist die Tachymoopathie als Folge eines unzureichend frequenzkontrollierten Vorhofflimmerns (57, 58). Etwa 2-3 % der Fälle lassen sich auf einen Alkoholabusus zurückführen (57).

Die HFrEF ist bei Männern häufiger vorhanden, bei HFpEF ist das Geschlechterverhältnis eher ausgewogen (45). International betrachtet ist die Framingham Studie die bekannteste Studie zum Thema kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese beobachtet seit 1948 die Bevölkerung der Stadt Framingham Massachusetts (61, 62). In den letzten Jahrzehnten konnte hier ein Rückgang der Prävalenz der HFrEF von (44% auf 31%) und HFmrEF (15% auf 13%) bei jedoch insgesamt steigender Gesamtprävalenz beobachtet werden (4, 19). In einer nationalen Studie der Region Halle Saale wurde die Prävalenz der HFrEF mit 48% angegeben (60). Bezüglich der Gesamtmortalität unterscheidet sich die HFrEF nicht wesentlich von den anderen Phänotypen, im Hinblick auf die Todesursache ist der kardiale Tod im Bereich der HFrEF jedoch häufiger anzutreffen (3, 23, 45).

2.1.6.. Behandlung

Die Behandlung der HFrEF hat in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte gemacht. Die medikamentöse Behandlung erfolgte mittels RAAS-Blockade, beginnend zunächst mit den Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitoren und im Weiteren den Angiotensin II Rezeptor Blockern (ARB). In den 2000er Jahren folgte die Entdeckung der Mortalitätsverbesserung durch β -Blocker und der Einsatz von Aldosteron Antagonisten (MRA) (1). Diese Substanzen waren in den letzten beiden Jahrzehnten in der Behandlung der HFrEF sehr erfolgreich und haben in mehreren RCT und Metaanalysen ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt, sodass sie aktuell ohne Zweifel von den meisten kardiologischen Gesellschaften als Klasse I Empfehlungen in den Leitlinien verankert sind (1, 3, 22). Im Jahr 2014 konnte in der PARADIM-HF Studie für die Kombination aus Valsartan und Sacubitril, einem Nephrelysin Antagonist (ARNI), gegenüber Enalapril eine deutliche Überlegenheit in der Behandlung der HFrEF gezeigt werden, sodass für diese Kombination in den aktuellen ESC Leitlinien ebenfalls eine Klasse I Empfehlung besteht (1, 63). Im Jahr 2015 konnte in der Zulassungsstudie des DM Medikaments Empagliflozin EMPA-REG ein Mortalitätsvorteil bei an kardiovaskulären Erkrankungen erkrankten Patienten gezeigt werden (64). Die Mortalitätsreduktion und

Reduktion der Hospitalisierungen konnte in einer späteren Studie zur Behandlung der HFrEF (EMPEROR-Reduced) eindrucksvoll gezeigt werden, auch unabhängig von einem vorliegenden DM (16). Sehr ähnliche Daten konnten für die Substanz Dapagliflozin in der DAPA HF Studie gezeigt werden, auch hier imponierte eine Senkung der Mortalität und der Hospitalisierung (65). Es verdichten sich die Hinweise, dass für die Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitoren, ähnlich wie bei den ACE und ARB-Inhibitoren, ein Gruppeneffekt bei der Behandlung der HF besteht (17). Letztlich erhielten in der aktuellen ESC-Leitlinie auch die SGLT-2 Inhibitoren eine Klasse I Empfehlung zur medikamentösen Therapie der HFrEF, sodass alle Substanzen, im Gegensatz zu früheren Empfehlungen, zur Behandlung in der HFrEF den gleichen Stellenwert erhalten und eine gleichzeitige Behandlung initiiert werden sollte (1). Mit Sotagliflozin schaffte im Mai 2023 eine weitere Substanz aus dieser Klasse den Markteintritt. Ein weiterer postulierter Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren betrifft metabolischen Veränderungen, welche durch sie induziert werden. Dabei kommt es unter Therapie zu einer dezenten Erhöhung der zirkulierenden Ketonkörper (66, 67). Eine neuere Arbeit zeigte zuletzt einen positiven Effekt einer Ketonkörper Zufuhr bei Patienten mit HFrEF und HFpEF (68, 69).

Bei ausgewählten Patienten mit einer LVEF < 35% trotz optimaler HF-Medikation und einem Linksschenkelblock > 150ms hat sich die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als mortalitätssenkend bewiesen und in den Leitlinien einen festen Stellenwert erworben. Kombiniert werden können diese implantierbaren Schrittmachersysteme mit einer Defibrillator Funktion, hier wird dann von einem CRTD gesprochen (1, 70). Interessanterweise zeigt diese Therapieform im Gegensatz zu den meisten anderen HF-Therapien einen positiven Effekt auf die Lebensqualität (1, 3, 70).

Für ausgewählte HF-Patienten in kritischen Zustand kann das Herz mit Hilfe einer mechanischen Pumpe, einem linksventrikulären assistent device (LVAD), unterstützt werden (1, 71, 72). Diese Therapieform wurde ursprünglich eingesetzt um bei Patienten im Endstadium einer HF die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken („bridge to transplant“) (71, 72). Mit zunehmender Verbesserung der Geräte und abnehmender Komplikationsrate werden sie in den letzten Jahren als Endstadium einer HF-Therapie eingesetzt, eine sogenannte „destination therapy“ (1, 72).

2.1.6. Heartfailure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)

Als HFmrEF werden in der aktuellen ESC Leitlinie Patienten klassifiziert, die in einer kardialen Bildgebung eine LVEF von $\geq 40\%$ und $\leq 50\%$ aufweisen (1). Dieses Kollektiv kann Patienten beinhalten, die sich unter Therapie von einer HFrEF verbessert haben, aber auch solche, die zuvor unter HFpEF klassifiziert wurden und nun eine Verschlechterung aufweisen (1, 3).

2.1.6.. Epidemiologie/ Ätiologie

Im Allgemeinen lässt sich beobachten, dass der HFmrEF Phänotyp einige klinische Gemeinsamkeiten mit dem HFrEF Typ teilt (1, 19). Die Patienten weisen häufiger ein männliches Geschlecht auf und die kardiovaskulären Erkrankungen sind deutlich häufiger anzutreffen als im HFpEF Phänotyp. In der Regel ist die Mortalität dieses Phänotyps leicht niedriger als in der Gruppe der Patienten mit HFrEF (19). Die Prävalenz wird teilweise sehr unterschiedlich angegeben. In einer ESC-Studie von ambulanten Patienten wurde sie mit 24,2% angegeben. Die Verteilung hier war insgesamt 59,8% HFrEF und 16% HFpEF (73). In der Framingham Studie wird die Prävalenz, je nach Untersuchungszeitraum, mit 12 – 15% angegeben (19).

2.1.6.. Behandlung

In der Behandlung der HFmrEF unterscheidet die aktuelle ESC-Leitlinie nicht wesentlich von der Behandlung der HFrEF, welche bereits beschrieben wurden. Der große Unterschied liegt jedoch in der Empfehlungsstärke (1). Während bei der Behandlung der HFrEF die Behandlungen alle eine Klasse I Empfehlung erhalten, sind dies bei der HFmrEF nur Klasse IIb Empfehlungen (1). Hinsichtlich einer Geräteversorgung mit einem CRT-D oder Defibrillator findet sich in der aktuellen ESC-Leitlinie keine Empfehlung (1).

2.1.6. Heartfailure with preserved ejection fraction (HFpEF)

In den Phänotyp der HFpEF werden nach aktuellen Leitlinie Patienten klassifiziert die eine LVEF $> 50\%$ aufweisen (1). Auch in diesem Kollektiv können sich Patienten finden, welche vormals in den anderen beiden Phänotypen klassifiziert wurden (1). Jedoch sind die Grenzwerte für eine „normale“ LV-Funktion z.T. umstritten, da diese als kontinuierliche Variable in der Bestimmung mittels TTE einer gewissen Variabilität unterliegt (1, 74, 75). Eine Hauptursache für die HFpEF wird bei erhöhten Füllungsdrücken des Herzens und einer diastolischen Dysfunktion gesehen (75). Klinisch zeichnet sich dieser Typus besonders durch eine gestörte Belastungstoleranz aus (74, 75). In den 1990er und Nullerjahren wurde daher auch der Begriff der diastolischen HF geprägt, dieser wurde jedoch in den letzten Jahren in den größeren Leitlinien verlassen (74-76).

2.1.6.. Epidemiologie/ Ätiologie

Dieser Phänotyp ist vom klinischen Bild heterogener als die anderen beiden Phänotypen. Insgesamt überwiegt das weibliche Geschlecht, die Patienten sind älter, Vorhofflimmern ist häufiger, weiterhin überwiegen die Komorbiditäten Diabetes mellitus, Übergewicht und chronische Nierenerkrankung, in der englischen Literatur chronic kidney disease (CKD) genannt (1). Hinsichtlich der Ätiologie dieses Phänotyps zeigen sich im klinischen Profil der Patienten, welche die Kriterien der HFpEF erfüllen, einige Unterschiede (1, 77). Es kann zwischen zwei klinischen Profilen differenziert werden. Zum einen gibt es das Patientenkollektiv, welches eine isolierte kardiale Funktionsstörung aufweist, wie beispielsweise eine kardiale Amyloidose oder andere Speichererkrankung. Der andere Typus zeichnet sich durch eine Häufung von Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankung, aus. Auch das Alter spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Dieser Typus wird in der Literatur auch als systemisch inflammatorischer Typ bezeichnet (74-77). Die Pathogenese des ersten Typs scheint augenscheinlich zu sein, da z.B. Veränderungen der mikroskopischen kardialen Struktur durch Ablagerungen fehlgefalteter Proteine zu einer Verschlechterung der kardialen Compliance führen. Im Fall des systemisch inflammatorischen Typs ist die Pathogenese komplexer (74, 78). Hierbei gibt es Hinweise für pathologische Veränderungen über das Herz hinaus, es konnten pathologische Veränderungen in den Gefäßen, der Skelettmuskulatur und der Niere nachgewiesen werden (75). Im Herz kommt es dabei zu Versteifungen und einer reduzierten Compliance, also einer fehlenden Dehnbarkeit, des Myokards im Rahmen der diastolischen Füllung (74, 75, 79). Auf zellulärer Ebene gibt es Hinweise für verschiedene Mechanismen dieser Dysfunktion. Zum einen kommt es zu Veränderungen der extrazellulären Matrix mit Umbau der Kollagenfasern (75). Zum anderen kommt es aber auch zu Veränderungen im Kardiomyozyten selbst und in dessen intrazellulären Zytoskeletts. Hieraus resultiert dann eine intrinsische Steifigkeit der Kardiomyozyten (75). Weiterhin gibt es interessante Daten, die einen Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit und der diastolischen Dysfunktion aufzeigen (76). Hierbei kommt es durch eine Dysregulation zwischen kardialem Auswurf und fehlender Compliance der Gefäße zu einer erhöhten Nachlast des Herzens, welche mit einer deutlichen Dyspnoe unter Belastung einhergeht (74-76, 78). Insgesamt kommt es durch die zunehmende Steifigkeit des Herzens zu einer Vorlaststeigerung des Herzens, welche die natürliche Zunahme des Schlagvolumens unter Belastung einschränkt. Dieser Mechanismus wird als einer der Hauptpathomechanismen der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels angesehen (75). Weiterhin gibt es Theorien, dass es durch eine vaskuläre Dysfunktion im Bereich der Skelettmuskulatur zu eingeschränkten Blutverteilungsmechanismen kommen kann, woraus eine schnellere Ermüdung dieser resultiert. Dies wäre eine zusätzliche extrakardiale Ursache der eingeschränkten Belastbarkeit (75, 76).

Die Prävalenz der HFpEF ist in den letzten Jahren zunehmend gestiegen und wird aktuell in der Bevölkerung der über 60-Jährigen mit 4,9% angegeben, mit zunehmender Prävalenz in höheren Alterskategorien (6, 19, 80). Die Mortalität der HFpEF ist vergleichbar mit den anderen Phänotypen, jedoch mit einer etwas geringeren kardial bedingten Mortalität (19, 60).

2.1.6.. Diagnostik der HFpEF

Die Diagnosestellung des HFpEF ist im Gegensatz zu der HFrEF komplizierter. Einer der Hauptgründe liegt in dem Nachweis der diastolischen Dysfunktion bzw. dem Nachweis von erhöhten Füllungsdrücken des linken Ventrikels (74, 75). Dieser Nachweis kann nur invasiv mittels Volumen-/ Druck- Messung des linken Ventrikels erfolgen (1, 75). Die aktuelle ESC-Leitlinie trägt diesem Umstand Rechnung und bezeichnet zwar den invasiven Nachweis eines erhöhten Füllungsdrucks als endgültigen diagnostischen Schritt, möchte dies aber nicht als Goldstandard der Diagnostik, welcher bei allen Patienten Anwendung findet, verstanden wissen, da dies die Diagnosestellung der HFpEF erheblich verkomplizieren würden (1). Mit Verbesserung der Echokardiographie wurden verschiedene nicht invasive Parameter entdeckt, welche als Surrogat Parameter für einen erhöhten Füllungsdruck fungieren können (81). Von den verschiedenen echokardiographischen Parametern finden sich in den aktuellen Leitlinien insbesondere die E/e' Ratio, der left atrial volumen index (LAVI) als Marker für einen vergrößerten Vorhof, Nachweis eines linken Ventrikel (LV) Remodellings (Hypertrophie oder Dilatation) und eine Schätzung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks (sPAP) mittels der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation geschätzt (TRV_{max}) (1, 79, 81). Diese Parameter korrelieren teilweise moderat mit invasiv bestimmten Parametern eines erhöhten Füllungsdrucks (79, 81). Bisher wurden verschiedene Scoring Systeme entwickelt, um die Sensitivität und Spezifität der HFpEF zu verbessern. Die aktuellen sind der HFA Score aus dem Jahr 2020 und der H2FPEF Score aus dem Jahr 2019 (77, 82). Während der HFA-Score v.a. auf echokardiographische Marker und nt-pro-BNP zurückgreift, fließen beim H2FPEF Score auch Komorbiditäten mit ein (77, 82). Beide Scores sind in ihrer klinischen Anwendung für wenig erfahrene Nutzer nicht komplett barrierefrei, sodass in der aktuellen ESC-Leitlinie ein etwas pragmatischerer Ansatz verfolgt wird (1, 78). Zudem muss beachtet werden, dass beide Scores einen nicht geringen Anteil an Patienten in einen intermediären Schenkel klassifizieren, welcher eine weitere invasive Abklärung vorsieht, dies trifft vor allem auf den HFA-Score zu (77, 78, 83). Auch zeigen beide Scores nur eine leidliche Übereinstimmung in der Diagnose der HFpEF (83). Dies zeigt insgesamt die Komplexität des Phänotypen HFpEF. Die Abwesenheit einer klaren kardialen Grunderkrankung und die zugrunde liegenden Pathomechanismen lassen die Zuordnung der HFpEF entweder als kardiale Beteiligung eines subklinisch inflammatorischen Syndroms oder als eigenständige kardiale Erkrankung zu (57, 75).

2.1.6.. Behandlung

Die Behandlungserfolge, welche im Bereich der HFrEF mit der Etablierung der bereits beschriebenen medikamentösen Therapie erzielt, werden konnten, ließen sich bisher im Bereich der HFpEF nicht reproduzieren (1). In der aktuellen ESC Leitlinie können zwar Patienten mit einer LVEF > 50%, die zuvor eine eingeschränkte LV-Funktion hatten, dem Phänotyp der HFpEF zugeordnet werden, jedoch sollten diese eine Behandlung erhalten wie bei einer HFrEF oder HFmrEF (1).

Der SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin zeigte in der EMPEROR-Preserve Studie eine signifikante Reduktion des primären Studienendpunktes CV Tod oder Reduktion der Hospitalisierung (16). Die Substanz Dapagliflozin zeigte ebenfalls ähnliche Resultate einer vergleichbaren Studie, sodass im Jahr 2023 die ESC ein Leitlinien Update herausbrachte und für diese beiden Substanzen eine Klasse I Empfehlung in der Behandlung der HfpEF empfahl (84). Alle anderen bisher durchgeführten RCT von Substanzen welche sich in der HFrEF als vorteilhaft erwiesen haben scheiterten im Bereich der Mortalitätsreduktion als primärer Studienendpunkt (1). Die frühesten Daten existieren für die RAAS Blockade in den Studien PEP-CHF, CHARM und I-PRESERVE (85-87). Im Bereich der β -Blocker zeigte sich zwar ein Vorteil in der SENIORS Studie für Nebivolol, jedoch mit einer geringen Patientenzahl in der Gruppe der HFpEF Patienten (1). TOPCAT verfehlte mit Spironolacton den primären Studienendpunkt, jedoch zeichnete sich ein Trend zur Reduktion im Bereich der Hospitalisierung ab. Dieser Effekt zeigte sich ebenfalls im Bereich der ARNI in der PARAGON-HF Studie, was die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zu einer etwas liberalen Indikation der Substanzen für reduzierte LVEF bewogen hat (1, 88, 89). Eine Hauptursache der mangelnden Evidenz könnte der Einsatz dieser Substanzen aufgrund einer Hypertonie bei Einschluss in die entsprechenden Studien sein, so dass ein möglicher positiver Effekt nicht entsprechend statistisch ausgebarbeitet, werden konnte (1, 89). In Paragon-HF beispielsweise hatten bereits 86% der Patienten bei Baseline eine Medikation zur RAAS-Blockade, 80% einen β -Blocker und 24% eine Therapie mit MRA (89).

2.1.7 Weitere Klassifikationssystem

Lange Jahre existierte kein einheitliches Klassifikationssystem von HF. Die gebräuchlichsten Klassifikationssysteme stützen sich meist auf die klinische Symptomlast der HF, andere galten als Eingangskriterien zu klinischen Studien, wieder andere greifen v.a. die Prognose auf und können gleichsam als Algorithmus zur Einleitung von Therapien begriffen werden (6). Im Jahr 2021 erfolgte von verschiedenen internationalen Gesellschaften der Versuch einer

Harmonisierung des Begriffes HF und der Klassifikation. Sie führten die Universal Definition Of Heart Failure ein (6). Eine häufige Subklassifikation der Phänotypen durch die LVEF wurde bereits aufgeführt, diese beruht hauptsächlich aus der Anfangsphase der großen randomized clinical trials (RCT) zur Behandlung der HF in den 1990er und 2000er Jahren, hier insbesondere als Einschlusskriterium angewandt (1, 22).

2.1.7. NYHA

Eines der einfachsten und ältesten Klassifikationssysteme der HF ist die Kategorisierung nach New York Heart Association (NYHA). Diese wird seit nun mehr 100 Jahren benutzt und teilt die Patienten nach Symptomlast (Dyspnoe und subjektive Belastbarkeit) ein (90). Ein Patient der Klasse NYHA I hat keine Symptome und ist normal belastbar. In Stufe II tritt Dyspnoe bei mäßiger Belastung, wie z.B. Treppen steigen über zwei Stockwerke, auf. In Stufe III verursacht Bewegung in der Ebene Luftnot. In Stufe IV verspürt der Patient Luftnot in Ruhe (23, 90). Die Hauptkritikpunkte der Klassifikation gemäß NYHA sind die fehlende Trennschärfe über das Spektrum der HF, resultierend hauptsächlich aus der subjektiven Bewertung des Untersuchers. Dennoch findet sich diese Klassifikation weiterhin in einigen Leitlinien sowie im Bereich der Zulassungstexte einiger Therapien und Medikamente (91).

2.1.7. Staging gemäß universal definition of heart failure and classification (UD)

Wie bereits erwähnt wurde im Jahr 2021 der Versuch einer Harmonisierung des Begriffs der HF und seiner Klassifikation unternommen (6). In dem Positionspapier mehrerer internationaler kardiologischer Gesellschaften wird ein Stadien Modell der HF vorgestellt, in Anlehnung an die amerikanische Gesellschaft (6, 22). Dabei werden die Patienten nach vorliegenden Symptomen und klinischen Befunden in die vier Stadien A, B, C und D eingeteilt (6). In Stadium A sind Patienten mit dem Risiko für HF. Dies sind Patienten ohne Symptome und ohne strukturelle Herzveränderungen, jedoch mit Komorbiditäten, die eine HF begünstigen z.B. Bluthochdruck, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus (DM), Übergewicht und Exposition gegenüber kardiotoxischen Substanzen (6). Patienten des Stadiums B, auch Prä HF genannt, sind aktuell asymptomatische Patienten, welche noch keine HF-Symptome entwickelt haben, jedoch klinische Befunde einer strukturellen Herzerkrankung, eingeschränkter kardialer Funktion oder erhöhte Biomarker, aufweisen (6). Patienten des Stadiums C, HF-Patienten, sind symptomatisch und weisen klinische Befunde von strukturellen Herzerkrankungen oder eingeschränkter kardialer Funktion auf. Diese können in Remission gehen oder persistente HF Patienten bleiben (6). Patient des Stadiums D sind fortgeschritten in ihrem Krankheitsprogress mit wiederholten Hospitalisierungen, welche fortgeschrittene Therapieregime oder palliative Betreuung benötigen (6). Eine Transition von D nach C und vice versa ist möglich. Da aber HF eine chronische Erkrankung darstellt, kommt es über den Verlauf der Zeit in der Regel zu einem fortschreitenden Verfall der Patienten. Dabei können diese z.T. bei einer Erstmanifestation der HF zunächst stabilisiert

werden, letztlich befinden sich die Patienten aber auf einer Abwärtsspirale, daher ist eine Transition von Stadium D nach C, zwar möglich aber in den seltensten Fällen die Regel.

2.1.7. Intermacs

Die Intermacs Klassifizierung ist ein System, welches aus dem gleichnamigen US-amerikanischen Register hervorgegangen ist, hier wurden Patienten mit terminaler HF eingeschlossen, welche einer mechanischen Herzunterstützung zugeführt wurden (71, 72). Das Klassifikationssystem unterscheidet sieben verschiedene klinische Profile und dient als Entscheidungshilfe zur Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung, letztlich werden hier Patienten im Stadium NYHA 4 genauer charakterisiert (71, 72).

2.1.7. MOGES

Die im Jahr 2014 eingeführten MOGES Klassifikation dient in erster Linie dazu Kardiomyopathien genauer zu klassifizieren, bei denen in Abwesenheit von KHK, Hypertonie oder valvulären Defekten ein genetischer oder zellulärer Defekt vorliegt. Dabei wird anhand des morphologischen Phänotyps (M), der Organbeteiligung (O), des genetischen Profils (G), der Ätiologie (E), sowie des Status NYHA oder des Stagings nach ACC, eine Kodierung erzeugt (25). In der Hauptsache werden hier seltene Erkrankungen wie eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) oder eine linksventrikuläre non compaction (LVNC) adressiert (25). Die MOGES Klassifikation ist daher auf einen Großteil der Patienten in Deutschland, sowie international, nicht sinnvoll anwendbar, bietet aber im Bereich der seltenen Erkrankungen ein sehr strukturiertes Klassifikationssystem (6, 25).

2.1.8 Komorbiditäten: Hypertonie, Übergewicht, COPD, DM, CKD

Im HF-Syndrom sind bestimmte Komorbiditäten häufig anzutreffen, bzw. bedingen sich gegenseitig. Die genauere Attribution der Komorbiditäten auf die Entwicklung des HF-Syndroms geht auf die Framingham Studie zurück. Als eine der ersten beeinflussbaren Komorbiditäten wurde die Hypertonie identifiziert (9, 19, 61, 62). Bei Frauen beträgt das attributable Risiko der Hypertonie eine HF zu entwickeln bis zu 59%, bei Männern ist es mit 39% etwas geringer (9). Interessanterweise scheint der Einfluss der KHK und eines vorangegangenen Herzinfarktes bei Männern eine größere Rolle zu spielen als bei Frauen. Nach Daten der Framingham Risk Studie entwickelten eine von fünf Frauen im Leben eine HF, bei Frauen ohne Herzinfarkt trat dies in einem von sechs Fällen auf. Bei den Männern halbierte sich in etwa das Lebenszeitrisko zur Entwicklung einer HF. Ohne Herzinfarkt waren einer von neun betroffen, mit Herzinfarkt jedoch auch einer von fünf (9). Passend dazu lag die Prävalenz der Hypertonie in der Framingham Studie bei HF-Patienten bei 91% (7, 9, 61). Hiermit wird auch die Bedeutung der Hypertonie Behandlung in der Prävention der HF

unterstrichen. Auf eine Populationsbasis bezogen, könnte durch eine Optimierung der antihypertensiven Behandlung die Inzidenzrate der HF um ca. 50% reduziert werden, wobei älteren Männern mit stattgehabtem Herzinfarkt den größten Benefit zögen (92). Ist ein HF-Syndrom erst einmal etabliert, zeigte sich hingegen ein positiver Einfluss eines erhöhten Blutdruckes. Hierbei ist eine Hypertonie mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert, auch gibt es keine klaren Leitlinienempfehlungen bzgl. eines Ziel-RR bei HF Patienten (1, 92). Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer HF ist das Übergewicht. Daten der Framingham Studie und anderer epidemiologischer Studien zeigten, dass Übergewicht, z.B. gemessen als BMI, ein unabhängiger Risikofaktor der inzidenten HF ist (1, 47, 92). Dabei führte eine Erhöhung des BMI um einen Punkt zu einer Zunahme der HF- Inzidenz von 5- 7% (47, 92). Auch für andere Marker des Übergewichts, wie Hip to waist ratio etc., konnten diese Zusammenhänge nachgewiesen werden (92). Die Prävalenz von Übergewicht in verschiedenen HF-Studien beträgt bis zu 50%, mit einer deutlich erhöhten Prävalenz im HFpEF Phänotyp (92). Eine große Rolle bei der durch Übergewicht vermittelten HF spielen Insulinresistenz, Inflammation und hormoneller Änderungen. Diese Punkte werden jedoch an anderer Stelle in der Arbeit genauer beleuchtet (92). Wie auch bei der Hypertonie existiert auch beim Übergewicht eine umgekehrte Assoziation zur Mortalität bei etablierter HF. Dies wird als das Obesity Paradoxon beschrieben (53, 92). Ursächlich wird angenommen, dass die HF einen katabolen Prozess darstellt und Übergewicht hierbei eine protektive Rolle entfalten kann (92). Eine weitere Komorbidität mit hoher Prävalenz in HF-Kollektiven ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Problematisch bei dieser Kombination ist das gemeinsame Kardinalsymptom Luftnot, so dass gleichzeitig beide Grunderkrankungen vorliegen können, ohne dass sie korrekt diagnostiziert oder behandelt sind (93, 94). Die Prävalenz der COPD in HF-Kollektiven wird mit 20- 30% angegeben, interessanterweise mit niedrigeren Prävalenzen bei hospitalisierten Patienten (93). Patienten mit einer COPD als Grunderkrankung haben ein 4,5- fach erhöhtes Risiko eine HF zu entwickeln als Individuen mit ähnlichem klinischem Profil nur ohne COPD (93). Liegen beide Komorbiditäten vor, gehen sie mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Auch zeigte sich, dass die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) mit kardialen Outcome Parametern korreliert werden kann (93-95). Weitere Komorbiditäten wie DM und Nierenerkrankungen werden im Folgenden genauer betrachtet.

2.2 Diabetes mellitus

2.2.1 Definition

DM ist eine heterogene Störung des Stoffwechsels, welche sich durch eine chronische Hyperglykämie auszeichnet (96, 97). Die Ursachen dieser Störung liegen dabei in einer gestörten Insulinsekretion, -wirkweise oder einer Kombination dieser Störungen. Die Diagnose eines Diabetes kann dabei auf verschiedene Arten gestellt werden: zum einen durch Nachweis eines Anteils von glykosylierten Hämoglobin A1C ($\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5 \%$), eines nüchternen (≥ 8 Stunden Nahrungskarenz) Glucose Plasmaspiegels von $\geq 126 \text{ mg/dl}$, einem zufälligen Glucose Plasmaspiegel von $\geq 200 \text{ mg/dl}$ oder dem Nachweis eines Glucose Plasmaspiegels von $\geq 200 \text{ mg/dl}$ nach zwei Stunden im oralen Glucosetoleranztest gemäß WHO (97). Durch die chronische Hyperglykämie entsteht ein Langzeitschaden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere den Blutgefäßen mit mikro- und makrovaskulären Schäden, den Nieren, Nerven und dem Herz (97).

2.2.2 Ätiologie/ Klassifikation

Die Ätiologie und die Klassifikation des DM sind eng miteinander verbunden. Der DM lässt sich in fünf verschiedene Klassifikationen mit teils unterschiedlicher Ätiologie einteilen (97). Der Typ I DM wurde früher als juveniler, kindlicher DM oder Insulin-abhängiger DM bezeichnet. Heute spricht man korrekterweise von einem immunvermittelten DM. Dieser Typ zeichnet sich durch eine autoimmun- getriggerte Zerstörung der β -Zellen des Pankreas aus, welche in einer Insulin Defizienz münden (97). Der Typ 2 Diabetes, früher auch nicht- Insulin abhängiger DM oder Alters- DM genannt, zeichnet sich durch einen relativen Insulinmangel aus. Hierbei lässt sich, zumindest im Anfangsstadium der Erkrankung, ein normaler bis erhöhter Insulinspiegel nachweisen. Dieser reicht jedoch aufgrund einer Insulinresistenz nicht aus um eine ausreichende Blutglucose- Kontrolle zu erzielen (97). Weitere Erkrankungen stellen die monogenetischen Diabetes Syndrome dar, welche sich zum einen direkt nach der Geburt manifestieren oder in der frühen Adoleszenz als Maturity-Onset of the Young (MODY) (96, 97). Die vierte Form ist der Gestationsdiabetes. Er hat mehr Gemeinsamkeiten mit dem DM Typ 2 als mit den anderen (96). Weitere Ursachen für einen DM sind verschiedene Störungen oder Zerstörungen des endokrinen Pankreas durch Entzündung, Operation, Trauma oder ähnliches, wobei auf diese nicht genauer eingegangen werden soll (97). Der Typ I DM zeichnet sich durch einen autoimmunen Prozess aus, dabei fällt dieser häufig in der Kindheit auf, jedoch kann es auch in der achten oder zehnten Lebensdekade noch zu Fällen von Typ I DM kommen (97). Verschiedene autoimmune Marker wurden bereits beschrieben, unter anderen gegen Inselzellen, Glutaminsäure Decarboxylase, Insulin und Zink Transporter

8 (98-100). Auch eine Assoziation zu verschiedenen humanen Leukozyten Antigenen (HLA) lassen sich finden (98). Der Typ I DM kann dabei in drei verschiedene Stadien unterteilt werden. In Stadium I lassen sich Antikörper nachweisen, in Stadium II findet sich ein gestörter Glucosestoffwechsel und in Stadium III manifestiert sich letztlich der DM. Interessanterweise ließ sich nachweisen, dass bei Kindern die Wahrscheinlichkeit ansteigt einen DM zu entwickeln, wenn mehr als ein relevanter Antikörper vorliegt (99, 100). Der Schritt diese Antikörper zu entwickeln oder der auslösende Faktor zu autoimmunen Reaktion ist noch unbekannt, vermutet werden u.a. verschiedenen Umweltfaktoren (97). Der Typ II DM zeichnet sich im Gegensatz zu den anderen Formen des DM v.a. durch eine Insulinresistenz, also einen relativen Insulinmangel, aus (96). Die genauen Gründe für die Entwicklung eines DM-Typ II sind weiter unbekannt, interessanterweise ist eine genetische Veranlagung zu diesem Typ stärker ausgeprägt als bei den anderen DM Formen (101). Klinisch zeichnet sich dieser Typ häufig durch Übergewicht, höheres Alter und mangelnde Bewegung aus (96). Durch pharmakologische Maßnahmen und noch viel mehr durch Lebensstilmodifikation ist der DM-Typ II zum Teil reversibel (102). Bezüglich der Entwicklung von Langzeitschäden unterscheiden sich DM Typ II und I wenig, interessanterweise entwickeln manche Formen des MODY weniger mikrovaskuläre Komplikationen (97).

2.2.3 Epidemiologie

Von der Verteilung der DM Fälle entfallen ca. 90 – 95% auf den Typ II und ca. 10 – 5% auf Typ I. Die restlichen Entitäten sind verschwindend gering verteilt in der Bevölkerung (97). Die globale Prävalenz von DM Typ 2 wird auf ca. 9,3% geschätzt, womit ca. 450 Mio. Menschen weltweit von dieser Krankheit betroffen sind (105). Die Prävalenz von DM Typ 2 wird in Deutschland bei den über 40-Jährigen Männer im Jahr 2010 mit 7,41% angegeben und bei den Frauen mit 6,97%. Männer und Frauen haben also in etwa eine vergleichbare Prävalenz, diese liegt etwas niedriger als der internationale Mittelwert (106). Die Inzidenz in Deutschland ist in der Gruppe der 80 –89- jährigen Männer und Frauen am höchsten (29/ 1000 Patientenjahren für Männer und 24/ 1000 für Frauen) (106). Ab der sechsten Lebensdekade kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz bei beiden Geschlechtern (106). Bezüglich der Entwicklung von Endorganschäden und der Mortalität konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung von Endorganschaden oder Tod negativ korreliert mit dem Alter bei DM Diagnose (107). Pro Lebensjahr reduziert sich das Risiko für Tod oder Endorganschaden um ca. 4- 5% (107). Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos durch makrovaskuläre Schäden treten einige Erkrankungen gehäuft als Komorbiditäten und Folgeerkrankungen auf. Dabei ist die KHK mit ca. 14- 21% die Erkrankung mit der höchsten Prävalenz, gefolgt von der

2.2.4 Glucotoxizität

Im historischen Rückblick wurde DM lange als eine Krankheit der Nieren betrachtet, charakterisiert durch die Polyurie und Polydipsie im Endstadium der Erkrankung (113). Weiterhin wurde schon früh der Zusammenhang der Erkrankung mit Zucker festgestellt, anhand des süßen Geschmackes von Blut und Urin der erkrankten Personen (113). Mit zunehmenden wissenschaftlichen und chemischen Erkenntnissen konnten im 19ten Jahrhundert die erhöhten Spiegel von Glucose als zentrales Stoffwechselprodukt in Urin und Blut festgestellt werden, welche den DM ausmacht (113). Erst Ende des 19. Jahrhunderts und endgültig mit der Entdeckung des Insulins im Jahr 1929 wurde der DM als endokrine Störung des Pankreas wahrgenommen (113). Mit der Entdeckung des Insulins wurde aus einer schnell tödlich verlaufenden Krankheit mit hoher Morbiditätslast durch Erblindung, Nieren- und Nervenleiden von Patienten mit DM-Typ I eine chronische Erkrankung. Die Behandlung mit Insulin erfolgte zunächst nur bei Patienten mit deutlich erhöhten Glucosespiegeln und Ketoazidosen, sodass die Komorbiditäten der Retino-, Nephro- und Neuropathie in den Kollektiven weiterhin häufig auftraten. Gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurde zunehmend die Rolle von chronisch erhöhten Blutzuckerspiegeln anerkannt und es starteten Studienprogramme wie das Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) zur Erforschung der therapeutischen Optionen. Auch heute resultieren noch viele Erkenntnisse zu der Erkrankung aus dieser Studien und ihrer Nachfolgestudie (13).

Wie bereits beschrieben, lässt sich der DM anhand des HbA1c Wertes diagnostizieren. Dabei spiegelt der HbA1c ca. die Blutzuckerwerte der letzten drei Monate wider (114). Ein HbA1c Wert $\geq 6,5\%$ lässt dabei die Diagnose eine DM zu (97). Patienten, welche bereits eine gestörte Glucose Toleranz aufweisen, z.B. Nüchtern Glucose Werte zwischen 100– 125 mg/dl, können in die Kategorie des Prädiabetes eingestuft werden. Dies entspricht HbA1c- Werten von $\geq 5,7$ bis 6,4 % (97). Jedoch sollte dies nicht zwangsläufig als eigene Krankheitsentität oder nötige Vorstufe zur Entwicklung eines DM angesehen werden. In den Leitlinien und der Literatur zeigte sich ein Anstieg von DM bezogenen Folgeerkrankungen bereits ab diesen Messwerten (97, 115-117). Das Risiko einen DM zu entwickeln, steigt ab HbA1c Werten von 6,0% deutlich an (117). Aus Arbeiten von Nathan et al. lässt sich ableiten, wie der Blutzuckerspiegel mit dem HbA1c korreliert. Hieraus konnte eine Schätzung mit einem entsprechenden HbA1C Wert und einem korrelierenden 3- Monats- Blutzuckermittelwert gewonnen werden (118). Passend hierzu sind auch Daten aus einem amerikanischen Diabetes- Präventionsprogramm, welche eine Prävalenz von mikrovaskulären Schäden, Retinopathie und Neuropathie von ca. 7% bereits bei Individuen zeigen, welche eine gestörte Nüchtern Glucose aufweisen ohne Nachweis eines DM (119). Ein HbA1c von 6% ergibt einen geschätzten Blutzuckerwert von 126 mg/dl, 7% von 154 mg/dl, 8% von 183 mg/dl usw., auch wurde eine entsprechende

Berechnungsformel mitentwickelt (118). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der HbA1c gut die Glucose Last des DM widerspiegelt.

