

Aus der Klinik für Innere Medizin IV
Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Danilo Fliser

**Adiponektin und Insulinresistenz als
Langzeitprognosemarker für kardiale und renale
Ereignisse bei Patienten mit chronischer
Nierenerkrankung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017**

vorgelegt von
Angelika Kircher
Geboren am 01.01.1994 in Öhringen

Tag des Kolloquiums:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Summary.....	11
3. Einleitung.....	13
3.1 Die chronische Nierenerkrankung	13
3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei chronischer Nierenerkrankung.....	15
3.3 Adipositas und Chronische Nierenerkrankung	16
3.4 Das Fettgewebe als Energiespeicher und endokrines Organ	17
3.5 Das Adipokin Adiponektin	18
3.6 Die Rolle von Adiponektin bei der chronischen Nierenerkrankung.....	21
3.7 Die Rolle der Insulinresistenz bei der chronischen Nierenerkrankung	22
3.8 Fragestellung der Promotionsarbeit	23
4. Material und Methoden.....	24
4.1 Studienteilnehmer	24
4.1.1 Definition der chronischen Nierenerkrankung.....	24
4.1.2 Einschlusskriterien	25
4.1.3 Ausschlusskriterien	25
4.2 Untersuchungsablauf.....	26
4.2.1 Blut – und Urindiagnostik.....	26
4.2.2 Bestimmung von Adiponektin	27
4.2.3 Berechnung der Insulinresistenz	28
4.2.4 Erfassung anthropometrische Daten	29
4.2.5 Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	29
4.2.6 Jährliche Nachkontrollen	31
4.3 Studienendpunkte.....	32
4.4 Dokumentation und Statistik.....	32

5. Ergebnisse	34
5.1 Baselinecharakteristika	34
5.2 Adiponektin.....	37
5.2.1 Adiponektin und Geschlecht	37
5.2.2 Adiponektin und Body Mass Index.....	38
5.2.3 Gesamt-Adiponektin und glomeruläre Filtrationsrate	39
5.2.4 Adiponektin-Subfraktionen und glomeruläre Filtrationsrate	41
5.3 Insulinresistenz	43
5.3.1 Insulinresistenz und Adiponektin.....	43
5.3.2 Insulinresistenz und Nierenfunktion	46
5.4 Ereignisfreies Überleben.....	50
5.4.1 Adiponektin als Prädiktor des kardialen Überlebens	50
5.4.2 Insulinresistenz als Prädiktor des kardialen Überlebens	53
5.4.3 Adiponektin als Prädiktor des renalen Überlebens	54
5.4.4 Insulinresistenz als Prädiktor des renalen Überlebens	56
5.5 Multivariate Cox-Regressionsanalysen	57
6. Diskussion	64
6.1 Das Fettgewebe als endokrines Organ.....	65
6.2 Insulinresistenz bei chronisch nierenkranken Patienten	66
6.3 Bedeutung von Adiponektin im Stoffwechsel	70
6.4 Adiponektin und seine Rolle bei der chronischen Nierenerkrankung	73
6.5 Therapeutische Optionen	78
6.6 Schlussfolgerung und Ausblick	79
7. Literaturverzeichnis	80
8. Danksagung	88
9. Publikationen / Vorträge	90
10. Abbildungsverzeichnis	91
11. Tabellenverzeichnis	92

12. Anhang	93
12.1 Fragebogen zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos.....	93
12.2 Einwilligungserklärung.....	99
12.3 Datenschutzerklärung	100
12.4 NT-pro-BNP und Adiponektin	101

Für meine Familie

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien
ABI	Ankle Brachial Index
ACRP30	Adipocyte complement-related protein of 30kDa
ADN	Adiponektin
AdipoQ	Adiponektin
AdipoR	Adiponektinrezeptor
AMPK	Adenosinmonophosphat aktivierte Proteinkinase
ANOVA	Analysis of Variance
ANP	Atrial natriuretisches Peptid
ApM1	Adipose most abundant gene transcription
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular disease
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESRD	End-Stage Renal Disease
eGFR	Geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay
GBP28	Gelating-binding protein 28
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Heart Failure
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HMW	High molecular weight

HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment
IL	Interleukin
IMT	Intima Media Thickness
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative
KF	Kidney Failure
LDL	Low Density Lipoprotein
LMW	Low molecular weight
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMW	Middle molecular weight
NYHA	New York Heart Association
NKF	National Kidney Foundation
NT-pro-BNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
p	p-Wert
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SPSS	Statistical Product Service Solutions
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

1. Zusammenfassung

Adiponektin und Insulinresistenz als Langzeitprognosemarker für kardiale und renale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Das Peptidhormon Adiponektin zirkuliert im Plasma als „low molecular weight“ (LMW) Trimer, als „middle molecular weight“ (MMW) Hexamer sowie als „high molecular weight“ (HMW) Multimer. Die Bedeutung von den verschiedenen zirkulierenden Subfraktionen wird kontrovers diskutiert.

Rezente Arbeiten konnten zeigen, dass bereits in frühen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung eine Insulinresistenz vorliegt. Interessanterweise werden bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease; CKD) erhöhte Gesamt-Adiponektin Konzentrationen gemessen. Eventuell kann der erhöhte Spiegel von NT-pro-BNP bei CKD Patienten partiell zu steigenden Adiponektinwerten beitragen. Ob es zu einem spezifischen Anstieg einer einzelnen Subfraktion kommt, wurde bis dato nicht untersucht.

Im Rahmen der prospektiven CARE for HOME Studie wurde die Bedeutung von Adiponektin und seinen Subfraktionen sowie der Insulinresistenz als Prognosemarker für renale und kardiale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung untersucht. Bei 343 Teilnehmern der fortlaufenden CARE for HOME Studie (Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den Stadien G2 - G4 nach KDIGO) erfolgte die Bestimmung von Gesamt-Adiponektin und seiner Subfraktionen mittels ELISA. Bei 473 Studienteilnehmern errechneten wir mittels HOMA-Index die Insulinresistenz. Es erfolgte eine strukturierte Nachbeobachtung aller Studienteilnehmer zur Erfassung von kardialen und renalen Ereignissen.

Der mittlere Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins der Kohorte lag bei $7,37 \pm 4,49 \mu\text{g/ml}$. Die Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins ($r = -0,145$, $p < 0,001$) und der Adiponektin-Subfraktionen korrelierten gleichermaßen mit der glomerulären Filtrationsrate (LMW: $r = -0,148$, $p < 0,001$; MMW: $r = -0,154$, $p < 0,001$; HMW: $r = -0,118$, $p = 0,001$).

Erhöhte Serumspiegel von Gesamt-, LMW-, MMW- und HMW-Adiponektin erwiesen sich in univariater Cox-Regressions Analyse als Prädiktoren des kardialen Endpunktes; dieser

prädiktive Effekt blieb für MMW- (HR 1,81; 95 % KI 1,01-3,22; $p = 0,045$) und HMW-Adiponektin (HR 2,12; 95 % KI 1,19-3,79; $p = 0,011$) auch nach Korrektur für die Nierenfunktion und für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen, während Gesamt- und LMW-Adiponektin ihren prädiktiven Effekt verloren. Ebenso waren erhöhte Serumspiegel von MMW- (HR = 1,87; 95 % KI = 1,12-3,13; $p = 0,018$) und HMW-Adiponektin (HR = 1,84; 95 % KI 1,09-3,11; $p = 0,022$) sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen signifikant prädiktiv für den renalen Endpunkt. Auch für diesen Endpunkt verloren Gesamt- und LMW-Adiponektin in multivariater Analyse ihren prädiktiven Effekt. Eine erhöhte Insulinresistenz dagegen war weder in univariaten noch in multivariaten Analysen ein signifikanter Prädiktor für den renalen oder den kardialen Endpunkt.

Post hoc erfolgte eine zusätzliche Adjustierung für lg-transformiertes NT-pro-BNP, um eine mögliche Beeinflussung durch eine NT-pro-BNP induzierte Adiponektinfreisetzung nachzuweisen. Erstaunlicherweise verloren MMW- und HMW-Adiponektin ihren unabhängig prädiktiven Wert, sobald für die Serumkonzentration von Lg-NT-pro-BNP korrigiert wurde.

Zusammenfassend konnten wir in der CARE for HOME Studie nachweisen, dass weder Gesamt-Adiponektin, noch die Adiponektin-Subfraktionen eigenständige Risikofaktoren für kardiale und renale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind, sondern dass die Assoziation zwischen Adiponektin und kardialen und renalen Ereignissen am ehesten eine höhere kardiale Komorbidität mit konsekutiv höherem NT-pro-BNP reflektiert.

2. Summary

Adiponectin and insulin resistance as prognostic factors for cardiac and renal events in patients with chronic kidney disease

The peptide hormone adiponectin exists in different subfractions (low molecular weight, middle molecular weight, high molecular weight). The impact of adiponectin and its different subfractions on patients' outcome are discussed controversially.

Recent data have shown a high prevalence of insulin resistance in early stages of chronic kidney disease (CKD). Interestingly, chronic kidney disease (CKD) is characterized by increased plasma adiponectin levels. Eventually the increased level of NT-pro-BNP in CKD may contribute to increasing adiponectin levels. Whether a specific subfraction of adiponectin increases in CKD patients has not been studied yet.