Auf molekularer Ebene kommt es durch die Hyperglykämie zu einer vermehrten, nicht enzymatischen, Glykosylierung und Glykoxidation von Proteinen und Nukleinsäuren. Diese werden in der Literatur als advanced glycosylation end products (AGE) beschrieben (120). Diese Stoffwechselprodukte, welche letztliche „defekte“ Proteine oder Nukleinsäuren darstellen, werden von Rezeptoren auf der Zelloberfläche gebunden, welche als receptor of advanced glycosylation end product (RAGE) bekannt sind (120-122). Derzeit werden vier verschiedenen Rezeptoren für AGE beschrieben: ein zellgebundener Rezeptor, ein N-terminaler Rezeptor und zwei C-terminale Rezeptoren (121). Der zelluläre AGE-Rezeptor fungiert nicht nur als Rezeptor für AGE, sondern kann auch Stoffwechselprodukte aus Zelluntergängen binden (121, 122). Durch Bindung an den RAGE kommt es in der Zelle zu einer pro-inflammatorischen Signalkaskade mit Bindung an NFκB entsprechender Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen sowie einer Aktivierung der Synthese von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (121-123). Des Weiteren werden lösliche Formen des RAGE in der Literatur beschrieben (sRAGE). Die genaue Wirkweise der sRAGE ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch gibt es deutliche Hinweise darauf, dass sie eine anti-inflammatorische Wirkung entfalten (122, 123). Dabei fungieren die sRAGE als eine Art Abfangköder und binden zirkulierende AGE, wodurch diese nicht mehr an den membranständigen RAGE binden können, die pro-inflammatorische Signalkaskade abgeschwächt und die Produktion von ROS reduziert wird (121-123). Durch die pro-inflammatorische Wirkung und Formation von ROS kommt es an den kleinen Gefäßen zu einer endothelialen Dysfunktion (121, 122). Die Bildung von ROS hemmt die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) und verkürzt durch chemische Reaktionen gleichzeitig die Halbwertszeit von NO, einem wichtigen Gefäßdilator (121). Durch die Signaltransduktion von RAGE kommt es zudem am Gefäß zu einer Proliferation von Gewebe. Weiterhin ist auch das kollagenhaltige Bindegewebe von AGE-Bildung betroffen, sodass es hier zusätzlich zu einem Funktionsverlust und einer abnehmenden Elastizität kommt (121, 124). Diese beschriebenen molekularen Schritte führen auf mikroskopischer Ebene zu Schäden am Gefäßbett, Mikroaneurysmata und Neovaskularisierung als Reparaturversuch (124).

Die Folgeschäden des DM werden in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen unterteilt. Die makrovaskulären Komplikationen verursachen klinisch hauptsächlich die Erkrankungen KHK, pAVK, Schlaganfall, sowie HF. Die mikrovaskulären Komplikationen führen zu einer Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie (108). Die häufigste mikrovaskuläre Komplikation ist die Retinopathie, welche je nach Studie mit unterschiedlichen Inzidenzen angegeben wird. In einer Studie an jungen Erwachsenen mit DM- Typ II, zeigten sich Inzidenzraten von 12,17 pro 1000 Patienten-Jahre. Die Inzidenz dieser Komplikation ist bei

jungen Typ II Diabetikern höher als bei Patienten mit DM- Typ I (110). Bei der Retinopathie kommt es in den Kapillaren der Retina zu Gefäßschäden mit Gefäßstorquierungen, retinalen Einblutungen, Mikroaneurysmen, Cotton-wool spots und Lipidexsudaten (125). Durch den Reparaturversuch kommt es zu pathologischen Neovaskularisationen, welche als proliferative diabetische Retinopathie bezeichnet werden. Durch Flüssigkeitsansammlungen wird ein Zustand im Auge verursacht, welcher als diabetisches Makulaödem bezeichnet wird. Dabei kommt es zu einer Retinaverdickung und zystischen Veränderungen, welche die Sehfähigkeit beeinträchtigen (125). Insgesamt ist die diabetische Retinopathie der führende Grund für Erblindung in der westlichen Welt und trägt maßgeblich zur Morbidität des Diabetes bei (111, 114, 125-127).

Der negative Einfluss von erhöhten Blut Glucosespiegeln wurde bereits in den 1970er und - 80er Jahren diskutiert und vermutet. In der DCCT konnte erstmals in einer Humanstudie der direkte Einfluss der Kontrolle des Blut Glucosespiegels auf den klinischen Verlauf von Patienten demonstriert werden (12, 128, 129). Die Studie beinhaltete 1441 Probanden mit DM Typ I, welche einem Studienarm mit intensivierter Therapie und einem Studienarm mit Standardtherapie zugeteilt wurden. Ziel der Intervention war eine Blutzuckereinstellung auf einen Ziel- HbA1c von < 6%. Hierfür wurden nur Insulinpräparate benutzt. Letztlich konnte gezeigt werden, dass in der experimentalen Gruppe die Entwicklung einer Retinopathie um 76% reduziert werden konnte und der Progress einer bestehenden um 54% reduziert wurde (12, 13, 128, 129). Hiermit konnte erstmals direkt der schädliche Einfluss und der potenzielle Benefit einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels gezeigt werden. In einer ähnlichen Studie, mit einer heterogeneren Studienpopulation inkl. Patienten mit einem Typ II DM und einer deutlich vielfältigeren Medikation, konnten die Einflüsse einer strengeren Blutzuckereinstellung auf die Retinopathie bestätigt werden (130). Bezüglich der anderen mikrovaskulären Endpunkte konnten in beiden Studien ähnlich starke Effekte durch eine Blutzuckernormalisierung gezeigt werden (115, 128-130).

Auf makrovaskulärer Ebene kommt es in präklinischen in vivo und in vitro Modellen von Schwein und Maus zu arteriosklerotischen Veränderungen, welche denen von Menschen sehr ähnlich sind (124). In der Abwesenheit von Hyperlipidämie ließ sich in einem Pankreasektomie Maus Modell zeigen, dass arteriosklerotische Veränderungen mit einer Insulintherapie verhindert werden konnten. Blieb diese jedoch aus führte es zu einer deutlich progredienten Plaquebildung (124). Ähnliches konnte in einem Schweinemodell gezeigt werden. Auch hier förderte eine Hyperglykämie die Plaque Formation und die Komplexität der Läsionen (124). In Humanstudien zeigte sich ein ähnlicher Befund. Es konnte nachgewiesen werden, dass Individuen mit DM zu einer höheren Wahrscheinlichkeit atherosklerotische Läsionen aufweisen und dass diese weiter fortgeschritten und komplexer aufgebaut waren (124). Dies betraf sowohl die koronaren Gefäße wie auch die peripheren. Vor allem die distaleren Gefäße,

wie die Arteria tibialis posterior, waren hierbei betroffen. Nach Auftreten von Läsionen war die Amputationswahrscheinlichkeit, und damit auch die Morbidität und Mortalität, deutlich erhöht. (124). Das Risiko für kardio vaskuläre Erkrankungen ist bereits bei normalen HbA1c Werten erhöht, dies konnte in einer amerikanischen Populationsstudie gezeigt werden. Hier erhöhte sich das Risiko für eine kardio vaskuläre Erkrankung bereits ohne Schwellenwert, sodass der HbA1c, ähnlich dem Blutdruck oder dem low density lipoprotein (LDL), eher als kontinuierlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer kardio vaskulären Erkrankungen gesehen werden kann (131). Wieviel Anteil die Hyperglykämie dabei zur Entwicklung einer Arteriosklerose hat ist derzeit umstritten. Einige Wissenschaftler bezeichnen die Hyperglykämie als nur schwachen Risikofaktor zu Entwicklung makrovaskulärer Schäden (18, 111, 112). Dies wird teilweise aus den Daten der DCCT Studie gefolgert. In ihr hatte die strenge Blutzuckereinstellung von Typ I Diabetiker die mikrovaskulären Schäden deutlich reduziert, die makrovaskulären Schäden konnten jedoch nicht ebenso deutlich gesenkt werden (12, 129). Ein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich erst deutlich später. Bis zur Entwicklung von makrovaskulären Schäden vergingen ca. neun bis zehn Jahre (12, 115, 129). In der DCCT Studie kam es nach Abschluss der Studie zu einer Konsolidierung der HbA1c Werte, die Effekte auf mikro- und makrovaskuläre Events blieben jedoch ca. zehn Jahre bestehen, sodass der Begriff des metabolischen Gedächtnisses geprägt wurde (12). In der UKPDS Studie zeigten sich ebenfalls ähnliche Befunde (130). In der DCCT Population zeigte sich in der Interventionsgruppe eine Risikoreduktion von 57% für die Entwicklung einer kardio vaskulären Erkrankungen nach 17 Jahren (129). Der Aussage, dass die Hyperglykämie nur einen geringeren Anteil an der Entwicklung der makrovaskulären Schäden habe, steht auch eine Nachanalyse aus den DCCT Daten gegenüber. Hier zeigte sich, dass der HbA1c nach dem Alter die zweitgrößte Vorhersagekraft für das Auftreten einer kardio vaskulären Erkrankungen aufweist (132). Ob die toxische Wirkung der Hyperglykämie aus der DCCT Studienpopulation so übertragbar auf Typ II DM ist bleibt unklar, in der DCCT wurden Patienten mit klassischen, damals bekannten CV Risikofaktoren ausgeschlossen (13). Eine neue Beobachtungstudie an jüngeren Typ II Diabetikern zeigt eine deutlich höhere Schadenlast durch die Erkrankung. So sind bei diesen jüngeren Individuen die Schäden auch gegenüber älteren Individuen mit einer ähnlichen Krankheitsdauer und Hyperglykämie last deutlich ausgeprägter (110).

Das Konzept der strengen Blutzucker (BZ) Einstellung aus der DCCT und UKPDS Studie sollte später auch noch bei älteren Diabetiker mit erhöhten CV-Risikofaktoren getestet werden. Die Studien VADT, ACCORD und ADVANCE waren die größten (14). Überraschenderweise ließ sich durch eine strengere BZ-Einstellung in diesen Studien kein positiver Effekt auf die Gesamtsterblichkeit zeigen. In der ACCORD Studie kam es sogar zu einer Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe, sodass diese vorzeitig beendet wurde (14). Was diese Studien auch zeigten, war ein positiver Effekt auf kardio vaskulären Erkrankungen Endpunkte. Es

zeigte sich, dass eine strenge BZ Einstellung CV Events wohl reduzieren zu vermag, dies sich jedoch nicht auf den härtesten Endpunkt, die Gesamtmortalität, überträgt (14). Wie diese doch überraschenden Befunde zu erklären sind lässt sich bisher nicht valide beantworten.

Bezüglich des Typ II DM scheint es eine „Empfindlichkeit“ in jungen Jahren zu geben. Daten aus einem schwedischen DM-Typ 2 Register zeigen eine deutliche Übersterblichkeit im Vergleich zur normalen Bevölkerung (109). In dieser Studie zeigte sich eine Altersabhängigkeit bezüglich der Gesamtsterblichkeit und des HbA1c. Jüngere Patienten hatten durch einen erhöhten BZ eine deutliche Übersterblichkeit. Für Patienten in den extrem Gruppen Alter < 55 Jahre und HbA1c $\geq 9,7\%$ zeigte sich ein hazard ratio (HR) von 4,23 für die Gesamtsterblichkeit gegenüber einem HR von 1,42 in der Gruppe der ≥ 75 jährigen, in beiden Gruppen war die diabetische Nephropathie der Treiber der Mortalität (109). In der Gruppe ≥ 65 - jährigen mit moderat erhöhten BZ Werten (HbA1c $\leq 6,9\%$) und guter Nierenfunktion zeigte sich sogar eine Untersterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung (109). Passend dazu auch die Daten einer großen Metastudie, die das Alter bei Diagnose des DM mit dem CV Risiko verglich: sie kam zu dem Schluss, dass pro Jahr nach Diagnose eines DM Typ 2 das Mortalitätsrisiko für kardio vaskulären Erkrankungen um 4 – 5% sinke (107). Einen großen Einfluss auf die Glucotoxizität hat auch die Varianz der BZ-Werte. In einer Humanstudie zeigte sich, dass der Wechsel von sechs Stunden Hyperglykämie und Normoglykämie innerhalb von 24 Stunden die Endothelfunktion genau so negativ beeinflussten, wie ein konstant erhöhter BZ von ca. 280 mg/dl (133). Dies ist ein Hinweis für ein negativen Einfluss von schwankenden BZ-Werten unabhängig der Hypoglykämie, welche bekanntermaßen ebenfalls einen deutlich negativen Einfluss auf die Prognose hat (124, 134). Aber auch die Langzeitvariabilität der BZ-Kontrolle scheint einen Einfluss auf die Prognose von Typ 1 und 2 Diabetikern zu haben. Eine Metaanalyse zeigte einen Einfluss der HbA1c Varianz, ausgedrückt als Standardabweichung (SD) oder Varianz des HbA1c (135). Es bestand ein negativer Zusammenhang zwischen mikro- und makrovaskulären Endpunkten, sowie kardio vaskulären Erkrankungen und Mortalität bei erhöhter HbA1c Varianz unabhängig vom Ausgangswert des HbA1c (135).

Einen weiteren Hinweis für die Theorie, dass Glucotoxizität nur einen mäßigen Anteil auf die makrovaskulären Komplikationen bei DM hat, liefert ein Blick auf die Medikation des DM. Diese bestand lange Jahre nur aus Insulin, vor ca. 50 Jahren wurde sie dann um Metformin erweitert, ab Mitte der 1990er Jahre kamen vermehrt andere Therapien auf den Markt. Heute können Ärzte aus einer Vielzahl an Medikamenten inkl. Insulinanaloga auswählen (18, 112, 136). Zur Zeit der Zulassung von Metformin waren noch keine größeren klinischen Studien gefordert, von 1995 bis 2008 lag der Hauptfokus der FDA auf BZ- Kontrolle und HbA1c. Erst nach 2008 mussten Therapien auch eine Senkung der Mortalität nachweisen (18, 112, 124). Erst mit Zulassung der Glucagon like peptide 1 Rezeptor Agonisten (GLP-1) im Jahr 2015 konnte eine Senkung der CV Mortalität gezeigt werden. Zuletzt gelang den GLP-1 Agonisten eine klinische

Wirksamkeit im Bereich der HFpEF, welche insbesondere auf einer Verbesserung der Lebensqualität und Gewichtsreduktion beruhte. (137, 138). Schaut man auf die Daten der DCCT-Studie, brauchte es ca. zehn Jahre, bis sich ein Unterschied im Risiko zur Entwicklung kardio vaskulären Erkrankung manifestierte. Blickt man jedoch auf die Daten aus den Zulassungsstudien für Empagliflozin und anderen SGLT-2 Inhibitoren brauchen diese ca. drei Monate um eine Risikoreduktion herbeizuführen (18, 64). Die HbA1c Senkung durch die SGLT-2 Inhibitoren kann als moderat beschrieben werden, im Schnitt schafften sie eine Reduktion um ca. 0,7- 1%. Ähnliche Daten existieren für die Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitoren (DPP-4i), welche in Studien einen ähnlichen Effekt auf den HbA1c zeigten, jedoch ohne eine vergleichbare Mortalitätsreduktion (112, 124). Die Effekte dieser Medikation müssen somit über andere Mechanismen erfolgen als die reine Verbesserung der glykämischen Kontrolle (18, 112). Für SGLT-2 Inhibitoren wird vermutet, dass diese ihre Wirkung auf mehreren Ebenen entfalten. Unter anderem bewirken sie eine Verbesserung bzw. Verlangsamung der CKD, sowie eine Veränderung des Metabolismus hin zu vermehrter Lipolyse und verminderter Glucose Oxidation. Welcher Mechanismus hierbei den Hauptfaktor der Wirkweise darstellt lässt sich aktuell nicht endgültig beantworten (18, 112).

Zusammenfassend lässt sich herausarbeiten, dass die Glucotoxizität mit dem HbA1c als Langzeitbiomarker derselben, unbestritten einen großen Einfluss auf die mikrovaskulären Komplikationen des DM haben. Hinsichtlich der makrovaskulären Komplikationen scheinen noch weitere Treiber zu existieren, welche diese maßgeblich beeinflussen. Auch die Varianz der BZ- Einstellung spielt in der aktuellen Behandlung von DM nur eine untergeordnete Rolle. Welche Mechanismen die Empfindlichkeit von jungen Individuen mit DM Typ 2 erklären ist nicht geklärt (107, 109, 111, 112, 136).

2.2.5 Insulinresistenz und Hyperinsulinismus

Ein weiterer Aspekt des DM betrifft die Insulinresistenz und den Hyperinsulinismus, hiervon sind insbesondere an DM-Typ 2 erkrankte Personen betroffen. Unter physiologischen Bedingungen kommt es durch die Insulinwirkung hauptsächlich an Muskel und Leber zur Aufnahme von Glucose und zur Glykogensynthese bzw. zur Inhibierung der Gluconeogenese in der Leber (111, 136, 139-143). Im Rahmen der Entwicklung hin zum DM- Typ 2, insbesondere vor dem Hintergrund von deutlichem Übergewicht kommt es zu einer reduzierten Wirkung von Insulin auf das Zielgewebe. Im Falle der Skelettmuskulatur, welche den größten Anteil an der Aufnahme von Glucose hat, resultieren daraus erhöhte postprandiale BZ Werte. Eine Insulinresistenz der Leber schlägt sich vor allem in einem erhöhten Nüchtern Blutzuckerspiegel wieder. Das Insulin- resistente Fettgewebe spielt in der Entwicklung der Komplikationen des DM eine große Rolle, weniger in der Regulation des BZ (111, 136, 141-

146). Die Insulinresistenz ist ein zentraler Baustein des metabolischen Syndroms, einem Konzept der Clusterung verschiedener Risikofaktoren zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (143). Auf Populationsebene können die verschiedenen Risikofaktoren, wie Alter, erhöhter Blutdruck, Nikotinabusus, erhöhtes LDL, z.B. im Framingham risk score nur einen Teil des Risikos abbilden welche in einem Individuum zur Entwicklung der kardio vaskulären Erkrankungen beitragen. Diese Lücke könnte durch die Insulinresistenz zumindest zum Teil erklärt werden (111, 136, 143, 144, 147, 148). Auf molekularer Ebene ließ sich zeigen, dass die Insulinresistenz auf einer Störung der intrazellulären Signalkaskade beruht (111, 136). Durch Bindung an den Insulinrezeptor kommt es physiologischer Weise zu einer Autophosphorylierung und das Insulinrezeptor Substrat 1 (IRS-1) entsteht. Dieses aktiviert eine Kaskade an deren Ende es zur Freisetzung von NO und zur Einlagerung von Glucose- 4 (GLUT-4) Transportern in die Zellmembran kommt (111, 136). In einem insulinresistenten Stadium unterbleibt dies und eine Kaskade wird von IRS-1 aktiviert, bei welcher auf eine Aktivierung von NFκB die Auslösung von inflammatorischen Prozessen folgt (111, 136). In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Hyperinsulinämie zu einem deutlichen Progress von kardio vaskulären Erkrankungen führen kann (111). Im insulinresistenten Fettgewebe kommt es dadurch zu einer vermehrten Lipolyse mit konsekutiver Erhöhung der freien Fettsäuren. Weiterhin kommt es durch die Bildung von proinflammatorischen Cytokinen zu einer konstanten Entzündungsreaktion im Fettgewebe, was wiederum ebenfalls proatherogen wirkt (111, 124, 136). Die Wechselwirkung zwischen Fettgewebe und freien Fettsäuren scheint jedoch in beide Richtungen zu wirken, da auch eine längere fettreiche Ernährung zu Insulinresistenz führen kann, was dann einen sich selbst unterhaltenden Kreislauf erzeugt (111, 133, 136, 148, 149). Einige Autoren merkten jedoch auch, dass eine Insulinresistenz einen evolutionären Vorteil bedingen könnte (141). In einem Review wurde die Hypothese vertreten, dass Insulinresistenzmechanismen auf genetischer und molekularer Ebene im Tierreich weit verbreitet seien. Dies konnte bis hin zum Nachweis dieser Mechanismen in sehr einfachen Organismen, wie dem der Drosophila Fliege, nachgewiesen werden (141). Der Vorteil der Insulinresistenz könnte durch einen verminderten Proteinverlust in Hunger- oder Stresszeiten, z.B. bei Verletzung oder schwerer Krankheit, bedingt sein. Dabei kommt es durch die Insulinresistenz zu einer verminderten Gluconeogenese aus Proteinquellen und zu einer vermehrten Fettsäureoxidation zur Energiegewinnung. Gleichzeitig kann Pyruvat aus verschiedenen Quellen vermehrt im Citratzyklus zur Synthese von Nukleinsäurevorprodukten zur Unterstützung des Immunsystems eingesetzt werden (141). In der Anwesenheit von einem Überangebot von Fettsäuren und der Möglichkeit zur Fettoxidation verschiebt sich ebenfalls das Gleichgewicht hin zur Augmentation der Immunantwort, was einen weiteren Baustein in der low grade Immunreaktion des DM Typ II erklären könnte (141). In einer Genom Analyse unterschiedlicher single nucleotid polymorphism (SNP) konnte erstmalig anhand von

Mendelscher Randomisierung der Einfluss verschiedener genetischer Variationen auf die Glucotoxizität und Insulinresistenz nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, dass unterschiedliche SNP mit HbA1c, β -Zell- Untergang sowie Insulinresistenz assoziiert sind, welche alle einen individuellen Einfluss auf die Entwicklung von kardio vaskulären Erkrankungen haben (150). Ein weiterer Einfluss der Insulinresistenz betrifft die Nierenfunktion. Es existieren deutliche Hinweise, dass mit einer schlechteren Nierenfunktion auch eine gewisse Insulinresistenz einher geht. Eine genaue Ursache ist dabei noch nicht geklärt, wahrscheinlich beruht dieser Effekt auf einer beiderseitigen Wechselwirkung (20, 151-155).

Eine Insulinresistenz kann dabei durch verschiedene Verfahren bestimmt werden, welche im Folgenden vorgestellt werden.

2.2.5. Marker der Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz kann durch verschiedene Verfahren bestimmt werden. Als Marker der Insulinresistenz existieren derzeit verschiedenen Methoden, welche z.T. unterschiedliche Aspekte der Insulinresistenz messen. Als Goldstandard gilt derzeit die Clampmethode: dabei wird entweder unter kontinuierlicher Zufuhr von Glucose die Insulinproduktion gemessen oder unter einer konstanten Insulinzufuhr die Glucose Aufnahmerate des Körpers bestimmt (156). Mithilfe radioaktiver Isotope kann dann noch die unterschiedliche Aufnahme von Glucose in die Skelettmuskulatur oder Leber unterschieden werden. Der Nachteil dieser Methode ist, dass sie sehr aufwendig und auf Populationsebene in größeren Studien kaum sinnvoll einsetzbar ist (146, 156). Im Jahr 1985 wurde eine alternative Methode, basierend auf Daten der Clampmethode, vorgestellt: das Homeostasis Model Assessment Insulin resistance (HOMA IR). Die Methode beruht auf der Bestimmung des Nüchtern BZ und des Insulinspiegels anhand eines Normograms, woraus dann ein Maß für die Insulinresistenz ermittelt werden kann (146, 156).

2.2.5. Homeostasis Model Assessment Insulin resistance (HOMA IR)

Aus der Bestimmung des Nüchtern BZ und des nüchtern Insulinspiegels wird mit folgender Formel der HOMA- IR bestimmt:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Glucose in mmol/L} \times \text{Insulin in mIU/ mL}) / 22.5$$

Der HOMA-B gibt eine Auskunft über die β -Zellfunktion und kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{HOMA-B} = (20 \times \text{Insulin in mIU/ mL}) / (\text{Glucose in mmol/L} - 3.5) \quad (146).$$

Da der HOMA- IR auf der Bestimmung von Nüchtern BZ und Insulin beruht spiegelt er vor allem die Insulinresistenz der Leber wider, die Skelettmuskulatur oder dynamische Prozesse werden nicht erfasst. Durch die einfache Bestimmung kann der HOMA- IR gut in epidemiologischen Studien eingesetzt werden. Hinsichtlich der Validierung des HOMA- IR zeigte sich eine gute Korrelation mit der durch die Clampmethode oder durch andere Methoden der Insulinresistenzbestimmung wie dem Minimalmodell bestimmten Insulinresistenz (157). Beim Minimalmodell wird die Reaktion des Körpers auf eine bestimmte Glucose Dosis getestet und daraus einen Rückschluss auf die Insulinresistenz gezogen. In Humanstudien kann z.B. anhand multipler BZ- Messungen während eines OGTT ein Rückschluss auf die Insulinresistenz gezogen werden, hiervon existieren verschiedene Abwandlungen welche unterschiedliche Indizes ergeben (158, 159). Der große Vorteil der HOMA-IR Messung ist die einmalige Blutabnahme zu nur einem Zeitpunkt. Dies macht die Methode im täglichen Umgang robust, wie bereits beschrieben werden jedoch nicht sämtliche Aspekte der Insulinresistenz abgedeckt, insbesondere die dynamischen Prozesse können gar nicht erfasst werden (146, 157). Ein weiterer Nachteil des HOMA- IR ist die fehlende Standardisierung, derzeit existieren keine definierten Grenzwerte für eine Insulinresistenz, welche anhand des HOMA- IR bestimmt wurde. Auch zeigt sich der HOMA-IR stark abhängig vom eingesetzten Insulinassay (157, 160). Dennoch hat sich diese Methode in verschiedenen epidemiologischen Studien durchgesetzt (142). Eine Metaanalyse zeigte, dass eine erhöhte Insulinresistenz, gemessen mittels HOMA- IR, mit kardio vaskulären Erkrankungen Ereignissen korrelierte (142). In drei verschiedenen, größeren epidemiologischen Studien war die Performance des HOMA- IR in der Prädiktion von HF nach multivariater Analyse eher mäßig (144, 161, 162). In einer Studie mit älteren Teilnehmern fand sich sogar eine protektive Wirkung eines erhöhten HOMA- IR (163). Mit Blick auf die Nierenfunktion, zeigte sich für den HOMA-IR ein gespaltenes Bild. Zum einen schien bei Patienten mit einer CKD und Übergewicht die Korrelation der Insulinresistenz mittels HOMA-IR im Vergleich mit anderen invasiveren Methoden abzunehmen (164). Auf der anderen Seite zeigte sich in Querschnitts Analysen, dass eine CKD mit einer vermehrten Insulinresistenz korrelierte (155, 164). Eine größere Studie in einem CKD Kollektiv fand keinen signifikanten Zusammenhang von HOMA- IR und relevanten CKD Outcome Parametern, insbesondere der Gesamtmortalität (155). In einer anderen Studie zeigte sich die Bestimmung der Insulinresistenz mittels C-Peptid der mit HOMA- IR überlegen. Hier korrelierte die Insulinresistenz mittels HOMA- IR und C-Peptid auch nach multivariater Analyse mit der Gesamtmortalität (165). Insgesamt ist die Literatur zu HOMA- IR als Biomarker sehr vielfältig und geprägt von sehr unterschiedlichen Fragestellungen. Eine weitere größere epidemiologische Studie ergab, dass der HOMA-IR zur Prädiktion von kardio vaskulären Erkrankungen nur mäßig geeignet war, jedoch war der Zusammenhang von erhöhten HOMA-IR Werten mit der Entwicklung eines DM korreliert (166).

In einer großen Studie an postmenopausalen Frauen war der HOMA- IR zwar prädiktiv hinsichtlich einer kardio vaskulären Erkrankung, jedoch nicht mehr nach Adjustierung für HDL. Insgesamt schlossen die Autoren, dass HOMA- IR in Hinsicht der Prognose der kardio vaskulären Erkrankungen den klassischen Risikofaktoren, insbesondere der Lipide nicht überlegen war (167). In einer Arbeit von Chen et al. in der NHANES III Kohorte zeigte sich die Insulinresistenz, gemessen als HOMA- IR, als unabhängiger Prädiktor für die GFR und eine CKD (21). Ob die Insulinresistenz in den bekannten Risikorechnern wie dem Framinghamrisk score, Score 2 oder MAGGIC eine zusätzliche Information oder Reklassifizierung des Risikos bedingen würde ist nicht bekannt (157, 160, 166, 168).

2.2.5. Alternative Marker der Insulinresistenz

Eine gute Übersicht über die verschiedenen Insulinresistenzbestimmungen und ihre Fallstricke lieferten Park et al. Wie bereits mehrfach beschrieben arbeiten die meisten Methoden entweder mit mehreren konsekutiven Blutentnahmen, aus welchen die Reaktion des Körper auf einen Glucose Reiz modelliert wird oder es wird die Glucose Verarbeitungskapazität des Körpers auf einen Insulinreiz getestet (158). In den letzten Jahren wurden auch vermehrt nicht-Insulin- oder -Glucose- abhängige Marker der Insulinresistenz veröffentlicht. Diese modellierten unter anderem aus Insulin und Laborparametern des Lipidstoffwechsels eine Korrelation der Insulinresistenz (148). Mit dem TyG wurde ein Marker der Insulinresistenz vorgestellt, welcher das Produkt aus Glucose und Triglyceriden darstellen sollte. Dieser zeigte in einer Validierungsstudie eine gute Korrelation mit der Clampmethode, ob diese Methoden auf Populationsebene eine Aussagekraft, über die des HOMA- IR hinaus; haben könnte ist unklar. Weiterhin sollte hier kritisch hinterfragt werden, inwiefern die Bestimmung eines sekundären Stoffwechselprodukts einen relevanten Einfluss haben kann (148).

2.2.6 Weitere metabolische Veränderungen bei DM

Die metabolischen Veränderungen bei Typ II DM gehen weit über den reinen Glucosestoffwechsel hinaus. Diese werden durch die Insulinwirkung auf verschiedenen Zielgewebe vermittelt. Im Folgenden sollen die Veränderungen des Lipidstoffwechsels und die Inflammation als Folge der Insulinresistenz und Glucotoxizität noch einmal genauer erläutert werden (124).

Eine dramatische Folge des DM-Typ II betrifft die Veränderung des Lipidstoffwechsels, ausgelöst durch die Wirkung von Insulin auf das Fettgewebe. Physiologischer Weise kommt es durch Insulin an den Adipozyten zu einer Hemmung der Lipolyse. In einem insulinresistenten Zustand unterbleibt diese Reaktion und es kommt zu einer Freisetzung von

freien Fettsäuren durch die Adipozyten (124). Durch die dauerhafte Erhöhung der Konzentration an freien Fettsäuren kommt es an der Leber zu einer vermehrten Gluconeogenese (111, 136, 143, 156). Dieser Effekt wird als Lipotoxizität beschrieben (136). Die insulinresistenten Fettzellen vergrößern sich pathologischer Weise und setzen vermehrt inflammatorische Cytokine frei. Die Fähigkeit zur Freisetzung von Adipocytokinen, welche sich sonst vorteilhaft auf den Insulinstoffwechsel auswirken, ist eingeschränkt. Beispielsweise kommt es zu einer verminderten Ausschüttung von Adiponektin (111, 136, 156). Die Überschreitung der Aufnahmekapazität der Adipozyten führt zu einem Lipidüberfluss und Einlagerung von Lipiden in andere Gewebe (111, 136). Die Einlagerung von Lipiden in die Leber führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion, einer gesteigerten Gluconeogenese und einer erhöhten Insulinresistenz (111, 136). Am Muskel treten ähnliche Veränderungen auf: durch die Einlagerung von Lipiden kommt es hier ebenfalls zu einer Hemmung der Glykogensynthese (111, 169). In den glatten Muskelzellen der Gefäße führt die Ablagerung von Lipiden zu einer Beschleunigung der Atherosklerose (124). Die Wechselwirkung zwischen erhöhten Lipiden und dem Insulinstoffwechsel lässt sich auch bei gesunden Probanden nachweisen. Hier zeigt sich, dass durch eine Lipidinfusion die insulinabhängige Glucose Aufnahmekapazität des Körper eingeschränkt wird (169). Zusammenfassend kommt es beim DM und den Komorbiditäten Übergewicht und Dyslipidämie zu einer negativen Wechselwirkung (124). Die Insulinresistenz begünstigt die Lipidfreisetzungen, welche wiederum zu erhöhten BZ-Werten über die o.g. Mechanismen führen kann, was sich als Glucotoxizität niederschlägt. Andererseits kommt es durch einen erhöhten Lipidload im Rahmen des Übergewichts zu einer Insulinresistenz (111, 124, 136). Die beiden Mechanismen Insulinresistenz und Lipotoxizität führen nun zu einer verstärkten Atherosklerose beim DM, vermittelt und unterhalten durch eine chronische Inflammationsreaktion (61, 111, 136, 140, 144, 170). Dies schlägt sich auch in den aktuellen Präventionsleitlinien nieder, in denen beim DM-Typ II die Primärprophylaxe von kardialen Ereignissen einen hohen Stellenwert hat, so besteht eine Empfehlung Stufe I zur Einleitung einer Statintherapie bei Vorliegen eines DM auch ohne weitere Risikofaktoren als (56, 171).

2.2.7 Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

Die Wechselwirkung von DM und dem Herzen erstreckt sich deutlich über die KHK als makrovaskuläre Komplikation hinaus. Bereits in den 1950er Jahren wurde der Begriff der diabetischen Kardiomyopathie geprägt (124, 172). Die HF wird von einigen Autoren als eine häufig vorkommende, aber vernachlässigte Komplikation des DM bezeichnet (124). Das Risiko zur Entwicklung einer HF ist bei Männern mit DM 2.4-fach erhöht, bei Frauen sogar ca. 5-fach. Diese Daten stammen aus der Framingham Herzstudie (9, 19). Die HF ist dabei nach

der pAVK die zweithäufigste Komplikation des DM (173). DM erhöht das Risiko für eine HF unabhängig von anderen Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie oder Komorbiditäten wie KHK (173). Bei Patienten mit HF ist die Komorbidität DM deutlich erhöht und hat eine Prävalenz von bis zu 40%. Patienten mit HF und DM weisen zudem ein deutlich schlechteres Outcome auf (52, 173, 174). Die KHK als Komorbidität und Ursache der HF, also eine ischämische Kardiomyopathie ist die häufigste Komplikation des DM unter dem Schirm der HF, jedoch entwickelt sich die HF auch in Abwesenheit einer KHK oder anderer Kardiomyopathien (174). Dieser Ätiologie wird in der Literatur als diabetische Kardiomyopathie bezeichnet (11). Die diabetische Kardiomyopathie wurde dabei eine gewisse Zeit als Kontinuum einer HFpEF zu einer HFrEF angesehen (11, 172). Dabei wurde postuliert, dass durch mikrovaskuläre Veränderungen und Veränderungen an der Zellmatrix durch AGE/RAGE Stress zunächst eine diastolische Dysfunktion mit einem HFpEF Phänotyp entsteht, welcher sich dann im weiteren Verlauf durch eine unzureichende BZ Kontrolle und Akkumulation von zelluläre Schäden zu einem HFrEF Phänotyp degeneriert (172). In den letzten Jahren hat sich diese Erkenntnis jedoch gewandelt. Von Seferovic wurde ein neues Konzept vorgeschlagen, welches die diabetische Kardiomyopathie in zwei eigenständige Phänotypen mit jeweils unterschiedlichen Ursachen unterteilt (175). Betrachtet man den Verlauf der HFpEF in populationsbezogenen Studien ist ein Phänotypen Wechsel hin zu einer dilatativen Kardiomyopathie und Entwicklung einer HFrEF sehr selten und häufig Folge eines Herzinfarktes und von arterieller Hypertonie oder DM (23, 175, 176). In einer epidemiologischen Studie konnte ein eigenständiger HFrEF Phänotyp, bei Vorliegen eines DM und Abwesenheit einer KHK, nachgewiesen werden (11). Bezüglich der Insulinresistenz als Teil des DM und des Effektes auf die Phänotypen von HF, gibt es sehr wenig Literatur. Eine kleine Studie konnte zeigen, dass Insulinresistenz in beiden Phänotypen vorliegt, jedoch mit einem Trend zu HFrEF und erhöhter Insulinresistenz (177). Eine umgekehrte Wechselwirkung von HF auf den DM lässt sich an LVAD Patienten beobachten. Hier zeigte sich, dass nach einer Verbesserung der Pumpleistung durch ein LVAD eine Verbesserung des DM folgte (1, 71, 178). Die genaueren Ursachen und Mechanismen in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie sind jedoch letztlich ungeklärt.

In der Behandlung der HF mit einem DM gibt es keine Besonderheiten. Frühere Bedenken, dass eine β -Blocker Therapie DM-Patienten z.B. durch Verstärkung der Insulinresistenz oder Maskierung der Symptome einer Hypoglykämie schaden könnte, haben nicht erhärtet. Die Behandlung von HF ist unabhängig vom Vorliegen eines DM (1, 124). Allerdings gibt es unterschiedliche Bedenken und Ansätze in der Behandlung des DM in Anwesenheit von HF. Hier zeigte sich in den letzten Jahren der Vorteil von SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Agonisten hinsichtlich der Mortalität und Reduktion der Hospitalisierung bei Dekompensation, dies war zuvor noch keiner anderen Therapieform des DM gelungen (1, 124). Für die Behandlung mit

Insulin gibt es Daten, die zeigten, dass sie bei vorliegender HF mit einer Übersterblichkeit und erhöhten Rate an Wiedereinweisungen einher geht (179, 180). Eine biologische Begründung könnte in der durch Insulin bewirkten Natrium Retention liegen, wodurch es unter einer Behandlung mit Insulin zu einer Körpergewichtszunahme kommt. Auch denkbar wäre, dass die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung beim DM- Typ II Ausdruck einer höheren Krankheitslast ist und dies zum schlechteren Outcome beiträgt (12, 15, 180). In einer Studie in der multiethnic study of atherosclerosis (MESA) Kohorte konnte gezeigt werden, dass zwischen der Aktivierung des RAA-Systems und dem Aldosteron Haushalt sowie der Insulinresistenz ein Zusammenhang besteht. Dies stellt eine weitere Verbindung von Insulinresistenz, DM und der kardioresenalen Achse dar (181).