The aim of CARE for HOME is to characterize novel markers of CKD progression and cardiovascular disease. Here, we provide a re-analysis of CARE for HOME that specifically analysed the prognostic impact of adiponectin and insulin resistance on cardiac and renal events in patients with chronic kidney disease.

In 343 patients with chronic kidney disease stage KDIGO 2 - 4 serum levels of adiponectin and its subfractions were measured by ELISA. In 473 patients we calculated insulin resistance using HOMA-Index. All patients were followed for the occurrence of renal and cardiac events.

Mean serum level of total adiponectin was 7.37 ± 4.49 $\mu\text{g/ml}$. The serum levels of total adiponectin and of adiponectin subfractions correlated with the glomerular filtration rate (total adiponectin: $r = -0.145$, $p < 0.001$; LMW: $r = -0.148$, $p < 0.001$; MMW: $r = -0.154$, $p < 0.001$; HMW: $r = -0.118$, $p = 0.001$).

Elevated levels of total, LMW, MMW and HMW adiponectin predicted cardiac events in univariate Cox regression analysis.

Even after adjustment for eGFR and traditional cardiovascular risk factors, MMW (HR 1.81; 95 % KI 1.01-3.22; $p = 0.045$) and HMW adiponectin (HR 2.12; 95 % KI 1.19-3.79; $p = 0.011$) remained independent predictors of cardiac events whereas total and LMW adiponectin did not predict cardiac events in multivariate analysis. Likewise, elevated levels of MMW (HR = 1.87; 95 % KI 1.12-3.13; $p = 0.018$) and HMW adiponectin (HR = 1.84; 95 % KI 1.09-3.11;

p = 0.022) predicted renal events both in univariate and multivariate analyses. Total and LMW adiponectin predicted renal events only in univariate analysis but not in multivariate analysis. However, increased insulin resistance predicted renal and cardiac events neither in univariate nor in multivariate analyses.

To detect a possible interaction between natriuretic peptides and adiponectin, we performed post-hoc Cox regression analyses in which we additionally adjusted for Ig-transferred NT-pro-BNP, after which MMW and HMW adiponectin neither predicted cardiac nor renal outcome.

In aggregate, in our CARE for HOME study, elevated levels of adiponectin in CKD patients did not independently predict renal and cardiac outcomes. The prognostic implications of adiponectin in univariate and in partially adjusted models was attenuated after correction for NT-pro-BNP, so that high adiponectin may rather represent an indirect reflector of underlying chronic heart disease than an independent cardiac or renal risk factor.

3. Einleitung

3.1 Die chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD; „chronic kidney disease“) mit ihren zahlreichen Begleit- und Folgeerkrankungen verzeichnet weltweit wachsende Patientenzahlen und entwickelt sich zunehmend zu einer medizinischen und ökonomischen Herausforderung [1].

Nach der internationalen Definition der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative) liegt eine chronische Nierenerkrankung bei einer über drei Monaten persistierenden Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² oder bei einer funktionellen Nierenschädigung vor. Klassifiziert wird die chronische Nierenerkrankung anhand der Ursache der Beeinträchtigung, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie [2].

KDIGO GFR-Kategorie	GFR (ml/min/1,73 m²)
G1	≥ 90
G2	60 - 89
G3a	45 - 59
G3b	30 - 44
G4	15 - 29
G5	< 15

Tabelle 1: *Kategorien der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei chronischer Nierenerkrankung nach KDIGO*

KDIGO Albuminurie-Kategorie	Albuminurie (mg/g Kreatinin)
A1	< 30
A2	30 - 300
A3	> 300

Tabelle 2: *Kategorien der Albuminurie bei chronischer Nierenerkrankung nach KDIGO*

Folgt man jener Definition, so liegt die globale Prävalenz bei Männern derzeit bei 10 % und bei Frauen bei 12 %. Insgesamt leiden schätzungsweise 498 Millionen Menschen weltweit an einer chronischen Nierenerkrankung, wobei bereits allein in Ländern mit mittlerem und geringem Durchschnittseinkommen 388 Millionen betroffen sind [3].

Eine repräsentative Studie erhob von 1988 - 1994 und von 1999 - 2004 die Daten von insgesamt 28 721 US - Amerikanern und stellte fest, dass die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung von 10 % auf 13 % angestiegen war [4].

Ähnlich Zahlen gelten für Deutschland. Man geht davon aus, dass 2 % der deutschen Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren eine reduzierte eGFR und 12 % eine Albuminurie aufweisen [5].

Die Ursachen für eine chronische Nierenerkrankung sind vielfältig: Die häufigsten und klinisch relevantesten Ursachen für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung sind die beiden hochprävalenten Zivilisationskrankheiten Diabetes mellitus (diabetische Nephropathie) und arterielle Hypertonie (hypertensive Nephropathie).

Im Gegensatz dazu machen nephrologische Erkrankungen wie Glomerulonephritiden, tubulointerstitielle und zystische Nierenerkrankungen einen deutlich geringeren Anteil aus [6]. Klinisch kommt es zum einen zum Versagen der exkretorischen Nierenfunktion und damit zu Störungen im Wasser -, Elektrolyt - und Säure- Base-Haushalt und zum anderen zu einer Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion, die zu einer renalen Osteopathie (Vitamin-D-Mangel) und zu einer renalen Anämie (Erythropoetin-Mangel) führen kann. Darüber hinaus kann auch ein Urämiesyndrom auftreten, bei dem durch toxisch wirkende nicht ausgeschiedene Metabolite andere Organe geschädigt werden.

Primäres Ziel in der Behandlung der chronischen Nierenerkrankung ist neben der Prävention einer chronischen Nierenerkrankung die Hemmung der Progression der CKD bis hin zur terminalen Nierenerkrankung (ESRD; End-Stage Renal Disease) und der damit einhergehenden Dialysepflichtigkeit.

Dabei nimmt eine optimale Therapie einen hohen Stellenwert ein, da CKD Patienten im Vergleich zur nierengesunden Normalbevölkerung mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Tod haben [7]. Präventionsmaßnahmen, zu denen unter anderem die Blutdrucksenkung, die optimale Diabeteseinstellung sowie die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen zählen, erfordern von den Patienten eine hohe Adhärenz.

Im Einklang damit konnte die Arbeitsgruppe um Muntner feststellen, dass Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate $< 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ein fast doppelt so hohes Risiko haben, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [8].

De Jager et al. konnte sogar eine fast 10-fach höhere kardiovaskuläre Mortalität bei chronisch nierenkranken Patienten zu Beginn der Dialysebehandlung nachweisen im Vergleich zu gleichaltrigen Menschen aus der nierengesunden Normalbevölkerung [9].

Im Stadium G 3 (entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 30-59 ml/min/1,73m^2) der CKD - was lediglich einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung entspricht - ist die Wahrscheinlichkeit höher, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als das Risiko, die Dialysepflichtigkeit zu erreichen [10].

Ebenso konnte eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern [11], Myokardinfarkten [12] sowie peripher-arteriellen Verschlusskrankheiten [13] bei chronisch nierenkranken Patienten nachgewiesen werden.

Interessanterweise konnte mit Hilfe der ARIC Kohorte (Atherosclerosis Risk in Communities) gezeigt werden, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz für Patienten mit einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im Vergleich zu nierengesunden Menschen fast verdoppelt ist [14]. Diese Studienergebnisse führten dazu, dass in den Leitlinien der National Kidney Foundation CKD Patienten in eine Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen eingestuft wurden.

3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei chronischer Nierenerkrankung

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Alter, arterielle Hypertension, erhöhtes LDL-Cholesterin sowie Diabetes mellitus sind bei chronisch nierenkranken Patienten gehäuft anzutreffen [15]. Schlussfolgernd könnte man annehmen, dass diese traditionellen Risikofaktoren für das vermehrte Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen und für die hohe kardiovaskuläre Mortalität bei CKD Patienten verantwortlich sind.

Im Rahmen der CHOICE-Studie konnte jedoch festgestellt werden, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sich nicht vollständig auf die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zurückführen lässt [16].

Im Einklang damit erzielte die therapeutische Beeinflussung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie die Behandlung einer Hypercholesterinämie mit Statinen [17] und der Einsatz von ACE-Hemmern [18] keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Vielmehr geht man davon aus, dass auch nicht-klassische Risikofaktoren eine zentrale Rolle spielen. Zu diesen nicht-klassischen Risikofaktoren zählen [19]:

- Dysregulierter Mineral- und Knochenstoffwechsel
- Oxidativer Stress
- Chronische Inflammation
- Malnutrition
- Erhöhtes Homocystein
- Anämie

Doch auch durch Modifikation solcher nicht-klassischen Risikofaktoren wie die Behandlung der Anämie oder die Senkung der Homocysteinspiegel konnte bis dato keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden [20, 21].

3.3 Adipositas und Chronische Nierenerkrankung

In den letzten 30 Jahren hat die Prävalenz von Übergewicht bei Erwachsenen immer weiter zugenommen [22]. In den USA leiden 35 % der Männer und 40 % der Frauen an Übergewicht [23].

Mittlerweile weiß man, dass ein hoher Hüft-Tailen-Quotient (Waist-to-Hip-Ratio) ein wichtiger Risikofaktor für das Neuauftreten einer CKD darstellt [24]. Auch ein hoher BMI ist mit einer reduzierten eGFR assoziiert [25]. Im Einklang damit konnten Lu et al. nachweisen, dass BMI Werte von mindestens 35 kg/m² mit einer rapiden Progression der chronischen Nierenerkrankung einhergehen, unabhängig vom CKD-Stadium [26].

Eine andere Studie bestimmte bei Männern mit Hilfe einer Computertomographie den viszeralen Fettgewebsanteil und zeigte eine Assoziation zwischen dem Anteil des viszeralen Fetts und einer Mikroalbuminurie auf [27].

Der exakte Pathomechanismus der Nierenschädigung durch Adipositas ist bislang unklar.

Die Tatsache, dass viele übergewichtige Menschen keine CKD entwickeln und 10-25 % der übergewichtigen Menschen als „metabolisch gesund“ gelten, lässt darauf schließen, dass Übergewicht allein nicht ausreicht, um die Niere chronisch zu schädigen [28].

Das Fettgewebe sezerniert verschiedene Peptidhormone wie Visfatin, Leptin und Resistin, die zu oxidativem Stress führen, den Fettstoffwechsel negativ beeinflussen und letztendlich eine Insulinresistenz herbeiführen. Diese Mechanismen führen zu pathologischen Veränderungen des Nierengewebes. Man spricht dabei von sogenannten Adipositas-assoziierten Glomerulopathien, die zwischen 1986 und 2000 von 0,2 % auf 2 % angestiegen sind [29].

3.4 Das Fettgewebe als Energiespeicher und endokrines Organ

Lange Zeit verfolgte man die Annahme, das Fettgewebe sei lediglich eine Ansammlung von Fettzellen, die ausschließlich der Energiespeicherung in Form von Triglyceriden und der Energiehomöostase dienen. Spätestens seit der Entdeckung des Leptins 1994 durch Jeffrey Friedman werden den Adipozyten darüberhinaus aber auch aktive parakrine und endokrine Eigenschaften zugeschrieben, und das Fettgewebe rückte als ein hochaktives metabolisches und endokrines Organ in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [30].

Neben den Adipozyten besteht das Fettgewebe aus Präadipozyten, Fibroblasten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen, die ebenfalls Einfluss auf Stoffwechselaktivitäten nehmen. Adipozyten sezernieren bioaktive Peptide, sogenannte Adipokine, die den Lipid - und Glukosestoffwechsel, Hunger - und Sättigungsgefühl und inflammatorische Prozesse modulieren.

Normalerweise unterliegt der Sekretion der Adipokine eine dynamische Regulation durch den Ernährungsstatus. Bei Adipositas wird diese Homöostase gestört, was eine fehlregulierte Produktion der Adipokine zur Folge hat. Schlussendlich kommt es zu inflammatorischen Ereignissen und es entwickelt sich eine Insulinresistenz [31]. Die meisten Adipokine wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Leptin, Resistin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) vermitteln eine proinflammatorische Wirkung und sind für die Insulinresistenz und die atherosklerotischen Veränderungen verantwortlich. Gegenätzlich verhält sich ein anderes Gewebshormon aus der Gruppe der Adipokine, das Adiponektin [32].

3.5 Das Adipokin Adiponektin

3.5.1 Nomenklatur, Aufbau und Rezeptoren

Die Erstbeschreibung des Adiponektins 1995 geht auf vier unabhängige Arbeitsgruppen zurück: Scherer et. al. 1995 [33], Hu et. al. 1996 [34], Maeda et. al. 1996 [35] und Nakano et. al. 1996 [36]. Aus diesem Grund ist es in der Literatur auch als ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30kDa), GBP28 (gelatine binding protein 28), AdipoQ sowie als ApM1 (adipose most abundant gene transcript 1) zu finden.

Da sich Adiponektin als Bezeichnung für das humane Protein etabliert hat, wird es auch in der folgenden Promotionsarbeit als Bezeichnung verwendet. Mit einem Molekulargewicht von 30 kDa und einer außergewöhnlich hohen Konzentration im Blut von 2 - 20 µg/ml bei Gesunden ist es das am häufigsten nachweisbare Adipokin im menschlichen Körper.

Das für Adiponektin kodierende Gen, auch als AMP1 (Adipose most abundant gene transcription) bezeichnet, ist beim Menschen auf dem Chromosom 3q27 lokalisiert.

Kondo et al. identifizierten die I164T Mutation im Adiponektin Gen, die mit niedrigen Adiponektinkonzentrationen assoziiert ist. Patienten mit jener Mutation weisen wiederum gehäuft Merkmale des metabolischen Syndroms auf wie arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie [37]. Die Ausschüttung unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Tiefpunkt in den frühen Morgenstunden. [38].

Adiponektin wird nicht nur, wie lange angenommen, in den Adipozyten des weißen Fettgewebes exprimiert und sezerniert, sondern zu einem geringen Anteil auch in den Adipozyten des braunen Fettgewebes [39]. Außerdem wurde experimentell eine Adiponektin-Synthese und - Expression durch Kardiomyozyten [40] Hepatozyten [41], Osteoblasten [42], Plazentagewebe [43] und Skelettmuskelzellen [44] nachgewiesen.

Im Plasma zirkuliert Adiponektin hauptsächlich in drei verschiedenen Formen: als Trimer, fortan auch LMW-Adiponektin (low molecular weight) genannt, als Hexamer, fortan auch MMW-Adiponektin (middle molecular weight) genannt sowie als hochmolekularer Komplex, nachfolgend auch HMW-Adiponektin (high molecular weight) genannt.

Das Protein besteht aus einer Sequenz von 244 Aminosäuren und lässt sich in vier Domänen unterteilen: Einem N-terminalen Signalpeptid folgt eine variable Region aus 27 Aminosäuren, der sich eine Kollagendomäne aus 22 Kollagentriplets anschließt. Am C-terminalen Ende bilden 137 Aminosäuren eine globuläre Domäne, die strukturell dem Komplementfaktor C1q ähnelt [36].

Im Golgi-Apparat oder im endoplasmatischen Reticulum erfährt das Adiponektin verschiedene posttranslationale Modifikationen. Bedeutend für die Bildung von Oligomeren sind die Disulfidbrückenbildungen zwischen den Cysteinresten in der N-terminalen Domäne. Eine weitere posttranslationale Modifikation ist die Hydroxylierung und Glykosylierung von Prolin und Lysinresten. Jene Modifikation ist für die insulinsensitivierende Eigenschaft des Adiponektins verantwortlich [45].

Adiponektin kann an zwei verschiedene 7 - Transmembranrezeptoren binden:

In der Skelettmuskulatur wird vermehrt der Adiponektinrezeptor 1 (AdipoR1) exprimiert, der vorwiegend globuläres Adiponektin bindet und über Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) die hepatische Gluconeogenese inhibiert.

Der Adiponektinrezeptor 2 (AdipoR2) kommt dagegen vor allem in der Leber vor und kann sowohl globuläres als auch gesamtes Adiponektin binden [46]. AdipoR2 aktiviert vor allem PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α) und inhibiert damit inflammatorische Prozesse [47].

Der Arbeitsgruppe um Kharroubi gelang es 2003, Adiponektinrezeptoren auf den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zu identifizieren [48].

Neben den beiden Adiponektinrezeptoren wurde ein weiteres Adiponektin-bindendes Protein entdeckt, T-Cadherin. Das extrazelluläre Protein wird vor allem in der Skelettmuskulatur, dem Nervensystem und im kardiovaskulären System exprimiert und bindet ausschließlich HMW-Adiponektin. Jedoch besitzt T-Cadherin keine intrazelluläre Domäne und scheint somit keinen Effekt auf die zelluläre Signaltransduktion zu haben [49].

Schlussfolgernd hängt der Adiponektin-Signalweg vom Molekulargewicht, von den unterschiedlichen Rezeptoren und vom Zielgewebe ab.

5.3.2 Adiponektin und seine Rolle im Stoffwechsel

Gegensätzlich zu anderen Adipokinen, deren Konzentrationen mit Zunahme des Fettgewebes ansteigen, nimmt die Menge an zirkulierendem Adiponektin ab.

Bei übergewichtigen und adipösen Menschen werden erniedrigte Adiponektinspiegel gemessen [50] und ein Gewichtsverlust, ebenso wie eine Verbesserung des Blutzuckers führt im Gegenzug zu einer Erhöhung der Adiponektinkonzentration [51]. Frauen weisen signifikant höhere Adiponektinspiegel auf als Männer mit gleichem Body Mass Index [52].

Hara et al. beschrieben HMW-Adiponektin als die biologisch aktive Form des Proteins.

Sie konnten zeigen, dass die hochmolekulare Subfraktion einen entscheidenden Einfluss auf die Thiazolidinedione-vermittelte Verbesserung der Insulinsensitivität hat [53, 54].

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben deutlich niedrigere Adiponektin-Plasmakonzentrationen als gesunde Probanden [55]. Rezente Studien konnten zudem eine Assoziation zwischen erniedrigtem HMW-Adiponektin und der Entwicklung eines Gestationsdiabetes in der Frühschwangerschaft nachweisen [56].

Im Einklang damit konnte im Tiermodell demonstriert werden, dass die Insulinkonzentration bei Mäusen negativ mit der Expression der Adiponektinrezeptoren (AdipoR1/AdipoR2) korreliert und ein mehrwöchiges Ausdauertraining die Insulinsensitivität durch eine vermehrte Expression der Adiponektinrezeptoren deutlich verbessert [57].

Schlussfolgernd wirkt Adiponektin mittels Steigerung der Fettsäureoxidation durch Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase der Entstehung einer Insulinresistenz und damit eines Diabetes mellitus Typ 2 entgegen [58].