2.3 Nierenerkrankung

2.3.1 Definition Nierenerkrankung

Eine Nierenerkrankung bezeichnet eine Erkrankung, welche zu einer Funktionseinschränkung der Niere führt. Die Niere hat drei bedeutende Funktionen: zum einen die Filter- und Entgiftungsfunktion für Abbauprodukte des Stoffwechsels, die Homöostase des Flüssigkeitshaushaltes sowie die Regulation des Elektrolyt- und Säure- Basenhaushaltes. Diese Funktionen sind nicht vollständig getrennt voneinander, sondern funktionieren nur im Einklang. Störungen eines Bereiches überwiegen in der Funktionseinschränkung, sodass sich hieraus entsprechende Komplikationen ableiten. Die Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), eine internationale Organisation mit dem Ziel die Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankung zur verbessern, quasi eine internationale Leitlinien Gesellschaft, definiert die Nierenerkrankung als ein Schaden am Organ, der eine Beeinträchtigung der Gesundheit impliziert (182, 183). Dabei kann eine akute Form des Nierenschadens, englisch acute kidney injury (AKI), von einer chronischen Form unterschieden werden (auch CKD genannt) (182). Sowohl CKD als auch AKI können komplett reversibel sein, z.B. nach Beseitigung der Ursache für AKI oder durch Transplantation bei CKD im Endstadium (182, 183). In der Arbeit soll v.a. auf die CKD und ihr Zusammenspiel mit DM und HF eingegangen werden.

2.3.1. Bestimmung der Nierenfunktion

Die verschiedenen Funktionen der Niere (Flüssigkeitsausscheidung, Exkretion von Giftstoffen, endokrine Funktion, etc.) vermindern sich beim Progress der CKD gleichsam. International wird daher die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als bester Index der Nierenfunktion angesehen (182). Die KDIGO bezeichnet eine GFR < 60 ml/min/1,73 m² als reduziert und eine

GFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ als Nierenversagen (182, 183). Eine CKD wird dabei definiert als eine GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten oder 90 Tagen (182, 183). Zur Bestimmung der GFR existieren verschiedenen Möglichkeiten. Eine invasive und arbeitsaufwendige, aber dafür sehr genaue, Methode ist dabei die Bestimmung der Inulin Clearance. Dabei wird eine bestimmte Menge an Inulin, welches glomerulär filtriert aber nicht sezerniert oder resorbiert wird, einem Probanden gespritzt und dann aus der Bestimmung im Harn die Clearance bestimmt (184). Weitere Methoden benutzen hauptsächlich Kreatinin, ein Endprodukt des Stoffwechsels, welches ähnliche Eigenschaften aufweist wie Inulin. Zur Bestimmung des Kreatinins existieren unterschiedliche Verfahren, in größeren Studien wurden dann verschiedene Modellrechnungen zur Bestimmung der Kreatininclearance entwickelt (182, 183). Die bekanntesten Verfahren sind die Cockcroft Gault Formel, die MDR und die CKD-EPI Formel. Von der KDIGO wird aktuell die CKD-EPI Formel bevorzugt, da die Bestimmung ebenfalls vom Serumkreatinin abhängt, sollte dieses mitberichtet werden (182, 183, 185, 186). In der 2024 Leitlinie der KDIGO wurde nun zusätzlich die GFR Bestimmung mittels Cystatin-C aufgewertet, da diese einige Limitationen der GFR Bestimmung basierend auf Kreatinin ausgleicht, z.B. bei Sarkopenie (183). Der Grenzwert von $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist ein Punkt ab welchem das Risiko der Mortalität steigt (182, 183, 187). Die GFR ist deutlich Altersabhängig, und nimmt physiologischer Weise nach dem ersten Lebensdrittel ab, dabei wird der jährliche GFR Verlust auf ca. $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ geschätzt (188). Die Definition der CKD berücksichtigt derzeit das Alter nicht, somit könnte bei einem Teil der Patienten, welche die Kriterien der CKD erfüllen keine Krankheit, sondern ein altersgerechter Zustand vorliegen (188).

Weitere Marker der Nierenfunktion sind verschiedene Stoffwechselprodukte, z.B. Serumharnstoff, Kalium oder andere Elektrolyte, Urinsediment und mikroskopische Befunde des Urins (182).

Ein weiterer wichtiger Parameter in der Bewertung der Nierenfunktion ist das Ausmaß einer Proteinurie. Eine Proteinurie ist dabei prognostisch mit einem schlechteren Outcome verbunden. Dabei werden ebenfalls verschiedenen Verfahren angewandt. Ein sehr genaues, aber aufwendiges Verfahren ist die Bestimmung von Albumin im 24 h Sammelurin. Dieses Verfahren wurde zunehmend abgelöst durch die Bestimmung des Albumin/Kreatinin Quotienten im Urin, da die Kreatinin Ausscheidung in etwa 1 g pro 24h beträgt, verwendet die KDIGO die gleichen Grenzwerte für Albuminurie im Sammelurin und Albumin/Kreatinin Quotienten (182, 183).

2.3.2 Ätiologie, Epidemiologie und Klassifikation der CKD

Die Ätiologie der CKD kann äußerst verschieden sein, zunächst werden renale von extra renalen Ursachen unterschieden (182, 183). Eine ausführliche Ausarbeitung aller Ursachen einer CKD finden sich in der Einteilung gemäß KDIGO (182, 183). Die KDIGO klassifiziert die CKD zunächst nach Vorliegen einer primären Nierenerkrankung oder einer zugrunde liegenden systemischen Erkrankung. Des Weiteren beinhaltet die Klassifikation eine Unterscheidung der geschädigten Strukturen der Niere. Dabei wird zwischen glomerulären, tubulointerstitiellen, vaskulären, zystischen und kongenitalen Erkrankungen unterschieden. Beispiele für eine systemische glomeruläre Erkrankung, wären ein DM, systemische autoimmune Prozesse oder toxische Schäden. Primäre Nierenerkrankungen wären z.B. die diffuse oder fokale proliferative Glomerulonephritis, die fokale oder segmentale Glomerulosklerose oder die minimal change Nephritis (182). Beispiele für eine vaskuläre Erkrankung der Niere wären z.B. Atherosklerose, Arterielle Hypertonie, Ischämie oder entzündliche Erkrankungen wie eine systemische Sklerose oder Vaskulitis, welche primär die Niere befallen (z.B. eine ANCA assoziierte, renal limitierte Vaskulitis oder fibromuskuläre Dysplasie) (182, 183).

Auf die Entitäten der diabetischen Nephropathie und der hypertensive Nierenerkrankung bzw. der „degenerativ“- vaskulären Nephropathie soll im Folgenden besonders eingegangen werden, da diese eng verbunden mit dem HF Syndrom sind (182, 183). Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache einer CKD und des dialysepflichtigen Nierenversagens in der westlichen Welt (182, 189). Eine detaillierte Betrachtung der Zusammenhänge zwischen DM, Insulinresistenz und Nierenfunktion erfolgt in einem separaten Absatz.

An dieser Stelle soll jedoch noch etwas genauer auf die hypertensive Nephropathie eingegangen werden. Die hypertensive Nephropathie wird in einem europäischen Register für Nierenersatzverfahren als dritthäufigste Ursache für ein terminales Nierenversagen angeführt, nach DM und inflammatorischen Nephropathien (190, 191). Die hypertensive Nephropathie stellt jedoch eine Ausschlussdiagnose nach einem mehr oder weniger intensiven ätiologischen differentialdiagnostischen Verfahren dar, sodass einige Autoren soweit gehen und die Existenz dieser Ätiologie anzweifeln, bzw. die Höhe der Prävalenz dieser Diagnose deutlich bezweifeln (191). Da die Komorbidität Arterielle Hypertonie bei der CKD eine sehr häufige ist und auch eine CKD eine Arterielle Hypertonie verursachen kann, ist hier eine eindeutige Kausalitätszuordnung schwierig. Beispielsweise wird von den Autoren angeführt, dass die Diagnose der hypertensiven Nephropathie auch auf eine polyzystische Nierenerkrankung angewandt werden könnte, so denn kein bildgebendes Verfahren angewendet werden wurde (191). Zuerst verglichen die Autoren WHO Daten bzgl. des Bevölkerungsrisikos einer Arterielle Hypertonie mit der Inzidenz einer hypertensiven Nephropathie als Ursache eines

Nierenersatzverfahrens. Hier zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Arterielle Hypertonie und der hypertensiven Nephropathie als Dialysegrund (190, 191). Als weiteren Hinweis für die Hypothese, dass die hypertensive Nephropathie entweder keine eigene Entität bzw. in ihrer Prävalenz überschätzt ist, sehen die Autoren den Unterschied in den Inzidenzen an, welcher bei einer Glomerulonephritis oder beim Vorliegen einer Arterielle Hypertonie ein Nierenersatzverfahren nötig macht (190, 191). So lag die Inzidenz in Griechenland, dem Land mit der niedrigsten Inzidenz für ein Nierenersatzverfahren bei Glomerulonephritis, bei ca. 7% gegenüber 19% in Estland, dem Land mit der höchsten Inzidenz, also einem Unterschied des ca. 2,7-fachen. Bei der Inzidenz eines Nierenersatzverfahrens aufgrund einer hypertensiven Nephropathie war die Spreizung mit dem 6,8-fachen deutlich größer (190, 191). Beachtenswert war der Unterschied der Inzidenzen von ca. 7% in Griechenland und ca. 28% in Norwegen, während bei der Glomerulonephritis bei beide Ländern kaum ein Unterschied der Inzidenzen existierte (190, 191). Die entsprechenden Befunde ließen sich auch innerhalb verschiedener Regionen in Spanien nachweisen (190, 191).

Die mikroskopischen und molekularen Mechanismen der hypertensiven Nephropathie sind komplex, eine lange Zeit wurden Schäden an den Glomeruli des Nephrons mit nachfolgender Glomerulosklerose und Aktivierung des AT₂ Pathways als führende Ursache der hypertensiven Nephropathie angesehen (192). Neuere Erkenntnisse zeigten eine Verbindung von Schäden an Tubulus Zellen mit nachfolgender epithelial-mesenchymaler Transition und Entwicklung einer renalen Fibrose (192). Durch hypertensive Schäden kommt es an den afferenten Arteriolen zu einer Schädigung der Media und den glatten Muskelzellen, im Anschluss wird die extrazelluläre Membran bindegewebig umgebaut, ein Prozess, der sich Hyalinose nennt. Dieser Prozess tritt auch bei der DM Nephropathie auf, hier jedoch vermehrt in der efferenten Arteriole (192, 193). Durch die Hyalinose kommt es zu einer Hypertrophie der Glomeruli und zu einer Fibrose des glomerulären Apparates, was vermutlich die Ursache des Verlustes der Autoregulation ist, die bei hypertensiver Nephropathie beobachtet werden kann (192). Die Hyalinose tritt jedoch auch als Alterserscheinung in der Niere auf, sodass eine alleinige Attribution zur Arterielle Hypertonie nicht möglich ist, jedoch lassen sich diese Schäden in hypertensiven Patienten vermehrt und früher zeigen (192, 193). Gleichzeitig kommt es durch die vermehrte Arteriosklerose bei hypertensiven Patienten zu einer Ischämie der Glomeruli. Diese Schäden durch Ischämie reichen jedoch normalerweise nicht aus um zu einer end stage renal disease (ESRD) zu führen, jedoch in Kombination mit anderen Erkrankungen oder in besonders empfindlichen Individuen kann dieser Fall eintreten (192). Ein weiterer Baustein der hypertensiven Nephropathie ist die inflammatorische Fibrose, welche ausgelöst wird durch die chronische Aktivierung des RAA-Systems. Am Ende der RAAS Kaskade steht das AT II, ein starker Vasokonstriktor, welcher in der Zelle auch eine Aktivierung einer Entzündungskaskade mit Aktivierung von NFκB und ROS auslöst. Hierdurch

wird die renale Fibrose verstärkt. Tierexperimentelle Daten zeigten, dass die Kombination von Sartanen und Statinen zu einer Abschwächung dieser Immunreaktion führte, der fibrotische Umbau vermindert und eine Albuminurie reduziert wurde (191, 194).

2.3.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der CKD in den entwickelten Ländern wird weltweit ca. auf 8- 10% geschätzt. Für Deutschland gehen die Schätzungen teilweise deutlich auseinander, in einer Studie mit älterem Patientenkollektiv zeigte sich eine Prävalenz von bis zu 20%. In der Gutenberggesundheitsstudie (GHS) lag eine Prävalenz von ca. 6% vor. Die deutlich unterschiedlichen Prävalenzen lassen sich vermutlich über die Altersstruktur der unterschiedlichen Kohorten erklären (195). DM wird weltweit für ca. 30- 50% aller Fälle verantwortlich gemacht und ist die führende Ursache für ESRD weltweit (190, 195, 196). Wie bereits beschrieben ist die Kausalität von Arterielle Hypertonie und CKD nicht vollständig erforscht, jedoch zeigt sich eine höhere Prävalenz von CKD in hypertensiven Individuen (195, 197).

Bezüglich der Entwicklung einer kardio vaskulären Erkrankung konnte gezeigt werden, dass CKD ein unabhängiger Risikofaktor in der Entwicklung einer kardio vaskulären Erkrankung ist (187, 198-200). Die Prävalenz von kardio vaskulären Erkrankungen in Kollektiven mit CKD ist daher hoch und wird global auf ca. 10- 20% geschätzt (197, 199-201). Durch die CKD kommt es zu einer Beschleunigung des Progresses der kardio vaskulären Erkrankungen und einer deutlich höheren Krankheitslast (199, 201, 202).

2.3.3 Risikostratifizierung nach KDIGO

Gemäß KDIGO erfolgt anhand der GFR und der Albuminurie des Individuums eine Risikostratifizierung der CKD in verschiedenen Klassen (182, 183). Die Klassen werden unterschieden in die G Kategorie nach eGFR und die A Kategorie nach Albuminurie (182, 183). Dabei erfolgt die Einteilung in 6 G Kategorien (G1= $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, G2= $eGFR \geq 60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$, G3a= $eGFR \geq 45-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$, G3b= $eGFR \geq 30-44 \text{ ml/min/1,73m}^2$, G4= $eGFR \geq 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und G 5 (kidney failure) $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Kategorien G1 und 2 weisen theoretisch keinen pathologischen Zustand aus (182, 183). Die A Stadien werden unterschieden nach Ausmaß der Albuminurie (A1 $< 30 \text{ mg/g}$, A2 $30-300 \text{ mg/g}$ und A3 $> 300 \text{ mg/g}$ Albumin im Urin) (182, 183). Die Einteilung der G Kategorien richtet sich dabei nach der Gesamtmortalität, welche ab einer rGFR von $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ deutlich ansteigt. Individuen in der Kategorie G 5 und einer Albuminurie von $< 10 \text{ mg/g}$ haben dabei eine HR von 5,3 im Vergleich zu Individuen der Kategorie G1 oder 2 (182, 183, 187, 198, 203).

Die Klassifikation der A Stadien beinhaltet dabei auch ein steigendes Risiko für Komplikationen von A1 nach A3 (182, 183). Die Einteilung ist eher grober Natur, dies dient aber vor allem der Vereinfachung im klinischen Alltag. Der gelegentlich benutzte Terminus der „Mikroalbuminurie“ soll gemäß KDIGO nicht verwendet werden, da er mit einem minimalen oder zu vernachlässigenden Risiko gleichgesetzt werden könnte. Das Risiko für Komplikationen und die Gesamtmortalität steigen jedoch kontinuierlich mit dem Maß der Albuminurie an (182, 183, 187, 204). Eine sehr ausgeprägte Albuminurie oder Proteinurie sind aber eher ein Hinweis für ein nephrotisches Krankheitsbild, welches extrem selten mit den häufigen diabetischen und hypertensiven Nephropathien koexistiert (182, 183).

2.3.3. Progression der CKD

Die Frage nach Progression der CKD und den entsprechenden Risikofaktoren bzw. die Definition des Progresses von CKD unterliegt verschiedenen Kontroversen, insbesondere da die GFR deutlich altersabhängig ist. Verschiedene populationsbasierte Studien zeigten einen Abfall der GFR mit dem Alter. Von der KDIGO wird die jährliche Progress Rate auf ca. 0,3 -1 ml/min/1,73m² geschätzt (188, 205). Die Progress Rate ist von verschiedenen Faktoren abhängig, eine der Hauptdeterminanten ist dabei die Albuminausscheidung. Individuen mit erhöhter Albuminurie weisen dabei eine bis zu 3x höhere Progress Rate auf (205). Das Vorliegen einer niedrigeren Ausgangs- eGFR ist indes mit einer niedrigeren Progress Rate assoziiert. Dies wird auf ein statistischen Phänomen der regression to the mean zurückgeführt (205). Verschiedenen weitere Komorbiditäten sind mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert. So zeigte sich in vielen Studien, dass ein Hypertonus prädiktiv ist für eine Verschlechterung der Funktion (188, 201). In der GHS zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht, Albuminurie, Hypertonus sowie die systolische als auch die diastolische Funktion (gemessen als E/E´) assoziiert waren mit einer erhöhten Progressionsrate (188). Wenig überraschend zeigte sich auch die Grunderkrankung als wichtiger Faktor in der Progression der CKD. Interessanterweise imponierte in einer schwedischen Registerstudie, dass eine diabetische Nephropathie mit einer höheren Progress Rate einherging als eine Nephrosklerose, als Referenz dienten Glomerulonephritiden (201).

Die 2012 KDIGO Leitlinie sieht eine jährliche Progress Rate von 5 ml/ min/ 1,73m² als einen raschen Progress („rapid progress“) an, weiterhin wird ein Absinken in einer G Kategorie mit Veränderung von > 25% zum Ausgangswert als Progress angesehen (205). Andere Autoren sehen eine Veränderung von 3 ml/ min/ 1,73m² bereits als deutlichen Progress an (155, 160, 206). In den 2024 Leitlinien Update findet sich diese genaue Definition nicht mehr, hier wird sich zunehmend auf das Risiko bzgl. eines klinischen Outcomes konzentriert, z.B. Mortalität oder Einleitung einer Nierenersatztherapie (183).

Mit der Markteinführung der SGLT-2 Inhibitoren und der Entdeckung, dass diese sowohl auf das Herzkreislaufsystem als auch auf die Nieren protektiv wirken, wurden mehrere große klinische Studien zur Überprüfung der Wirkung auf die Nierenfunktion gestartet. Die bedeutendsten sind die DAPA-CKD und die EMPA-KIDNEY Studie (207, 208). In diesen wurde als Endpunkt der Surrogat Parameter GFR Abfall von Baseline um 40% (DAPA-CKD) oder 50% (EMPA-KIDNEY) gewählt, wie auch verschiedenen Komposit Endpunkte aus Tod, ERSD und Nierenersatzverfahren (207, 208). Dapagliflocin zeigte dabei einen positiven Effekt auf die verschiedenen Nierenendpunkte (208). Weiterhin interessant ist die jährliche Progressionsrate, welche nach der least square Methodik berechnet wurde. Auch hier zeigte sich ein Vorteil von Dapagliflocin (208). Von der EMA und FDA wird in klinischen Studien zur Untersuchung der Nierenfunktion ein Effekt einer eGFR- Protektion von 30- 40% gefordert, weiterhin wird zunehmend auch die Reduktion der Progress Rate als Surrogat Parameter akzeptiert. Hier zeigte sich, dass eine Reduktion der eGFR um ca. 0,5- 1 ml/ min/ 1,73m² mit einer HR von ca. 0,7 einher zugehen scheint (209). Die Methode der Steigungsbestimmung als Surrogat Parameter für einen Progress der Nierenfunktion, mittels linearer Regression der GFR-Werte setzt jedoch zumindest ein gewisses Maß an Linearität voraus. In einer Studie beschrieb Li, dass mit der Beobachtungszeit und der Anzahl an GFR-Messungen die Wahrscheinlichkeit eines nicht linearen Verlaufs der GFR Werte stieg. In diesem Fall lag die Wahrscheinlichkeit für einen nicht linearen Verlauf in 41,6% der Fälle bei > 90 % (210).

2.3.4 Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankung

Wie bereits mehrfach erwähnt ist die diabetische Nephropathie die häufigste Form der CKD in der westlichen Welt. Die diabetische Nephropathie manifestiert sich dabei entweder als Albuminurie oder anhand einer Reduktion der GFR (182, 183, 211). In den USA ist die Prävalenz der diabetischen Nephropathie bezogen auf die Gruppe der ≥ 65 Jährigen, in den Jahren 1988- 1994 und 2005-2008 von 7,1% auf 10,7% gestiegen. Die Prävalenz in der Gruppe der Personen mit DM betrug in den Jahren 1988- 1994 49,5% und in den Jahren 2005-2008 51,2% (211). Die Kosten und Lasten für das Gesundheitssystem für die Behandlung der diabetischen Nephropathie werden vor allem durch die ESRD und der damit verbundenen Dialyse verursacht. In den USA werden diese derzeit auf ca. 16 Mrd. US Dollar/Jahr geschätzt, verbunden mit einer hohen Mortalität und Morbidität (193, 211). Betrachtet man das „Schadensbild“ an der Niere, verursacht durch DM, war früher die Albuminurie führend. In den letzten Jahren scheint es zu einem Shift zu Lasten einer reduzierte GFR gekommen zu sein (211). Ob dies durch eine verbesserte Medikation oder die verbesserte BZ Kontrolle verursacht ist lässt sich noch nicht weiter beurteilen (211). Molekularbiologisch ist ein gewisser Teil der diabetischen Nephropathie auf mikrovaskuläre Gefäßschäden zurückzuführen, dieser

Mechanismus wurde an anderer Stelle in dieser Arbeit bereits beleuchtet. Ein weiterer Schadensmechanismus lässt sich über die Aktivierung des RAA- Systems erklären: bei einem schlecht kontrollierten BZ kommt es durch den erhöhten BZ zu einer Ausschöpfung der Kapazität von SGLT 1- und 2- Transportern in der Niere, hieraus resultiert, dass am juxtaglomerulären Apparat der Niere eine verminderte Natrium Konzentration gemessen wird (18). Durch diesen Reiz erscheint die Niere unter perfundiert, was eine Aktivierung des RAA- Systems nach sich zieht um die GFR zu steigern (18). Initial kommt es zu einer Hyperperfusion der Niere mit Steigerung der GFR, durch die chronische RAAS- Aktivierung und den Reiz von AT-2 wird in der Niere jedoch ein inflammatorisch-fibrotischer Umbau gefördert und eine CKD kann entstehen (18). Bezüglich des Einflusses der Glucotoxizität und der BZ Kontrolle scheint es Unterschiede zwischen Typ I und II DM zu geben. Während in den DCCT Trials eindrucksvoll gezeigt werden konnte, dass eine strenge BZ Kontrolle einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion (gemessen an der eGFR) hatte, waren die Befunde in der Behandlung des DM Typ II nicht so eindeutig reproduzierbar (12, 128, 212). In der Behandlung des DM- Typ II konnten nun erstmals die SGLT-2 Inhibitoren einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der eGFR nachweisen (65, 208, 213). Ein Teil der diabetischen Nephropathie muss also in den Komorbiditäten des metabolischen Syndroms, bzw. über die Insulinresistenz, seine Ursache haben, die genauen Zusammenhänge sind jedoch noch unklar (197, 214-216).

2.3.5 Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung

Herz und Niere sind zur Regulation der Kreislauffunktion zwei wichtige Spieler. Ihre gegenseitige Beeinflussung geht deutlich über die rein zirkulatorische Regulation hinaus. Die Interaktion findet darüber hinaus auf neurohormonaler, immunologischer und metabolischer Ebene statt. Hier teilen sich beide Organe gemeinsame Regulationsmechanismen und pathologische Prozesse (217, 218). Beide Krankheiten, also CKD und HF, treten sehr häufig gemeinsam auf und beeinflussen sich gegenseitig negativ. Zudem teilen sich beide häufige Komorbiditäten wie Hypertonie, kardio vaskulären Erkrankungen oder DM (217, 218). In etwa 40- 50% aller Patienten mit HF lässt sich eine CKD nachweisen, was einen großen Einfluss auf Mortalität und Morbidität der Patienten hat (218-221). Auch die Beschleunigung der CKD hat einen großen Einfluss auf die Mortalität. So beschrieb Schefold, dass das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko eines 30-jährigen ESRD Patienten vergleichbar ist mit dem eines 80-jährigen aus der Normalpopulation (218). Bei Nierenerkrankten liegt die Inzidenz von HF bei ca. 17- 21%. Mit Verschlechterung der Nierenfunktion steigt auch das Risiko für die Entwicklung von HF. Bei ca. 44% aller Dialyse Patienten findet sich ein HF (220-222). Eine niedrige eGFR zeigte sich in der CHARM Studie als ein unabhängiger Risikofaktor in der Entwicklung von HF (219). Diese Assoziation zeigt sich auch mit der Albuminurie als Marker der Nierenfunktion

(198, 223). Die Signifikanz der CKD als Risikofaktor im Spektrum der kardio vaskulären Erkrankungen zeigt sich auch insbesondere darin, dass Personen mit CKD eine höhere Wahrscheinlichkeit haben an einer Komplikation von kardio vaskulären Erkrankungen zu versterben, als einen Progress zur ESRD zu erfahren (217). Bezüglich der Phänotypen von HF und CKD scheint es eine Assoziation mit der HFpEF zu geben: ein Großteil der Patienten mit HFpEF haben die Komorbidität CKD. Hierbei muss jedoch auch beachtet werden, dass diese Assoziation eng mit dem Alter verbunden ist, da ein höheres Alter ebenfalls mit einer erhöhten Prävalenz von HF und CKD einhergeht (217, 218, 224). Über den Verlauf von CKD in den Phänotypen von HF und den Einfluss der Phänotypen auf die CKD ist wenig bekannt. Eine Studie von Ahmed zeigt eine höhere Sterblichkeit von Patienten mit einer HFpEF bei CKD im Vergleich zu Patienten mit einer HFrEF (220, 225). Die neurohormonale Hauptachse, welche beide Organe miteinander verknüpft, besteht aus dem RAA- System und den natriuretischen Peptiden. Beide wurden in dieser Arbeit bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben. Gemeinsam ist bei beiden ebenfalls die subklinische Inflammation und Fibrose als Endstrecke des RAA- Systems durch AT-1 (217, 218, 222, 226).

2.3.5. Kardiorenales Syndrom

Die gemeinsame Pathologie von Herz und Niere wird auch als das kardiorenale Syndrom bezeichnet. Dabei wird der initial sehr kardiozentrische Blick auf dieses Syndrom zunehmend verlassen (226, 227). Im Jahr 2010 erfolgte gemeinsam mit der ESC, in Abstimmung mit nephrologischen Gesellschaften, der Versuch einer Harmonisierung der Begriffe und Konkretisierung der Definitionen (227). Anhand dieser Klassifikation werden, ausgehend von der jeweiligen zugrunde liegenden Pathologie und deren Folge, fünf verschiedene kardiorenale Syndrome unterschieden (CRS) (227). Bei einem CRS-1, auch acute cardio renal Syndrom genannt, kommt es durch einen Schaden am Herzen zu einer Verminderung der Auswurfleistung und anschließend hypoperfusionsbedingt zu einer Nierenschädigung. Dies ist zum Beispiel bei einem akuten Herzinfarkt mit kardiogenen Schock und anschließender Schockniere der Fall (227). Beim CRS-2, chronic cardio renal Syndrom, kommt es durch ein chronisches HF zu einer CKD (227). Im CRS-3, acute reno cardiac Syndrom, kommt es durch ein akutes Nierenversagen im Rahmen von Elektrolytentgleisungen und Volumenüberladung zu einer kardialen Schädigung und resultierenden HF (227). Das CRS-4, chronic reno cardiac Syndrom, beschreibt einen pathologischen Verlauf, bei dem es in Folge einer CKD zu HF kommt (227). CRS-5 schließlich wird als sekundäres kardiorenales Syndrom beschrieben, als Folge einer systemischen Erkrankung, bei der beide Organsystem angegriffen werden (z.B. eine Sarkoidose, Amyloidose oder Sepsis) (227). Die Unterscheidung zwischen CRS 2 und 4 gestaltet sich in Anbetracht der häufigen Komorbidität von CKD und HF schwierig, auch die wechselseitige negative Beeinflussung beider Erkrankungen macht die Entscheidung ob nun

ein CRS 2 oder 4 vorliegt nicht einfacher. Häufig lassen sich in CKD- Patienten bereits subklinische kardiale Schäden, wie Hypertonie oder diastolische Dysfunktion, nachweisen (217, 218, 222). Betrachtet man das CRS-1, erscheint der Mechanismus der Nierenschädigung durch Hypoperfusion zunächst sehr stimmig. In den letzten Jahren rückte jedoch auch zunehmend die Kongestion und der erhöhte venöse Druck in den Fokus und schärfte das pathophysiologische Verständnis (226). Im Rahmen der HF kommt es durch Hypoperfusion in der Niere zu einer Aktivierung des RAAS, hierbei kann die Filtrationsleistung zunächst durch eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole aufrecht gehalten werden. Kommt es jedoch zu einem erhöhten venösen Druck mit maximaler Ausschöpfung der RAAS-Kapazität sinkt die Filtrationsleistung der Niere und es resultiert ein Nierenversagen (226). Chronisch erhöhte venöse Drücke sind auch ein Merkmal der HFpEF. Es zeigte sich, dass eine E/E' Ratio von > 14 mit einem erhöhten LVED und hieraus resultierenden Wedge Druck einhergeht (79, 226, 228). Es gibt wenig wissenschaftliche Arbeiten, welche einen Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärem Versagen, bzw. erhöhten sPAP und Nierenversagen beschreiben (226).

3 Material und Methoden

3.1 MyoVasc Studie

Material und Methodik der Dissertationsschrift leiten sich aus Design und Durchführung der MyoVasc-Studie ab. Diese ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie mit integrierter Biobank zur Untersuchung der HF und ihrer Interaktion mit dem vaskulären System. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und ist online bei clinicaltrials.gov registriert (unique identifier: NCT04064450). Alle Untersuchungen und Analysen wurden nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie nach den Leitlinien der Guten Klinischen und Epidemiologischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz durchgeführt. Die Studie wurde im Jahr 2013 von der Präventiven Kardiologie und Medizinische Prävention aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz mit Mitteln des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (DZHK), des Center for Translational Vascular Biology of the Johannes Gutenberg-University Mainz sowie eigenen Mitteln der Abteilung Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention initiiert. Ein wissenschaftliches Leitungskomitee war für Design und Durchführung der Studie verantwortlich. Sämtliche der im Ergebnisteil analysierten Daten wurden innerhalb der MyoVasc Studie erhoben. Das Methodenmanual der MyoVasc Studie ist im *European Journal of Preventive Cardiology* 2021 veröffentlicht worden (229).

3.1.1 Studiendesign

Die Studie umfasste insgesamt $n = 3.289$ Teilnehmer, welche über einen Zeitraum von ca. 5 Jahren zwischen 2013 - 2018 in die Studie eingeschlossen wurden. Der Start der Studie datierte auf das Datum der ersten Einwilligungserklärung. Der Großteil der Teilnehmer rekrutierte sich aus behandelten Patienten des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz. Eine Unterteilung der Teilnehmer in Sub-Kohorten erfolgte gemäß der Universal Definition and Classification of Heart failure (6). Weiterhin wurde eine Kontrollgruppe, ohne klinische Hinweise oder Symptome einer HF, zur Teilnahme an der Studie eingeschlossen ($n = 228$). Neben der Krankengeschichte wurden funktionelle und strukturelle klinische, sowie laborchemisch bestimmte Marker aus der Baseline-Untersuchung verwendet. Die folgenden Beschreibungen von Material und Methoden sind wesentlich Übersetzungen des englischen Protokolls mit der Version 5.1 vom 16.03.2021.

3.1.2 Kohorte

Definition der Subkohorten

3.1.2. Subkohorte 1: symptomatische Herzinsuffizienz (Stage C/D Universal Definition of HF) (n= 1721)

Die symptomatische HF definierte sich in der MyoVasc- Kohorte über die Notwendigkeit einer Hospitalisierung bei HF und pulmonaler Congestion mit Notwendigkeit einer Behandlung mit diuretischer Medikation oder Intensivierung einer bereits bestehenden. Des Weiteren wurden Patienten dieser Subkohorte zugeordnet, wenn eine strukturelle oder funktionelle kardiale Erkrankung vorlag und Zeichen und Symptome der HF festgestellt wurden. Strukturelle oder funktionelle Erkrankungen des Herzens umfassten hierbei systolische Dysfunktion (definiert als LVEF < 55%), diastolische Dysfunktion (Definition siehe HFpEF Sukohorte), linksventrikuläre Hypertrophie (definiert als IVS> 1,1cm), linksventrikuläre Dilatation, anamnestisch zurückliegender Myokardinfarkt oder das Vorliegen von Vorhofflimmern.

Zeichen und Symptome der HF wurden als erfüllt definiert, wenn eine der folgenden drei Bedingungen zutraf:

1. Dyspnoe entsprechend NYHA >II
2. Bilaterale periphere Ödeme oder pulmonale Rasselgeräusche oder Nykturie und NT-proBNP >125 pg/ml
3. Dyspnoe entsprechend NYHA- Klasse I und NT-proBNP > 125 pg/ml und Einnahme klassischer HF- Medikation (definiert als ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptorantagonist + Digitalis oder β -Blocker oder Mineralkortikoidrezeptorantagonist oder SGLT-2 Inhibitor)

Zu Stage D Heart failure wurden Probanden zugeordnet, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt, waren:

- Dyspnoe entsprechend NYHA III/ IV
- LVEF < 30%, oder E/E' > 18, oder NT-proBNP > 1000 pg/ml
- Schwere Einschränkung der Leistungsfähigkeit, definiert als maximale Sauerstoffaufnahmekapazität < 12 ml/kg/min, oder Unfähigkeit zur Spiroergometrie
- Hospitalisierung wegen HF in vergangenen zwölf Monaten

3.1.3 Endpunkte

3.1.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Studienendpunkt wurde im Protokoll als Verschlechterung der HF angegeben. Dieser kann je nach Studienpopulation variieren:

- In der Gruppe der Populationskontrolle: kombinierter Studienendpunkt aus kardialem Tod und oder inzidenter HF.
- In der Gruppe der asymptomatischen Herzinsuffizienten: Kombinierten Endpunkt aus kardialem Tod und/ oder Transition in eine symptomatische HF
- In der Gruppe mit etablierter HF: Kombiniertes Endpunkt aus kardialem Tod und Hospitalisierung aufgrund einer HF.

3.1.3.2 Definition des kardialen Todes

Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird ein kardialer Tod angenommen, wenn auf dem Totenschein als Todesursache akuter Herzinfarkt oder koronarer Tod diagnostiziert wurde. Wenn keine andere Todesursache bekannt ist und folgende Komorbiditäten angegeben sind, wurde ebenfalls ein kardialer Tod angenommen:

- Arterielle Hypertonie
- KHK
- Andere kardiovaskuläre Erkrankungen
- Arteriosklerose
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämie
- Adipositas
- kardiale Symptome

3.1.3.3 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden für alle Gruppen/ Kohorten gleich definiert:

- Nicht kardialer Tod
- Kardialer Tod
- Transition zu symptomatischer HF
- Intensivierung der HF-Therapie
- Erstdiagnose koronare Herzkrankheit
- Angina pectoris
- Myokardinfarkt
- Notwendigkeit einer Koronarangiographie

- Schlaganfall
- Lungenarterienembolie
- Venöse oder arterielle Thrombose
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Erstdiagnose arterielle Hypertonie
- Hypertensive Krise
- Erstdiagnose Diabetes mellitus
- Dyspnoe
- Reduzierte körperliche Belastungstoleranz
- Vorhofflimmern
- Arrhythmie bedingte Hospitalisierung
- Hospitalisierung (ICD-codierte Erfassung)
- HF-bedingte Hospitalisierung
- Hospitalisierung durch kardiovaskuläre Erkrankung
- Interventionelle HF-Therapie
- Kardiovaskuläre Chirurgie
- Verschlechterung der Nierenfunktion gemessen nach der eGFR als Biomarker der renalen Funktion
- Auftreten einer Tumorerkrankung
- Verschlechterung körperlichen Belastbarkeit in der Spiroergometrie entweder gemessen durch verminderte Peak O₂ Aufnahmekapazität oder Verschlechterung der ventilatorischen Schwellen nach Befundung durch einen Studienarzt
- Verschlechterung der systolischen kardialen Funktion im TTE via 2D/3D Echokardiographie
- Verschlechterung der diastolischen Funktion im TTE
- Verschlechterung der strain-rate gemessen nach speckle-tracking (via 2D/3D Echokardiographie)
- Verschlechterung der Lungenfunktion
- Verschlechterung der vaskulären Funktion

3.1.4 Studienziele

3.1.4. Primäre Studienziele

Die primären Studienziele variierten je nach Studienpopulation in der Subgruppe Probanden mit asymptomatischer und symptomatischer HF. Daher erfolgte die Aufteilung der Studienziele folgendermaßen.

Primäre Studienziele für Individuen mit asymptomatischer HF

Das primäre Studienziel war sowohl die Untersuchung der Phänotypen von asymptomatischem HF und die Interaktion mit vaskulären Erkrankungen wie auch die Identifikation von Determinanten, welche zu einem Progress der HF führen.

Spezifische Ziele waren:

- Identifikation von Determinanten für die Transition von asymptomatischer HF zu symptomatischer HF.
- Identifikation von Determinanten, welche mit kardialen Tod assoziiert, sind bei Individuen mit asymptomatischer HF.

Primäre Studienziele für Individuen mit symptomatischer HF

Das primäre Studienziel war sowohl die Untersuchung der Phänotypen von symptomatischem HF und die Interaktion mit vaskulären Erkrankungen wie auch die Identifikation von Determinanten, welche den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Spezifische Ziele wären:

- Identifikation von Determinanten für eine häufige Hospitalisierung von symptomatischen HF-Patienten.
- Identifikation von Determinanten, welche bei Individuen mit symptomatischer HF mit kardialen Tod assoziiert sind.

3.1.4. Sekundäre Studienziele

Die sekundären Studienziele waren für die verschiedenen Studienpopulationen gleichermaßen definiert.