Neben den insulinsensitivierenden Eigenschaften werden dem Adiponektin insgesamt antiinflammatorische, antiatherogene und kardioprotektive Effekte zugeschrieben [59-61].

So wurden erniedrigte Adiponektinspiegel bei Adipositas [50], Diabetes mellitus Typ 2 [55] und arterieller Hypertonie [62] nachgewiesen.

Auch bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen konnten einige protektive Eigenschaften des Adiponektins nachgewiesen werden: So zeigte sich in klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen niedrigen Adiponektinkonzentrationen, einer koronaren Herzkrankheit (KHK) [63] und einer erhöhten Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis communis [64].

Im Fettstoffwechsel konnte eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und dem HDL-Cholesterin und eine inverse Korrelation mit den Triglyceriden und dem LDL-Cholesterin gezeigt werden [65].

Bezüglich der antiinflammatorischen und antiatherogenen Eigenschaften des Adiponektins konnten folgende pathophysiologische Mechanismen entschlüsselt werden: Zum einen vermindert es die Anreicherung von Lipiden in Makrophagen, zum anderen führt Adiponektin zu einer Hemmung der proinflammatorischen Effekte von TNF- α [66, 67].

Lange Zeit bestand Unklarheit darüber, ob Adiponektin über Rezeptoren auch im Gehirn wirkt. Yamauchi et al. konnten eine Expression der beiden Adiponektinrezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 im Gehirn von Ratten nachweisen [46] und weniger später gelang auch der postmortale Nachweis von Adiponektinrezeptoren im Hypothalamus sowie im Liquor [68].

3.6 Die Rolle von Adiponektin bei der chronischen Nierenerkrankung

Wie schon im vorherigen Abschnitt beschrieben, werden Adiponektin insgesamt antiinflammatorische, antiatherogene, kardioprotektive sowie insulinsensitivierende Eigenschaften zugeschrieben [59-61].

Interessanterweise werden bei CKD Patienten signifikant höhere Adiponektinspiegel gemessen als bei nierengesunden Menschen. Im Einklang damit geht eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate mit höheren Adiponektinspiegeln einher [69]. Übereinstimmend sind hohe Adiponektinspiegel bei CKD Patienten auch mit der Albuminurie vergesellschaftet [70].

Bei Dialysepatienten werden dreifach höhere Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zur nierengesunden Normalbevölkerung gemessen. Unterschiede bezüglich der Adiponektinkonzentration zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse konnten nicht festgestellt werden [71]. Ebenso konnte bei Hämodialysepatienten gezeigt werden, dass steigende Adiponektinspiegel mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte einhergehen [72].

Zwar führt eine Nierentransplantation zu einer Senkung der Adiponektinspiegel, dennoch bleiben die Werte, verglichen mit der Normalbevölkerung, weiter erhöht [73].

Interessanterweise konnte experimentell nachgewiesen werden, dass Adiponektin renoprotektiv wirkt und zu einer Wiederherstellung der Podozytenfunktion führt [74].

Im Einklang damit sind im Tiermodell niedrige Adiponektinspiegel mit einer Mikroalbuminurie, oxidativem Stress und einer reduzierten Funktion der Podozyten assoziiert [75]. Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse epidemiologischer Studien, die hohe Adiponektinspiegel bei CKD Patienten aufzeigen, und experimenteller Studien, die auf renoprotektive Eigenschaften verweisen, könnte die Arbeit von Nakamura et al. liefern. Sie konnten zeigen, dass mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz die Adiponektinspiegel ansteigen. Dieser Anstieg korreliert signifikant mit der Zunahme von BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) [76]. Eventuell kann der erhöhte Spiegel von NT-pro-BNP bei CKD Patienten partiell zu steigenden Adiponektinwerten beitragen. Sowohl bei chronischer Herzinsuffizienz als auch bei der chronischen Nierenerkrankung akkumuliert NT-pro-BNP und induziert eine vermehrte Freisetzung von Adiponektin [77].

Im Einklang damit stiegen die Konzentrationen von Gesamt- und HMW-Adiponektin durch eine Infusion von exogenem ANP über 7 Tage bei Patienten mit kardialer Dekompensation deutlich an, wodurch eine Assoziation zwischen ANP und Adiponektin bei Patienten mit Herzinsuffizienz bestätigt werden konnte [78].

Zwischen einer chronischen Nierenerkrankung und erhöhten Adiponektinspiegeln bestehen komplexe und noch nicht vollständig verstandene Interaktionen. Daher ist es wenig überraschend, dass kontrovers diskutiert wird, inwiefern Adiponektin protektiv oder schädigend in Bezug auf kardiale Ereignisse bei CKD Patienten wirkt.

3.7 Die Rolle der Insulinresistenz bei der chronischen Nierenerkrankung

Unter dem Begriff Insulinresistenz versteht man eine verminderte Empfindlichkeit des peripheren Gewebes (hauptsächlich Muskulatur, Leber und Fettgewebe) gegenüber dem Hormon Insulin. Aufgrund der reduzierten Sensibilität der Körperzellen auf Insulin produziert die Bauchspeicheldrüse kompensatorisch mehr Insulin, was zu einer progredienten Erschöpfung der Bauchspeicheldrüsenfunktion führt.

In einigen Arbeiten wird auf einen Zusammenhang zwischen einer chronischen Nierenerkrankung und einer Insulinresistenz verwiesen.

So konnten Chen et al. in einer Population mit Nichtdiabetikern verdeutlichen, dass mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion die Insulinresistenz ansteigt [79].

Bereits im Jahr 1979 zeigte die Arbeitsgruppe um DeFronzo durch Anwendung des hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Tests, dass nicht-diabetische Dialysepatienten eine Insulinresistenz aufweisen. Gleichzeitig konnte durch eine Dialysebehandlung eine Verbesserung der Insulinresistenz erzielt werden [80].

Jener Test ermöglicht es, bei einer hohen Insulinkonzentration und unter einem Insulin- und Glukose-„Steady State“- Niveau, die Ganzkörper-Glukose Utilisation abzuschätzen.

Ebenfalls mittels der euglykämischen Insulin-Clamp-Technik konnten DeFronzo et al. nachweisen, dass es bei einer Urämie zu keiner Verstärkung der hepatischen Glukoseproduktion kommt. Schlussfolgernd ist die primäre Ursache der Insulinresistenz bei Urämie eine reduzierte Gewebesensitivität auf Insulin [80]. Auch Fliser et al. konnten mit Hilfe eines intravenösen Glucose-Toleranz-Tests nachweisen, dass schon in frühen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung, entsprechend einer glomerulären Filtrationsrate im Normbereich, eine Insulinresistenz vorliegt [81].

Die Erhebung der National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) in den Vereinigten Staaten mit Patienten ohne Diabetes mellitus verwies auf eine Assoziation zwischen einer reduzierten eGFR („estimated glomerular filtration rate“) und hohen Insulinkonzentrationen bzw. hohen HOMA- Index-Werten [82].

Auch ein hoher BMI erwies sich als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [83].

3.8 Fragestellung der Promotionsarbeit

Folgende Hypothesen sollen im Rahmen dieser Promotionsarbeit geprüft werden:

- Patienten mit chronischer Nierenerkrankung weisen mit progredienter Einschränkung der Nierenfunktion steigende Adiponektinspiegel und eine erhöhte Insulinresistenz auf.
- Bei chronischen nierenkranken Patienten kommt es zu einem selektiven Anstieg von HMW-Adiponektin.
- Der Anstieg von Adiponektin und seinen Subfraktionen korreliert negativ mit der Insulinresistenz.
- Die Adiponektin-Subfraktionen und die Insulinresistenz erweisen sich bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung als unabhängige Prädiktoren kardialer und renaler Ereignisse.

4. Material und Methoden

4.1 Studienteilnehmer

In die prospektive CARE for HOME Studie wurden über einen Zeitraum von September 2008 bis April 2017 insgesamt 575 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) in den GFR Kategorien G2 – G4 nach KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) eingeschlossen. Alle Patienten wurden in der nephrologischen Ambulanz in der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren - und Hochdruckkrankheiten am Universitätsklinikum des Saarlandes rekrutiert.

Alle Studienteilnehmer wurden entweder vor der Untersuchung telefonisch kontaktiert oder bei einer vorherigen ambulanten Vorstellung über die Option der Teilnahme an der Studie informiert.

Mit Hilfe der Patientenakte und vorherigen Untersuchungsergebnissen wurde jeder Proband auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien überprüft. Vor Studienbeginn wurde über den Ablauf und über die Ziele der Arbeit aufgeklärt. Von allen Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor (siehe Anhang). Das zugrundeliegende Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und genehmigt.

Eine jährliche Nachuntersuchung erfolgte über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Konnte der vereinbarte Termin nicht wahrgenommen werden, kontaktierten wir telefonisch die Patienten oder den Hausarzt, um die nötigen Informationen zu erfragen. Auch mit Patienten, die nach Studieneinschluss dialysepflichtig wurden, wurde Kontakt aufgenommen.

4.1.1 Definition der chronischen Nierenerkrankung

Nach der internationalen Definition der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative) liegt eine chronische Nierenerkrankung bei einer über 3 Monaten bestehenden pathologischen Veränderung im Serum und / oder Urin oder abnorme Befunde in der Bildgebung und / oder Histologie vor, unabhängig von der Einschränkung der Nierenfunktion. Des Weiteren spricht man von einer chronischen Nierenerkrankung bei einer über mindestens drei Monaten persistierenden Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$.

4.1.2 Einschlusskriterien

In die CARE for HOME Studie wurden chronisch nierenkranke Patienten der Stadien G 2 bis G 4 nach KDIGO eingeschlossen (eGFR 15 – 90 ml/min/1,73m²).

Im Stadium G 2 nach KDIGO ist neben einer eGFR von 60 – 90 ml/min/1,73 m² ein zusätzlicher Nachweis einer chronischen Nierenschädigung erforderlich. Folgende Kriterien wurden als chronische Nierenschädigung definiert:

- Proteinurie > 300 mg/g Kreatinin
- Persistierende Albuminurie > 17/25 (Männer / Frauen) mg/g Kreatinin
- Persistierende glomeruläre Hämaturie
- Erhöhtes Plasma Cystatin C (> 1,05 mg/l)
- Erhöhtes Plasma Kreatinin > 1,2/0,9 mg/l (Männer / Frauen)
- Bioptisch gesicherte Nierenerkrankung und / oder Tubulopathie
- Hereditäre Nierenerkrankung

4.1.3 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den KDIGO Stadien G 1 und G 5 (eGFR > 90 ml/min/1,73 m² bzw. eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Des Weiteren führten die Einnahme von systemischen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 10 Tage sowie die Einnahme von Kortison innerhalb der letzten 21 Tage zum Ausschluss. Auch ein aktives Malignom, eine bestehende HIV Infektion, ein klinisch apparenter fieberhafter und / oder antibiotikapflichtiger Infekt zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie ein C-reaktives Protein (CRP) > 50 mg/l führten zum Studienausschluss.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Das Vorliegen einer aktiven onkologischen oder hämatologischen Systemerkrankung
- Das Vorliegen eines akuten Nierenversagens
(Anstieg Kreatinin > 50 % innerhalb von vier Wochen vor Einschluss in die Studie)

Eine Nierenarterienstenose mit maximaler Geschwindigkeit $V_{max} > 2,0$ m/s, eine Stenose des Truncus coeliacus mit maximaler Geschwindigkeit > 2,0 m/s, Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung, eine Pfortaderbreite > 15mm und ein drittgradiger Harnstau führten zum Ausschluss von der sonographischen Untersuchung.

4.2 Untersuchungsablauf

4.2.1 Blut – und Urindiagnostik

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten seit mindestens acht Stunden nüchtern. Zunächst wurden die Patienten gebeten, Spontanurin abzugeben. Aus der Urinprobe wurden 9 ml für eventuell später zu bestimmende Parameter in Mikroreaktionsgefäße abgefüllt und bei - 80 °C tiefgefroren.

Darauf folgte nach fünfminütigem Sitzen eine standardisierte Entnahme von 54 ml venösem Vollblut aus einer oberflächlichen Armvene. Es wurden sowohl Routine-Laborparameter bestimmt als auch Proben für die spätere Bestimmung etwaiger weiterer Parameter asserviert. Die unten dargestellte Tabelle veranschaulicht die aus den verschiedenen Proben gewonnenen Parameter. Alle nötigen Laborwerte wurden nach standardisierter Methodik im Zentrallabor des Universitätsklinikum des Saarlandes analysiert.

(http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor)

Für die Berechnung der abgeschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“, eGFR) zur Quantifizierung der Nierenfunktion wurde die korrigierte MDRD-Formel nach Levey et al. verwendet [84].

$$GFR [ml/min/1,73m^2] = 186 * (Kreatinin \left[\frac{mg}{dl} \right] \exp(-1,154) * Alter[Jahre] \exp(-0,203) * Korrekturfaktor)$$

* *Korrekturfaktor: 0,742 bei Frauen*

Blutprobe	Bestimmte Parameter
EDTA – Blut (2,7-ml-EDTA-Monovette)	Differentialblutbild: neutrophile, eosinophile, basophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten
Plasma (4,7-ml-Lithium-Heparin- Monovette)	Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Glucose, ASAT, Lipoproteindiagnostik (Cholesterin, HDL- Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride), Eiweiß, Albumin, Eisen, CRP, Ferritin, Troponin T
Serum (4,7-ml-Serum-Monovette)	Apo A, Apo B, Insulin, Parathormon (intakt), NT-pro-BNP, 25-Hydroxy-Vitamin D3

Tabelle 3: Blutproben und daraus bestimmte Parameter

EDTA, Ethylendiamintetraessigsäure; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; CRP, C-reaktives Protein; Apo A, Apolipoprotein A1; Apo B, Apolipoprotein B; NT-pro-BNP, N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide

Aus dem gewonnenen Mittelstrahlurin wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum des Saarlandes folgende Parameter bestimmt:

Probe	Bestimmte Parameter
Urin (Portion) (10-ml-Urin-Monovette)	Status, Sediment, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Albumin, Mikroglobulin, Eiweiß, Transferrin, Immunglobulin G, Kreatinin

Tabelle 4: Urinproben und daraus bestimmte Parameter

4.2.2 Bestimmung von Adiponektin

Der quantitative Nachweis von Adiponektin erfolgte mittels eines kommerziell verfügbaren ELISA (Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay) der Firma ALPCO (ALPCO 6/1/2010, Salem, NH, USA). Der Adiponektin-ELISA, ein Sandwich-Assay, verwendet zwei hochaffine Antikörper, die an die verschiedenen Epitope des nachzuweisenden Antigens binden.

Dabei entsteht ein Antigen-Antikörper Komplex, der detektiert und quantifiziert werden kann. In der darauffolgenden Substratreaktion wird ein Farbumschlag katalysiert. Jener ist quantitativ abhängig vom Gehalt der Probe. Die Enzym-Aktivität kann mit Hilfe eines Spektrophometers bei 450nm gemessen werden. Die Durchführung wurde exakt nach Protokoll des Herstellers durchgeführt.

Um die einzelnen Adiponektin-Subfraktionen bestimmen zu können, bedarf es einer proteolytischen Aufbereitung des Gesamt-Adiponektins. Durch Behandlung mit einer Protease verbleibt lediglich das HMW-Adiponektin, welches in einem nächsten Schritt durch Reduktion zu Dimeren mittels ELISA nachgewiesen werden kann.

Zur Bestimmung von MMW-Adiponektin wird kombiniertes MMW- und HMW-Adiponektin durch Verdauung von LMW-Adiponektin proteolytisch behandelt und ebenfalls mittels ELISA quantifiziert. Durch Subtraktion von HMW-Adiponektin von kombinierten MMW- und HMW-Adiponektin lässt sich indirekt das MMW-Adiponektin errechnen. Das LMW-Adiponektin erhält man durch Subtraktion von MMW- und HMW-Adiponektin vom Gesamt-Adiponektin.

4.2.3 Berechnung der Insulinresistenz

Zur Berechnung der Insulinresistenz verwendeten wir den HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment), der sich aus folgender Formel ergibt.

$$HOMA - IR = \text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose } (\text{mmol/l}) / 22,5$$

Ab HOMA-Index Werten von 2,0 ergeben sich Hinweise auf eine mögliche Insulinresistenz, ab 2,5 ist eine Insulinresistenz sehr wahrscheinlich.

Stadium	HOMA - Index	Beschreibung
1	< 2,0	Insulinresistenz unwahrscheinlich
2	2,0 – 2,5	Hinweis auf Insulinresistenz
3	2,5 – 5,0	Insulinresistenz wahrscheinlich
4	> 5,0	Insulinresistenz vorhanden

Tabelle 5: Kategorien der Insulinresistenz

4.2.4 Erfassung anthropometrische Daten

Bei allen Patienten wurden das Körpergewicht und die Körpergröße erfasst. Die Messung der Körpergröße erfolgte am aufrecht stehenden, barfußigen Probanden an einer Messlatte.

Das Körpergewicht wurde mit einer geeichten digitalen Waage bestimmt.

Aus diesen beiden Werten lässt sich der Body Mass Index (BMI) nach folgender Formel berechnen:

$$\text{Body Mass Index (BMI)} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$$

Zur weiteren Abschätzung der Körperfettverteilung sowie des Ernährungszustandes wurde der Hüft-Taillen-Quotient (Waist-to-Hip-Ratio) bestimmt. Um diesen Quotienten zu ermitteln, wird mit einem flexiblen Maßband der Hüftumfang auf Höhe des Trochanter Major gemessen sowie der Taillenumfang in Expiration zwischen Unterrand der zwölften Rippe und Christa iliaca.

$$\text{Hüft – Taillen – Quotient} = \text{Hüftumfang (cm)} / \text{Taillenumfang (cm)}$$

4.2.5 Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos wurden diverse Untersuchungen durchgeführt, die nachfolgend detailliert beschrieben werden:

Blutdruckmessung

Nach fünfminütiger Ruheperiode in sitzender Position wurde mit einem automatischen Messgerät (DINAMAP PROCARE Auscultatory 100, SOMA) eine nicht invasive Blutdruckmessung nach Verlassen des Raumes durch den Untersucher durchgeführt.

Der Blutdruck wurde sowohl am rechten als auch am linken Arm gemessen. Es folgte eine zweite Messung zwei Minuten später ebenfalls in sitzender Position.

Um die orthostatische Reaktion zu untersuchen, begab sich der Proband von der sitzenden in die stehende Position. Am rechten Arm wurde der Blutdruck nach einer und nach weiteren fünf Minuten gemessen.