- Evaluation der verschiedenen Outcomes bei Individuen mit (a)symptomatischer HF und Verbesserung der Risikostratifizierung
- Identifizierung neuer Marker zur Risikostratifizierung und Prognose bei HF
- Evaluation von Lang- und Kurzzeit- Outcomes bei HF
- Evaluation klinischer Risikoprofile bei Patienten mit HF anhand bestehender Komorbiditäten, Geschlechtsunterschiede, ethnischer Zugehörigkeit, etc.
- Evaluation neuer klinischer Strategien zur Verbesserung der Prognose von HF
- Evaluation bestehender und neuer Biomarker für die Phänotypen der HF

- Bestimmung der Prävalenz wesentlicher Komorbiditäten bei Patienten mit kardialen Erkrankungen
- Einrichtung einer umfassenden Biobank, die bis maximal 60 Jahre nach Ende der Follow-Up-Phase Analysen von Plasma- und Serumbestandteilen, sowie molekularbiologische und zytologische Untersuchungen, ermöglicht.
- Einrichtung einer Langzeitresource zur Erforschung der HF

3.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.5.1 Einschlusskriterien

Weibliche und männliche Individuen im Alter von 35-84 Jahren mit kardialer Dysfunktion oder HF, welche ärztlich diagnostiziert oder anhand Kriterien internationaler HI-Leitlinien festgestellt oder über eine echokardiographisch bestimmte kardiale Dysfunktion definiert wurde, erfüllten die Einschlusskriterien. Weitere Einschlusskriterien waren ein zum Studienablauf notwendiges Verständnis der deutschen Sprache. Individuen mit normaler kardialer Struktur und Funktion wurden eingeschlossen, sofern die Einnahme von Medikamenten erfolgte, die von HI Leitlinien empfohlen wird (z.B. ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker, β -Rezeptoren Blocker, Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten, Diuretika) und sofern in der Vorgeschichte eine echokardiographisch dokumentierte kardiale Dysfunktion vorlag.

3.1.5.2 Ausschlusskriterien

- Endo-, Myo-, oder Perikarditis in den letzten sechs Monaten vor Einschluss
- Akute Infektionskrankheit zum Einschluss
- Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt in den letzten drei Monaten vor Einschluss
- ST-Hebungsinfarkt in den letzten vier Monaten vor Einschluss
- Akute kardiale Dekompensation
- Psychische, physische oder logistische Einschränkungen, welche eine Teilnahme an den Untersuchungen im Studienzentrum unmöglich machten.
- Bypass OP innerhalb der letzten drei Monate

3.1.6 Studienablauf

Nach Einschluss in die Studie erfolgte eine strukturierte, 5-stündige Baseline-Untersuchung im Studienzentrum, welche sich in ähnlicher Weise alle zwei Jahre im weiteren Studienverlauf wiederholte. Im Rahmen jedes Untersuchungstermins erfolgte ein standardisiertes computerassistiertes Interview (CAPI), eine körperliche Untersuchung, sowie eine apparative nichtinvasive kardiovaskuläre Diagnostik. Des Weiteren fand eine Blutentnahme und Urinprobe mit Archivierung von Biomaterial in der angeschlossenen Biobank statt. Weiterhin wurde, beginnend mit dem Jahr nach Studieneinschluss, ein jährliches telefonisches Interview

geführt (CATI), in dem eine Erfassung der Studienendpunkte erfolgte, eine Abfrage der aktuellen Medikation, sowie soziodemographischer Daten, Lifestyle-Faktoren und die psychische Verfassung der Probanden erhoben wurden.

3.1.6. Ablauf einer Studienvsiste

Die Untersuchungen im Studienzentrums der Baseline und die Follow-Up Untersuchungen fanden an fest definierten Zeitslots statt, welche zuvor vereinbart wurden um eine möglichst kurze Wartezeit zwischen den Untersuchungen für die Probanden zu gewährleisten. Der Beginn der Untersuchung war von 7:30 Uhr bis 13:55 Uhr, wobei täglich zwischen 6 – 12 Teilnehmer untersucht werden konnten. Die Probanden wurden gebeten nüchtern zu erscheinen, falls sie vor 12 Uhr eingeladen wurden. Teilnehmern, welche nach 12 Uhr eingeladen wurden, war ein kleines Frühstück 5h vor dem Termin erlaubt. Die Aufnahme von Wasser war ebenfalls zu jedem Zeitpunkt erlaubt. Die Einnahme der Dauermedikation war erlaubt, auf die Einnahme von Vitaminpräparaten sollte verzichtet werden. Weiterhin sollte 12h vor Untersuchung auf die Einnahme reichhaltiger Mahlzeiten, Tabakkonsum und 8h auf die Einnahme von Alkohol oder Sport verzichtet werden. Die Probanden wurden angewiesen alle Packungen ihrer Dauermedikation oder Nahrungsergänzungsmittel, sowie Frauen einen Menstruationskalender zur Visite bereitzustellen. Die Probanden wurden zudem gebeten sich auf Fragen zu ihrer Bildung, Lebensumstände, Familien und Berufshistorie vorzubereiten.

TABELLE 1 VISITENABLAUF MYOVASC

Station	Untersuchungen	Dauer (min)
1	Aufklärung, Einwilligungserteilung, CAPI-Teil 1, Medikamentenanamnese	35
2	Carotis-Sonographie mit IMT- und Plaque- Analyse, FMC/FMD-Messung, Pulskurvenanalyse, ABI-Messung	55
3	Bodyplethysmographie	15
4	Körperliche Untersuchung, Echokardiographie	35
5	Vitalparameter, Anthropometrie, Ruhe-EKG, ven. Blutentnahme, Photoplethysmographie	35
6	Spiroergometrie, Anlage Langzeit-EKG- und - Blutdruckmessung	35

	Pause mit Zwischenmahlzeit	30
7	CAPi-Teil 2, Fragebögen, Entlassungsgespräch	40
Gesamtdauer im Studienzentrum		280

Im Weiteren werden nur die Untersuchungsstationen, welche für die Erhebung der in dieser Dissertation zu Grunde liegenden Daten notwendig waren (Stationen 1, 4, 5), detailliert beschrieben.

Station 1 – Aufklärung, Interview, Medikamentenanamnese

Aufklärung

Zu Beginn der Eingangsuntersuchung erfolgte eine schriftliche Aufklärung über Inhalte und Ziele der Studie durch einen Studienarzt. Das schriftliche Einverständnis hierfür war für die Teilnahme obligat. Optional konnten die Teilnehmer ihr Einverständnis zur Einlagerung und weiteren wissenschaftliche Aufarbeitung von Biomaterial, sowie für genetische Untersuchungen geben.

Computer-assistiertes persönliches Interview

An das Aufklärungsgespräch folgte ein standardisiertes Interview, in welchem Ätiologie, Pathogenese und Krankheitslast der HF, sowie in Verbindung stehende kardiovaskuläre Erkrankungen erhoben wurden. Weiterhin wurden nicht kardiale chronische Erkrankung, sowie die psychosoziale Situation der Probanden erhoben. Zum Ende der Untersuchung im Studienzentrum erfolgte ein weiteres Interview mit einer umfassenden Familien- und Sozialanamnese und des individuellen Risikoverhaltens (Konsum von Suchtmitteln wie Alkohol, Nikotin etc.) ergänzt.

Die Antworten in den genannten Interviews wurden mittels DAIMON (Dateneingabe Im Onlinebetrieb, KORA, Neuherberg, Deutschland) auf Access-Basis (Microsoft, USA) erfasst.

Medikamentenanamnese

Alle Medikamente, welche von den Probanden in den letzten vier Wochen vor Termin im Studienzentrum eingenommen wurden, wurden mittels IDOM Software (Instrument zur Datenbankgestützten Onlineerfassung von Medikamentendaten, KORA, Neuherberg, Deutschland) auf Access-Basis (Microsoft, USA) erfasst und nach ATC-Codes abgelegt. Hierbei wurde neben der Frequenz und Dauer der Einnahme auch die Art der Verordnung

dokumentiert. Präferenziell erfolgte die Eingabe der Präparate durch Scannen der PZN auf der Verpackung, alternativ war eine manuelle Eingabe möglich.

Station 4 – Körperliche Untersuchung, Echokardiographie

Die körperliche Untersuchung in der MyoVasc-Studie erfolgte am entkleideten Patienten mittels Inspektion, Auskultation und Perkussion des Thorax und der Beine zur Detektion eines Lungenödems oder Beinödemen als Zeichen der Kongestion zur Bewertung gemäß der Major- und Minor-Kriterien zur Diagnose der chronischen HF gemäß Framingham Heart Study (61).

Transthorakale Echokardiographie:

Das TTE erfolgte durch geschultes ärztliches Personal der MyoVasc Studie. Verwendet wurde ein IE-33 der Firma Philips (Amsterdam, Niederlande) mit einem S 5-1 Phased - Array Schallkopf (Philips, Amsterdam, Niederlande). Die für diese Studie relevanten Parameter wurden ausschließlich in 2D-Echokardiographie bestimmt. Die systolische Funktion wurde monoplan nach Simpson (aus dem apikalen Vier-Kammerblick, bei unzureichender Darstellung auch aus dem apikalen Zwei-Kammerblick) planimetriert (230), sowie durch die Anwendung der M-Mode-basierten Formel nach Teichholz in der parasternal langen Achse bestimmt. Die Bestimmung der diastolischen Funktion erfolgte gemäß Naugueh et al. mittels Bestimmung des E/é Verhältnisses (81). Die Messung von E erfolgt mittels Bestimmung der maximalen frühdiastolischen Einflussgeschwindigkeit im pulse waved (pw) Doppler, zwischen den Mitralklappen Spitzen (81). Die Messung von é erfolgt im tissue doppler image mode, mittels Bestimmung der maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit auf Höhe des lateralen Mitralklappenannulus im pulse waved (pw) Doppler (81). Für offline Messungen, sowie die Archivierung der Bilddaten wurde die Xcelera ® Software (Philips, Amsterdam, Niederlande) verwendet.

Station 5 - Vitalparameter, Anthropometrie, venöse Blutentnahme

Die Erhebung der im Folgenden beschriebenen Messungen erfolgte durch entsprechend geschulte medizinische Fachangestellte des Studienteams. Die Parameter wurden unter standardisierten Bedingungen in einem klimatisierten Untersuchungsraum erhoben.

Blutdruck/ Herzfrequenz

Bestimmung des Ruheblutdrucks und der Ruheherzfrequenz erfolgte parallel an beiden Armen mittels oszillometrischer Bestimmung (Omron 705CP-II, Japan). Drei Messungen wurden nach fünf, acht und elf Minuten durchgeführt. Für die folgenden Analysen wurden gemittelte Werte aus den Messungen nach acht und elf Minuten verwendet. Manuelle Nachmessungen erfolgten im Falle von Fehlermeldungen der verwendeten Geräte, sowie im Falle implausibler Werte (Blutdruck > 299mmHg systolisch, Herzfrequenz <40/min >180/min).

Anthropometrie

Die Messungen erfolgten am bis auf die Unterwäsche entkleideten Probanden. Zur Bestimmung der Körpergröße wurde eine Messlatte (Seca 220, Seca Deutschland), für die Bestimmung des Gewichts eine geeichte Waage (Seca 709, Seca Deutschland) verwendet. Taillen-, Hüft-, Unter- und Oberschenkelumfang wurden mittels Maßbands erhoben. Aus den erhobenen Daten wurden Waist-to-Hip-Ratio, BMI, sowie die Körperoberfläche errechnet.

Blutentnahme und Biobank

Im Untersuchungsablauf wurden von allen Teilnehmern Biomaterialien (Urin und Blut) analysiert und für spätere Nachanalysen portioniert und asserviert. Für die Urindiagnostik wurde Mittelstrahlurin gewonnen. Die Blutproben wurden mittels venöser Punktion gewonnen und unter Verwendung handelsüblicher Monovetten (Braun, Deutschland) zur weiteren Prozessierung im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz, sowie in der studieneigenen Biobank.

Laboranalytik

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate als Biomarker der Nierenfunktion erfolgte nach Methode der CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (185). Zur Berechnung dieser wurde das Serum-Kreatinin aus dem Zentrallabor der Universitätsmedizin verwendet. In der Bestimmung kam ein Abbott Architect c8000 System (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) zum Einsatz.

Die Bestimmung von HbA1c erfolgte mittels BioRad Variant II (BioRad, Feldkirchen, Germany).

Insulin wurde aus tiefgefrorenen Proben mittels Architect i2000 analyzers (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) bestimmt. HOMA-IR wurde berechnet wie folgt:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose (mg/dL)} \times \text{Insulin (pmol/L)}}{2,420} \quad (\text{Glucose [mmol/L]} \times \text{Insulin [pmol/L]} / 134.44).$$

In der Arbeit wurden nur Probanden berücksichtigt, die eine Fastenzeit von mehr als fünf Stunden aufwiesen.

3.1.6. Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren

„Adipositas“ wurde anhand des BMI ≥ 30 kg/m² definiert. „Arterielle Hypertonie“ war definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg (Mittelwert der 2. und 3. Messung nach 8 und 11 Minuten) oder die ärztlich gestellte Vordiagnose. „Diabetes mellitus“ war definiert als HbA1C $\geq 6.5\%$ oder die Einnahme oraler Antidiabetika bzw. Applikation von Insulinpräparaten oder eine ärztlich gestellte Vordiagnose. „Dyslipidämie“ beinhaltete ein LDL/HDL-Verhältnis > 3.5 oder die ärztliche Vordiagnose oder Triacylglycerid-Konzentrationen > 150 mg/dl (nüchtern) oder die Einnahme lipidmodifizierender Medikation (ATC-Code: C10). Eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese galt als stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in einer weiblichen Verwandten 1. Grades ≤ 65 Jahre oder einem männlichen Verwandten 1. Grades ≤ 60 Jahre. „Rauchen“ umfasste regelmäßigen (≥ 1 Zigarette pro Tag) und unregelmäßigen.

3.2 Datenmanagement und statistische Analyse

Für die vorliegende Analyse wurden Studienteilnehmer eingeschlossen, die zur Baseline-Untersuchung der Stage A, B, C oder Stage D nach Universal Definition of Heart failure klassifiziert wurden. In weiterer Abstufung der Analyse wurde das Analysesample der Gruppe C/ D nach LV-Funktion stratifiziert (LVEF $< 50\%$ sowie $\geq 50\%$). Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) oder Median und die zugehörige 25. (Quartil 1) und 75. Perzentile (Quartil 3) angegeben. Diskrete Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (%) aufgeführt. Aufgrund der Verteilungsschiefe im untersuchten Kollektiv wurden die Konzentrationen der Biomarker (HbA1c und HOMA-IR) logarithmiert analysiert. Zur Untersuchung etwaiger Unterschiede zwischen den Charakteristika der unterschiedlichen Phänotypen, sowie zwischen den Quartilen der Biomarker wurde für Mittelwert (\pm SD) der T-Test, für Median (Q1, Q3) der U-Test und für dichotome Variablen der χ^2 -Test durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen klinischer Variable und Biomarker wurde mittels β -Schätzer, sowie korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert ausgedrückt. In gängiger wissenschaftlicher Praxis wurde $p < 0.05$ als statistisch signifikant angenommen.

Für die Vorhersage der Assoziation der Biomarker auf die eGFR wurden lineare Regressionsmodelle verwendet, die in der Folge in abgestuften Modellen für mögliche Confounder adjustiert wurden. Zur Bestimmung der prädiktiven Eigenschaften der Biomarker wurden diese logarithmiert und die Veränderung per Standardabweichung analysiert. Das Ergebnis wurde in β -estimates mit entsprechendem 95%- Konfidenzintervall und p-Wert

angegeben. Zudem wurde für das jeweilige Modell ein R^2 -Index als Maß der Effektstärke des Modells angegeben.

Zur Analyse des Zusammenhangs der Biomarker mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion über einen altersentsprechenden Abfall wurden Poisson Regressionsmodelle erstellt. Bedingungen hierfür waren angelehnt an die Definition der KDIGO 2012 (231) wie folgt:

- Abfall der eGFR $> 5 \text{ ml/ min/ } 1,73\text{m}^2 \text{ /Jahr}$
- Reduktion in einer Risikokategorie gemäß KDIGO mit Abfall der eGFR von $\geq 25\%$
- Einleitung einer Hämodialyse

Zur Bemessung des Zusammenhangs der Medikation auf die eGFR, erfolgte die Bildung eines Medikationsscores mittels linearer Regression. Um ein analysierbares Sample zu erhalten, wurden Präparate untersucht, die von mindestens zehn Studienteilnehmern eingenommen wurden, die Auswahl erfolgte mittels ATC Code auf 4 Stellen. Die resultierenden β -Schätzer, sowie die p-Werte, wurden zur Vermeidung eines alpha-Fehlers mittels Korrektur nach Bonferroni-Holm korrigiert. Details siehe Tabelle 13.

Alle statistischen Analysen wurden mittels Software R (Version 4.1.0; 2021-05-18, R Core Team (2021), R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) erstellt (232).

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Analysenkollektivs

Die MyoVasc Studie umfasst N=3289 Probanden, der HF Stages 0, A, B, C, D. Das in der Studie untersuchte Analysenkollektiv bestand aus N=3031 Probanden, in den klinischen Stadien A, B, C und D nach Universal Definition of heart failure, N=228 Datensätze der Probanden mit HF Stadium 0 und N=30 Datensätze mit fehlender eGfR wurden in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen (6). Das mittlere Alter der Probanden lag bei $65,7 \pm 10,4$ Jahren, 35,0% waren Frauen. Untersucht wurden klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die häufigsten waren die arterielle Hypertonie mit 77,4% und die Dyslipidämie mit 72,1 %. Seltener waren DM mit 24,1% und florider Nikotinabusus mit 13,0%. Hinsichtlich der kardialen Komorbiditäten war die KHK in 40,4% der Probanden vorhanden, Vorhofflimmern bei 24,6%. Eine CKD war bei 17,7% anzutreffen. Die mittlere eGFR lag bei $76,8 \pm 19,4$ ml/min/1,73m². Der mediane HbA1c betrug 5,8 IQR (5,5/6,2). Der mediane HOMA-IR lag bei 1,8 (1,2/2,9). Die mittlere LVEF im Gesamtkollektiv lag bei $54,0 \pm 11,1$ %. In der Gruppe mit symptomatischer HF Stage C/D lag das mittlere Alter bei $67,8 \pm 9,9$ Jahren, die mittlere LVEF lag bei $50,0 \pm 11,8$ %. Eine detaillierte Aufstellung des klinischen Profils bei Baseline des Analysekollektivs beinhaltet Tabelle 2 „Klinisches Profil des Analysekollektivs bei Baseline“.

Tabelle 2 Klinisches Profil des Analysekollektivs bei Baseline

	Gesamtkohorte (3031)
Geschlecht (weiblich)	35,0% (1060)
Alter	65,7±10,4
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie	77,4% (2345)
Diabetes mellitus	24,1% (731)
Florider Nikotinkonsum	13,0% (393)
Ehemaliger Nikotinkonsum	44,8% (1345)
Adipositas	33,5% (1014)
Dyslipidämie	72,1% (2184)
Pos. Familien Anamnese	23,3% (706)
Komorbiditäten	
Kardio vaskuläre Erkrankungen	75,7% (2294)
Herzinfarkt	25,5% (774)
Apoplex	9,1% (277)
Chronische Herzinsuffizienz	57,9% (1755)
KHK	40,4% (1224)
Vorhofflimmern	24,6% (745)
pAVK	7,2% (218)
COPD	13,3% (402)
Z.n. thromboembolischen Ereignis (LAE, TVT, etc)	8,8% (268)
CKD	17,7% (535)
Lebererkrankung	8,9% (271)
Lungenerkrankung	12,8% (389)
Tumorerkrankung	16,7% (507)
Akute Infektion	16,3% (490)
Echokardiographie	
EF [%]	54,0±11,1
HF-Stadien	
Stadium A	11,2% (339)
Stadium B	32,0% (971)
Stadium C/D	56,8% (1721)
Labor	

NT-pro-BNP [pg/ml] (IQR)	186,0 (80,0/516,7)
HbA1c [%] (IQR)	5,8 (5,5/6,2)
HOMA-IR [\geq 5h nüchtern] (IQR)	1,8 (1,2/2,9)
eGFR [ml/min/1,73m ²]	76,8 \pm 19,4
FU4-eGFR [ml/min/1,73m ²]	74,7 \pm 19,4

4.1.1 Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (eGFR) bei Baseline

In den Quartilen der eGFR zeigten sich folgende Unterschiede in der Verteilung der klinischen Parameter. Die eGFR im ersten Quartil lag bei $\leq 65,8$ ml/min/1,73m² und umfasste 759 Probanden. Das zweiten Quartil mit einer eGFR von $> 65,8$ bis $\leq 80,7$ ml/min/1,73m² bestand aus 757, das dritte Quartil mit einer eGFR von $> 80,7$ ml/min/1,73m² bis $\leq 91,0$ ml/min/1,73m² aus 757 und das vierten Quartil bei einer eGFR von $> 91,0$ ml/min/1,73m² umfasste 758 Probanden. Hinsichtlich der demographischen Daten waren in den höheren Quartilen die jüngeren Probanden und weniger Frauen vertreten. In der FU 4 Visite lag die eGFR der vier Quartile wie folgt: $48,9 \pm 15,4$ ml/min/1,73m², $68,6 \pm 12,8$ ml/min/1,73m², $79,3 \pm 10,9$ ml/min/1,73m² und $91,8 \pm 10,6$ ml/min/1,73m².

In der Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich diese niedriger in den höheren Quartilen. Für eine familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall zeigte sich kein signifikanter Trend. Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigte sich ebenfalls ein Trend mit Anreicherung in den ersten Quartilen. Für COPD, eine Lebererkrankung, Lungenerkrankung und eine akute Infektion zeigt sich kein signifikanter Trend.

Bezüglich der untersuchten metabolischen Biomarkern zeigt sich, dass ein abfallender Trend in den Quartilen mit jeweils den höchsten Werten für HbA1c und HOMA-IR im niedrigsten eGFR-Quartil. Eine detaillierte Aufstellung der Baseline Charakterisierung des Analysekollektivs beinhaltet Tabelle 7 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach Quartilen der GFR im Anhang.

4.1.2 Klinische Charakteristika in Abhängigkeit der HF Stages C/D nach LV-Funktion

In der Stratifizierung der Gruppe C/D nach LVEF ergeben sich folgende Unterschiede im demographischen und klinischen Profil. Die Gruppe der Probanden mit einer LVEF $\geq 50\%$, auch als erhaltene LVEF bezeichnet, war mit N= 984 größer als mit einer LVEF $<50\%$ mit N= 737. Sie wies zudem ein höheres mittleres Alter von $68,8 \pm 9,2$ Jahren auf. Die mittlere LV-Funktion betrug $58,3 \pm 5,6\%$ und $38,9 \pm 8,3\%$. In der Gruppe mit erhaltender LVEF kam es

häufiger zum Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Dyslipidämie und florider Nikotinabusus waren in der Gruppe mit reduzierter LVEF häufiger anzutreffen. Eine KHK, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern waren in der Gruppe mit reduzierter LVEF häufigere Komorbiditäten, sonst unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in den untersuchten Komorbiditäten. Bezüglich der metabolischen Biomarker zeigte sich ein Trend zu einem höheren HOMA-IR in der Gruppe mit reduzierter LVEF (2,2 IQR (1,4/3,4) vs. 1,9 (1,3/3,2)). Der HbA1c zeigte einen Unterschied mit einem p Wert von 0,05, mit einem medianen HbA1c von 5,9 IQR (5,6/6,4) in der Gruppe mit reduzierter LVEF vs. 5,8 (5,6/6,3). Die eGFR in der Gruppe mit erhaltener LVEF war mit $72,9 \pm 19,5$ größer (vs. $70,0 \text{ ml/min/1,73m}^2 \pm 22,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Eine detaillierte Aufstellung der Charakterisierung des Analysekollektivs beinhaltet Tabelle 8 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach LVEF im Anhang.

4.1.3 Klinische Charakteristika in Abhängigkeit nach Quartilen der Biomarker des Glucosestoffwechsels

4.1.3. HOMA-IR

Die Gruppe der Probanden mit verfügbaren Daten zum HOMA-IR ≥ 5 h nüchtern betrug $n = 2736$. Die Quartile teilten sich dabei wie folgt auf: das erste Quartil umfasste 684 Probanden mit einem HOMA-IR $\leq 1,2$, im zweiten Quartil $>1,2$ bis $\leq 1,8$ bei 684 Probanden, im dritten Quartil $>1,8$ bis $\leq 2,9$ bei 685 Probanden und $> 2,9$ mit 683 Probanden. Das demographische Profil der Quartile wies folgende Unterschiede auf. Mit zunehmendem HOMA-IR sank der Anteil des weiblichen Geschlechts und die Probanden waren älter. Hinsichtlich des klinischen Profils und in der Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich die Quartile wie folgt. Vom ersten bis zum letzten Quartil nahm der Anteil an klassischen Risikofaktoren, bis auf den floriden Nikotinkosum, zu. Bei letzterem zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Komorbiditäten nahmen ebenfalls in den Quartilen zu, lediglich bei den Tumorerkrankungen zeigte sich kein relevanter Unterschied. Die eGFR unterschied sich in den Quartilen relevant und teilte sich dabei wie folgt auf: im ersten Quartil $81,1 \pm 17,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$, im zweiten $78,3 \pm 18,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$, im dritten $75,9 \pm 19,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und im letzten $71,0 \pm 21,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Der HbA1c in den Quartilen unterschied sich ebenfalls relevant und teilte sich wie folgt auf. Im ersten Quartil 5,6% IQR (5,3/5,8), im zweiten 5,7% IQR (5,4/6,0), im dritten 5,8% IQR (5,5/6,1) und im vierten 6,3% (5,8/7,2). Die LVEF nahm in den Quartilen signifikant ab. Sie betrug im ersten $56,7\% \pm 10,4$, im zweiten $54,3\% \pm 10,6$, im dritten $53,1\% \pm 11,4$ und im vierten Quartil $51,5\% \pm 11,5$. Eine detaillierte Aufstellung der

Charakterisierung des Analysekollektivs beinhaltet Tabelle 9 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HOMA-IR im Anhang.

4.1.3. HbA1c

Die Gruppe der Probanden mit verfügbaren Daten mit vorliegenden HbA1c betrug $n = 3020$ Probanden. Die Quartile teilten sich dabei wie folgt auf. Das erste Quartil umfasste 966 Probanden mit einem HbA1c $\leq 5,5\%$, das zweite Quartil mit einem HbA1c von $> 5,5\%$ bis $5,80\%$ 756 Probanden, das dritte Quartil mit einem HbA1c mit $> 5,8\%$ bis $\leq 6,2\%$ 614 Probanden und das vierte mit einem HbA1c von $> 6,20\%$ 684 Probanden. Die Quartile unterscheiden sich relevant in ihrem demographischen Profil. In den höheren Quartilen waren die Probanden älter und der Anteil des weiblichen Geschlechts nahm ab. Hinsichtlich des klinischen Profils und in der Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich die Quartile wie folgt. Vom ersten bis zum letzten Quartil nahm der Anteil an klassischen Risikofaktoren zu. Die Komorbiditäten nahmen ebenfalls in den Quartilen zu, lediglich bei den Tumorerkrankungen und akuten Infektionen zeigte sich kein relevanter Unterschied. Die eGFR unterschied sich in den Quartilen relevant und teilt sich dabei wie folgt auf: im ersten Quartil $81,8 \pm 17,9$ ml/min/1,73m², im zweiten $78,9 \pm 17,7$ ml/min/1,73m², im dritten $73,6 \pm 19,3$ ml/min/1,73m² und im letzten $70,6 \pm 21,1$ ml/min/1,73m². Der HOMA-IR in den Quartilen unterschied sich ebenfalls relevant und teilte sich wie folgt auf. Im ersten Quartil 1,4 IQR (1,0/2,0), im zweiten 1,5 IQR (1,1/2,3), im dritten 1,9 IQR (1,3/2,9) und im vierten 3,3 (1,9/5,9). Die LVEF nahm in den Quartilen signifikant ab. Im ersten $55,6 \pm 9,8$ %, im zweiten $55,3 \pm 10,4$ %, im dritten $52,8 \pm 11,9$ % und im vierten Quartil $51,5 \pm 12,3$ %. Eine detaillierte Aufstellung der Charakterisierung des Analysekollektivs beinhaltet Tabelle 10 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HbA1c im Anhang.

4.2 Zusammenhang zwischen der Glukotoxizität und der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

4.2.1 HOMA-IR und HbA1c in den Querschnittsanalysen

Zur Untersuchung der Assoziation der metabolischen Biomarker auf die Nierenfunktion (gemessen als eGFR) wurden verschiedene lineare Regressionsmodelle erstellt. Zur vertiefenden Untersuchung wurden hierzu noch unterschiedliche Sensitivitätsanalysen erstellt, welche detailliert im Supplement zu finden sind. Im gesamten Analysenpool zeigten sich HOMA-IR und HbA1c als unabhängiger, reziproker Prädiktor der eGFR nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. β -Estimate des HOMA-IR -3,6 (95% KI -4,3; -3,0 p-value < 0.0001, R^2 0,2915; N= 2736), β -Estimate des HbA1c -2,4 (95% KI, -3,0; -1,8 p-value <0.0001; R^2 0,28; N=3020). Nach Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Nikotinabusus und positive Familienanamnese, sowie dem Medikationsscore und log(BNP)), zeigten sich beide Biomarker weiter als unabhängiger, reziproker Prädiktor der eGFR. β -Estimate des HOMA-IR -2,0 (95% KI -2,7; -1,4 p-value < 0.0001; R^2 0,4385; N=2699), β -Estimate des HbA1c -0,73 (95% KI -1,3; -0,16, p-value 0,012; R^2 ; N=2967). In den Subgruppenanalysen der Stages von HF zeigt sich in der Gruppe A/B sowie in C/D der HOMA-IR als unabhängiger negativer Prädiktor in beiden Adjustierungsstufen. Der HbA1c zeigt sich in A/B in beiden Adjustierungsstufen als unabhängiger, negativer Prädiktor der eGFR. In der Gruppe C/D zeigte der HbA1c nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein Zusammenhang mit einem β -Estimate -2,3 (95% KI, -3,2; -1,4 p-value <0.0001; R^2 0,2051; N=1714). Im erweiterten Adjustierungsmodell zeigte sich kein relevanter Zusammenhang (β -Estimate -0,57 (95% KI -1,3; 0,20 p-value 0,15; R^2 0,4262; N=1691)). In der Stratifizierung der Gruppe C/D nach LVEF \geq 50% zeigte sich der HOMA-IR in beiden Adjustierungsstufen als unabhängiger, negativer Prädiktor der eGFR. In der Gruppe C/D mit einer LVEF < 50% zeigte sich der HOMA-IR ebenfalls als unabhängiger, negativer Prädiktor der eGFR. Der HbA1c zeigte sich in der Gruppe C/D mit einer LVEF \geq 50% nach Adjustierung für Alter und Geschlecht als unabhängiger, negativer Prädiktor der eGFR. Im erweiterten Adjustierungsmodell wurde das gewählte Signifikanzniveau verfehlt (β -Estimate -1,0 (95% KI -2,0; 0,0080 p-Value 0,052; R^2 0,4045; N=963)). In der Gruppe C/D mit einer LVEF < 50% zeigte sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein relevanter Zusammenhang. Im erweiterten Modell bestätigten sich die Befunde nicht. Eine übersichtliche Zusammenfassung findet sich in der Tabelle 3.

Tabelle 3 Zusammenhang der metabolischen Biomarker mit der Nierenfunktion Bei Baseline in den Phänotypen von HF

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten ^Ω	
	β Estimate [95% KI]	p-value	β Estimate [95% KI]	p-value
Gesamtkohorte				
HOMA-IR	-3,6 [-4,3 ; -3,0]	<0,0001	-2,0 [-2,7 ; -1,4]	<0,0001
HbA1c	-2,4 [-3,0 ; -1,8]	<0,0001	-0,73 [-1,3 ; -0,16]	0,012
in A/B				
HOMA-IR	-2,0 [-2,8 ; -1,2]	<0,0001	-1,4 [-2,3 ; -0,44]	0,0043
HbA1c	-1,3 [-2,0 ; -0,57]	0,0005	-0,77 [-1,5 ; -0,0067]	0,048
in C/D				
HOMA-IR	-3,6 [-4,5 ; -2,7]	<0,0001	-2,5 [-3,4 ; -1,6]	<0,0001
HbA1c	-2,3 [-3,2 ; -1,4]	<0,0001	-0,57 [-1,3 ; 0,20]	0,15
in C/D LVEF ≥50 %				
HOMA-IR	-3,4 [-4,6 ; -2,3]	<0,0001	-2,2 [-3,3 ; -1,1]	0,00014
HbA1c	-2,4 [-3,5 ; -1,3]	<0,0001	-1,0 [-2,0 ; 0,0080]	0,052
in C/D LVEF <50 %				
HOMA-IR	-3,4 [-4,8 ; -2,0]	<0,0001	-3,1 [-4,5 ; -1,7]	<0,0001
HbA1c	-1,9 [-3,2 ; -0,57]	0,0053	-0,042 [-1,2 ; 1,1]	0,94

Ω: Arterielle Hypertonie, Adipositas , Nikotinabusus, Dyslipidämie, pos. Familiengeschichte Apoplex und Myokardinfarkt, Medikationsscore, log(NT-BNP)

4.2.2 Korrelation der Biomarker in der Eingangsuntersuchung mit der Nierenfunktion nach 4 Jahren

In den linearen Regressionsanalysen zur Analyse der Assoziation der beiden Biomarker mit der eGFR im 4 Jahresverlauf, wurden die gleiche Adjustierungen vorgenommen wie in den Querschnitts Analysen. Zusätzlich wurde in allen Modellen auf die eGFR bei Baseline adjustiert. In der gesamten Kohorte zeigten sich beide Biomarker als unabhängige, negative Prädiktoren der eGFR in beiden gewählten Adjustierungsmodellen. Für den HOMA-IR zeigte sich im basalen Modell ein β -Estimate von -1,1 (95% KI -1,7; -0,55 p-Value 0,00015; R^2 0,7053; N=1412). Nach Adjustierung für CVRF, Medikation und log(BNP) zeigte sich ein β -Estimate von -0,77 (95% KI -1,5; -0,094 p-Value 0,026; R^2 0,714; N=1399). Für den HbA1c zeigt sich im Basis Modell ein β -Estimate von -1,6 (95% KI -2,2; -0,98 p-Value <0,0001; R^2 0,696; N=1541). Im adjustierten Modell bestand ein β -Estimate von -1,3 (95% KI -1,9; -0,63 p-Value <0,0001; R^2 0,7113; N=1520). In den Stages von HF zeigte sich in der Gruppe A/B keine relevante Assoziation von HOMA-IR und der eGFR nach 4 Jahren. Im Basis Modell betrug der β -Estimate -0,62 (95% KI -1,4; 0,16 p-Value 0,12; R^2 0,7367; N=656) im adjustierten Modell -0,36 (95% KI -1,3; 0,56 p-Value 0,45; R^2 0,7433; N=647). In der Gruppe mit Stage C/D zeigte sich der HOMA-IR als unabhängiger, negativer Prädiktor. Im Basis Modell zeigte sich β -Estimate -1,1 (95% KI -1,9; -0,24 p-Value 0,012; R^2 0,6602; N=756) und im adjustierten Modell ein β -Estimate -1,0 (95% KI -2,0; -0,056 p-Value 0,038; R^2 0,6679 ; N=752). Der HbA1c zeigte in den Stages A/B in beiden Modellen ebenfalls keine relevante Assoziation. Im Basis Modell β -Estimate -0,53 (95% KI -1,3; 0,20 p-Value 0,16; R^2 0,7389; N=726) und im adjustierten Modell β -Estimate -0,31 (95% KI -1,1; 0,47 p-Value 0,43; R^2 0,7419; N=711). In der Gruppe C/D zeigte sich in beiden Adjustierungsstufen der HbA1c als negativer Prädiktor der eGFR. Bei FU4 im Basis Modell betrug der β -Estimate -1,9 (95% KI -2,8; -0,97 p-Value <0,0001; R^2 0,6432; N=815), im adjustierten Modell zeigte sich ein β -Estimate von -2,0 (95% KI -2,9; -1,0 p-Value <0,0001; R^2 0,6631; N=809). In der Stratifizierung nach LVEF der Gruppen C/D zeigte sich in der Gruppe mit der LVEF \geq 50% der HOMA-IR als unabhängiger, negativer Prädiktor in beiden Adjustierungsstufen. In der Gruppe C/D mit einer LVEF < 50% zeigt sich keine relevante Assoziation. Der HbA1c zeigte sich unabhängig von der LVEF als negativer Prädiktor der eGFR bei FU4. Eine detaillierte Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4 Assoziation der metabolischen Marker auf den Verlauf der Nierenfunktion in den Phänotypen von HF

	Adjustiert für Alter, Geschlecht, Nierenfunktion bei Baseline		Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten ^Ω	
	β Estimate [95% KI]	p-value	β Estimate [95% KI]	p-value
in total sample				
HOMA-IR	-1,1 [-1,7 ; -0,55]	0,00015	-0,77 [-1,5 ; -0,094]	0,026
HbA1c	-1,6 [-2,2 ; -0,98]	<0,0001	-1,3 [-1,9 ; -0,63]	<0,0001
in A/B				
HOMA-IR	-0,62 [-1,4 ; 0,16]	0,12	-0,36 [-1,3 ; 0,56]	0,45
HbA1c	-0,53 [-1,3 ; 0,20]	0,16	-0,31 [-1,1 ; 0,47]	0,43
in C/D				
HOMA-IR	-1,1 [-1,9 ; -0,24]	0,012	-1,0 [-2,0 ; -0,056]	0,038
HbA1c	-1,9 [-2,8 ; -0,97]	<0,0001	-2,0 [-2,9 ; -1,0]	<0,0001
in C/D LVEF ≥50 %				
HOMA-IR	-1,3 [-2,3 ; -0,29]	0,012	-1,3 [-2,4 ; -0,15]	0,028
HbA1c	-1,9 [-3,0 ; -0,76]	0,001	-2,1 [-3,3 ; -0,95]	0,00045
in C/D LVEF <50 %				
HOMA-IR	-0,61 [-2,1 ; 0,90]	0,43	-0,45 [-2,3 ; 1,4]	0,63
HbA1c	-2,0 [-3,6 ; -0,35]	0,018	-1,8 [-3,5 ; -0,20]	0,029