Elektrokardiogramm

Zur weiteren Stratifizierung des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgte die Aufzeichnung eines Ruhe-Elektrokardiogramms.

Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Index, ABI)

Ein weiterer Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und zur Verlaufsbeurteilung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist der Knöchel-Arm-Index.

Als Norm gelten Werte zwischen 0,9 - 1,2. Werte < 0,9 sprechen für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, wohingegen Werte > 1,2 ein Hinweis auf eine Mönckeberg-Sklerose sein können.

Vor Durchführung der Messung lag der Patient mindestens fünf Minuten in Rückenlage. Mit Hilfe einer Blutdruckmanschette und einer Dopplersonde wurden die systolischen Blutdruckwerte von Aa. brachiales, Aa. dorsales pedes und Aa. tibiales posteriores ermittelt.

Fragebogen

Zudem wurde ein standardisiertes Fragebogeninterview (siehe Anhang) durch den Untersucher durchgeführt, um kardiovaskuläre Risikofaktoren, die aktuelle Medikation sowie stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse zu erfassen.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden definiert:

- Eine koronararterielle Intervention (PTCA / Stent / Bypassoperation)
- Ein Myokardinfarkt
- Eine peripher-arterielle Revaskularisation (PTA / Stent / Bypassoperation)
- Eine nichttraumatische Amputation proximal des Fußgrundgelenkes
- Eine zerebrovaskuläre Revaskularisation (Carotis-Thrombendarterektomie / - Stent)
- Ein Apoplex mit klinischen Symptomen, die mindestens 24 Stunden persistierten

Eine kardiale Dekompensation wurde bei Patienten definiert, die mit Symptomen (progressive Dyspnoe) in Verbindung mit klinischen (periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche) oder radiologischen Zeichen (Kardiomegalie, pulmonales Ödem, Pleuraerguss) einer dekompensierten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden mussten.

Alle Angaben der Patienten wurden mit Hilfe der Datenbank des Universitätsklinikums des Saarlandes und durch Anforderungen von Arztbriefen aus externen Krankenhäusern validiert.

Bei Diskrepanz zwischen den Angaben des Patienten und den Arztbriefen wurden die Originaldokumente angefordert.

Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse wurde auch eine Familienanamnese erhoben.

Als Patienten mit einer positiven Familienanamnese wurden Patienten definiert, deren Verwandte 1. Grades (Eltern oder Geschwister) vor dem Erreichen des 65. Lebensjahres einen Myokardinfarkt oder einen ischämischen Apoplex erlitten haben. Außerdem wurde der Nikotinkonsum erfasst. Die Patienten wurden als Raucher definiert, wenn in den letzten 28 Tagen mindestens eine Zigarette konsumiert wurde. Erfragt wurden auch der Zeitraum des aktiven Rauchens, der Zeitpunkt der letzten Zigarette sowie die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Als Diabetiker galten Patienten mit einem Nüchtern-Blutzucker von > 126 mg/dl, einem Spontan-Blutzucker > 200 mg/dl, einem ärztlich vordiagnostizierten Diabetes mellitus und / oder Patienten mit antidiabetischer Medikation. Um die körperliche Aktivität zu erfassen, erfragten wir die Anzahl der Wochentage, an denen sich der Patient für mindestens 30 Minuten sportlich betätigt. Die körperliche Inaktivität wurde mit der Anzahl der Stunden vor dem Fernseher erfasst. Der Fragebogen beinhaltete auch eine Alkoholanamnese. Wir eruierten den wöchentlichen Konsum von Rotwein, Weißwein, Bier und Spirituosen in Gläsern. Ein Glas entsprach dabei 120 ml Wein, 350 ml Bier sowie 45 ml Spirituosen. Auch das Vorhandensein einer Tumorerkrankung, einer chronischen Darmerkrankung, einer Lebererkrankung, einer akuten Infektionskrankheit in den letzten 5 Tagen vor Studieneinschluss sowie die aktuelle Medikation wurden erfragt.

Die Verfasserin der vorliegenden Dissertationsschrift führte zwischen Juni 2016 und April 2017 die beschriebenen Untersuchungen durch.

4.2.6 Jährliche Nachkontrollen

In den ersten fünf Jahren nach Studieneinschluss fanden jährliche Nachuntersuchungen statt.

Die jährliche Nachkontrolle umfasste folgende Untersuchungen:

- standardisierte Entnahme von 54 ml venösen Vollblutes
- Erfassung des aktuellen Körpergewichtes
- Erhebung eines standardisierten Fragebogens im Interviewstil (siehe Anhang)
- nicht - invasive Blutdruckmessung

- standardisierte Bestimmung der Hautfaltendicke der Probanden
- Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms
- standardisierte Echokardiographie (bei Studieneinschluss und 5 Jahre danach)

Nach diesem fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum wurden alle zwei Jahre Telefoninterviews durchgeführt, um kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu erfassen.

4.3 Studienendpunkte

Als Studienendpunkte wurden definiert:

- **Renaler** Endpunkt: Halbierung der eGFR, Eintreten einer Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese
- **Kardialer** Endpunkt: Kardiale Dekompensation (Definition siehe oben), Tod jedweder Genese

4.4 Dokumentation und Statistik

Die Verwaltung der Messdaten erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft, Seattle, Washington, USA). Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten kam die Statistik Software SPSS (Statistical Product and Service Solutions; Version 17.0 Chicago, Illinois, USA) zur Anwendung. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung, bei Abweichung von Normalverteilung als Median [25. und 75. Perzentile] angegeben und mittels T-Test (zwei Gruppen) oder mittels ANOVA mit gewichtetem linearen Term (mehr als zwei Gruppen) verglichen. Kategoriale Variablen wurden als absolute Werte und als prozentualer Anteil an dem Gesamtkollektiv angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verglichen. Korrelationen zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden als Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau berechnet. Überlebensanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Analyse und wurden mit nachfolgendem Breslow Test untersucht. Zusätzlich wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen nach Korrektur für die Nierenfunktion und für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt. Hier wurde eine Adjustierung für die eGFR und für die log-transformierte Albuminurie (Modell a), eine zusätzliche Adjustierung für Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht und prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen (Modell b) und schlussendlich eine zusätzliche Adjustierung für den BMI (Modell c) vordefiniert. Post hoc

erfolgte eine zusätzliche Adjustierung für log-transformiertes NT-pro-BNP (Modell d), um eine mögliche Beeinflussung durch eine BNP induzierte Adiponektin-freisetzung nachzuweisen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wird $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

5. Ergebnisse

5.1 Baselinecharakteristika

Die Baselinecharakteristika der 575 teilnehmenden Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 6) zusammengestellt. Insgesamt liegt der Frauenanteil bei 42 %, das mittlere Alter beträgt 66 ± 12 Jahre, 10 % der teilnehmenden Patienten sind aktive Raucher, 39 % der Patienten leiden an einem Diabetes mellitus und 32 % haben prävalente kardiovaskuläre Ereignisse. Der mittlere Body Mass Index in unserer Studienkohorte beträgt 30 kg/m^2 , wobei der minimal BMI bei 18 kg/m^2 und der maximale BMI bei 60 kg/m^2 liegt. Der mittlere Kreatininwert liegt bei $1,56 \pm 0,62 \text{ mg/dl}$, der mittlere Cystatin C Wert beträgt $1,65 \pm 0,59 \text{ mg/l}$ und die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate liegt bei $46 \pm 16 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Stratifiziert man die Patienten nach ihrer chronischen Nierenerkrankung in die GFR Kategorien, so lässt sich der geringste Anteil der Patienten in der GFR Kategorie 4 (104 Patienten) und der größte Anteil der Patienten in der GFR Kategorie 3 (193 Patienten G 3a, 162 Patienten G 3b) einklassifizieren. Patienten mit weiter fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung weisen ein höheres Patientenalter, niedrigere diastolische Blutdruckwerte, ein niedrigeres Körpergewicht, höhere CRP – Werte und eine breitere Intima Media (IMT) auf. Zudem steigen mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion die NT-pro-BNP Werte an.

Der Anteil der Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen ist in weiter fortgeschrittenen GFR Kategorien höher, der Anteil der Raucher jedoch deutlich geringer.