Ω: Arterielle Hypertonie, Adipositas , Nikotinabusus, Dyslipidämie, pos. Familiengeschichte Apoplex und Myokardinfarkt, Medikationsscore, log(NT-BNP)

4.2.3 Assoziation der Biomarker mit der Verschlechterung der Nierenfunktion

In den Poisson Regressionen zur Analyse der Verschlechterung der Nierenfunktion, über ein physiologisches Maß hinaus, im 4 Jahres Verlauf zeigten sich folgende Ergebnisse. Die Analyse erfolgte mit den gleichen Adjustierungen wie in den linearen Regressionsmodellen. In der gesamten Kohorte zeigte der HOMA-IR in dem Basis Modell eine relevante Assoziation mit einer Prävalenzratio (PR) 1,31 (95% KI 1,18; 1,46 p-Value <0,0001; N=1412). Im adjustierten Modell zeigte sich keine relevante Assoziation mit einer PR von 1,13 (95% KI 0,99;

1,29 p-Value 0,070; N=1339). Für den HbA1c zeigte sich im Basis Modell ein signifikanter Zusammenhang mit einer PR von 1,31 (95% KI 1,17; 1,48 p-Value <0.0001; N=1541). Im adjustierten Modell fand sich weiterhin eine relevante Assoziation mit einer PR von 1,15 (95% KI 1,01; 1,32 p-Value 0.035; N=1520). In den Stages von HF fand sich in der Gruppe A/B keine relevante Assoziation zwischen HOMA-IR und Verschlechterung der Nierenfunktion. Für die Stages C/D zeigte sich im Basis Modell eine Assoziation mit einer PR von 1,21 (95% KI 1,08; 1,35 p-Value 0,0013; N=756). Nach weiterer Adjustierung verlor sich die Assoziation mit einem PR von 1,13 (95% KI 0,98; 1,30 p-Value 0,096; N=752). Für den HbA1c zeigte sich in der Gruppe A/B ebenfalls keine Assoziation. Für die Stages C/D zeigte sich eine relevante Assoziation im Basis Modell mit einer PR von 1,23 (95% KI 1,08; 1,40 p-Value 0,001; N=815). Diese Assoziation fand sich auch nach weiterer Adjustierung mit einer PR von 1,17 (95% KI 1,01; 1,34, p-Value 0,031; N=809). Nach Stratifizierung der Gruppe C/D nach LVEF zeigte sich der HOMA-IR in der Gruppe mit der LVEF $\geq 50\%$ in beiden Adjustierungsstufen signifikant assoziiert mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion. In der Gruppe mit LVEF $< 50\%$ zeigte sich keine Assoziation. Für den HbA1c zeigte sich in der Gruppe C/D mit einer LVEF $\geq 50\%$ ebenfalls in beiden Adjustierungsstufen eine Assoziation. In der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ verlor sich der Effekt. Eine übersichtliche Zusammenstellung zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5 Assoziation der Biomarker mit der Verschlechterung der Nierenfunktion

	Adjustiert für Alter, Geschlecht, Nierenfunktion bei Baseline		Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten ^Ω	
	PR [95% KI]	p-value	PR [95% KI]	p-value
in total sample				
HOMA-IR	1,31 [1,18 ;1,46]	<0,0001	1,13 [0,99 ;1,29]	0,07
HbA1c	1,31 [1,17 ;1,48]	<0,0001	1,15 [1,01 ;1,32]	0,035
in A/B				
HOMA-IR	1,25 [0,90 ;1,74]	0,19	1,09 [0,77 ;1,54]	0,61
HbA1c	1,15 [0,80 ;1,65]	0,46	1,05 [0,70 ;1,57]	0,83
in C/D				
HOMA-IR	1,21 [1,08 ;1,35]	0,0013	1,13 [0,98 ;1,30]	0,096
HbA1c	1,23 [1,08 ;1,40]	0,0018	1,17 [1,01 ;1,34]	0,031
in C/D LVEF ≥50 %				
HOMA-IR	1,27 [1,12 ;1,46]	0,00038	1,20 [1,02 ;1,40]	0,028
HbA1c	1,26 [1,07 ;1,50]	0,0072	1,21 [1,01 ;1,46]	0,037
in C/D LVEF <50 %				
HOMA-IR	1,08 [0,87 ;1,33]	0,48	1,00 [0,79 ;1,28]	0,98
HbA1c	1,19 [0,97 ;1,46]	0,099	1,13 [0,90 ;1,42]	0,28

Ω: Arterielle Hypertonie, Adipositas , Nikotinabusus, Dyslipidämie, pos. Familiengeschichte Apoplex und Myokardinfarkt, Medikationsscore, log(nt-BNP)

4.2.4 Evaluation der unabhängigen Effekte der einzelnen metabolischen Biomarker auf die Nierenfunktion

Zur Isolation der Effekte der beiden Biomarker wurden in einer letzten Stufe die adjustierten Modelle der crossektionalen Analysen zusätzlich jeweils gegen den anderen Biomarker adjustiert. Der HOMA-IR zeigte sich in der gesamten Kohorte weiter als unabhängiger, negativer Prädiktor der eGFR mit einem β -Estimate von -2,2 (95% KI -2,9; -1,4 p-Value <0,0001; R^2 0,4389; N=2695). In den Stages von HF zeigt sich der HOMA-IR weiter als signifikanter Prädiktor in der Gruppe A/B mit einem β -Estimate von -1,2 (95% KI -2,2; -0,12 p-Value 0,030; R^2 0,3696; N=1144). In der Gruppe C/D bestand ein β -Estimate von -2,9 (95%KI -3,9; -2,0 p-Value <0,0001; R^2 0,4346; N=1551). Nach Stratifikation der Gruppe C/D nach LVEF zeigte sich der HOMA-IR weiterhin als unabhängiger Prädiktor der eGFR in beiden Gruppen. Mit einer LVEF \geq 50% zeigte sich ein β -Estimate von -2,4 (95% KI -3,7; -1,1 p-Value 0,00025; R^2 0,4026; N=881). In Gruppe C/D mit LVEF < 50% fand sich ein β -Estimate von -4,0 (95% KI -5,5; -2,4 p-Value <0,0001; R^2 0,4833; N=670). Für den Hb1c nach Adjustierung für den HOMA-IR zeigte sich, dass in der gesamten Kohorte keine Assoziation mehr zwischen dem HbA1c und der eGFR nachgewiesen werden konnte. Der β -Estimate lag bei 0,23 (95% KI -0,43; 0,90 p-Value 0,49; R^2 0,4389; N=2695). In den Stages von HF bestand ebenfalls keine Assoziation, für die Gruppe A/B zeigt sich ein β -Estimate von -0,46 (95%KI -1,3; 0,42 p-Value 0,31; R^2 0,3696) und für die Gruppe C/D ein β -Estimate von 0,90 (95% KI -0,0077; 1,8 p- Value 0,052; R^2 0,4346; N=1551). Nach Stratifizierung der Gruppe C/D nach LVEF zeigte sich in der Gruppe mit einer LVEF \geq 50% ein β -Estimate von 0,38 (95% KI -0,84; 1,6 p-Value 0,54; R^2 0,4026; N=881). In der Gruppe mit einer LVEF von < 50% fand sich eine relevante Assoziation mit einem β -Estimate von 1,6 (95% KI 0,30; 3,0 p-Value 0,017; R^2 0,4833; N=670). Eine übersichtliche Zusammenstellung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6 Kombiniertes Modell zusätzlich adjustiert gegen den korrespondierenden metabolischen Marker zur Isolation der Effekte

	Isolation der Glucose Biomarker zusätzliche Adjustierung gegen den Korrespondierenden Biomarker	
	β Estimate [95% KI]	p-value
in total sample		
HOMA-IR	-2,2 [-2,9 ; -1,4]	<0,0001
HbA1c	0,23 [-0,43 ; 0,90]	0,49
in A/B		
HOMA-IR	-1,2 [-2,2 ; -0,12]	0,03
HbA1c	-0,46 [-1,3 ; 0,42]	0,31
in C/D		
HOMA-IR	-2,9 [-3,9 ; -2,0]	<0,0001
HbA1c	0,90 [-0,0077 ; 1,8]	0,052
in C/D LVEF \geq50 %		
HOMA-IR	-2,4 [-3,7 ; -1,1]	0,00025
HbA1c	0,38 [-0,84 ; 1,6]	0,54
in C/D LVEF <50 %		
HOMA-IR	-4,0 [-5,5 ; -2,4]	<0,0001
HbA1c	1,6 [0,30 ; 3,0]	0,017

4.2.5 Sensitivitätsanalysen in Subgruppen

Gemäß KIDGO kann die Nierenfunktion grob in drei übergeordnete klinische Stadien stratifiziert werden: manifeste Nierenfunktionseinschränkung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eine Vorstufe milde eingeschränkt mit einer eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m² und einer normal oder hohen eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² (182). Die Analysen erfolgten in Anlehnung an diese Einteilung. Jeweils in der Gruppe mit eingeschränkten eGFR sowie in der Gruppe mit normal bis hohen eGFR-Werten, zeigte sich kein statistischer Zusammenhang des HOMA-IR auf die eGFR. In der Gruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zeigte sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein β -Estimate von -0,39 (95%KI -1,3; 0,54, p-Value 0,42; R² 0,01017; N=516), nach Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten zeigte sich ein β -Estimate von -0,41 (95%KI -1,3; 0,5, p-Value 0,37; R² 0, N=509). Der HbA1c zeigte in dieser Gruppe im kleinen Modell β -Estimate von -0,55 (95%KI -1,4; 0,27, p-Value 0,19; R² 0,01303; N=563), im großen Modell β -Estimate von -0,0060 (95%KI -0,76; 0,75, p-Value 0,99; R² 0; N=554). In der Gruppe eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m² zeigte der HOMA-IR im kleinen Modell β -Estimate von -1,1 (95%KI -1,5; -0,66, p-Value < 0,0001; R² 0,03924; N=1477) und im großen Modell ein β -Estimate von -0,8 (95%KI -1,3; -0,29, p-Value 0,0022; R² 0,08649; N=1459). Für den HbA1c zeigte sich im kleinen Modell ein β -Estimate von -0,83 (95%KI -1,3; -0,39, p-Value 0,00024; R² 0,03239; N=1618) und im großen Modell ein β -Estimate von -0,42 (95%KI -0,88; 0,037, p-Value 0,072; R² 0,08334; N=1591). In der Gruppe mit einer eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² zeigte sich für den HOMA-IR im kleinen Modell ein β -Estimate von 0,19 (95%KI -0,13; 0,51, p-Value 0,24; R² 0,4504; N=743) im großen Modell ein β -Estimate von 0,091 (95%KI -0,3; 0,49, p-Value 0,65; R² 0,459; N=731). Für den HbA1c zeigte sich im kleinen Modell ein β -Estimate von 0,2 (95%KI -0,092; 0,48, p-Value 0,18; R² 0,4676; N=839), für eine übersichtliche Darstellung siehe Tabelle 11 Sensitivitätsanalyse nach klinischen Stadien der CKD. Weitere Sensitivitätsanalysen erfolgten in einer Gruppe ohne etablierte kardio vaskuläre Erkrankungen, hier zeigte sich für den HOMA-IR im kleinen Modell ein β -Estimate von -3,7 (95%KI -4,5; -2,8, p-Value < 0,0001; R² 0,3141; N=1415) und im großen Modell ein β -Estimate von -2,4 (95%KI -3,3; -1,5, p-Value < 0,0001; R² 0,4164; N=1395) und für den HbA1c im kleinen Modell ein β -Estimate von -2,1 (95%KI -2,9; -1,2, p-Value < 0,0001; R² 0,3032; N=1573) und im großen Modell ein β -Estimate von -0,83 (95%KI -1,6; -0,011, p-Value 0,047; R² 0,4213; N=1546). Zusätzliche Sensitivitätsanalysen erfolgten in Probanden ohne DM Medikation für den HOMA-IR kleinen Modell ein β -Estimate von -0,3,6 (95%KI -4,4; -2,8, p-Value < 0,0001; R² 0,2948; N=2244) sowie im großen Modell ein β -Estimate von -2,2 (95%KI -3,1; -1,4, p-Value < 0,0001; R² 0,4266; N=2218). Für den HbA1c zeigte sich im kleinen Modell ein β -Estimate von -2,4 (95%KI -3,3; -1,4, p-Value < 0,0001; R² 0,283; N=2487), sowie im großen Modell ein β -Estimate von -0,65 (95%KI -1,6; 0,26, p-Value 0,16; R² 0,4275; N=2448). Für eine übersichtliche

Darstellung siehe Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse ohne DM-Medikation und ohne kardiovaskuläre Erkrankung

Zur Bemessung des Einflusses der Medikation auf die eGFR, erfolgte die Bildung eines Medikationsscores mittels linearer Regression. Um ein analysierbares Sample zu erhalten, wurden Präparate untersucht, die von mindestens zehn Studienteilnehmern eingenommen wurden, die Auswahl erfolgte mittels ATC Code auf 4 Stellen. Die resultierenden β -Schätzer, sowie die p-Werte, wurden zur Vermeidung eines alpha-Fehlers mittels Korrektur nach Bonferroni-Holm korrigiert. Details siehe Tabelle 13.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt die Assoziation unterschiedlicher metabolischer Veränderungen des Glucosestoffwechsels mit der Nierenfunktion in HF Patienten im MyoVasc Kollektiv. Untersucht wurden der Zusammenhang der Insulinresistenz und Glukotoxizität auf die Nierenfunktion gemessen mittels eGFR. Die Insulinresistenz wurde dabei gemessen als HOMA-IR und die Glukotoxizität als HbA1c. In den Querschnitts Analysen zeigte sich, dass beide Biomarker reziprok mit der eGFR assoziiert waren. Auch nach Adjustierung für bekannte Risikofaktoren, Medikation und BNP zeigten sich beide Biomarker als unabhängige Prädiktoren der eGFR. Über das Spektrum von HF zeigten beide Biomaker einen nahezu Konkordanten Effekt. Lediglich im HF_{rEF} Phänotyp verlor sich die statistisch signifikante Assoziation. Der β Koeffizient war dabei für dem HOMA-IR etwas stärker ausgeprägt im Vergleich mit dem HbA1c. Beide Marker zeigten keinen wesentlichen Unterschied im Korrelationsmaß. Bezüglich des Zusammenhangs der beiden Biomarker auf den Verlauf der Nierenfunktion zeigte sich ein etwas anderes Bild. Hier zeigte der HOMA-IR im gesamten sample eine relevante reziproke Assoziation mit der eGFR. In Sensitivitätsanalysen mit Probanden der Stages A/B zeigte sich jedoch kein statistischer Zusammenhang, ebenso in Probanden mit einer HF_{rEF}. In Poissonregressionsanalysen zum schnelleren Progress der CKD zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier hatten Probanden mit etablierter HF und HF_{pEF} ein erhöhtes Risiko für einen schnelleren Progress der CKD. Der HbA1c zeigte in den Analysen sehr ähnliche Ergebnisse. Auch hier fand sich, wie beim HOMA-IR, kein Zusammenhang in den Stadien A/B sowie in HF_{rEF}. In einer letzten Adjustierungsstufe zur Isolation der einzelnen metabolischen Einflüsse erfolgte die Adjustierung gegen den jeweiligen Biomarker. Hier zeigte sich, dass nur der HOMA-IR unabhängig assoziiert, war mit der eGFR. Der HbA1c zeigte nach

Adjustierung für HOMA-IR keinen relevanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse blieben auch konsistent in den in den Subgruppenanalysen über das Spektrum von HF.

5.2 Zusammenhang der Biomarker mit dem klinischen Profil der Studienpopulation

5.2.1 HOMA IR

Vergleicht man die Quartile des HOMA IR, so zeigte sich, dass die oberen Quartile mit einem höheren Probandenalter einhergehen. Dies wurde bereits in verschiedenen anderen Studien gezeigt und ist vermutlich Ausdruck der allgemeinen Zunahme der Morbidität mit dem Altern als physiologischer Prozess (147, 154, 163, 233). Etwas gegenläufig dazu sind die Befunde aus der GHS, in der eine Populationsstichprobe hinsichtlich des HOMA-IR untersucht wurde. Wurden Individuen, welche vermehrt metabolischen Störungen zeigten, von den Analysen ausgeschlossen, korrelierte das Alter nicht mehr mit dem HOMA-IR, insbesondere bei gesünderen Frauen (160). Ein direkter Vergleich der HOMA-IR Werte mit anderen Studien ist schwierig, da bisher keine Standardisierung der Insulinassays existiert (157, 160). Den besten Vergleich der HOMA-IR Werte bietet am ehesten eine Arbeit aus der GHS Studie, der Schwester Studie der MyoVasc. Hier wurden drei unterschiedliche Insulinassays miteinander verglichen. Weiterhin wurde durch einen schrittweisen Ausschluss von Komorbiditäten im Analysenkollektiv der Versuch unternommen Referenzwerte für den HOMA-IR zu erarbeiten (160). Eine weitere Schwierigkeit in der Auswertung des HOMA-IR liegt in der Nutzung unterschiedlicher Umrechnungsfaktoren von Insulineinheiten/ml in nmol/ml (160). Vergleicht man die Werte aus der MyoVasc Kohorte mit den vorgeschlagenen Referenzgruppen der GHS, fällt auf, dass ein Großteil der MyoVasc Kohorte bereits eine ausgeprägte Insulinresistenz aufwies. Verglichen mit den beiden gesünderen Referenzgruppen der GHS lag die Hälfte der HOMA-IR Werte der MyoVasc Kohorte über der 97,5 Perzentile (160). Jedoch muss beachtet werden, dass es sich bei der MyoVasc Kohorte um ältere Probanden mit deutlich mehr metabolischen Vorerkrankungen handelt.

In der MyoVasc Kohorte zeigte sich ebenfalls ein Trend von männlichem Geschlecht in Verbindung mit höheren HOMA IR Werten, auch diese Assoziation wurde bereits in anderen Studien gezeigt (147, 234, 235). Inwiefern hier das Geschlecht tatsächlich Einfluss auf die Ausprägung der Insulinresistenz einfließt, ist schwierig zu beantworten und nicht Teil der Studie. Möglicherweise kommt darin eine Anhäufung metabolischer Veränderungen bei Männern zum Ausdruck, welche in einigen Studien gefunden wurden, (7, 8, 109). In Kontrast dazu stehen Untersuchungen aus der ARIC Studie. Hier zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht eher mit einer Insulinresistenz assoziiert war, jedoch erfolgte ein Ausschuss von

Probanden mit bekannten DM und HF aus der Analyse, was die Differenz erklären könnte (144). Interessanterweise verlor sich bei Frauen in der GHS der Zusammenhang von Alter und HOMA-IR am stärksten (160).

Wenig überraschend ist auch die positive Assoziation von BMI sowie Adipositas und HOMA-IR, diese Befunde stehen ebenfalls in Einklang mit bisherigen Studien zum HOMA IR (142, 144, 147, 161, 167, 170, 216, 235, 236). Hierbei besteht eine gegenseitige negative Verstärkung zwischen Übergewicht und Insulinresistenz. Zum einen kommt es bei vorliegender Adipositas zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren, was eine Insulinresistenz fördert, andererseits ist die Insulinresistenz oftmals geprägt von einer übermäßigen Kalorienzufuhr und entsprechend angereicherten, hypertrophierten Adipozyten (111, 136, 169).

Betrachtet man die Assoziation von HOMA-IR mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich in der Myovasc Kohorte, dass diese, bis auf den aktiven Raucherstatus, alle gleichsam positiv mit dem HOMA IR assoziiert waren. Hinsichtlich der Prävalenz der Hypertonie zeigte sich, dass diese in dem oberen Quartil deutlich erhöht war und im unteren leicht unter dem Mittelwert lag. Im Vergleich zu anderen Studien mit vorerkrankten Probanden war die Prävalenz der Arterielle Hypertonie sehr ähnlich z.B. lag sie in der CIRC Studie ebenfalls bei ~ 80% (155). Vergleicht man die MyoVasc Kohorte mit anderen Studien, welche eher einen populationsbezogenen Ansatz haben, war die Prävalenz der Hypertonie deutlich niedriger, z.B. in der ARIC Studie, oder in verschiedenen Studien mit asiatischen Populationen (144, 154, 206, 237). Im Hinblick auf die anderen Komorbiditäten, (wie z.B. bekannte KHK, CKD, stattgehabter Myokardinfarkt, etc.) ist ein Vergleich mit anderen Studienpopulationen deutlich eingeschränkt, da einige diese nicht abbilden bzw. im Rahmen von Populationsstudien einen deutlich geringeren Anteil an Probanden mit diesen Vorerkrankungen aufweisen.

Betrachtet man die Phänotypen von HF fällt auf, dass in der MyoVasc Kohorte der HOMA-IR in der Gruppe der HFpEF Patienten etwas niedriger ausfiel als bei Probanden mit einer HFrEF. Dies ist etwas überraschend, da das klinische Profil der HFpEF Gruppe eigentlich vermehrt Merkmale aufwies, welche mit höheren HOMA-IR einher gehen. Die Gruppe der HFpEF Patienten ist älter, stärker von Hypertonie und Adipositas betroffen. Die höhere Prävalenz an DM als metabolische Störung des Glucosestoffwechsels in der Gruppe der HFrEF Patienten könnte die höheren HOMA-IR Werte erklären. In einer Analyse aus der Framingham Offset Studie zeigte sich, dass höhere HOMA-IR Werte mit dem Vorliegen eines DM korrelieren, dies könnte eine Erklärung für die höheren HOMA-IR Werte in der HFrEF Gruppe sein (166). Im Hinblick auf den HbA1c zeigte sich ein Trend zu höheren Werten in der HFrEF Gruppe. Auch die Tatsache, dass DM ein bekanntlich anerkannter Treiber von kardio vaskulären

Erkrankungen ist, könnte die höhere Prävalenz von DM der HFrEF Gruppe erklären (12, 110, 168). Diese Zusammensetzung der DM-Prävalenz in der MyoVasc Studie kann auch so in anderen HF-Studien wie z.B. der Framingham Studie beobachtet werden. Auch hier zeigt sich in der Gruppe der HFrEF und HFmrEF eine höhere Prävalenz von DM (10, 19). Vergleicht man die Gruppen der HFpEF und HFrEF und HFmrEF miteinander fällt auch der geringere Anteil an Frauen in der HFrEF und HFmrEF Gruppe auf, diese ist jedoch passend zu verschiedenen anderen epidemiologischen und HF Studien (9, 10, 19, 176, 238, 239).

5.2.2 HbA1c

Blickt man auf die Verteilung des HbA1c als Marker der glykämischen Belastung fällt auf, dass die Verteilung im Vergleich zu anderen Studien insgesamt in der MyoVasc Kohorte eher als moderat beschrieben werden kann. Im Vergleich zu anderen Studien müssen mehrere Limitationen betrachtet werden. Die Ansätze der Studien variieren stark. Eine hier a.e. vergleichbare Studie ist die Get with the guidelines Kohorte. In dieser fällt auf, dass der HbA1c um einen ganzen Prozentpunkt höher lag, also eine deutlich höhere glykämische Last in der gesamten Kohorte vorlag (240). In der MyoVasc Kohorte wies ein Großteil der Probanden eine eher gute glykämische Situation auf, lediglich das obere Quartil hat einen als pathologisch definierten HbA1c > 6,5 %. Mit einer oberen Standardabweichung von 7,46 % ist selbst dieses noch als eher moderat zu bezeichnen. In verschiedenen wichtigen DM-Studien der letzten Jahre fielen die HbA1c Werte deutlich höher aus, z.B. bis zu 9,4 % im Mittelwert in der VADT-Studie (14). Diese deutlich erhöhten HbA1c Werte in den entsprechenden Studien insb. aus den USA sind a.e. auf Unterschiede im Gesundheitssystem zurückzuführen (14). Des Weiteren zeigte sich in der Kohorte, dass ein höherer HbA1c mit einem höheren Alter korreliert war. Vergleicht man das oberste Quartil des HbA1c mit dem untersten, so waren die Probanden im Durchschnitt ca. 6 Jahre jünger. Im Vergleich mit dem HOMA-IR war diese Differenz beim HbA1c deutlich stärker ausgeprägt. Hinsichtlich der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich auch hier eine positive Korrelation mit dem HbA1c, das gleiche gilt für die Komorbiditäten, mit Ausnahme von Tumorerkrankungen und akuten Infekten. Diese Befunde sind sehr gut in Einklang zu bringen mit bisherigen Studien zu kardio vaskulären Erkrankungen und DM (14, 109, 134, 174).

5.2.3 eGFR

Im Hinblick auf die Nierenfunktion gemessen als eGFR ist der Vergleich mit anderen Studien teilweise eingeschränkt, da diese entweder nicht erfasst oder mit einem anderen Verfahren gemessen wurde, z.B. der MDR Formel. Im Vergleich mit der CHARM Studie zeigte sich eine in etwa vergleichbare Nierenfunktion in der gesamten Kohorte, jedoch unter dem Vorbehalt der unterschiedlichen eGFR Bestimmung (86, 241, 242). Die Get with the guidelines Kohorte hat in einer Übersichtsarbeit keine eGFR erfasst, lediglich das Serum Kreatinin und eine

Prävalenz der CKD von 18,5 % (definiert als Serumkreatinin >2 mg/dl) wurden reportet (54). Inwiefern dies mit der MyoVasc Kohorte vergleichbar ist, bleibt fraglich (174, 240). Im Vergleich zu vielen Arbeiten mit HOMA-IR muss beachtet werden, dass die Kohorten oftmals Populationsstudien entspringen oder dezidierten DM-Studien bzw. im Falle der CIRC-Studie einer dezidierten CKD Studie, hier ist der Vergleich der eGFR Werte ebenfalls erschwert (144, 152, 155, 206, 237). Bezüglich des klinischen Profils im Hinblick auf die Nierenfunktion ergibt sich ein vergleichbares Bild zu anderen Studien. Eine verminderte eGFR ging mit einer deutlich höheren Prävalenz von DM und Hypertonie einher, zwei anerkannte Risikofaktoren der CKD. Die weiteren Komorbiditäten der kardio vaskulären Erkrankungen akkumulierten ebenfalls in den unteren Quartilen der eGFR, hier zeigte sich die MyoVasc Studie gut vergleichbar mit anderen Arbeiten (109, 144, 152, 155, 174, 206, 237). In den Phänotypen von HF zeigte sich ein Trend zu einer höheren Prävalenz von CKD in der HFrEF Gruppe. Auch in der Get with the Guidelines Kohorte zeigt sich eine um einen Prozentpunkt erhöhte CKD-Prävalenz in der HFrEF Gruppe im Vergleich der HF Phänotypen (240). Ebenso lagen in der CHARM Kohorte die eGFR- Werte der HFrEF Gruppe etwas niedriger als in der HFpEF Gruppe, sowohl in der Gruppe mit und ohne DM (174). Diese Befunde in der Betrachtung der Baselineparameter sind etwas überraschend, wenn man bedenkt, dass in der MyoVasc Kohorte die HFpEF Gruppe älter ist, deutlich mehr Frauen beinhaltet und eine etwas höhere Prävalenz von Hypertonie aufwies. Alter und weibliches Geschlecht waren in der GHS Kohorte mit einem schnelleren Abfall der Nierenfunktion im Verlauf assoziiert (188). Die linksventrikuläre Funktion sowohl gemessen mittels E/É als auch mittels EF zeigten sich in der GHS prädiktiv für einen schnelleren Abfall der Nierenfunktion, sodass dieser Faktor evtl. den Unterschied erklären könnte (188). Hierbei muss beachtet werden, dass die HFrEF Kohorte ein höheren Medikationsscore aufwies, was ebenfalls einen Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen könnte.

5.3 Assoziation des HOMA-IR mit der Nierenfunktion

5.3.1 Assoziation der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion in den Querschnittsanalysen

In den durchgeführten Analysen zeigte sich eine überwiegend reziproke Assoziation der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion, Details siehe Tabelle 3. Die bisherigen Arbeiten zum HOMA-IR und der Nierenfunktion stützen sich oftmals auf den Zusammenhang von HOMA-IR und der CKD und sind somit nur bedingt vergleichbar mit der in dieser Arbeit betrachteten Analyse (152, 160, 234, 235, 243). Eine Analyse, welche die eGFR im Zusammenhang mit dem HOMA-IR untersucht, bietet Chen et al. in der NHANES III Kohorte 2003 (1, 21, 144, 152, 154, 155, 206, 237, 244). Auch bei Chen zeigte sich der HOMA-IR als unabhängiger negativer Prädiktor der eGFR nach Adjustierung für kardio vaskuläre Erkrankungen Risikofaktoren,

jedoch ohne Adjustierung für die Medikation (21). Verschiedene Limitation im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sind jedoch zu beachten: zum einen ist die NHANES Kohorte eine Populationskohorte im Gegensatz zur HF-Kohorte der MyoVasc Studie. Des Weiteren erfolgte in der Arbeit von Chen die Analyse nach Ausschluss von DM-Patienten, was ebenfalls zu einer Verzerrung in der Verteilung der HOMA-IR Werte führen kann. Andere Autoren in Populationsstudien konnten diesen Zusammenhang zwischen HOMA-IR und CKD nicht herstellen, bzw. diese wurde moderiert durch die Anwesenheit von Komponenten des metabolischen Syndroms. In einer chinesischen Populationsstudie von Jing et al. zeigte sich zunächst eine Assoziation von HOMA-IR mit dem Vorliegen einer CKD, wurden jedoch Probanden mit Komponenten des metabolischen Syndroms (Arterielle Hypertonie, DM, Übergewicht) ausgeschlossen, verlor sich in der Analyse der statistische Zusammenhang (206). Die Autoren dieses Manuskriptes wählen jedoch mit der Subgruppen Analyse einen etwas anderen statistischen Ansatz im Vergleich zu der vorliegenden Studie. Um den isolierten Effekt der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion zu untersuchen, wählten Jing et al. die Methode der Subgruppenanalyse, statt einer multivariaten Adjustierung (20, 21, 144, 206, 245). Der Vergleich mit der vorliegenden Arbeit und den Befunden von Jing sollte daher kritisch betrachtet werden. Eine Korrektur um diese Faktoren, statt Ausschluss von Probanden, ist jedoch zur Analyse des Zusammenhangs bei HF-Syndrom nicht zielführend. Aufgrund der hohen Prävalenz dieser Faktoren im HF-Syndrom, würde dies ein zu lebensfremdes Modell ergeben. Kurella et al. konnten in der ARIC Studie nachweisen, dass Komponenten des metabolischen Syndroms (Hypertonie, Übergewicht, Hyperglykämie sowie Dyslipidämie) die Entwicklung einer CKD, mit einem Dosiseffekt bei Vorliegen mehrerer Störungen, begünstigen (246). Eine Arbeit die zu ähnlichen Befunden kommt stammt von Chen et al. in dieser zeigte sich in Probanden frei von Übergewicht und DM, keine Assoziation von CKD und HOMA-IR, wurde die Analyse um Probanden mit Übergewicht erweitert, stellte sich ein signifikanter Zusammenhang ein (20). Eine andere Arbeit in einer koreanischen Populationskohorte zeigte einen unabhängigen Zusammenhang von HOMA-IR und Auftreten einer Albuminurie als Zeichen einer CKD (definiert als Auftreten eines positiven Urinstreifentest auf Albuminurie). Es zeigte sich hier ein statistisch relevanter Zusammenhang im Vergleich der Quantile, jedoch bestand dieser nur zwischen dem ersten und dem letzten (237). In einer Arbeit mit älteren, schwedischen Männern zeigte sich ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Insulinresistenz (gemessen mittels Clamp Methode) und der Nierenfunktion. Ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und eingeschränkter Nierenfunktion erscheint daher wahrscheinlich (247).

Von einigen Autoren wurde die Frage aufgeworfen, wie verlässlich die Messung von HOMA-IR und anderen statischen Messungen der Insulinresistenz in Anwesenheit einer CKD abgebildet werden kann. Diese Frage untersuchten Jia et al. 2014 und kamen zu dem

Ergebnis, dass ein zumindest zufriedenstellender Zusammenhang besteht. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen HOMA-IR in CKD und non-CKD Probanden, allerdings muss weiterhin beachtet werden, dass HOMA-IR die Insulinresistenz verglichen mit der Clampmethode nur eingeschränkt abbildet (164, 247, 248).

Etwas im Kontrast dazu steht die Arbeit von Ahmad et al. In dieser zeigte sich, dass der HOMA-IR die Insulinresistenz in Individuen mit CKD und Adipositas, im Vergleich zur Bestimmung der Insulinresistenz mittels Clampmethode, unterschätzt (249).

Ein Hauptproblem in der Analyse von Querschnittsdaten ist die Tatsache, dass keine kausalen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und Nierenfunktion bzw. chronischer Nierenerkrankung gezogen werden können. Eine mögliche Interaktion wäre, dass eine Insulinresistenz zu einer Progression der CKD beiträgt, jedoch könnte auch eine CKD zu einer Hyperinsulinämie beitragen bzw. dieses verschlechtern. In Zusammenschau der bisherigen Literatur gibt es Hinweise, dass beide Mechanismen gleichzeitig vorliegen könnten (18, 21, 111, 136, 164). In einer Arbeit mit IG-A Nephropathien konnte ein Zusammenhang zwischen verschlechterter Nierenfunktion und Insulinresistenz beobachtet werden, dies ist insofern erwähnenswert, da dieses Kollektiv im Vergleich zu den meisten größeren epidemiologischen Arbeiten weit weniger kardio vaskuläre Erkrankungen und entsprechende Risikofaktoren aufweist und sich somit Hinsichtlich der Ätiologie der CKD deutlich von dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv abhebt (250).

5.3.1. Betrachtung Assoziation des HOMA-IR auf die Nierenfunktion über das Spektrum der Herzinsuffizienz

In der vorliegenden Arbeit konnten gezeigt werden, dass die Insulinresistenz auch im etablierten HF-Syndrom, in der C/D Kohorte, ein unabhängiger Prädiktor der Nierenfunktion, gemessen als eGFR, darstellt (nach Adjustierung für mögliche Confunder, siehe Tabelle 3. Dies ist insofern neu, da die bisherigen Arbeiten zumeist in Populationskohorten oder CKD-Kohorten einer vergleichbaren Größe erfolgt sind, a.e. vergleichbar mit der Komorbiditäten Last ist die multiethnic study of atherosclerosis (MESA) Studie. In dieser erfolgten bisher ebenfalls Arbeiten zu Insulinresistenz, jedoch nicht explizit zur Entwicklung der CKD (181). Gut vergleichbare Analysen hierzu finden sich in der aktuellen Literatur selten, da sie zumeist unter Ausschluss von DM gemacht wurden. Eine Studie von Pham et al. zeigte in einem Kollektiv älterer Probanden ohne DM, jedoch mit Anreicherung von CV Risikofaktoren, ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und CKD. Diese Befunde in der etwas größeren Kohorte könnten die Theorie unterstützen, dass zwischen den unterschiedlichen Stadien der HF kein grundlegender Unterschied zwischen Insulinresistenz und Nierenfunktion existiert (251). Auffällig ist die unterschiedliche Effektstärke zwischen den

Stadien der HF, dies könnte durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Zum einen könnte durch die schlechtere Nierenfunktion in der C/D Gruppe eine Insulinresistenz stärker ausgeprägt sein. Weiterhin wäre denkbar, dass die stärkere Aktivierung des RAAS-Systems in der Gruppe C/D einen additiven Beitrag zur Insulinresistenz hat, im Vergleich zu den Probanden in den Stadien A/B. Dies wird auch durch Daten aus der MESA-Studie gestützt (181). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Aktivierung des RAAS-Systems und HOMA-IR² sowie der Inzidenz von DM gibt (181).

In den Subgruppenanalysen der Phänotypen von HF zeigen sich keine deutlichen Unterscheide. Es findet sich ein dezent höher β Schätzer in der Gruppe mit reduzierter LVEF. Da der HOMA-IR hauptsächlich die Insulinresistenz der Leber abbildet, könnten auch unbekannte Prozesse zwischen der Leber und Patienten mit HFpEF und HFrEF existieren. Eine Adjustierung für eine Hepatopathie wurde in unseren Analysen nicht vorgenommen, dies könnte ein weiterer Ansatzpunkt für folgende Arbeiten darstellen (127, 146, 157, 164, 250, 252). Die Mechanismen der Insulinresistenz und der eingeschränkten Nierenfunktion könnten sich jeweils gegenseitig beeinflussen. Die vorliegenden Ergebnisse könnten so rein theoretisch aus zwei Blickwinkeln betrachtet werden. Zum einen könnte die Insulinresistenz der HFrEF Gruppe Folge einer bestehenden Nierenerkrankung sein. In der HFpEF Gruppe könnte dagegen die eingeschränkte Nierenfunktion durch die Auswirkung der Insulinresistenz auf die Nieren entstanden sein.

Vergleichbare Analysen finden sich in der bisherigen Literatur nicht, somit zeigt sich, dass Insulinresistenz gemessen mittels HOMA-IR über die Bandbreite der HF eine unabhängige Assoziation mit der Nierenfunktion hat, ausgenommen hiervon sind oben diskutierte Subgruppen A/B. Ein Problem in der Evaluierung der Effekte der Insulinresistenz im HF-Spektrum sind die ausgeprägten Komorbiditäten und deren gegenseitige Wechselwirkung mit bisher möglicherweise unbekanntem Faktoren. Die vorliegenden Analysen werden hierzu in den entsprechenden Stufen adjustiert, jedoch geht diese Methode mit einem sogenannten Over adjustment bias einher, welcher insbesondere bei bisher unbekanntem Faktoren die Analyse zur null Hypothese verzerren kann (253).

5.3.2 Assoziation der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion in den longitudinalen Analysen

Die Untersuchung der Insulinresistenz über den 4 Jahres Zeitraum, zeigt ebenfalls eine negative unabhängige Assoziation in der gesamten Kohorte, sowohl im einfachen Modell (siehe Tabelle 4), als auch im adjustierten Modell. Im Vergleich zu den Modellen der Querschnitts Analysen wurde das Modell noch um die eGFR bei Baseline adjustiert. Dies bewirkt eine deutlich stärkere lineare Korrelation des gewählten Modells der eGFR im Vergleich zu den Querschnitts Analysen, sichtbar anhand der R² Werte von 0,2915 vs 0,7053.

Diese Befunde sind insofern nicht überraschend, da eine reduzierte eGFR in der Eingangsuntersuchung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer reduzierten eGFR in den Folge Untersuchungen korreliert ist. Insgesamt kann dies als Zeichen einer eher niedrigen intraindividuellen Variabilität aufgefasst werden. Die KDIGO fordert zur Diagnose einer CKD den Nachweis einer eingeschränkten eGFR im Verlauf von drei Monaten, diese Bedingungen können zwar formal in der MyoVasc Kohorte Aufgrund des Studiendesings nicht erfüllt werden, jedoch zeigen diese Daten, dass eine niedrige eGFR bei Baseline mit hoher Wahrscheinlichkeit eine „echte“ Einschränkung der Nierenfunktion darstellen und eine klinische Relevanz aufweisen (205). Auch Daten aus der Schwesterstudie GHS zeigen ein ähnliches Bild (188). Vergleiche mit der bisherigen Literatur sind schwierig zu ziehen, da oft andere Endpunkte und Modelle benutzt worden sind, zudem sind prospektive Daten eher selten. Eine Arbeit von Nerpin et al. konnte einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und der Inzidenz einer erniedrigten eGFR zeigen, interessanterweise jedoch erst nach Adjustierung für metabolische Veränderungen des Glucosestoffwechsels, Baseline Plasmaglucose und Insulin sowie Zweistunden Glucose im oralen Glucosetoleranztest (247). Interessant ist an dieser Arbeit, dass in dem Basis Model, welches nur Alter und Geschlecht berücksichtigt, kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte. Die Adjustierung, welche in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wurden, können nicht mit Nerpin verglichen werden, ebenfalls nicht das gewählte Modell der logistischen Regression vs. Lineare Regression der eGFR. Eine Arbeit von Ma et al. stellt einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer erniedrigten eGFR und HOMA-IR her, sowohl in einem Basis Modell als auch in einem Modell adjustiert für Komponenten des metabolischen Syndroms, welche teilweise in der vorliegenden Arbeit auch verwendet wurde, als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (154). Eine Limitation ist jedoch die gewählte Modellierung. Eine Studie von Schrauben et al. in einem CKD-Kollektiv zeigte keinen Zusammenhang zwischen HOMA IR und renalen Endpunkten (155). Auch hier muss beachtet werden, dass eine komplett andere Modellierung mit einem kombinierten Endpunkt gewählt wurde.

5.3.2. Betrachtung der Assoziation des HOMA-IR mit der Nierenfunktion über das Spektrum der Herzinsuffizienz in den longitudinalen Analysen

Blickt man auf die Analysen über das Spektrum der HF zeigen sich doch einige Unterschiede zu den Querschnitts Analysen. Interessanterweise lässt sich in der Gruppe der Patienten A/B kein statistischer Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und der Nierenfunktion zeigen. Für die Gruppe der symptomatischen Probanden C/D existiert dieser Zusammenhang jedoch wieder sowohl in den Basis Analysen als auch in dem adjustierten Modell. Vergleichbare Analysen lassen sich in der Literatur nicht finden. Definitive Gründe für diesen Unterschied lassen sich aus den durchgeführten Analysen nicht ableiten. Eine Möglichkeit

wäre z.B. die Verteilung der eGFR in den verschiedenen Gruppen: so finden sich in A/B deutlich mehr Probanden mit einer erhaltenen Nierenfunktion. In den Sensitivitätsanalysen ließ sich in Probanden mit einer eGFR > 90 ml/min/1,73 m² kein Zusammenhang zwischen dem HOMA-IR und der Nierenfunktion herstellen, sodass die vergleichsweise höhere Nierenfunktion in den A/B Gruppe eine Erklärung bereitstellen könnte. Betrachtet man die Assoziation der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion stratifiziert nach der EF, zeigt sich ein interessantes Bild. In der Gruppe der Probanden mit einer EF ≥ 50 % lässt sich sowohl in dem Basis Modell als auch im adjustierten Modell eine statistisch signifikante Korrelation herstellen. Hingegen in der Gruppe EF < 50% existiert bereits in dem Basis Modell keine relevante Assoziation zwischen der Insulinresistenz und der Nierenfunktion. Die Gründe hierfür lassen sich aus den gewählten Analysen wie bereits erwähnt nicht schlussfolgern. Jedoch lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die Insulinresistenz in HF-Patienten mit einer erhaltenen Pumpfunktion einen Einfluss auf die Nierenfunktion haben könnte. Hypothesen für diesen Unterschied könnten z.B. ein survival Bias sein. Da in der Gruppe der Probanden mit reduzierter EF die Mortalität erhöht ist, wäre es möglich, dass das Modell zu höheren eGFR-Werten verzerrt ist und somit kein statistischer Zusammenhang mehr existiert. Sinnvollerweise können in die Analyse nur Probanden eingeschlossen werden, welche eine eGFR bei nach 4 Jahren aufweisen. Bei Patienten mit reduzierter EF könnten auch andere Faktoren für den Verlauf der Nierenkrankheit im Vordergrund stehen. So wäre denkbar, dass z.B. der Endorganschaden durch die reduzierte Pumpleistung im Sinne eines kardioresalen Syndroms überwiegt und diese Ergebnisse z.T. erklären. Eine weitere Limitation ist der vergleichsweise kurze Beobachtungszeitraum von vier Jahren. In einer Arbeit von Fox et al. im Rahmen der Framingham Heart Study von 2005 wurde die Hypothese aufgestellt, dass die CKD eine Folge der makrovaskulären Veränderungen des DM ist und von den klassischen Risikofaktoren überwiegend beeinflusst wird (254). Bis die makrovaskulären Veränderungen jedoch Wirkung zeigen vergehen ca. zehn Jahre (12, 18, 111, 129, 136). Diese Erklärung erscheint deshalb eher unwahrscheinlich vor den Ergebnissen der DCCT-Studie und neueren Studien an jungen Typ 2 Diabetikern, in denen sich ein Nierenschaden deutlich früher entwickelte (12, 110, 129). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Insulinresistenz bei Patienten mit etablierter HF und erhaltener EF möglicherweise eine Rolle in der Progression der CKD spielt, welche sich nicht bei Patienten mit reduzierter EF nachweisen lässt. Diese Befunde finden sich in der bisherigen Literatur nicht und stellen einen neuen Aspekt in der Beurteilung der Pathophysiologie der Morbidität der HFpEF dar.

5.3.3 Korrelation des HOMA-IR mit einer Verschlechterung der Nierenerkrankung

Zur Untersuchung der Assoziation der Insulinresistenz auf mit einer Verschlechterung der Nierenerkrankung erfolgte die Berechnung einer Poisson Regression mit o.g. Modalitäten, angelehnt an die KDIGO Leitlinie von 2013 (231). Hier zeigte sich in der Gesamtkohorte ein

statistischer Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und dem schnelleren Progress, jedoch verlor sich der Zusammenhang mit Adjustierung für Risikofaktoren und Medikation. Das gewählte Signifikanzniveau wurde jedoch knapp verfehlt, sodass ein Trend angenommen werden kann (siehe Tabelle 5). Gut vergleichbare Analysen finden sich in der Literatur nicht. Einen in etwa vergleichbaren Ansatz bieten die Analysen von Yang et al., hier wurde jedoch die Auswirkung des Progresses der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion untersucht (255). Yang et al. konnten zeigen, dass ein Progress der Insulinresistenz mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergeht (255). In einer Studie von Fragso et al. zeigte sich, dass eine erhöhte Insulinresistenz mit einer ERSD korrelierte, dies jedoch in einem DM CKD Kollektiv (215). In Kontrast dazu steht eine Studie von Basturk et al. aus dem Jahr 2011. Hier zeigte der HOMA-IR keinen Zusammenhang mit dem Progress der Nierenerkrankung, limitierend ist jedoch die geringe Studiengröße (n=73) und die Durchführung in einem CKD Kollektiv (256). In den zugehörigen Subgruppenanalysen zeigen sich überraschende Ergebnisse, in der Gruppe der Probanden in Stage A/B zeigt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und einem Progress der Nierenerkrankung. Die Gründe hierfür könnten sein, dass ein schneller Progress der Nierenerkrankung in dieser Konstellation so selten ist, dass er aufgrund der Gruppengröße nicht erfasst werden kann. So sind insgesamt von einem Progress der Nierenerkrankung 190 Individuen oder 12,3 % der Probanden bei FU 4 betroffen, davon jedoch nur 6,3 % mit Stage A und 14,7 % mit Stage B, die Hauptlast findet sich mit 78,9 % in Stage C/D. Bei Probanden mit etablierter HF findet sich im Basis Modell noch ein statistischer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Progress der Nierenerkrankung dieser verliert sich jedoch nach Adjustierung und verfehlt das gewählte Signifikanzniveau knapp (Tabelle 5). Hier kann ein Trend angenommen werden, so dass wahrscheinlich die Insulinresistenz mit einem Risiko für schnelleren Progress der Nierenerkrankung assoziiert ist. Stratifiziert man die Stage C/D nun nach der LVEF, zeigt sich, dass in Probanden mit erhaltener LV-Funktion (auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, Medikation und BNP) ein statistischer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Progress der Nierenerkrankung besteht. Hingegen in der Gruppe mit reduzierter LV-Funktion zeigt sich kein statistischer Zusammenhang. In der Literatur finden sich hierzu keine gut vergleichbaren Analysen. Eine Erklärung für diesen Ergebnisse könnte ein Survivor Bias sein, so ist in der Gruppe der Probanden mit erhaltener LV-Funktion die Mortalität etwas niedriger als in der Gruppe der Probanden mit reduzierter LV-Funktion (siehe Tabelle 8). Hier unterscheidet sich die MyoVasc Kohorte etwas von der bisherigen Literatur, in dieser wird die Mortalität von HFpEF und HFrEF Patienten als in etwa Vergleichbar angegeben (1). In einer Analyse der Framingham Studie zeigte sich über die letzten Jahrzehnte eine Angleichung der Mortalität von HFpEF und HFrEF (19). Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Unterschiede in der Mortalität nicht massiv, jedoch relevant, sind: 36,2 % in C/D <50% LVEF vs. 22,2 % in C/D ≥ 50 % LVEF (siehe Tabelle

8). Ob die unterschiedliche Mortalität diese Ergebnisse erklären kann, verbleibt spekulativ und ist nicht Teil der Analyse. Hinsichtlich der Nierenfunktion bei Baseline existieren zwischen beiden Gruppen marginale, aber signifikante Unterschiede: die Gruppe der Probanden mit reduzierter LF-Funktion hat eine niedrigere eGFR bei Baseline, dies gleicht sich jedoch im Verlauf an (siehe Tabelle 8). Dass die Nierenfunktion bei Baseline die Ergebnisse erklärt, darf als unwahrscheinlich angesehen werden. Eine interessante Analyse in dem Kontext von HFpEF und CKD bietet eine Arbeit von Ahmed et al. aus 2007. Hier zeigte sich, dass in Probanden mit HFpEF eine CKD mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, jedoch nicht in HFrfEF (225). Die Insulinresistenz könnte hier einen Ansatz bieten diesen Unterschied zu erklären. Interessant ist zudem, dass in der Gruppe mit erhaltener LV-Funktion der HOMA-IR sogar niedriger ist als in der Gruppe mit reduzierte LV-Funktion. Der Vergleich der beiden Biomarker zeigt keinen wesentlichen Unterschied. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Analysen einen Hinweis darauf liefern, dass bei HpEF-Patienten der Progress der Nierenerkrankung in einem Zusammenhang mit der Insulinresistenz stehen und einen Teil der Morbidität und Mortalität in HFpEF erklären könnte. Eine weitere Erklärung für die Ergebnisse könnte sein, dass für den Progress der Nierenerkrankung in HFrfEF Patienten andere Faktoren wichtigere Rollen spielen. Ob der Zusammenhang biologischer Natur ist, kann aus den vorliegenden Analysen nicht beantwortet werden und ist auch nicht Teil der Analyse.

5.3.4 Sensitivitäts Analysen der Insulinresistenz

Zur Analyse der Auswirkung der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit einer vorhandenen Einschränkung der Nierenfunktion erfolgten Sensitivitäts Analysen in verschiedenen eGFR Stadien, siehe Tabelle 11 Sensitivitätsanalyse nach klinischen Stadien der CKD. Auch wenn die Gruppenstärke in den gewählten Analysen unterschiedlich ist, müsste die statistische Aussagekraft mit einem (n=516) in der Gruppe der Nierenerkrankten noch ausreichend hoch sein. Interessant zudem ist, dass bereits kleinen Modell keinen statistischen Zusammenhang aufweist. Vergleichbare Analysen sind in der Literatur nicht zu finden. Erklärungen für diese Befunde könnten zum einen statistischer Natur sein. Sowohl bei etablierter CKD als auch bei normaler Nierenfunktion muss nicht unbedingt ein linearer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und eGFR bestehen, sodass das gewählte Modell dies nicht abbilden kann. Bekannt ist, dass der Abfall der Nierenfunktion zu einer höheren Wahrscheinlichkeit nicht linear ist, dies ist insbesondere der Fall bei häufigeren Bestimmungen der eGFR (210). Diese Befunde müssen jedoch mit Vorsicht bewertet werden, da hier Querschnitts Analysen mit longitudinalen verglichen werden. Da die Nierenfunktion gemessen, als eGFR durch Bestimmung des Serumkreatinis gewissen Schwankungen ausgesetzt ist,

insbesondere in den Extrembereichen, könnte auch ein gewisser Regression to the mean Effekt diese Ergebnisse zum Teil erklären. Bekannt ist zudem, dass Hyperfiltration, also eine $eGFR > 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bei DM ebenfalls ein Risiko für einen schnelleren Progress der CKD darstellt. Dies konnte Ruggenti et al. in einer Arbeit von 2012 in Typ 2 DM nachweisen. Hierbei zeigte sich zudem, dass Probanden mit einer Hyperfiltration auch eine höhere Insulinresistenz aufwiesen, gemessen mittels Clamp Methode (257). In den Probanden mit Hyperfiltration ließ sich zudem ein deutlich höherer Abfall der eGFR über den Studienzeitraum nachweisen (257). Eine weitere Erklärung könnte sein, dass andere Faktoren als die Insulinresistenz den Progress einer Nierenerkrankung bei einer bereits etablierten CKD beeinflussen, sodass ihr Einfluss in den Hintergrund rückt. Bei fortschreitender CKD kommt es zu einer deutlich erhöhten Prävalenz von CKD Komplikationen wie Anämie, Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure- Basen- Haushalt und Hyperparathyreoidismus (231). Die deshalb ausgeprägte Multimorbidität gestaltet den Verlauf der Erkrankung sehr variabel und verfälscht die gewählte Modellierung (231). Letztlich bestätigten die Ergebnisse in der Sensitivitätsanalyse also die nicht signifikanten Befunde in den Gruppen mit hoher und niedriger eGFR, sowie ein nur sehr gering ausgeprägter Regressionskoeffizient in der mittleren eGFR Gruppe aufgrund der mathematischen Bedingungen, da hier bereits eine Stratifizierung der abhängigen Variable stattgefunden erfolgt ist, stellen diese Ergebnisse eher einen Regression to the mean Effekt dar.

Um potenziell verzerrende Effekte einer antidiabetischen Medikation auf die Analysen zu untersuchen, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einer bestehenden antidiabetischen Medikation. Bekannt ist, dass z.B. eine Insulinbehandlung bei Patienten mit etablierter HF mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (15). Die genauen Ursachen hierfür sind nicht bekannt, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass Insulin durch eine Natrium- retinierende Wirkung antagonistisch auf natriuretische Peptide wirken könnte. Das hierdurch erhöhte intravasalen Volumen könnte kongestiv wirken und die HF verschlechtern (15, 180, 181). Auch für einen umgekehrten Einfluss des RAAS Systems auf die Glucose Homöostase gibt es Hinweise aus Studien. Eine Studie von Satirapoj et al. aus dem Jahr 2007 zeigte bei Patienten, welche mit einem AT-1 Blocker behandelt wurden, eine Reduktion der Insulinresistenz (258). Auch in größeren Studien konnten bereits Effekte hierzu gezeigt werden. Analysen aus den PARADIM-HF und PARAGON-HF Studien zeigten einen positiven Effekt auf die glykämische Kontrolle und einen verminderten Insulineinsatz in der Verum Gruppe (259). In den vorliegenden Analysen zeigte sich, dass die Insulinresistenz auch in Abwesenheit einer antidiabetischen Medikation negativ mit der eGFR korrelierte, sowohl in den Basis Modellen als auch im adjustierten Modell. Es kann somit für die bisherigen Analysen angenommen werden, dass eine Medikation mit Antidiabetika einen allenfalls sehr geringen verzerrenden Effekt aufweisen. Eine weitere Limitation ist die Verzerrung zu einem gesünderen Kollektiv in

der gewählten Form der Analyse: in der Analyse sind weniger Patienten mit etablierter HF enthalten als im gesamten Kollektiv. Weiterhin muss beachtet werden, dass der Großteil der Medikation auf die Behandlung mit Metformin und Insulin entfällt. In der gesamten Kohorte wurden 17,7% mit Antidiabetika behandelt, davon 9,1% mit Metformin und 7,2% mit Insulin oder Insulinanaloga, die restlichen Medikamentenklassen waren zu vernachlässigen. Beachtet werden muss hierbei auch, dass zu Beginn der Datenerhebung im Jahr 2013 einige moderne Behandlungsformen noch nicht zu Verfügung standen. Ein minimaler Anteil der Probanden bei Baseline wurde mit SGLT-2Inhibitoren oder GLP-1 Agonisten behandelt, welche sich in den letzten Jahren als deutlich vorteilhaft in der Behandlung der HF und DM gezeigt haben. Für Insulin wurde bereits angesprochen, dass diese in HF-Patienten die Prognose verschlechtern. Für Metformin ist die Datenlage aufgrund des Alters der Substanz und der Vielfältigkeit der bisherigen Studien nicht eindeutig. Einige Autoren nehmen jedoch einen neutralen Effekt bei der Behandlung von DM in HF-Patienten an (112, 260).

Um potenzielle verzerrende Effekte einer etablierten kardio vaskulären Erkrankungen auf die Ergebnisse der Analysen zu untersuchen, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse in Probanden ohne etablierte Erkrankung, siehe Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse ohne DM-Medikation und ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Es ist bekannt, dass viele kardiovaskuläre Risikofaktoren auch in der Entwicklung der CKD eine Rolle spielen (227, 261). Aus den vorliegenden Daten konnte für die MyoVasc Kohorte geschlussfolgert werden, dass eine etablierte kardio vaskulären Erkrankungen keinen wesentlichen Zusammenhang auf die Korrelation von HOMA-IR und der eGFR bei Baseline hat. In der Literatur finden sich keine gut vergleichbaren Analysen zu dieser Sensitivitätsanalyse. Die Adjustierung ist am ehesten vergleichbar mit der NHANES III Analyse von Chen et al. aus dem Jahr 2003. Jedoch wurden damals Patienten mit DM von der Analyse ausgeschlossen (21). Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Stichprobe von Probanden ohne etablierte kardio vaskulären Erkrankungen mit N=1415 für eine HF Kohorte ungewöhnlich hoch erscheint. Da diese Information z.T. auf Selbstausskunft der Probanden bei Baseline resultierte, muss ein gewisser Sampling Bias angenommen werden.

5.4 Assoziation des HbA1c mit der Nierenfunktion

5.4.1 Assoziation des HbA1c mit Nierenfunktion in den Querschnittsanalysen

Untersucht man die Assoziation des HbA1c mit der eGFR zeigte sich in der gesamten Kohorte im kleinen Modell eine reziproke Assoziation. Interessant ist, dass der β -Schätzer des HbA1c niedriger ausfällt als der des HOMA-IR, bei einem vergleichbar niedrigen Regressionskoeffizienten. Die Assoziation zwischen HbA1c und Nierenfunktion wurde bereits

in verschiedenen anderen Studien gezeigt, in diesem Modell bestätigten sich die bisherigen Erkenntnisse (262-265). Der negative Einfluss von erhöhten BZ-Werten gemessen als HbA1c auf die Nierenfunktion ist seit mehreren Dekaden bekannt und wurde erstmalig genauer quantifiziert in den DCCT Studien an Typ 1 Diabetikern (13, 128, 266). Der mikrovaskuläre Schaden in der Niere spiegelte sich auch in den vorliegenden Analysen wider und ließ sich auch nach Adjustierung für die Confounder kardio vaskuläre Erkrankungen, Risikofaktoren und Medikation, nachweisen (siehe Tabelle 3).

Beachtet werden muss hierbei die insgesamt eher als moderat zu bezeichnende glykämischen Last der Kohorte, der Median des HbA1c- Wertes der Kohorte lag mit 5,8% und einem oberen IQR von 6,2% noch deutlich entfernt vom Diagnose Kriterium eines DM von 6,5%. Dies ist insofern interessant, da die MyoVasc Kohorte als HF-Kohorte mit älteren Probanden und hohen CV-Komorbiditäten angereichert ist. Im Vergleich zu den Daten der Analyse von Waas et al. aus der GHS als Populationsstudie oder dem Kollektiv der Paradigm HF Studie mit einem mittleren HbA1c von 7,3%, lag das MyoVasc Kollektiv deutlich näher an den Werten der Populationsstudie (63, 188, 259). International wird derzeit zwar ein HbA1c von 6,5% als Diagnosekriterium für einen DM herangezogen, aber es ist bekannt, dass diabetische Folgeschäden bereits bei geringeren HbA1c Werten nachweisbar sind (267). So konnten Selvin et al. zeigen, dass das CV Risiko in der ARIC Population bereits ab HbA1c Werten von ca. 5,5% J förmig anstieg (131). Passend hierzu sind auch Daten aus einem DPP Programm, in welchem sich eine niedrige Prävalenz von diabetischen mikrovaskulären Schäden bereits bei Individuen mit lediglich gestörter Glukosetoleranz zeigte (119). Ebenso passend hierzu sind Daten aus der Framingham Studie, in welcher gezeigt wurde, dass mit steigender Insulinresistenz (gemessen mittels HOMA-IR) die Prävalenz von DM deutlich zunahm (166). Eine mögliche Hypothese für die leicht schwächere Effektstärke könnte sein, dass die Insulinresistenz (gemessen als HOMA-IR) in prädiabetischen Stoffwechsellagen eher mit dem Risiko einer diabetischen Nephropathie assoziiert ist als der HbA1c. Ein weiterer Faktor ist die Dauer der diabetischen Stoffwechsellage, bzw. die Zeitspanne, welche ein Individuum erhöhten BZ-Werten insgesamt ausgesetzt ist. In einer Studie mit jungen Typ II Diabetikern konnte gezeigt werden, dass über den Studienzeitraum von ca. 13 Jahren die Prävalenz von mikrovaskulären Schäden von ca. 8% auf 60% anstieg, mit Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung für HbA1c (110). In einer Meta Studie bzgl. der Komplikationen des DM konnte gezeigt werden, dass pro Jahr, um welches ein DM früher diagnostiziert wird, das Risiko für eine Komplikation um 4% gesenkt werden konnte (107). Die Kombination aus vergleichweisem hohem Alter der Myovasc Kohorte und dem eher moderaten HbA1c Profil könnte die etwas schwächeren Effekte der Glukotoxizität auf die Nierenfunktion ebenfalls erklären. Auch die eher sehr moderate Korrelation von HbA1c mit der eGFR mit einem R^2 von 0,28 im kleinen Modell und einer nur moderaten Steigerung nach Adjustierung für Risikoprofil

und Medikation auf 0,4376 zeigten, dass noch weitere, bisher nicht beachtete, signifikante Faktoren existieren müssen, welche auf die Nierenfunktion wirken.

Betrachtet man die Assoziation der Glukotoxizität (gemessen als HbA1c) im Spektrum des HF-Syndroms, so zeigte sich, dass diese hier mit einem niedrigeren β -Schätzer korrelierte als die Insulinresistenz. In der Gruppe der symptomatischen HF-Probanden verlor sich die Korrelation nach Adjustierung für die Medikation, BNP und Risikofaktoren. Im Kollektiv der A/B Kohorte zeigte sich auch nach Adjustierung jedoch der gleiche statistische Effekt wie im gesamten Kollektiv. Im Vergleich zwischen den Gruppe A/B und C/D muss beachtet werden, dass der HbA1c in der A/B Gruppe erwartungsgemäß niedriger lag. Der Mittelwert von 5,6% lag noch unter der Prädiabetes Schwelle von 5,7% der ADA (267). Eine Vergleichbare Analyse hierzu fand sich trotz intensiver Literaturrecherche nicht. Ein weiterer Grund für den Unterschied zwischen den Prä HF Patienten und den Patienten mit etablierter HF könnte die Altersverteilung sein. Die Probanden in der Gruppe C/D waren älter, hier könnte ein Survivor Bias die Unterschiede in der Querschnittsanalyse erklären. So konnte z.B. Tancredi et al. in einer Arbeit aus dem Jahr 2015 zeigen, dass ältere Probanden mit DM und guter glykämischer Kontrolle ($\text{HbA1c} \leq 6,9\%$) einen Untersterblichkeit gegenüber dem Referenzkollektiv aufwiesen (109).

Es erfolgte die Stratifizierung der C/D Gruppe nach EF um den Nachteil der unterschiedlichen Stichprobengrößen zu verringern. Dabei korrelierte im Basis Modell der HbA1c in beiden Phänotypen mit der Nierenfunktion. Nach Adjustierung für BNP, Medikation und Risikofaktoren verlor sich der statistische Zusammenhang. Jedoch verfehlte er in der Gruppe mit erhaltener LVEF nur knapp das gewählte Signifikanzniveau, sodass ein Trend angenommen werden kann. Zusammenfassend zeigte sich, dass der HbA1c v.a. in der Prä HF Gruppe und HFpEF Gruppe mit einer niedrigeren eGFR assoziiert waren. In der Gruppe mit reduzierter LVEF verlor sich der statistische Zusammenhang zwischen HbA1c und eGFR komplett. Dies könnte ein Ausdruck dafür sein, dass bei Patienten mit reduzierter LVEF andere Faktoren für den Verlust der eGFR im Vordergrund stehen als die glykämische Last. Des Weiteren erklärt es den Signifikanzverlust in der Gruppe C/D.

5.4.2 Assoziation des HbA1c auf die Nierenfunktion in den longitudinalen Analysen

Zur Untersuchung der Assoziation der Glukotoxizität auf den Verlauf der Nierenfunktion erfolgten die o.g. Analysen. Diese zeigten, dass in der gesamten Kohorte der HbA1c, sowohl im kleinen Modell, als auch nach Adjustierung für weitere Störfaktoren, negativ mit der eGFR korreliert war (siehe Tabelle 4). Im Gegensatz zu den Querschnitts Analysen wiesen sie jedoch für den HbA1c einen größeren negativen β -Schätzer, verglichen mit dem des HOMA-IR, auf.

Wie auch in den Analysen zum HOMA-IR erfolge eine Adjustierung für die Baseline eGFR in allen Modellen. Mit diesen Ergebnissen stand diese Arbeit auf Basis der MyoVasc Kohorte teilweise in Konkordanz mit einigen anderen Studien, jedoch lagen auch gegenteilige Befunde vor. Ein interessanter Unterschied bestand zu den Ergebnissen der Analyse von Waas et. Al aus dem Jahr 2021. In der GHS Kohorte zeigte sich im Basis Modell im Gesamtkollektiv kein Zusammenhang zwischen HbA1c und der eGFR, jedoch ließ sich ein Zusammenhang nach multivariater Adjustierung herstellen (188). Daten von Schöttker et al. aus der ESTHER Studie zeigten, dass ein höherer HbA1c mit dem Risiko einer Nierenerkrankung im Verlauf der Studie assoziiert, war (268). In einer Studie von Yokoyama et al. zeigten sich ebenfalls der HbA1c mit einem beschleunigten Abfall der eGFR assoziiert, auch nach Adjustierung für Risikofaktoren und Komorbiditäten (264). Interessante Ergebnisse fanden sich in den Subgruppenanalysen von HF. So zeigte sich, dass in der Gruppe mit etablierter HF C/D, wie in der gesamten Kohorte, ein negativer Zusammenhang zwischen HbA1c und der Nierenfunktion bestand. In der Gruppe mit prä HF A/B ließ sich dieser Zusammenhang nicht zeigen. Im Vergleich zwischen HOMA-IR und HbA1c zeigten sich hier keine Unterschiede. Wie bereits im Kapitel zum HOMA-IR beschrieben, ließ sich aus den vorliegenden Analysen kein definitiver Grund für die Unterschiede ableiten. Die A/B Gruppe war von ihrem klinischen Profil eher vergleichbar mit der GHS-Kohorte als die C/D Gruppe, sodass die Ergebnisse zumindest dahin gehend konkordant waren. Im Vergleich zur Analyse aus der ESTHER Studie von Schöttker muss beachtet werden, dass in dieser der Analysezeitraum mit acht Jahren deutlich länger war als die untersuchten vier Jahre in dieser Arbeit (268). Es ist bekannt, dass die Zeit eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der DM-Folgen spielt. So konnte gezeigt werden, dass z.B. für die makrovaskulären Schäden ca. 10 Jahre vergehen, bis diese statistisch signifikant zum Tragen kommen. Auch für die mikrovaskulären Schäden gilt dieser Zusammenhang, jedoch treten diese zum Teil bereits früher auf (12, 106, 110). Eine Erklärung könnte die eher moderate glykämische Last der Kohorte in Kombination mit dem hohen Alter sein. Dieser Aspekt wurde bereits für die Baseline Analysen diskutiert. In der Betrachtung der diabetischen Last als Kontinuum könnten sich zu einem späteren Zeitpunkt die A/B und C/D Gruppe angleichen. Nach Stratifizierung der Gruppe C/D nach der LVEF zeigte sich, im Unterschied zu den Analysen der Insulinresistenz, dass der HbA1c, sowohl in der Gruppe mit erhaltener EF wie auch bei reduzierter EF, negativ korreliert war mit der eGFR. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, Medikation und BNP (siehe Tabelle 4). Ein exakter Vergleich mit der bisherigen Literatur hierzu ist aufgrund der Heterogenität der bisherigen Studien und der Zusammensetzung der Studienpopulationen nicht einfach. Überblickend finden sich jedoch Hinweise, die in die gleiche Richtung gehen. So zeigte sich in der ADVANCE Studie, dass ein höherer HbA1c mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einherging (269). Beachtet

werden muss jedoch, dass es sich bei der Studie um eine Interventionsstudie in einem DM-Kollektiv handelte. Auch wurde die Verschlechterung der Nierenfunktion als Auftreten von Albuminurie definiert. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass in der vorliegenden Arbeit im Vergleich der beiden Biomarker in HF-Patienten der HOMA-IR bei Patienten mit erhaltener LV-Funktion mit der Nierenfunktion korrelierte, nicht jedoch bei reduzierter LV-Funktion. Der HbA1c korrelierte jedoch in beiden Phänotypen mit der Nierenfunktion. Dies wurde so bisher noch in keiner anderen Studie gezeigt. Die genauen Gründe hierfür sind naturgemäß anhand der vorliegenden Studie nicht zu beantworten und auch nicht Teil der Fragestellung. Man kann vermuten, dass Insulinresistenz und HbA1c sich unterschiedlich auf den Progress der HF auswirken und somit ebenfalls Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen könnten. In einer Analyse des MESA-Kollektiv zeigte sich jedoch, dass ein erhöhter HbA1c zwar mit der Entwicklung einer HF assoziiert ist, es konnten jedoch keine Unterschiede in den Phänotypen gefunden werden (168). Bezüglich des HOMA-IR zeigte sich keine Assoziation mit der Entwicklung der HF (168). Im Gegensatz hierzu steht eine Analyse von Varndeny et al., die einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und HF herstellte. Jedoch verlor sich der statistische Zusammenhang nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren. Auch muss die gewählte Modellierung mit kategorialer Berechnung des HOMA-IR kritisch gesehen werden (144). Auch zeigten verschiedene Studien zwar einen Zusammenhang zwischen CKD und der kardialen Funktion, jedoch zeigte sich kein klarer Unterschied zwischen diastolischer und systolischer Dysfunktion in CKD (270-272). Eine Analyse der CIRC-Studie zeigte, dass eine CKD mit Stadium 4 bis ESRD eher mit einer Verschlechterung der LV-Funktion einhergeht (270). Möglicherweise handelt es sich auch um eine Kombination aus einem zeitlichen und biologischen Effekt. So könnte eine Interaktion zwischen HFpEF und Insulinresistenz zu einem Progress des Verlustes der Nierenfunktion beitragen und diesen Unterschied erklären. Beachtet werden muss auch, dass es sich bei den vorliegenden Analysen um lineare Regressionen handelt, sodass nicht lineare Zusammenhänge nicht bzw. schlecht abgebildet werden konnten. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der HbA1c in longitudinalen Analysen über das Spektrum der HF negativ mit der Nierenfunktion assoziiert war. Im Gegensatz dazu zeigte der HOMA-IR diese Assoziation nur in Probanden mit erhaltener LV Funktion.

5.4.3 Korrelation des HbA1c mit der Verschlechterung der Nierenfunktion

Zur Untersuchung des Risikos auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion erfolgte wie auch beim HOMA-IR die gleiche Analyse mittels Poisson Regression und HbA1c als Prädiktor. Wie auch beim HOMA-IR ließ sich eine relevante Assoziation zwischen HbA1c und dem Risiko

einer Verschlechterung der Nierenerkrankung in der gesamten Analysegruppe nachweisen. Im Gegensatz zum HOMA-IR zeigte sich auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, Medikation und BNP noch ein Zusammenhang. Diese Ergebnisse decken sich mit vergleichbaren Studien. So zeigten z.B. Schöttker et al. in der ESTHER Studie einen sehr ähnlichen Zusammenhang (268). Schöttker schlussfolgerte jedoch, dass ein Prädiabetes keinen unabhängigen Zusammenhang auf die Nierenfunktion hat und dieser durch die Anwesenheit der kardiologischen Risikofaktoren vermittelt werde. Dieses lässt sich anhand der vorliegenden Daten so nicht nachvollziehen, da die Analyse als kontinuierlicher Parameter erfolgte. In den Analysen zeigte sich der HbA1c, sowohl im Basis Modell als auch im adjustierten, als statistisch signifikanter Prädiktor einer Verschlechterung der Nierenfunktion. In eine ähnliche Richtung gingen Analysen von Yokoyama et al. Hier zeigte sich, dass DM mit einem größeren Abfall der Nierenfunktion assoziiert, war (264). Über das Spektrum der HF zeigte sich ein ähnliches Bild wie in den linearen Analysen. So zeigte sich in Prä HF Probanden kein Zusammenhang zwischen einem Progress der Nierenerkrankung und dem HbA1c (siehe Tabelle 5). In den Analysen bei etablierter HF zeigte sich eine Korrelation sowohl im kleinen Modell als auch im erweiterten Modell (siehe Tabelle 5). Vergleichbare Analysen existieren in der Literatur hierzu nicht. Stratifizierte man die C/D Gruppe nach LV-Funktion zeigt sich in der Gruppe mit erhaltener LV-Funktion eine Korrelation in beiden Modellen. In der Gruppe mit reduzierter LV-Funktion, fand sich eine nicht signifikante Assoziation im Basis Modell, im adjustierten Modell verlor sich der Effekt (siehe Tabelle 5). Im Vergleich schnitten damit beide Biomarker ähnlich ab. Beide Biomarker können in etablierter HF mit einer Verschlechterung der eGFR assoziiert werden. Eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in Vergleich zu den linearen Analysen in der Gruppe mit reduzierte LV-Funktion könnte die Adjustierung für die eGFR bei Baseline sein. Eine Grenze des Modells könnte auch hier ein Mortalitätsbias sein, da die Mortalität in der C/D Gruppe mit reduzierter LV-Funktion höher war als in der Gruppe mit erhaltener LV-Funktion. Auch die kardiale Krankheitslast in der Gruppe mit reduzierte LV-Funktion konnte als höher betrachtet werden, was am deutlich erhöhten BNP abgelesen werden konnte (siehe Tabelle 8). Jedoch wurde diesem Aspekt durch Adjustierung für BNP Rechnung getragen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der untersuchten Kohorte beide Biomarker, hinsichtlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion eher mit dem HFpEF Phänotyp assoziiert sind.