Charakteristik	Gesamt (n = 575)	CKD G2 (n = 116)	CKD G3a (n = 193)	CKD G3b (n = 162)	CKD G4 (n = 104)	p
Alter (Jahre)	66 ± 12	59 ± 12	65 ± 12	69 ± 11	68 ± 11	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	240 (42 %)	40 (35 %)	86 (45 %)	70 (43 %)	44 (42 %)	0,347
Körpergewicht (kg)	87 ± 18	90 ± 17	88 ± 18	86 ± 19	82 ± 16	0,001
BMI (kg/m ²)	30 ± 6	30 ± 5	31 ± 6	31 ± 6	30 ± 5	0,199
Hüftumfang (cm)	107 ± 12	107 ± 12	107 ± 12	107 ± 12	106 ± 12	0,359
Raucher (ja)	59 (10 %)	20 (17 %)	17 (9 %)	14 (9 %)	8 (8 %)	0,051
Diabetes mellitus (ja)	224 (39 %)	40 (35 %)	75 (39 %)	63 (39 %)	46 (44 %)	0,533
RR systolisch (mmHg)	152 ± 24	149 ± 20	156 ± 24	149 ± 23	154 ± 27	0,522
RR diastolisch (mmHg)	85 ± 13	88 ± 13	88 ± 13	81 ± 13	84 ± 12	< 0,001
IMT (mm)	0,07 ± 0,016	0,07 ± 0,013	0,07 ± 0,018	0,07 ± 0,017	0,07 ± 0,015	0,027
CVD (prävalent)	185 (32 %)	18 (16 %)	62 (32 %)	70 (43 %)	35 (34 %)	< 0,001
Fam. vorzeitige CVD (ja)	111 (19 %)	23 (20 %)	41 (21 %)	34 (21 %)	13 (13 %)	0,276
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	46 ± 16	69 ± 7	52 ± 4	38 ± 4	23 ± 4	< 0,001
Albuminurie (g/mg Kreatinin)	0,03 (0,01;0,19)	0,02 (0,01;0,10)	0,02 (0,01;0,10)	0,04 (0,01;0,15)	0,18 (0,04;0,69)	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,56 ± 0,62	1,03 ± 0,14	1,26 ± 0,19	1,65 ± 0,28	2,59 ± 0,58	< 0,001
Cystatin C (mg/l)	1,65 ± 0,59	1,12 ± 0,21	1,37 ± 0,24	1,83 ± 0,44	2,51 ± 0,43	< 0,001
CRP (mg/l)	2,70 (1,10;5,13)	2,35 (1,23;4,20)	2,50 (1,10;4,90)	2,90 (1,20;6,83)	3,15 (1,10;6,05)	< 0,001
NT-pro-BNP (pg/ml)	210 (89;550)	83 (45;169)	136 (74;306)	345 (151;1096)	540 (292;1592)	< 0,001
Cholesterin (mg/dl)	190 ± 44	195 ± 39	192 ± 43	185 ± 45	188 ± 47	0,880
HDL-C (mg/dl)	52 ± 17	53 ± 16	53 ± 18	51 ± 16	50 ± 17	0,109
LDL-C (mg/dl)	113 ± 37	119 ± 35	114 ± 37	109 ± 37	113 ± 39	0,103
Triglyceride (mg/dl)	163 ± 113	156 ± 122	162 ± 116	162 ± 99	173 ± 121	0,305
Glucose (mg/dl)	119 ± 33	116 ± 32	119 ± 30	123 ± 38	114 ± 31	0,974

Charakteristik	Gesamt (n = 575)	CKD G2 (n = 116)	CKD G3a (n = 193)	CKD G3b (n = 162)	CKD G4 (n = 104)	P
Beta-Blocker	398 (69 %)	63 (54 %)	130 (67 %)	129 (80 %)	76 (73 %)	< 0,001
ACE-Hemmer	203 (35 %)	34 (29 %)	77 (40 %)	51 (32 %)	41 (39 %)	0,144
AT-1-Blocker	291 (51 %)	67 (58 %)	94 (49 %)	84 (52 %)	46 (44 %)	0,217
Statine	305 (53 %)	44 (38 %)	105 (54 %)	99 (61 %)	57 (55 %)	0,002
Diuretika	467 (81 %)	77 (66 %)	156 (81 %)	140 (86 %)	94 (90 %)	< 0,001
Antidiabetische Therapie	180 (31 %)	27 (23 %)	63 (33 %)	52 (32 %)	38 (37 %)	0,171
Insulin	100 (17 %)	13 (11 %)	32 (17 %)	30 (19 %)	25 (24 %)	0,089
OAD	110 (19 %)	19 (16 %)	43 (22 %)	26 (16 %)	22 (21 %)	0,380
Inkretin-mimetika	5 (1 %)	3 (3 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,095

Tabelle 6: Baselinecharakteristika stratifiziert nach KDIGO-Stadien

CKD (Chronische Nierenerkrankung; „chronic kidney disease“) Kategorie G 2: ≥ 60 ml/min/1,73 m²); CKD G 3a: 59 - 45 ml/min/1,73 m²); CKD G 3b: 44 - 30 ml/min/1,73 m²); CKD G 4: 29 - 15 ml/min/1,73 m²) nicht dialysepflichtig; BMI, Body Mass Index; eGFR, geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate; IMT, Intima Media Thickness; CRP, C-reaktives Protein; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; BNP, Brain Natriuretic Protein; CVD, kardiovaskuläre Erkrankungen (cardio vascular disease); OAD, Orale Antidiabetika. Dargestellt sind die Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung, Anzahl (Prozent) oder Median (Interquartilrange).

5.2 Adiponektin

Zwischen 2008 und 2011 wurden bei 343 Patienten der CARE for HOME Studie die Konzentrationen von Gesamt-Adiponektin und den Adiponektin-Subfraktionen mittels kommerziell verfügbaren ELISA gemessen.

5.2.1 Adiponektin und Geschlecht

Bei Frauen können signifikant höhere Gesamt-Adiponektinspiegel nachgewiesen werden als bei Männern. Der mittlere Serumspiegel von Gesamt-Adiponektin liegt für Frauen bei $8,57 \pm 4,93 \mu\text{g/ml}$ und für Männer bei $6,60 \pm 4,01 \mu\text{g/ml}$. Auch bei den Adiponektin-Subfraktionen zeigt das weibliche Geschlecht höhere mittlere Serumspiegel als das männliche Geschlecht.

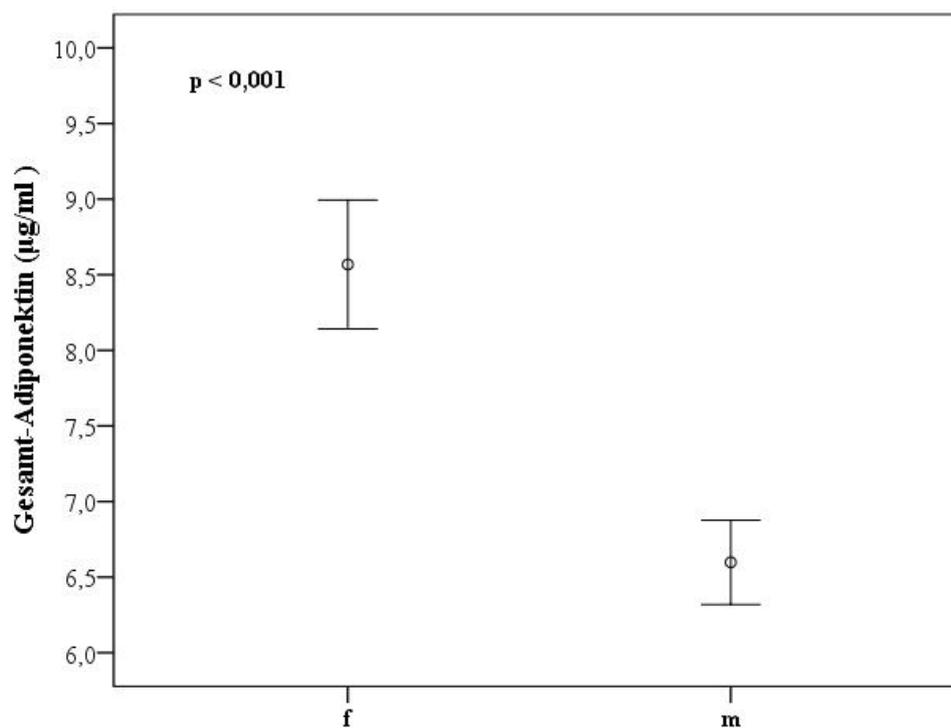


Abbildung 1: Gesamt-Adiponektin, stratifiziert nach dem Geschlecht (f: female, m: male)

	Frauen	Männer	p
LMW-Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	$2,31 \pm 0,93$	$2,00 \pm 1,09$	0,006
MMW-Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	$1,68 \pm 0,86$	$1,33 \pm 0,91$	< 0,001
HMW-Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	$4,57 \pm 3,56$	$3,26 \pm 2,56$	< 0,001

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung der Adiponektin-Subfraktionen, stratifiziert nach dem Geschlecht

5.2.2 Adiponektin und Body Mass Index

Erwartungsgemäß zeigt sich eine negative Korrelation zwischen Gesamt-Adiponektin und dem Body Mass Index ($r = -0,169$; $p < 0,001$). Diese negative Korrelation betrifft alle Subfraktionen gleichermaßen.