5.4.4 Sensitivitätsanalysen: Auswirkung der Glukotoxizität

Die Sensitivitätsanalyse zur Glukotoxizität in Abhängigkeit der Nierenfunktion zeigte ähnliche Ergebnisse wie in den bereits diskutierten Modellen zum HOMA-IR, siehe Tabelle 11 Sensitivitätsanalyse nach klinischen Stadien der CKD. Gut vergleichbare Analysen finden sich

in der Literatur hierzu nicht. Gründe für die Effekte könnten, wie bereits beim HOMA-IR diskutiert, statistischer Natur sein, sodass in den gewählten Subgruppen bei nicht linearem Verlauf das gewählte Modell unpassend wäre. Auch hier könnte das Phänomen der Hyperfiltration bei DM und erhöhten HbA1C Werten eine Rolle spielen und diese Ergebnisse erklären. So fanden sich z.B. in einer crossektionalen Analyse der Framingham Studie erhöhte eGFR-Werte für Probanden mit einem DM oder einer gestörten Glucosetoleranz, im Vergleich zu Probanden mit einer normalen Glucosetoleranz (254, 257). In der Gruppe der Probanden mit etablierter CKD existierten vermutlich andere, nicht beschriebene, Faktoren. Dies wurde bereits auch beim HOMA-IR diskutiert. Auch muss bedacht werden, dass die MyoVasc Kohorte als HF Kohorte im Vergleich zu einer Populationskohorte einen höheren Anteil an DM Patienten aufwies, jedoch auch keine DM oder CKD Kohorte darstellte, sodass gewisse Fragestellungen eventuell nicht sinnvoll modelliert werden konnten. Exakt vergleichbare Analysen finden sich in der bisherigen Literatur hierzu nicht, jedoch finden sich Beispiele, welche eine ähnliche Richtung aufweisen. Daten aus einer chinesischen Populationsstudie von Lin et al. aus dem Jahr 2017 zeigten ähnliche Ergebnisse, sodass hier durchaus ein Vergleich mit Populationen anderer Ethnizität gezogen werden kann (273). Ein weiterer Faktor, der beachtet werden muss, ist das Alter in den verschiedenen Subgruppenanalysen. Zwar wurden die Analysen hierfür adjustiert, jedoch muss beachtet werden, dass bei Baseline in das Quartil mit der niedrigsten eGFR ($\leq 65,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit einem Alter von 71,4 Jahren deutlich von dem Quartil mit der besten eGFR ($>91,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und einem Alter von 55,7 Jahren abweicht. In der GHS wiesen ältere Probanden im Verlauf eine deutlich höhere Variabilität der Nierenfunktion auf, was ebenfalls eine Rolle spielen könnte (188). Hinsichtlich der Untersuchung zur Verschlechterung der Nierenfunktion mittels Poissonregression zeigte sich hier ebenfalls das gleiche Bild. Eine relevante Assoziation ließ sich nur in der Gruppe der leicht eingeschränkten Nierenfunktion nachweisen. Dies ist insofern etwas überraschend, da mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen Hyperfiltration und schnelleren Nierenfunktionsverlust nachweisen konnten, sowohl in DM Typ I als auch Typ II (257, 263). Beachtet werden muss jedoch, dass beide Studien in DM Kollektiven mit höheren HbA1c Werten durchgeführt wurden, welche schlecht vergleichbar sind mit dem MyoVasc Kollektiv. Weiterhin sind die Analysen dahingehend nicht exakt vergleichbar, als dass bei Ruggenenti eine Hyperfiltration ab $120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ angenommen wurde (257).

Zur Isolation verzerrender Effekte durch eine DM-Medikation erfolgten Sensitivitätsanalysen bei Probanden ohne eine entsprechende Medikation (siehe Tabelle 12). Ähnliche Befunde zeigte auch die Analyse von Chen et al. aus der NHYANES III Kohorte. Hier wurden Diabetiker von der Analyse ausgeschlossen, auch hier zeigte sich ein Verlust des Signifikanzniveaus nach Adjustierung für Risikofaktoren (21). Vermutlich lassen sich diese Befunde durch einen Kohorten Effekt erklären. So könnte es sein, dass durch diesen höhere HbA1c Werte von der

Analyse ausgeschlossen wurden, so dass hierdurch das Signifikanzniveau verfehlt wurde. Durch die Verschmälerung der HbA1c Spreizung rückt das Analysenkollektiv wiederum näher an eine Normalpopulation, hier zeigte sich wie bereits erwähnt in der GHS kein Zusammenhang zwischen HbA1c und der eGFR (188). Aus den vorliegenden Daten kann jedoch geschlussfolgert werden, dass eine Medikation mit Antidiabetika, sowohl für HbA1c als auch für HOMA-IR, keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse nimmt.

In den Sensitivitätsanalysen zur Isolierung der Glukotoxizität in Abwesenheit eines kardiovaskulären Endorganschadens zeigte sich der HbA1c als unabhängiger Prädiktor der eGFR (siehe Tabelle 12). Die Ergebnisse sind insofern nicht überraschend, da bereits für die HF Gruppe A/B gezeigt wurde, dass der HbA1c eine Assoziation mit der eGFR aufwies. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Yokayama et al. (264). Das Analysekollektiv dürfte weitgehend identisch sein. Jedoch sollte beachtet werden, wie bereits im Kapitel über den HOMA-IR diskutiert, dass die Stichprobe von Probanden ohne etablierte kardio vaskulären Erkrankungen mit N=1573 für eine HF Kohorte ungewöhnlich hoch erscheint. Da diese Information z.T. auf Selbstauskunft der Probanden bei Baseline resultierte, muss ein gewisser Sampling Bias angenommen werden. Diese Ergebnisse unterstreichen auch das Konzept des DM als Kontinuum mit subklinischen Schäden bereits vor Etablierung von Endorganschäden. Dazu existieren bereits vielfach Studien, welche diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen (109, 119, 274).

5.5 Assoziation des Glucose- /Insulinstoffwechsels auf die eGFR im kombinierten Modell

5.5.1 Assoziation der Insulinresistenz auf die eGFR nach Adjustierung für den HbA1c

Um Interaktion der Glukotoxizität von der Insulinresistenz auf die Nierenfunktion zu trennen, erfolgte die Adjustierung des Modells in einer letzten Stufe um den jeweilig anderen Biomarker. Hierbei zeigt sich für das gesamte Analysensample, dass der HOMA-IR ein unabhängiger Prädiktor der eGFR blieb (siehe Tabelle 6). Trotz intensiver Literaturrecherche fand sich hierzu keine vergleichbare Analyse, somit kann dieses Ergebnis als neue Erkenntnis im Kontext von DM und HF gewertet werden. Auch in den Sensitivitätsanalysen über das Spektrum der HF in Prä HF Stage A/B sowie in Probanden mit etablierter HF C/D, sowie in den Phänotypen von HF ließ sich dieser Effekt nachweisen (siehe Tabelle 6). Eine Erklärung für diesen Effekt lieferten die Analysen in dem Kontext einer epidemiologischen Studie nicht. Auch ließ sich keine Kausalität ableiten. Jedoch ergaben sich durch die Ergebnisse Hinweise auf eine

eigenständige Rolle der Insulinresistenz in der Entwicklung der Nierenfunktion im Spektrum von HF. Eine Theorie für diese Ergebnisse könnte sein, dass durch eine Niereninsuffizienz eine Insulinresistenz entsteht und daher der erhöhte HbA1c eher eine Folge dieser Insulinresistenz ist. Daten hierfür finden sich in verschiedenen Studien, welche bereits diskutiert wurden (164, 275). Eine Studie von Zaho et al. zur Untersuchung des genetischen Einflusses von Insulinresistenz und Niereninsuffizienz zeigte einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und CKD sowie eGFR bei Männern jedoch nicht bei Frauen. In einer umgekehrten Untersuchung zwischen eGFR und Insulinresistenz fand sich jedoch kein Zusammenhang. Dies unterstreicht ebenfalls die Rolle von Insulinresistenz auf die Nierenfunktion (275). Weitere Hinweise für einen kausalen Zusammenhang liefern Daten aus zwei skandinavischen Diabetesregistern (103, 104). Diese fanden in den untersuchten Kohorten verschiedene Diabetescluster mit einem ähnlichen klinischen Profil der diabetischen Komplikationen. In der Arbeit von Ahlqvist et al. fanden sich sechs verschiedene Cluster, von denen letztlich fünf dem DM-Typ 2 zugeordnet werden konnten (103). Interessant war, dass ein Cluster identifiziert werden konnte, welches sich durch eine hohe Insulinresistenz sowie hohe Prävalenz von CKD auszeichnete, weiterhin zeigte sich nur ein moderater HbA1c (103). In einer Arbeit von Christensen et al. in einem dänischen Kollektiv ließen sich diese Cluster ebenfalls reproduzieren, auch hier ging eine erhöhte Insulinresistenz mit einer verschlechterten Nierenfunktion einher (104). Tierexperimentelle Studien mit Podozyteninsulinsignal Knockout Mäusen zeigten, dass diese Mäuse trotz eines normalen Blutzuckerspiegels eine diabetische Nephropathie entwickelten (276). Ebenfalls in die gleiche Richtung gehen Ergebnisse, die zeigten, dass in Podozyten mit Alterationen der Insulinsignalkaskade eine verstärkte Mikroalbuminurie auftrat (277). Dies unterstreicht die Validität der Ergebnisse der Arbeit in der MyoVasc Kohorte, welche in einem HF-Kollektiv eine Assoziation von Insulinresistenz und eGFR zeigte, auch nach Kontrolle für HbA1c.

5.5.2 Assoziation des HbA1c auf die eGFR nach Adjustierung für den HOMA-IR

Zur Untersuchung der Assoziation der Glukotoxizität auf die eGFR isoliert von der Insulinresistenz, erfolgte eine reziproke Analyse mit Adjustierung für den HOMA-IR. interessanterweise verlor sich der statistische Zusammenhang in der letzten Adjustierungsstufe nach Adjustierung für die Insulinresistenz. In der Gruppe C/D mit einer LVEF < 50 % zeigte sich ein signifikantes Ergebnis, jedoch war hier der HbA1c ein positiver Prediktor der eGFR, was einem gegenläufigen Ergebnis zu allen anderen Analysen entspräche. Eine vergleichbare Analyse fand sich trotz intensiver Literaturrecherche nicht. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in den Subgruppenanalysen über das Spektrum der HF (siehe Tabelle 6). Betrachtet man die Störung der Glucosetoleranz und die Folgen des

erhöhten HbA1c als Kontinuum, so könnte dies die Befunde in der MyoVasc Kohorte erklären: ein erheblicher Teil der Kohorte wies eine Insulinresistenz, mit jedoch noch eher moderaten HbA1c Werten, auf, sodass die mikrovaskulären Schäden an der Niere (gemessen durch eGFR) besser mit der Insulinresistenz korrelieren als mit der glykämischen Last und dadurch der Verlust des Signifikanzniveaus nach Adjustierung für den HOMA-IR erklärt werden kann (111, 160). Auch wenn eine Kausalität aus der vorliegenden Arbeit nicht abgeleitet werden konnte, existieren Hinweise in der Literatur, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion eine Insulinresistenz bedingen kann. Diese Punkte wurden bereits in dem vorangegangenen Kapitel diskutiert und könnten ebenfalls die Ergebnisse erklären. Beachtet werden muss auch, dass es sich bei der Betrachtung um einen Querschnittsanalyse handelte, in verschiedenen anderen Analysen zeigte der HbA1c keinen Zusammenhang mit der eGFR, so auch in der Schwesterstudie der GHS (188, 268). Ein weiterer Aspekt, welcher beachtet werden sollte, betrifft den HbA1c als Marker der Glukotoxizität. Der HbA1c bildet die durchschnittliche glykämische Last der letzten drei Monate ab, jedoch enthält dieser keine Informationen über die Volatilität des BZ-Spiegels. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise, dass genau diese Volatilität für einen Teil der Glukotoxizität verantwortlich sein könnte (133-135). In einer Arbeit von Gorst et al zeigte sich, dass eine HbA1c Varianz mit einem schlechteren Outcome assoziiert war (135). Dies betrifft zwar eher allgemeine Limitationen des HbA1c als Marker der Glukotoxizität, jedoch sollten diese auch bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es sollte auch beachtet werden, dass von den diversen Biomarkern bei DM, weiterhin der HbA1c der Marker ist, welcher international verwendet wird und von allen Gesellschaften als der klinisch relevanteste Outcome Parameter angesehen wird. Das überraschende Ergebnis in der Subgruppenanalyse der Gruppe C/D mit einer LVEF < 50% entspricht wahrscheinlich eher einem Zufallseffekt im Rahmen von multiplen Testen als einem echten Effekt, da diese Tendenz so in keiner anderen Analyse aufgetreten ist. Dies betrifft insbesondere den Querschnittsanalyse Ansatz, da Ergebnisse aus Querschnitts Studien nur mit höchster Vorsicht mit longitudinalen Ansätzen verglichen werden sollten.

5.6 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Analyse wies einige Limitationen auf, die für die Interpretation berücksichtigt werden sollten: Die Betrachtung der Nierenfunktion als eGFR mit nur einmaliger Messung ist kritisch zu sehen, da die eGFR intraindividuell einigen Schwankungen unterlegen sein kann. So konnte z.B. der Flüssigkeitshaushalt am Untersuchungstag bereits Einfluss auf die Messung haben (205). Die KDIGO sieht daher zur Diagnose einer CKD zwei Messungen im Abstand von >90 Tagen vor (182). Dies war in der MyoVasc Kohorte nicht vorgesehen. Hierbei kann gemutmaßt werden, dass der Bias durch die intraindividuelle Schwankung in den

longitudinalen Analysen einen größeren Einfluss hatte als in den Querschnittsanalysen. Inwieweit die doch beachtliche Studiengröße mit $N > 3000$ diesen Bias nivelliert ist spekulativ. Auch fehlte in der Analyse die Albuminurie als weitere Komponente der Nierenerkrankung, da diese im MyoVasc Kollektiv bei Baseline nicht bestimmt wurde. Die Albuminurie ist jedoch ein wichtiger Bestandteil der CKD, insbesondere vor dem Hintergrund des DM (231, 237, 278). In einer Studie von Jang et al. zeigte sich eine Assoziation zwischen IR und Albuminurie in einer koreanischen Population (237). Dies wäre ein interessanter Ansatz für weitere Forschung in diesem Feld, sollten diese Daten aus Biobankmaterial zukünftig verfügbar sein. Eine weitere Limitation betrifft den HbA1c als Marker der Glukotoxizität. Dabei spiegelt der HbA1c den durchschnittlichen BZ-Spiegel der letzten drei Monaten wider. Bis heute stellt der HbA1c den am weitesten verbreiteten und am tiefsten erforschten Diabetes Biomarker dar (97). In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass der HbA1c als Biomarker robust mit den mikrovaskulären als auch mit makrovaskulären Schäden, sowie Mortalität, korreliert ist (12, 13, 107, 109, 279). Neuere Forschung legen jedoch den Verdacht, dass ein beträchtlicher Anteil der Glukotoxizität beim DM durch stark schwankende BZ-Werte vermittelt ist, nahe. Dies wird jedoch durch den HbA1c nicht abgebildet (133-135). Hier könnte ein Ansatz für weitere Forschung auch innerhalb der MyoVasc Kohorte ansetzen, z.B. durch Evaluation des longitudinalen Verlaufs des HbA1c oder auch gänzlich neue Methoden, z.B. mit Hilfe kontinuierlicher BZ-Messung. Weitere Limitationen betreffen den HOMA-IR. Zum einen ist durch eine fehlende Standardisierung der Insulinassys eine Vergleichbarkeit der Studien deutlich eingeschränkt (160). Auch wurde von einigen Autoren gefordert, dass der HOMA-IR bei nicht Standardverteilung im Studienkollektiv logarithmisch dargestellt werden sollte. Auch dies macht eine Vergleichbarkeit der Studien schwierig, in der vorliegenden Arbeit wurde dies berücksichtigt (157). Eine weitere Limitation betrifft die Tatsache, dass der HOMA-IR hauptsächlich die Insulinresistenz der Leber abbildet. Die Clampmethode, Goldstandardmethode der Insulinresistenzbestimmung, ist jedoch in einer Populationsstudie nicht sinnvoll anwendbar (146, 157, 235). Die Insulinresistenz, welche am meisten die BZ Spiegel beeinflusst, ist jedoch die der Skelettmuskulatur (146). Eine weitere wichtige Komponente der Insulinresistenz spielt sich im Fettgewebe ab. Hier kommt es zu entzündlichen Prozessen, welche mutmaßlich eine gewichtige Rolle in der Entwicklung der kardio vaskulären Erkrankungen und im HF Syndrom spielen (111, 136, 143, 156, 280). Die verwendete Adjustierung des Medikationsscores muss ebenfalls an dieser Stelle als Limitation erwähnt werden. Die Idee hinter dem Ansatz war, eine Daten getriebene Adjustierung an dieser Stelle vorzunehmen, um die Gesamtheit des Kollektivs besser abzubilden. Hierbei könnte es sich jedoch auch um eine Adjustierung für Krankheitslast oder Alter handeln, da die Wahrscheinlichkeit einen höheren Medikationsscore zu erzielen mit dem Alter steigt und bei Multimorbidität eine Polypharmazie wahrscheinlicher vorliegt. Dies könnte dann durch

doppelte Adjustierung einen Bias zur Nullhypothese wahrscheinlicher machen (253). Hinsichtlich des gewählten linearen Modells zur Analyse der Querschnitts und 4 Jahres Daten muss eine weitere Limitation erwähnt werden. Letztlich ist unbekannt, welche Kinetik hinter einem Abfall der Nierenfunktion steht, die Wahrscheinlichkeit für einen nicht linearen Abfall der eGFR nimmt mit Häufigkeit der Messungen zu (210). In der Arbeit wurden die eGFR-Werte nach 4 Jahren zur longitudinalen Analyse verwendet, ohne Berücksichtigung der eGFR bei der 2 Jahres Untersuchung, dies muss als Limitation beachtet werden. Dies erfolgte hauptsächlich aus dem Grund, dass hieraus eine deutliche Reduktion der Studiengröße resultiert hätten, wenn man nur komplette Datensätze zu Baseline, 2 Jahres Untersuchung und 4 Jahres Untersuchung in die Berechnung einfließen lassen würde. Da in der Studie kein Ausschluss von Teilnehmern erfolgt, welche eine Visite haben ausfallen lassen, also bei der 2 Jahres Untersuchung nicht anwesend waren aber zur 4 Jahres Untersuchung wieder erschienen sind. Inwiefern eine komplexere Modellierung, z.B. mit Berücksichtigungen für fehlende Data die Ergebnisse beeinflussen würde, wäre ebenfalls ein Ansatz für weitere Forschung. Jedoch wäre dies wahrscheinlich eher zu einem späteren Zeitpunkt Interessant, wenn mehr als >3 GFR Werte vorliegen. Hinweise für eine Limitation dieses Modells bieten auch die Sensitivitätsanalysen über das Spektrum der eGFR, hier zeigte sich keine Assoziation zwischen den beiden metabolischen Markern und der eGFR in den Grenzbereichen mit einer niedrigen eGFR und erhöhten eGFR. Eine weitere Limitation betrifft die Übertragbarkeit der Ergebnisse in andere Populationen oder Kohorten, so muss beachtet werden, dass es sich bei der Arbeit um ein HF-Kollektiv handelt aus einem westeuropäischen Land mit einer entsprechenden Last an kardiovaskulären Erkrankungen. Eine weitere wichtige Limitation, ist die Tatsache, dass keine Analyse erfolgt ist, welchen Einfluss eine Änderung der Glukosestoffwechsel Biomarker im zeitlichen Verlauf, auf die Nierenfunktion hat. Dies wäre ein Ansatz für weitere Forschung.

5.7 Klinische Implikationen

Hinsichtlich der klinischen Implikationen reiht sich die vorliegende Arbeit in eine Reihe weiterer Arbeiten zum HOMA-IR und de HbA1c ein. Bezüglich der klinischen Bedeutung des HOMA-IR zeigt dieser in der prädiktiven Wertigkeit der untersuchten Outcomeparameter ein durchwachsenes Bild. Beide metabolischen Parameter waren in den longitudinalen Analysen mit einem Abfall der eGFR assoziiert, jedoch bietet der HOMA-IR in den erfolgten Analysen keinen zusätzlichen Mehrwert zum etablierten Biomarker HbA1c. Sodass eine Bestimmung des HOMA-IR im klinischen Setting zur Risikostratifizierung von Patienten derzeit keinen

eindeutigen Mehrwert bietet, insbesondere vor dem Hintergrund der fehlenden Vergleichbarkeit und Grenzwerte der Insulinassays (160). Auch die Einschränkungen des HOMA-IR bezüglich der selektiven Insulinresistenz der Leber lassen zweifeln ob dieser Biomarker klinisch eine Relevanz erreichen kann (157). Eindeutig interessanter ist der Ansatz der metabolischen Einflüsse von Glukotoxizität und Insulinresistenz auf die Entwicklung der Herz- und Niereninsuffizienz bzw. den Crosstalk beider Organsysteme. Hier zeigt die Arbeit, dass die Insulinresistenz ein Ziel für weitere Behandlungsansätze bei Patienten mit HF und CKD bieten kann. Insbesondere die Einführung der SGLT-2 Inhibitoren in die Behandlung der HF und CKD zeigt eindrucksvoll das Potential der Beeinflussung der metabolischen Achse in diesen Erkrankungen unabhängig vom Vorliegen eines DM (1, 116, 259, 281, 282). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Zusammenhang von HbA1c und HOMA-IR mit der Nierenfunktion. Zu beachten ist, dass diese Analyse in einem HF-Kollektiv mit nur moderaten HbA1c Werten erfolgte. Der in dieser Arbeit gezeigte Zusammenhang der Insulinresistenz mit der Nierenfunktion, entkoppelt vom HbA1c, zeigt, dass die Insulinresistenz ein interessantes Ziel für weitere Therapieansätze bei HF und CKD darstellen kann. Hierzu sind jedoch weitere Arbeiten nötig, um weitere molekulare Mechanismen in dieser Achse zu entschlüsseln. Zum einen sollte weiter erforscht werden, wie es in einem insulinresistenten Stadium zu einer Aktivierung von NFκB mit anschließender die Auslösung von inflammatorischen Prozessen kommt und welche Optionen zur Modifikation dieser Prozesse bestehen (111, 136). Weiterhin scheint das insulinresistente Fettgewebe mit einer vermehrten Lipolyse mit konsekutiver Erhöhung der freien Fettsäuren einen Interessanten Ansatz zur Intervention zu bieten (111, 124, 136). Hier scheint es im Sinne einer gestörten autokrinen Wirkung zur Bildung von proinflammatorischen Cytokinen zu kommen, welche eine konstante Entzündungsreaktion im Fettgewebe hervorrufen, was wiederum ebenfalls proatherogen wirkt. Eine weitere Interessante Wirkstoffklasse aus der Gruppe der Antidiabetika sind die GLP-1 Agonisten, diese konnten zu ersten Mal eine Mortalitätsreduktion nachweisen, in der Behandlung des DM (112). Zuletzt kamen Präparate auf den Markt, welche zu einer deutlichen Gewichtsreduktion der Patienten führen, einer weitverbreiteten Komobidität im Spektrum der HF, insb. der HFpEF. Hier konnte Semaglutid positive Auswirkungen in HFpEF Patienten zeigen (137, 138). Inwiefern sich diese Gewichtsreduktion auf die Insulinresistenz in den Patienten auswirkt, verbleibt derzeit unklar, wäre aber ein weiteren Interessanter Ansatz für weitere Forschungen. Ein weiterer Aspekt betrifft die metabolischen Veränderungen im Ketonkörper Stoffwechsel, hier konnte gezeigt werden, dass eine moderate Ketonkörper Zufuhr in HFpEF und HFrEF Patienten positive Effekte auf die kardiale Funktion hatte, inwiefern dies durch die Insulinresistenz moderiert wird und welche Auswirkungen dies auf die Nierenfunktion hat wäre ein zusätzlicher Ansatz für weitere Forschung (68, 69).

6 Zusammenfassung

In der Pathophysiologie und Entwicklung von HF und CKD spielt der DM mit den entsprechenden metabolischen Veränderungen eine wichtige Rolle. Zwei wichtige Säulen der Pathophysiologie des DM sind die Glukotoxizität, also die Folgen von erhöhten BZ Werten, sowie die Insulinresistenz. Dabei ist nicht abschließend geklärt ob diese metabolischen Veränderungen sequenzielle Prozesse sind, oder getrennt voneinander betrachtet werden können. Mit der Einführung der SGLT-2 Inhibitoren in die HF-Therapie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein Eingriff in die metabolische Achse, unabhängig vom Vorliegen eines DM, einen deutlich positiven Effekt bei HF Patienten hat.

Hier setzt diese Arbeit an. Im Spektrum der Herzinsuffizienz sollen die Auswirkungen der metabolischen Veränderungen, Glukotoxizität und Insulinresistenz, auf die Nierenfunktion untersucht werden. Als Grundlage diene dabei die MyoVasc Studie, eine Kohortenstudie mit N=3289 Probanden in allen Stadien der HF (A/B/C/D) sowie einer Kontrollgruppe.

Die Glukotoxizität wurde dabei anhand des HbA1c Wertes gemessen, die Bestimmung der Insulinresistenz erfolgte mittels HOMA-IR. Die Messung der eGFR diene zur Bestimmung Nierenfunktion. Es wurden Querschnittsanalysen basierend auf den bei der Eingangsuntersuchung erhobenen Daten durchgeführt. Zudem wurde der Zusammenhang der beiden Biomarker auf den Verlauf der Nierenfunktion im 4 Jahres Intervall untersucht, sowie das Risiko für eine, über ein altersentsprechendes Maß hinausgehende, Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Querschnittsanalysen erfolgten mittels zweier multivariater, linearer Regressionsmodelle. In einem kleinen Modell erfolgte die Adjustierung für Alter und Geschlecht. Zur Kontrolle des Einflusses möglicher Störfaktoren erfolgte zudem eine Adjustierung auf Risikofaktoren, Komorbiditäten, Medikation und BNP. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen den metabolischen Biomarkern und dem Verlauf der eGFR im 4 Jahres Intervall der Untersuchungen erfolgte analog der Modellierung in den Querschnittsanalysen. Zusätzlich erfolgte eine Adjustierung für die eGFR zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. Zur Analyse der Verschlechterung der Nierenfunktion im 4 Jahresverlauf über einen altersentsprechenden Abfall hinaus, erfolgte eine Analyse mittels Poisson Regression. In einer letzten Adjustierungsstufe zur Isolation der Effekte von Glukotoxizität und Insulinresistenz erfolgte in den Querschnittsanalysen eine Adjustierung der beiden Biomarker gegeneinander. Sensitivitätsanalysen erfolgten bei Probanden in verschiedenen Stadien der CKD, sowie ohne DM Medikation und ohne etablierte kardiovaskulärer Erkrankung.

In den Querschnittsanalysen zeigte sich, dass beide Biomarker HOMA-IR und HbA1c, auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, Medikation und BNP, relevant reziprok mit der eGFR assoziiert waren. In den Subgruppenanalysen, den Stadien von HF und den Phänotypen,

imponierte eine reziproke Assoziation der eGFR mit dem HOMA-IR in allen Modellen. Der HbA1c verlor seine Assoziation mit der eGFR nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren in den Stadien C/D, am ausgeprägtesten zeigte sich dies im HFrEF Phänotyp.

In den longitudinalen Untersuchungen zeigte sich ein anderes Bild. Hier war der HOMA-IR im gesamten Analysenkollektiv mit der eGFR relevant reziprok assoziiert. In den Subgruppenanalysen bei Probanden der Stadien A/B fand sich jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang, ebenso bei Probanden im Stadium C/D mit reduzierter LVEF. Der HbA1c zeigte sich ebenfalls im gesamten Analysenkollektiv reziprok mit der eGFR assoziiert, auch nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren. In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein kohärentes Bild. In den Stadien A/B fand sich keine Assoziation. In den Stadien C/D bestand eine reziproke Assoziation auch nach Adjustierung für Störfaktoren. Dies zeigte sich auch nach Stratifizierung der Gruppe C/D in die Phänotypen. In Poissonregressionsanalysen zur Verschlechterung der Nierenfunktion zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch hier fand sich für den HOMA-IR bei Probanden in den Stadien C/D und vom HFpEF Phänotyp eine Assoziation mit der Verschlechterung der Nierenfunktion.

In den Analysen zur Isolation der Biomarker zeigte sich, dass nur der HOMA-IR unabhängig mit der eGFR assoziiert war. Der HbA1c verlor seinen Zusammenhang sowohl im gesamten Analysenkollektiv als auch über das Spektrum von HF. Hierzu fanden sich keine vergleichbaren Analysen in der Literatur. Zusammenfassend zeigte sich, dass beide Biomarker reziprok mit der Nierenfunktion in der MyoVasc Studie assoziiert waren. Dies steht im Einklang zu bisherigen Arbeiten zum HOMA-IR und der Nierenfunktion. In den longitudinalen Analysen des HOMA-IR zeigte sich, dass dies vor allem für Probanden mit etablierter HF vom HFpEF Phänotyp gilt. Die Arbeit gibt einen Hinweis darauf, dass Insulinresistenz und Glukotoxizität unabhängige Effekte auf die Nierenfunktion im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz haben könnten. In der Arbeit zeigte sich der HOMA-IR mit einer reduzierten eGFR in den Querschnittsanalysen assoziiert, während der HbA1c robuster mit einer weiteren Reduktion der eGFR im Verlauf korrelierte.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass Nierenschäden eine Insulinresistenz verursachen, während weiterer Schaden durch Glukotoxizität getrieben wird. Hervorzuheben ist, dass die Analyse in einem HF-Kollektiv mit einem insgesamt moderat erhöhten HbA1c Profil erfolgte. Dies unterstreicht die Bedeutung von metabolischen Veränderungen im Spektrum der HF und der Nierenfunktion und bietet Raum für weitere Arbeiten hinsichtlich der molekularen Zielstrukturen im Bereich der Insulinresistenz.

Literaturverzeichnis

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
2. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
3. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019. 2019;3.
4. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-9.
5. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83(5):596-602.
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.
7. Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, Xanthakis V. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(3):250-63.
8. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail.* 2016;4(12):911-9.
9. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
10. Vasan RS, Enserro DM, Xanthakis V, Beiser AS, Seshadri S. Temporal Trends in the Remaining Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Among Middle-Aged Adults Across 6 Decades: The Framingham Study. *Circulation.* 2022;145(17):1324-38.
11. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2791-5.

12. Nathan DM. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2021;64(5):1049-58.
13. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
14. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-72.
15. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):888-95.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36.
17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29.
18. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26.
19. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng 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*. 2018;11(1):1-11.
20. Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B, Li Y, et al. Association of insulin resistance with chronic kidney disease in non-diabetic subjects with normal weight. *PLoS One*. 2013;8(9):e74058.
21. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):469-77.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
23. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20.
24. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383(9932):1933-43.
25. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.

26. Kanamori H, Takemura G, Goto K, Maruyama R, Tsujimoto A, Ogino A, et al. The role of autophagy emerging in postinfarction cardiac remodelling. *Cardiovasc Res.* 2011;91(2):330-9.
27. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
28. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
29. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
30. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):137-46.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
32. Kramer HJ. Natriuretic hormone - a circulating inhibitor of sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase. Its potential role in body fluid and blood pressure regulation. *Klin Wochenschr.* 1981;59(22):1225-30.
33. Thibault G, Garcia R, Seidah NG, Lazure C, Cantin M, Chrétien M, et al. Purification of three rat atrial natriuretic factors and their amino acid composition. *FEBS Lett.* 1983;164(2):286-90.
34. Thibault G, Garcia R, Cantin M, Genest J. Atrial natriuretic factor. Characterization and partial purification. *Hypertension.* 1983;5(2 Pt 2):175-80.
35. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(2):57-77.
36. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(7):286-9.

37. Piechota M, Banach M, Jacoń A, Rysz J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett.* 2008;13(2):155-81.
38. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39.
39. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
40. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):82-94.
41. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858.
42. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
43. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial. *Cardiology.* 1999;91 Suppl 1:19-22.
44. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, et al. Heart failure: The commonest reason for hospitalization in Germany - Medical and economic perspectives. *Deutsches Ärzteblatt international.* 2009;106:269-75.
45. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(11):913-22.
46. Todesstatistik GdB. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Todesstatistik. 2020.
47. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-80.
48. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Brethett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2023;29(10):1412-51.
49. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):688-96.

50. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35(1):25-32.
51. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
52. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e009594.
53. Senni M, Parrella P, De Maria R, Cottini C, Böhm M, Ponikowski P, et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):206-11.
54. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):25-32.
55. Lagu T, Pekow PS, Shieh MS, Stefan M, Pack QR, Kashef MA, et al. Validation and Comparison of Seven Mortality Prediction Models for Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8).
56. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal.* 2021;42(34):3227-337.
57. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *Bmj.* 2000;320(7227):104-7.
58. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):e32-69.
59. Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Network Open.* 2018;1.
60. Haerting J, Kluttig A, Greiser KH, Nuding S, Werdan K. [A cohort study investigating risk factors for cardiovascular disease in an urban elderly East-German population (CARLA

study)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012;55(6-7):795-800.

61. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-81.

62. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.

63. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.

64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

65. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

66. Mehta AE, Zimmerman R. Classic diabetic ketoacidosis and the euglycemic variant: Something old, something new. *Cleve Clin J Med*. 2025;92(1):33-9.

67. Filippas-Ntekouan S, Dimou A, Dafopoulos P, Kostara C, Bairaktari E, Chasapi S, et al. Effect of dapagliflozin on the serum metabolome in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2025;24(1):4.

68. Gopalasingam N, Berg-Hansen K, Christensen KH, Ladefoged BT, Poulsen SH, Andersen MJ, et al. Randomized Crossover Trial of 2-Week Ketone Ester Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2024;150(20):1570-83.

69. Berg-Hansen K, Gopalasingam N, Christensen KH, Ladefoged B, Andersen MJ, Poulsen SH, et al. Cardiovascular Effects of Oral Ketone Ester Treatment in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2024;149(19):1474-89.

70. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628-34.

71. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41.

72. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):44-50.
73. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
74. Nishimura RA, Borlaug BA. Diastology for the clinician. *J Cardiol*. 2019;73(6):445-52.
75. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2010;32(6):670-9.
76. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):796-802.
77. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22.
78. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, Grassi G, Mancia G. Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice? *Heart Fail Rev*. 2021;26(6):1485-93.
79. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1303-11.
80. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1580-7.
81. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.

82. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70.
83. Nikorowitsch J, Bei der Kellen R, Kirchhof P, Magnussen C, Jagodzinski A, Schnabel RB, et al. Applying the ESC 2016, H(2) FPEF, and HFA-PEFF diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the general population. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3603-12.
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627-39.
85. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail*. 1999;1(3):211-7.
86. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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):777-81.
87. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2349-56.
88. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
89. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
90. THE CLASSIFICATION OF CARDIAC DIAGNOSIS. *Journal of the American Medical Association*. 1921;77(18):1414-5.
91. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240.
92. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78.

93. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.
94. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-9.
95. Heidorn MW, Steck S, Müller F, Tröbs SO, Buch G, Schulz A, et al. FEV(1) Predicts Cardiac Status and Outcome in Chronic Heart Failure. *Chest*. 2022;161(1):179-89.
96. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
97. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-s38.
98. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama*. 2013;309(23):2473-9.
99. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, Vehik K, Clasen J, Sosenko J, et al. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):263-70.
100. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015;38(5):808-13.
101. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1617-35.
102. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
103. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
104. Christensen DH, Nicolaisen SK, Ahlqvist E, Stidsen JV, Nielsen JS, Hojlund K, et al. Type 2 diabetes classification: a data-driven cluster study of the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2).
105. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results

from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.

106. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(11):177-82.

107. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2021;64(2):275-87.

108. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):25-32.

109. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32.

110. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(5):416-26.

111. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.

112. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2288-96.

113. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12(2):223-9.

114. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S17-S38.

115. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 2016;39(5):686-93.

116. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Goodrich EL, Murphy SA, Yanuv I, et al. Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2022;45(4):938-46.

117. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2010;59(8):2020-6.

118. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473-8.

119. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 2007;24(2):137-44.

120. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol.* 1992;23:1-34.

121. Prasad K. AGE-RAGE Stress and Coronary Artery Disease. *Int J Angiol.* 2021;30(1):4-14.
122. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA, Jr. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6809703.
123. Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biol.* 2021;42:101958-.
124. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
125. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2019;62(9):1539-49.
126. Schmitt VH, Billaudelle AM, Schulz A, Keller K, Hahad O, Tröbs SO, et al. Disturbed Glucose Metabolism and Left Ventricular Geometry in the General Population. *J Clin Med.* 2021;10(17).
127. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S83-s96.
128. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(1):99-111.
129. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.
130. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
131. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):800-11.
132. Bebu I, Schade D, Braffett B, Kosiborod M, Lopes-Virella M, Soliman EZ, et al. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2020;43(4):867-74.

133. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-54.
134. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.
135. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354-69.
136. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
137. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):8-42.
138. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84.
139. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(7):1151-69.
140. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):105.
141. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr*. 2012;31(6):1002-7.
142. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2012;7(12):e52036.
143. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
144. Vardeny O, Gupta DK, Claggett B, Burke S, Shah A, Loehr L, et al. Insulin resistance and incident heart failure the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):531-6.
145. Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999;100(2):123-8.
146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

147. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN. Insulin Resistance Predicts Mortality in Nondiabetic Individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1179-85.
148. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347-51.
149. Moan A, Risanger T, Eide I, Kjeldsen SE. The Effect of Angiotensin II Receptor Blockade on Insulin Sensitivity and Sympathetic Nervous System Activity in Primary Hypertension. *Blood Pressure*. 1994;3(3):185-8.
150. Ross SA, Gerstein HC, Eikelboom JW, Anand SS, Yusuf S, Paré G. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *European heart journal*. 2015;36 23:1454-62.
151. Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2012;17(5):330-41.
152. de Boer IH, Katz R, Chonchol MB, Fried LF, Ix JH, Kestenbaum B, et al. Insulin Resistance, Cystatin C, and Mortality Among Older Adults. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1355-60.
153. Kim HJ, Ryu J, Ahn SY, Kim S, Lim S, Na KY, et al. Association of insulin resistance with lower glomerular filtration rate and all-cause mortality in the Korean elderly population: a community-based prospective cohort study. *Tohoku J Exp Med*. 2013;231(4):271-9.
154. Ma A, Liu F, Wang C, Liang K, Yan F, Hou X, et al. Both insulin resistance and metabolic syndrome accelerate the progression of chronic kidney disease among Chinese adults: results from a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(12):2239-44.
155. Schrauben SJ, Jepson C, Hsu JY, Wilson FP, Zhang X, Lash JP, et al. Insulin resistance and chronic kidney disease progression, cardiovascular events, and death: findings from the chronic renal insufficiency cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):60.
156. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
157. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
158. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 2021;45(5):641-54.
159. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236(6):E667-77.
160. Matli B, Schulz A, Koeck T, Falter T, Lotz J, Rossmann H, et al. Distribution of HOMA-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(11):1844-51.

161. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *Jama*. 2005;294(3):334-41.
162. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1775-83.
163. Rodriguez-Manas L, Angulo J, Carnicero JA, El Assar M, Garcia-Garcia FJ, Sinclair AJ. Dual effects of insulin resistance on mortality and function in non-diabetic older adults: findings from the Toledo Study of Healthy Aging. *Geroscience*. 2022;44(2):1095-108.
164. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6):F1087-f108.
165. Patel N, Taveira TH, Choudhary G, Whitlatch H, Wu WC. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e003152.
166. Rutter MK, Wilson PW, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Meigs JB. Use of alternative thresholds defining insulin resistance to predict incident type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(8):1003-9.
167. Schmiegelow MD, Hedlin H, Stefanick ML, Mackey RH, Allison M, Martin LW, et al. Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: A Cohort Study From the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(3):309-16.
168. Echouffo-Tcheugui JB, Ogunmoroti O, Golden SH, Bertoni AG, Mongraw-Chaffin M, Pandey A, et al. Glycemic Markers and Heart Failure Subtypes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail*. 2022.
169. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawat T, Berria R, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*. 2005;54(6):1640-8.
170. Verhagen SN, Wassink AM, van der Graaf Y, Gorter PM, Visseren FL. Insulin resistance increases the occurrence of new cardiovascular events in patients with manifest arterial disease without known diabetes. the SMART study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:100.
171. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
172. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction? *Herz*. 2011;36(2):102-15.

173. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-13.
174. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1377-85.
175. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27, 27a-27c.
176. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-37.
177. Scherbakov N, Bauer M, Sandek A, Szabó T, Töpper A, Jankowska EA, et al. Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(10):1015-21.
178. Hamdan A, Puymirat E, Danchin N, Aissaoui N. Left ventricular assist device may improve glycemic control in diabetes mellitus patients but the reverse is not true. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 33):S4093-s5.
179. Bertomeu-Gonzalez V, Fácila L, Palau P, Miñana G, Núñez G, de la Espriella R, et al. Effect of insulin on readmission for heart failure following a hospitalization for acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3320-8.
180. Shen L, Rørth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, et al. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):974-84.
181. Joseph JJ, Echouffo Tcheugui JB, Effoe VS, Hsueh WA, Allison MA, Golden SH. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: MESA. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):e009890.
182. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):19-62.
183. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
184. Kennedy TJ, Jr., Kleh J, Bartol AB, Dickerson HC. The relationship between the clearance and the plasma concentration of inulin in normal man. *J Clin Invest.* 1953;32(1):90-5.
185. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

186. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.
187. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
188. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep.* 2021;11(1):10165.
189. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):91-111.
190. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, Bosdriesz JR, Stel VS, Beltrán P, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):693-709.
191. Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):504-9.
192. Costantino VV, Gil Lorenzo AF, Bocanegra V, Valles PG. Molecular Mechanisms of Hypertensive Nephropathy: Renoprotective Effect of Losartan through Hsp70. *Cells.* 2021;10(11).
193. Hamet P, Thorin-Trescases N, Moreau P, Dumas P, Tea B-S, Deblois D, et al. Is Hypertension a Case of Accelerated Aging of Cardiovascular Cells? *Hypertension: Journal of the American Heart Association.* 2001;37:760-6.
194. Zhang Z, Li Z, Cao K, Fang D, Wang F, Bi G, et al. Adjunctive therapy with statins reduces residual albuminuria/proteinuria and provides further renoprotection by downregulating the angiotensin II-AT1 pathway in hypertensive nephropathy. *J Hypertens.* 2017;35(7):1442-56.
195. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-47.
196. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney International.* 2015;88(5):950-7.
197. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
198. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama.* 2005;293(14):1737-45.

199. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
200. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):629-36.
201. Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):190-9.e1.
202. Waldeyer C, Karakas M, Scheurle C, Ojeda F, Schnabel RB, Zeller T, et al. The predictive value of different equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with coronary artery disease - Results from the AtheroGene study. *Int J Cardiol.* 2016;221:908-13.
203. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bombardier AS, Ballantyne CM, Jaffe AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCReening for Occult REnal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2452-7.
204. Johnson ES, Smith DH, Thorp ML, Yang X, Juhaeri J. Predicting the risk of end-stage renal disease in the population-based setting: a retrospective case-control study. *BMC nephrology* [Internet]. 2011 2011/05//; 12:[17 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/21545746>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21545746/?tool=EBI>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21545746/pdf/?tool=EBI>
- <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-17>
- <https://europepmc.org/articles/PMC3112083>
- <https://europepmc.org/articles/PMC3112083?pdf=render>.
205. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):63-72.
206. Jing C, Xu S, Ming J, Cai J, Zhang R, Shen H, et al. Insulin resistance is not independently associated with chronic kidney disease in Chinese population: A population-based cross-sectional study. *Clin Chim Acta.* 2015;448:232-7.
207. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1317-29.
208. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.

209. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):84-104.
210. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):504-12.
211. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION.* 2011;305(24):2532-9.
212. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):761-9.
213. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):99.
214. Huh JH, Yadav D, Kim JS, Son JW, Choi E, Kim SH, et al. An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study. *Metabolism.* 2017;67:54-61.
215. Fragoso A, Mendes F, Silva AP, Neves PL. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1098-104.
216. Jing C, Xu S, Ming J, Cai J, Zhang R, Shen H, et al. Insulin resistance is not independently associated with chronic kidney disease in Chinese population: A population-based cross-sectional study. *Clinica Chimica Acta.* 2015;448:232-7.
217. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart.* 2017;103(23):1848-53.
218. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-23.
219. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113(5):671-8.
220. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1912-9.

221. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-9.
222. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-17.
223. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. 2001;286(4):421-6.
224. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1868-77.
225. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):393-8.
226. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
227. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
228. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):602-11.
229. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs SO, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(9):1009-18.
230. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979;60(3):547-55.
231. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):73-90.
232. R Core Team (2021). R Foundation for Statistical Computing,. 4.1.0 (2021-05-18) ed: <https://www.R-project.org/>; 2021. p. Statical Programm.
233. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, et al. The Population Burden of Heart Failure Attributable to Modifiable Risk Factors: The ARIC

(Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1640-6.

234. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care*. 2007;30(2):318-24.

235. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1177-84.

236. Zethelius B, Lithell H, Hales CN, Berne C. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10-year, follow-up study in 70-year old men using the euglycaemic insulin clamp. *Diabetologia*. 2005;48(5):862-7.

237. Jang CM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. Insulin resistance is associated with the development of albuminuria in Korean subjects without diabetes. *Endocrine*. 2015;48(1):203-10.

238. Cooper LB, Yap J, Tay WT, Teng TK, MacDonald M, Anand IS, et al. Multi-ethnic comparisons of diabetes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the HF-ACTION trial and the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1281-9.

239. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1807-30.

240. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86.

241. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85.

242. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-8.

243. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52036.

244. Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, Strand H, Schei J, Jenssen T, et al. Estimated GFR is biased by non-traditional cardiovascular risk factors. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):7-15.

245. Bonnet F, Marre M, Halimi JM, Stengel B, Lange C, Laville M, et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens*. 2006;24(6):1157-63.
246. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2134-40.
247. Nerpin E, Risérus U, Ingelsson E, Sundström J, Jobs M, Larsson A, et al. Insulin sensitivity measured with euglycemic clamp is independently associated with glomerular filtration rate in a community-based cohort. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1550-5.
248. Jia T, Huang X, Qureshi AR, Xu H, Ärnlöv J, Lindholm B, et al. Validation of insulin sensitivity surrogate indices and prediction of clinical outcomes in individuals with and without impaired renal function. *Kidney Int*. 2014;86(2):383-91.
249. Ahmad I, Zelnick LR, Robinson NR, Hung AM, Kestenbaum B, Utzschneider KM, et al. Chronic kidney disease and obesity bias surrogate estimates of insulin sensitivity compared with the hyperinsulinemic euglycemic clamp. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(3):E175-e82.
250. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int*. 1998;53(5):1343-7.
251. Pham H, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Ix JH, Mukamal KJ, Fried LF, et al. Chronic kidney disease, insulin resistance, and incident diabetes in older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(4):588-94.
252. Enjogi. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: A pilot study. *International Journal of Molecular Medicine*. 1998;22(4).
253. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology*. 2009;20(4):488-95.
254. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2436-40.
255. Yang S, Kwak S, Song YH, Han SS, Lee HS, Kang S, et al. Association of Longitudinal Trajectories of Insulin Resistance With Adverse Renal Outcomes. *Diabetes Care*. 2022.
256. Basturk T, Unsal A. Is insulin resistance a risk factor for the progression of chronic kidney disease? *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(2):111-5.
257. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2061-8.

258. Satirapoj B, Yingwatanadej P, Chaichayanon S, Patumanond J. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(4):342-7.
259. Wijkman MO, Claggett B, Vaduganathan M, Cunningham JW, Rørth R, Jackson A, et al. Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: the PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):110.
260. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
261. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
262. Jung M, Warren B, Grams M, Kwong YD, Shafi T, Coresh J, et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Diabetes*. 2018;10(4):276-85.
263. Bjornstad P, Cherney DZ, Snell-Bergeon JK, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Rapid GFR decline is associated with renal hyperfiltration and impaired GFR in adults with Type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1706-11.
264. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, et al. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1432-40.
265. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, et al. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1491-5.
266. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008;57(4):995-1001.
267. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
268. Schöttker B, Brenner H, Koenig W, Müller H, Rothenbacher D. Prognostic association of HbA1c and fasting plasma glucose with reduced kidney function in subjects with and without diabetes mellitus. Results from a population-based cohort study from Germany. *Prev Med*. 2013;57(5):596-600.
269. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.

270. Bansal N, Keane M, Delafontaine P, Dries D, Foster E, Gadegbeku CA, et al. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):355-62.
271. Landler NE, Olsen FJ, Christensen J, Bro S, Feldt-Rasmussen BO, Hansen D, et al. Associations Between Albuminuria, Estimated GFR and Cardiac Phenotype in a Cohort with Chronic Kidney Disease: The CPH-CKD ECHO Study. *J Card Fail*. 2022;28(11):1615-27.
272. Cai QZ, Lu XZ, Lu Y, Wang AY. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1599-608.
273. Lin L, Lu J, Chen L, Mu Y, Ye Z, Liu C, et al. Glycemic status and chronic kidney disease in Chinese adults: Findings from the REACTION study. *J Diabetes*. 2017;9(9):837-45.
274. Group TS, Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(5):416-26.
275. Zhao JV, Schooling CM. Sex-specific associations of insulin resistance with chronic kidney disease and kidney function: a bi-directional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1554-63.
276. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab*. 2010;12(4):329-40.
277. Jauregui A, Mintz DH, Mundel P, Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(6):539-45.
278. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
279. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
280. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-84.
281. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):888-97.
282. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):807-20.
283. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.

7 Anhang

Tabelle 7 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach Quartilen der GFR

	Klinisches Profil nach Quartilen der Nierenfunktion in eGFR in [ml/min/1,73m ²]				p for trend
	≤ 65,8 (759)	> 65,8 ≤ 80,7 (757)	>80,7 ≤ 91,0 (757)	> 91,0 (758)	
Geschlecht (weiblich)	33,5% (254)	40,0% (303)	38,3% (290)	28,1% (213)	0,022
Alter	71,4±8,1	69,1±8,3	66,6±9,1	55,7±8,5	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	85,6% (650)	79,7% (603)	76,8% (581)	67,4% (511)	<0,0001
Diabetes mellitus	37,8% (287)	21,9% (166)	19,4% (147)	17,3% (131)	<0,0001
Florider Nikotinkonsum	9,6% (73)	8,2% (62)	10,2% (77)	23,9% (181)	<0,0001
Ehemaliger Nikotinkonsum	48,9% (369)	42,9% (322)	46,8% (350)	40,5% (304)	0,0092
Adipositas	39,7% (301)	29,2% (221)	31,8% (241)	33,1% (251)	0,026
Dyslipidämie	81,9% (622)	72,3% (547)	68,8% (521)	65,2% (494)	<0,0001
Pos. Familienanamnese	22,9% (174)	20,8% (157)	23,8% (180)	25,8% (195)	0,094
Komorbiditäten					
kardiovaskuläre Erkrankungen					
Herzinfarkt	33,3% (253)	22,5% (170)	22,9% (173)	23,5% (178)	<0,0001
Apoplex	12,5% (95)	9,6% (73)	9,0% (68)	5,4% (41)	<0,0001
Chronische Herzinsuffizienz	82,2% (624)	58,3% (441)	51,0% (386)	40,1% (304)	<0,0001
KHK	53,5% (406)	39,4% (298)	37,1% (281)	31,5% (239)	<0,0001
Vorhofflimmern	39,3% (298)	26,2% (198)	21,0% (159)	11,9% (90)	<0,0001
pAVK	13,0% (99)	6,1% (46)	3,7% (28)	5,9% (45)	<0,0001
COPD	15,3% (116)	13,2% (100)	12,4% (94)	12,1% (92)	0,063
Z.n. thromboembolischen Ereignissen (LAE, TVT, etc)					
thromboembolischen Ereignissen (LAE, TVT, etc)	14,0% (106)	9,4% (71)	6,7% (51)	5,3% (40)	<0,0001
CKD	39,8% (302)	12,0% (91)	8,9% (67)	9,9% (75)	<0,0001
Lebererkrankung	10,8% (82)	7,9% (60)	8,2% (62)	8,9% (67)	0,23

Lungenerkrankung	14,1% (107)	13,2% (100)	12,0% (91)	12,0% (91)	0,17
Tumorerkrankung	22,3% (169)	19,0% (144)	13,6% (103)	12,0% (91)	<0,0001
Akute Infektion	16,1% (121)	15,9% (119)	14,1% (106)	19,1% (144)	0,23
Echokardiographie					
EF [%]	50,5±12,9	54,3±10,5	56,0±9,7	55,3±10,2	<0,0001
HF Stadien					
Stadium A	3,8% (29)	10,7% (81)	10,0% (76)	20,2% (153)	
Stadium B	16,6% (126)	32,4% (245)	39,2% (297)	40,0% (303)	
Stadium C/D	79,6% (604)	56,9% (431)	50,7% (384)	39,8% (302)	
Labor					
HbA1c [%] (IQR)	6,0 (5,6/6,6)	5,8 (5,5/6,1)	5,7 (5,4/6,1)	5,6 (5,4/6,0)	<0,0001
HOMA-IR [>=5h nüchtern] (IQR)	2,2 (1,4/3,9)	1,7 (1,2/2,7)	1,6 (1,0/2,6)	1,5 (1,0/2,5)	<0,0001
NT-pro-BNP [pg/ml] (IQR)	599,0 (209,7/1537,7)	193,00 (86,2/500,8)	150,0 (78,0/313,2)	95,0 (48,0/194,0)	<0,0001
eGFR [ml/min/1,73m ²] (IQR)	49,5±12,8	73,8±4,2	86,0±2,9	98,0±5,4	<0,0001
FU4-eGFR [ml/min/1,73m ²] (IQR)	48,9±15,4	68,6±12,8	79,3±10,9	91,8±10,5	<0,0001
Gesamtmortalität	32,4% (246)	13,3% (101)	10,4% (79)	6,5% (49)	<0,0001

Tabelle 8 Klinisches Profil der Studienstichprobe, stratifiziert nach LVEF

	LVEF < 50 % (737)	LVEF ≥50 % (984)	p Value
Geschlecht (weiblich)	20,2% (149)	44,1% (434)	<0,0001
Alter	66,4±10,5	68,8±9,2	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	77,5% (571)	86,1% (847)	<0,0001
Diabetes mellitus	32,0% (236)	27,9% (275)	0,07
Florider Nikotinkonsum	16,8% (124)	11,3% (111)	0,0011
Ehemaliger Nikotinkonsum	49,1% (360)	45,2% (441)	0,12
Adipositas	36,4% (268)	39,0% (384)	0,27
Dyslipidämie	84,3% (621)	76,3% (751)	<0,0001
Pos. Familien Anamnese	27,0% (199)	23,3% (229)	0,081
Komorbiditäten			
kardio vaskuläre Erkrankungen	99,9% (736)	90,5% (891)	<0,0001
Herzinfarkt	39,9% (294)	31,6% (311)	0,00043
Apoplex	11,3% (83)	11,2% (110)	1
Chronische Herzinsuffizienz	98,5% (726)	76,4% (752)	<0,0001
KHK	57,8% (426)	48,0% (472)	<0,0001
Vorhofflimmern	40,2% (296)	29,0% (285)	<0,0001
pAVK	11,5% (85)	9,2% (91)	0,13
COPD	15,6% (115)	15,8% (155)	0,95
Z.n. thrombembolischen Ereignis (LAE, TVT, etc)	9,5% (70)	10,9% (107)	0,38
CKD	24,0% (177)	20,8% (205)	0,13
Lebererkrankung	9,0% (66)	10,8% (106)	0,22
Lungenerkrankung	14,7% (108)	15,4% (152)	0,68
Tumorerkrankung	18,2% (134)	19,8% (195)	0,42
Akute Infektion	15,9% (116)	18,4% (180)	0,18
Echokardiographie			
EF [%]	38,9±8,3	58,3±5,6	<0,0001
Labor			
NT-pro-BNP [pg/ml] (IQR)	749,0 (284,7/1574,3)	248,5 (140,2/567,3)	<0,0001
HbA1c [%] (IQR)	5,9 (5,6/6,4)	5,8 (5,6/6,3)	0,05
HOMA-IR [≥5h nüchtern] (IQR)	2,2 (1,4/3,4)	1,9 (1,3/3,2)	0,00013

eGFR [ml/min/1,73m ²]	70,0±22,1	72,9±19,5	0,0037
FU4-eGFR [ml/min/1,73m ²]	69,1±21,6	69,5±19,9	0,75
Gesamtsterblichkeit	36,2% (267)	22,2% (218)	<0,0001

Tabelle 9 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HOMA-IR

	Klinisches Profil nach Quartilen des HOMA-IR				p for trend
	≤ 1,2 (684)	> 1,2 ≤ 1,8 (684)	> 1,8 ≤ 2,9 (685)	> 2,9 (683)	
Geschlecht (weiblich)	48,5% (332)	33,9% (232)	27,4% (188)	25,9% (177)	<0,0001
Alter	64,9±10,6	65,9±10,7	66,3±10,2	66,4±9,7	0,015
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	67,5% (462)	76,6% (524)	79,7% (546)	88,0% (601)	<0,0001
Diabetes mellitus	5,8% (40)	12,0% (82)	22,9% (157)	56,8% (388)	<0,0001
Florider Nikotinkonsum	13,9% (95)	14,5% (99)	11,7% (80)	11,9% (81)	0,12
Ehemaliger Nikotinkonsum	36,6% (249)	43,0% (290)	47,5% (322)	53,2% (362)	<0,0001
Adipositas	9,2% (63)	22,8% (156)	39,4% (270)	60,5% (413)	<0,0001
Dyslipidämie	52,0% (356)	69,0% (472)	80,1% (549)	89,0% (608)	<0,0001
Pos. Familien Anamnese	20,5% (140)	22,5% (154)	25,4% (174)	25,7% (175)	0,011
Komorbiditäten					
kardio vaskuläre Erkrankungen	60,5% (414)	73,8% (505)	80,3% (550)	89,0% (608)	<0,0001
Herzinfarkt	14,0% (96)	23,5% (161)	31,1% (213)	35,9% (245)	<0,0001
Apoplex	7,6% (52)	8,3% (57)	9,5% (65)	10,1% (69)	0,075
Chronische Herzinsuffizienz	45,5% (311)	57,0% (390)	60,9% (417)	71,3% (487)	<0,0001
KHK	23,8% (163)	37,3% (255)	47,9% (328)	54,3% (371)	<0,0001
Vorhofflimmern	20,5% (140)	23,8% (163)	25,7% (176)	28,8% (197)	0,00025
pAVK	4,5% (31)	6,1% (42)	7,4% (51)	11,6% (79)	<0,0001
COPD	10,2% (70)	12,0% (82)	13,7% (94)	16,5% (113)	0,00035
Z.n. thrombembolischen Ereignis (LAE, TVT, etc)	6,7% (46)	8,2% (56)	9,8% (67)	11,3% (77)	0,0019
CKD	12,9% (88)	16,4% (112)	19,3% (132)	24,2% (165)	<0,0001
Lebererkrankung	4,7% (32)	9,4% (64)	10,1% (69)	11,9% (81)	<0,0001
Lungenerkrankung	9,9% (68)	11,8% (81)	13,0% (89)	16,1% (110)	0,00057
Tumorerkrankung	15,4% (105)	15,5% (106)	16,9% (116)	17,4% (119)	0,23
Akute Infektion	12,8% (87)	14,7% (100)	16,7% (113)	19,8% (133)	0,00028
Echokardiographie					
EF [%]	56,7±10,4	54,3±10,6	53,1±11,4	51,5±11,5	<0,0001
HF Stadien					
Stadium A	12,9% (88)	12,6% (86)	9,2% (63)	6,0% (41)	
Stadium B	46,5% (318)	33,3% (228)	28,8% (197)	21,1% (144)	

Stadium C/D	40,6% (278)	54,1% (370)	62,0% (425)	72,9% (498)	
Labor					
NT-pro-BNP [pg/ml] (IQR)	160,0 (82,0/384,5)	199,0 (81,0/514,7)	194,0 (81,4/566,6)	217,5 (86,4/680,3)	0,00084
HbA1c [%] (IQR)	5,6 (5,3/5,8)	5,7 (5,4/6,0)	5,8 (5,5/6,1)	6,3 (5,8/7,2)	<0,0001
HOMA-IR [\geq 5h nüchtern] (IQR)	0,9 (0,7/1,0)	1,4 (1,3/1,6)	2,2 (2,0/2,5)	4,2 (3,4/6,6)	<0,0001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	81,1 \pm 17,0	78,3 \pm 18,2	75,9 \pm 19,22	71,0 \pm 21,5	<0,0001
FU4-eGFR [ml/min/1,73m ²]	78,6 \pm 16,9	75,8 \pm 18,8	73,8 \pm 19,9	69,3 \pm 20,5	<0,0001
Gesamtmortalität	11,5% (79)	12,0% (82)	15,8% (108)	23,7% (162)	<0,0001

Tabelle 10 Klinisches Profil der Studienstichprobe nach Quartilen des HbA1c

Klinisches Profil nach Quartilen des HbA1c					
	≤ 5,5 % (966)	>5,5 ≤ 5,8 % (756)	>5,8 ≤ 6,2 % (614)	> 6,2 % (684)	p for trend
Geschlecht (weiblich)	37,8% (365)	37,2% (281)	35,7% (219)	27,6% (189)	<0,0001
Alter	62,3±11,0	65,6±10,4	68,2±9,2	68,1±9,1	<0,0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	70,5% (681)	75,1% (568)	78,8% (484)	88,3% (604)	<0,0001
Diabetes mellitus	1,3% (13)	4,4% (33)	15,6% (96)	85,8% (587)	<0,0001
Florider Nikotinkonsum	10,7% (103)	13,9% (105)	14,7% (90)	13,6% (93)	0,049
Ehemaliger Nikotinkonsum	43,6% (416)	43,3% (324)	43,0% (262)	50,1% (340)	0,021
Adipositas	24,4% (236)	30,7% (232)	36,0% (221)	46,8% (320)	<0,0001
Dyslipidämie	60,4% (583)	69,6% (526)	77,2% (474)	87,0% (595)	<0,0001
Pos. Familien Anamnese	21,0% (203)	20,4% (154)	24,6% (151)	28,1% (192)	0,0003
Komorbiditäten					
Kardio vaskuläre Erkrankungen	64,1% (619)	75,0% (567)	81,9% (503)	87,3% (597)	<0,0001
Herzinfarkt	16,5% (159)	24,2% (183)	29,5% (181)	36,4% (249)	<0,0001
Apoplex	7,6% (73)	8,1% (61)	10,6% (65)	11,3% (77)	0,0034
Chronische Herzinsuffizienz	45,1% (436)	55,0% (416)	66,9% (411)	70,9% (485)	<0,0001
KHK	28,5% (275)	37,4% (283)	44,3% (272)	56,7% (388)	<0,0001
Vorhofflimmern	19,3% (186)	24,5% (185)	28,2% (173)	28,9% (198)	<0,0001
pAVK	3,9% (38)	5,6% (42)	8,0% (49)	13,0% (89)	<0,0001
COPD	9,5% (92)	14,4% (109)	13,4% (82)	17,3% (118)	<0,0001
Z.n. thrombembolischen Ereignis (LAE, TVT, etc)	7,4% (71)	9,1% (69)	7,7% (47)	11,8% (81)	0,0078
CKD	13,8% (133)	15,5% (117)	19,9% (122)	23,2% (159)	<0,0001
Lebererkrankung	8,3% (80)	6,8% (51)	11,4% (70)	10,2% (70)	0,032
Lungenerkrankung	9,0% (87)	14,3% (108)	12,7% (78)	16,8% (115)	<0,0001
Tumorerkrankung	14,8% (143)	16,8% (127)	18,7% (115)	17,4% (119)	0,085
Akute Infektion	15,4% (148)	16,6% (124)	16,4% (100)	17,5% (118)	0,29
Echokardiographie					
EF [%]	55,6±9,8	55,3±10,4	52,8±11,9	51,5±12,3	<0,0001
HF Stadien					
Stadium A	16,0% (155)	13,2% (100)	7,8% (48)	5,1% (35)	
Stadium B	40,8% (394)	32,8% (248)	26,2% (161)	24,1% (165)	
Stadium C/D	43,2% (417)	54,0% (408)	66,0% (405)	70,8% (484)	
Labor					

NT-pro-BNP [pg/ml] (IQR)	147,0 (69,4/362,6)	160,0 (69,0/369,0)	235,5 (101,8/757,0)	259,00 (98,7/925,3)	<0,0001
HbA1c [%] (IQR)	5,3 (5,2/5,5)	5,7 (5,6/5,8)	6,0 (5,9/6,1)	6,9 (6,5/7,5)	<0,0001
HOMA-IR [\geq 5h nüchtern] (IQR)	1,4 (1,0/2,0)	1,5 (1,1/2,3)	1,9 (1,3/2,9)	3,3 (1,9/5,9)	<0,0001
eGFR [ml/min/1,73m ²]	81,8 \pm 17,9	78,9 \pm 17,7	73,6 \pm 19,3	70,6 \pm 21,1	<0,0001
FU4-eGFR [ml/min/1,73m ²]	80,0 \pm 17,2	76,7 \pm 18,3	70,8 \pm 19,4	67,1 \pm 21,1	<0,0001
Gesamtmortalität	10,0% (97)	11,5% (87)	18,2% (112)	25,7% (176)	<0,0001

Tabelle 11 Sensitivitätsanalyse nach klinischen Stadien der CKD

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten ^Ω	
	β Estimate [95% KI]	p-value	β Estimate [95% KI]	p-value
Gfr < 60				
HOMA-IR	-0,39 [-1,3 ;0,54]	0,42	-0,41 [-1,3 ;0,50]	0,37
HbA1c	-0,55 [-1,4 ;0,27]	0,19	-0,0060 [-0,76 ;0,75]	0,99
Gfr 60-90				
HOMA-IR	-1,1 [-1,5 ;-0,66]	<0,0001	-0,80 [-1,3 ;-0,29]	0,0022
HbA1c	-0,83 [-1,3 ;-0,39]	0,00024	-0,42 [-0,88 ;0,037]	0,072
Gfr > 90				
HOMA-IR	0,19 [-0,13 ;0,51]	0,24	0,091 [-0,30 ;0,49]	0,65
HbA1c	0,20 [-0,092 ;0,48]	0,18	0,20 [-0,12 ;0,51]	0,22

Ω: Arterielle Hypertonie, Adipositas , Nikotinabusus, Dyslipidämie, pos. Familiengeschichte Apoplex und Myokardinfarkt, Medikationsscore, log(nt-BNP)

Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse ohne DM-Medikation und ohne kardiovaskuläre Erkrankung

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Adjustierung für Risikoprofil und Komorbiditäten ^Ω	
	β Estimate [95% KI]	p-value	β Estimate [95% KI]	p-value
Ohne A10 Medikation				
HOMA-IR	-3,6 [-4,4 ; -2,8]	<0,0001	-2,2 [-3,1 ; -1,4]	<0,0001
HbA1c	-2,4 [-3,3 ; -1,4]	<0,0001	-0,65 [-1,6 ; 0,26]	0,16
Ohne etablierte kardio vaskuläre Erkrankungen				
HOMA-IR	-3,7 [-4,5 ; -2,8]	<0,0001	-2,4 [-3,3 ; -1,5]	<0,0001
HbA1c	-2,1 [-2,9 ; -1,2]	<0,0001	-0,83 [-1,6 ; -0,011]	0,047

Ω: Arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotinabusus, Dyslipidämie, pos. Familiengeschichte Apoplex und Myokardinfarkt, Medikationsscore, log(NT-BNP)

Tabelle 13 Lineare Regression der Medikation mit der eGFR nach Bonferoni Korrektur, zur Etablierung eines Medikationsscores

ATC CODE	R²	β Estimate	β Estimate [95% KI]	p value
C07A (n=1711)	0,284	-5,54	[-6,74;-4,34]	<0,00000001
B01A (n=1994)	0,287	-6,55	[-7,87;-5,23]	<0,00000001
A02B (n=1041)	0,291	-6,72	[-7,95;-5,49]	<0,00000001
M04A (n=348)	0,311	-13,3	[-15,2;-11,5]	<0,00000001
C03C (n=711)	0,379	-15,6	[-16,9;-14,3]	<0,00000001
A10A (n=218)	0,287	-11,4	[-13,6;-9,11]	<0,00000001
C01B (n=155)	0,290	-14,0	[-16,7;-11,4]	<0,00000001
C02A (n=57)	0,273	-12,9	[-17,3;-8,58]	<0,00000001
C03D (n=440)	0,312	-12,1	[-13,8;-10,5]	<0,00000001
C01A (n=80)	0,274	-12,1	[-15,7;-8,37]	<0,00000001
B03A (n=38)	0,273	-15,8	[-21,1;-10,5]	<0,00000001
V03A (n=16)	0,301	-51,1	[-59,1;-43,1]	<0,00000001
B03X (n=11)	0,300	-60,6	[-70,3;-51,0]	<0,00000001
C02D (n=14)	0,272	-24,5	[-33,2;-15,8]	0,000000035
C01E (n=238)	0,270	-5,27	[-7,47;-3,07]	0,0000026
C10A (n=1402)	0,269	-2,83	[-4,06;-1,60]	0,0000065
N02A (n=107)	0,269	-7,32	[-10,5;-4,11]	0,0000079
N06A (n=237)	0,269	-4,80	[-7,01;-2,59]	0,000021
A05A (n=12)	0,269	-20,0	[-29,4;-10,6]	0,000032
J01E (n=15)	0,269	-17,8	[-26,3;-9,41]	0,000033
R03D (n=39)	0,269	-11,0	[-16,3;-5,80]	0,000037
L04A (n=72)	0,268	-7,83	[-11,7;-3,95]	0,000079

A11C (n=284)	0,268	-4,05	[-6,10;-2,00]	0,00011
A12B (n=72)	0,268	-7,64	[-11,5;-3,76]	0,00012
R03B (n=153)	0,268	-5,32	[-8,03;-2,61]	0,00012
C02C (n=26)	0,268	-12,6	[-19,0;-6,20]	0,00012
A02A (n=13)	0,268	-17,6	[-26,7;-8,55]	0,00014
A03F (n=21)	0,268	-13,3	[-20,5;-6,18]	0,00025
A12A (n=52)	0,268	-8,19	[-12,8;-3,63]	0,00044
R03A (n=263)	0,267	-3,67	[-5,77;-1,57]	0,00063
A07D (n=10)	0,267	-17,5	[-27,9;-7,22]	0,00086
H03A (n=539)	0,267	-2,68	[-4,30;-1,06]	0,0012
C03B (n=17)	0,267	-12,6	[-20,5;-4,65]	0,0019
C09C (n=581)	0,267	-2,35	[-3,86;-0,843]	0,0022
A06A (n=51)	0,267	-7,21	[-11,8;-2,60]	0,0022
C03A (n=141)	0,267	-4,39	[-7,21;-1,58]	0,0022
A11H (n=10)	0,267	-16,2	[-26,5;-5,83]	0,0022
M01A (n=245)	0,267	3,35	[1,17;5,53]	0,0026
C09B (n=397)	0,266	-2,34	[-4,10;-0,574]	0,0094
N02B (n=151)	0,266	-3,23	[-5,96;-0,500]	0,020
C01D (n=135)	0,266	-3,40	[-6,29;-0,520]	0,021
H02A (n=135)	0,266	-3,33	[-6,21;-0,462]	0,023
J05A (n=27)	0,266	-7,29	[-13,6;-0,976]	0,024
N07C (n=24)	0,266	7,55	[0,861;14,2]	0,027
N05B (n=55)	0,266	-4,82	[-9,26;-0,372]	0,034
S01E (n=99)	0,266	3,42	[0,0669;6,78]	0,046
N04B (n=43)	0,265	-4,88	[-9,90;0,141]	0,057
C09D (n=460)	0,265	-1,61	[-3,27;0,0522]	0,058

C09X (n=14)	0,265	-8,05	[-16,8;0,691]	0,071
R06A (n=63)	0,265	-3,78	[-7,94;0,376]	0,075
G03B (n=10)	0,265	-8,39	[-18,7;1,95]	0,11
A03A (n=26)	0,265	-5,04	[-11,5;1,39]	0,12
S01G (n=17)	0,265	-6,23	[-14,2;1,70]	0,12
N05C (n=60)	0,265	-3,28	[-7,54;0,986]	0,13
A01A (n=13)	0,265	6,91	[-2,16;16,0]	0,14
A10B (n=418)	0,265	-1,24	[-2,97;0,493]	0,16
C08C (n=533)	0,265	-1,10	[-2,67;0,467]	0,17
G04C (n=234)	0,265	1,59	[-0,715;3,90]	0,18
H03B (n=14)	0,265	-6,04	[-14,8;2,70]	0,18
N07X (n=15)	0,265	-5,75	[-14,2;2,71]	0,18
R01A (n=74)	0,265	2,59	[-1,25;6,43]	0,19
C03E (n=33)	0,265	-3,65	[-9,37;2,07]	0,21
C07B (n=32)	0,265	3,58	[-2,21;9,38]	0,23
S01X (n=180)	0,265	1,47	[-1,07;4,01]	0,26
G03C (n=61)	0,265	2,50	[-1,81;6,80]	0,26
C09A (n=929)	0,265	-0,668	[-1,96;0,629]	0,31
N05A (n=29)	0,265	-3,11	[-9,21;2,99]	0,32
M05B (n=42)	0,265	2,47	[-2,62;7,55]	0,34
V06X (n=385)	0,265	-0,871	[-2,67;0,925]	0,34
A07E (n=14)	0,265	-4,06	[-12,8;4,68]	0,36
M02A (n=31)	0,265	2,64	[-3,27;8,55]	0,38
J01C (n=10)	0,265	-4,54	[-14,9;5,80]	0,39
D01A (n=39)	0,265	2,31	[-2,95;7,57]	0,39
S01B (n=16)	0,265	3,31	[-4,88;11,5]	0,43

D02A (n=17)	0,265	2,81	[-5,13;10,8]	0,49
C10B (n=96)	0,265	-1,18	[-4,57;2,22]	0,50
D11A (n=20)	0,265	2,42	[-4,90;9,74]	0,52
N06D (n=31)	0,265	1,87	[-4,03;7,78]	0,53
B03B (n=41)	0,265	-1,62	[-6,75;3,52]	0,54
M09A (n=21)	0,265	-1,99	[-9,15;5,16]	0,58
D07A (n=52)	0,265	-1,24	[-5,81;3,33]	0,60
G03F (n=31)	0,265	1,60	[-4,35;7,55]	0,60
V60A (n=43)	0,265	1,34	[-3,71;6,38]	0,60
A12C (n=125)	0,265	-0,774	[-3,77;2,22]	0,61
V06D (n=62)	0,265	1,05	[-3,15;5,26]	0,62
N03A (n=89)	0,265	-0,898	[-4,41;2,62]	0,62
N02C (n=13)	0,265	2,15	[-6,96;11,2]	0,64
D06B (n=14)	0,265	1,73	[-7,02;10,5]	0,70
V07A (n=11)	0,265	-1,79	[-11,7;8,07]	0,72
M01C (n=17)	0,265	-1,41	[-9,35;6,53]	0,73
P01B (n=13)	0,265	-1,53	[-10,6;7,57]	0,74
G03A (n=14)	0,265	1,07	[-7,79;9,92]	0,81
N07A (n=10)	0,265	1,24	[-9,10;11,6]	0,81
M03B (n=18)	0,265	0,878	[-6,84;8,59]	0,82
D03A (n=30)	0,265	-0,706	[-6,70;5,28]	0,82
C08D (n=26)	0,265	-0,523	[-6,96;5,91]	0,87
H03C (n=43)	0,265	-0,257	[-5,28;4,77]	0,92
G04B (n=61)	0,265	-0,107	[-4,33;4,12]	0,96
G02C (n=11)	0,265	-0,277	[-10,2;9,62]	0,96
R05C (n=28)	0,265	0,118	[-6,08;6,32]	0,97

Anhang

A09A (n=15)	0,265	-0,177	[-8,63;8,28]	0,97
L02B (n=27)	0,265	0,0105	[-6,33;6,35]	1,00

Präsentation der Daten durch den Verfasser

Teile dieser Arbeit wurden im April 2023 im Rahmen eines Postervortrags durch den Verfasser auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) in Mannheim 2023, vorgestellt:

Impact of glucose and insulin metabolism on the cardio renal axis in heart failure

– Results from the MyoVasc study

B. Fooß, N. Bélanger, G. Buch, S. Zeid, T. Koeck, F. Kazemi-Asrar, F. Müller, E. Araldi,

K. J. Lackner, T. Gori, T. Münzel, P. S. Wild, J. Prochaska (Mainz)

8 Danksagung

Entfällt in der Onlineversion

9 Tabellarischer Lebenslauf

Entfällt in der Onlineversion