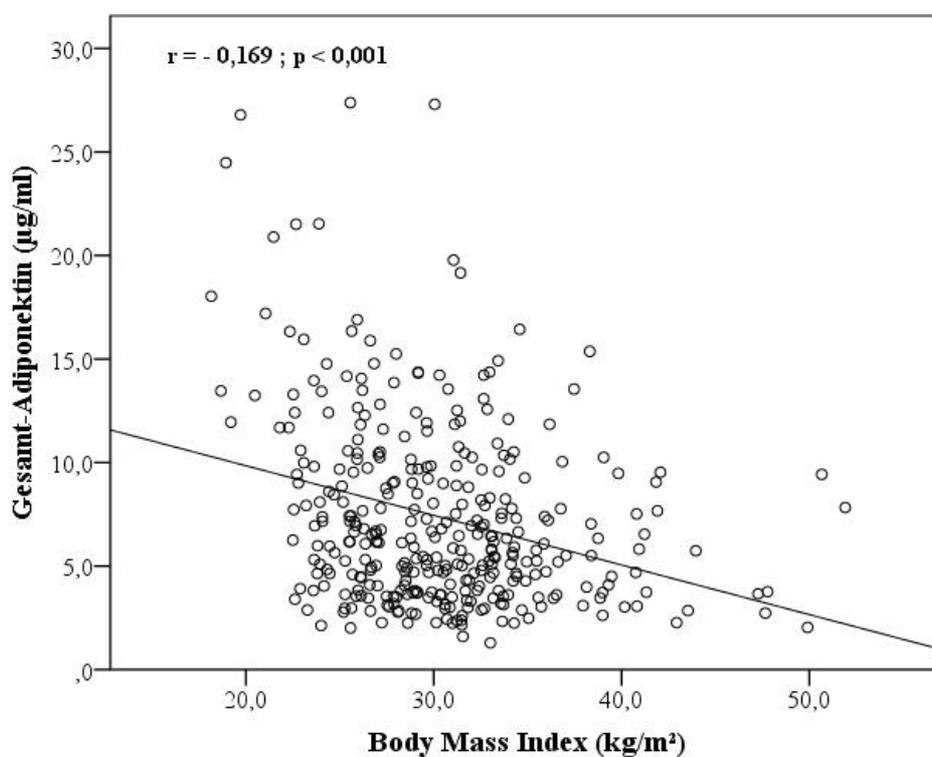


Abbildung 2: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und Body Mass Index

	Gesamt-Adiponektin		LMW-Adiponektin		MMW-Adiponektin		HMW-Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
BMI (kg/m ²)	-0,169	< 0,001	-0,111	0,002	-0,120	0,001	-0,172	< 0,001

Tabelle 8: Korrelationen der Adiponektin-Subfraktionen mit dem Body Mass Index

5.2.3 Gesamt-Adiponektin und glomeruläre Filtrationsrate

In der CARE for HOME Studienkohorte beträgt der mittlere Gesamt-Adiponektinspiegel $7,37 \pm 4,49 \mu\text{g/ml}$. Dabei zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit der glomerulären Filtrationsrate ($r = -0,145$, $p < 0,001$).

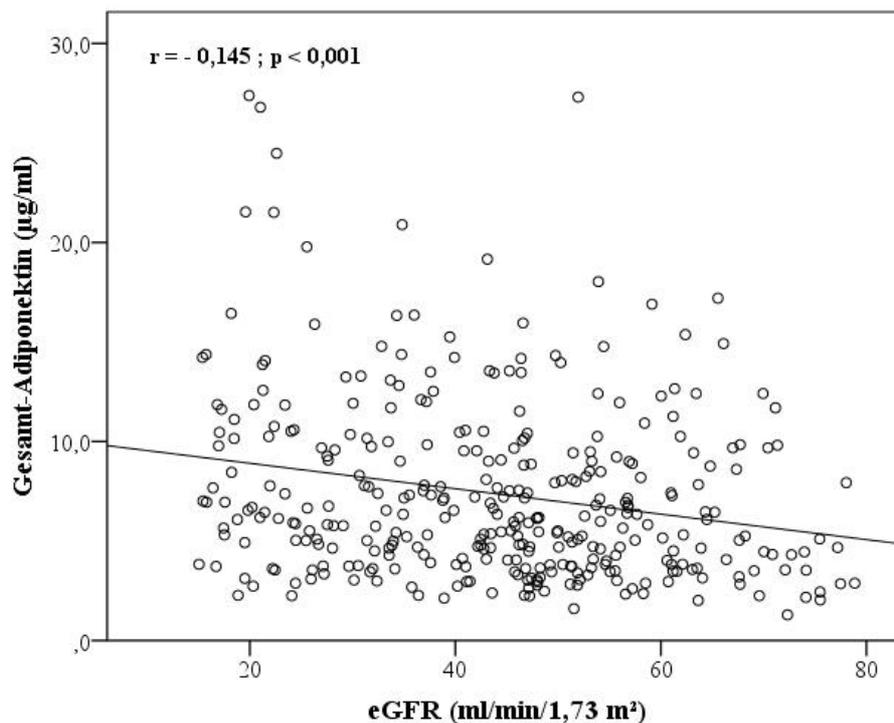


Abbildung 3: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und der eGFR

Auch nach Einteilung der Patienten gemäß der eGFR in die vier Kategorien (G2, G3a, G3b, G4) wird ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentration des Gesamt-Adiponektin mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion deutlich.

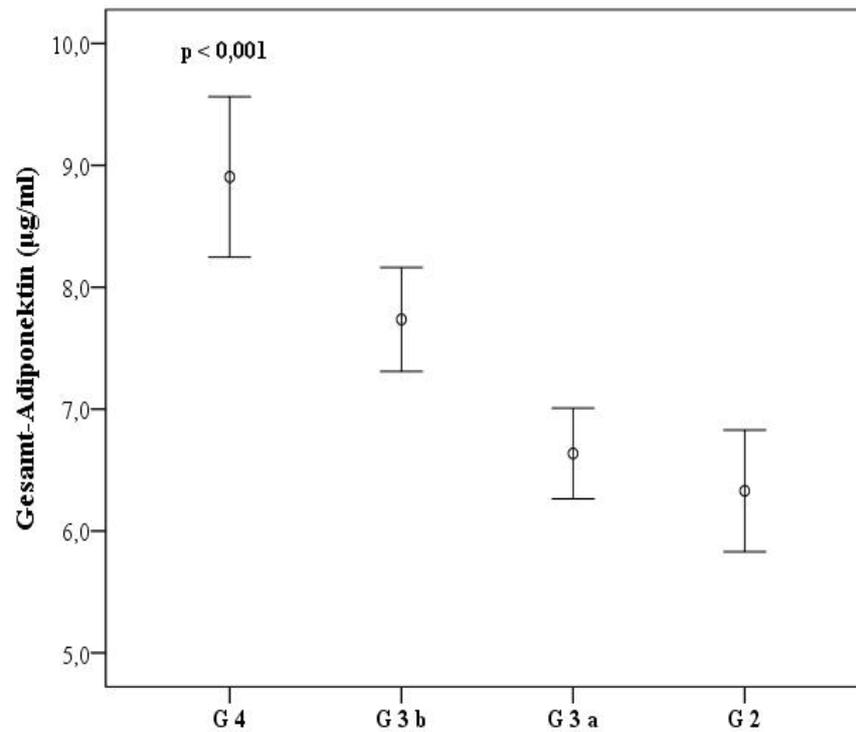


Abbildung 4: Gesamt-Adiponektin nach Einteilung der Patienten in die GFR Kategorien G 4, G 3b, G 3a und G2

5.2.4 Adiponektin-Subfraktionen und glomeruläre Filtrationsrate

Die Daten der CARE for HOME Studie zeigen, dass alle Adiponektin-Subfraktionen signifikant mit der glomerulären Filtrationsrate korrelieren (LMW: $r = -0,148$, $p < 0,001$; MMW: $r = -0,154$, $p < 0,001$; HMW: $r = -0,118$, $p = 0,001$). Entgegen unserer Hypothese können wir keinen selektiven Anstieg von HMW-Adiponektin nachweisen.

Die folgende Abbildung zeigt den Anstieg der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen nach Stratifizierung der Probanden gemäß der eGFR in die GFR Kategorien G 2, G 3a, G 3b und G 4.

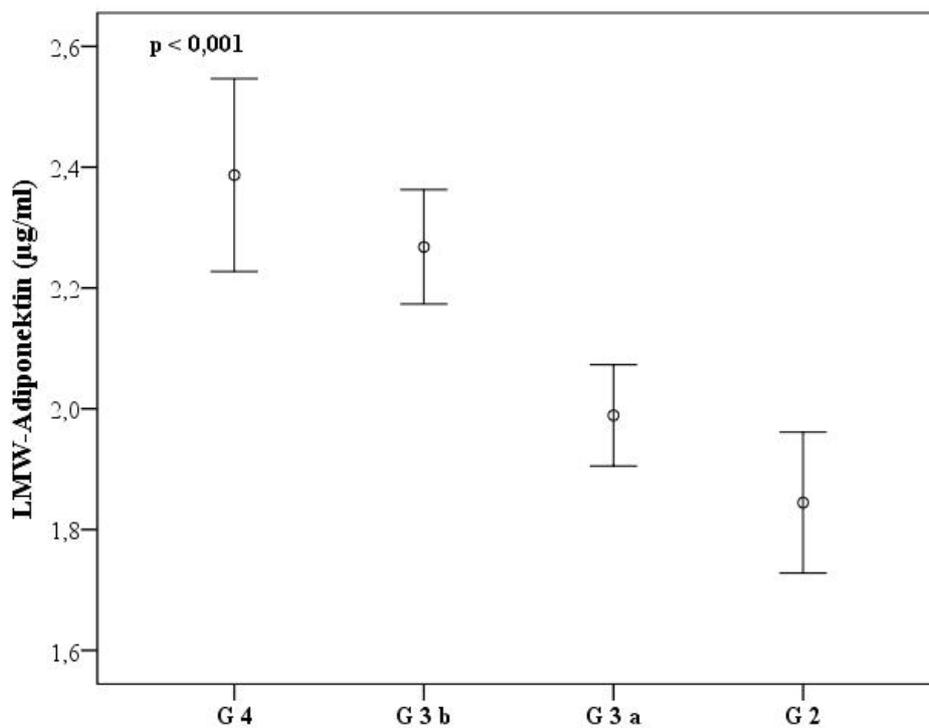


Abbildung 5: LMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien G 2, G 3a, G 3b, G 3

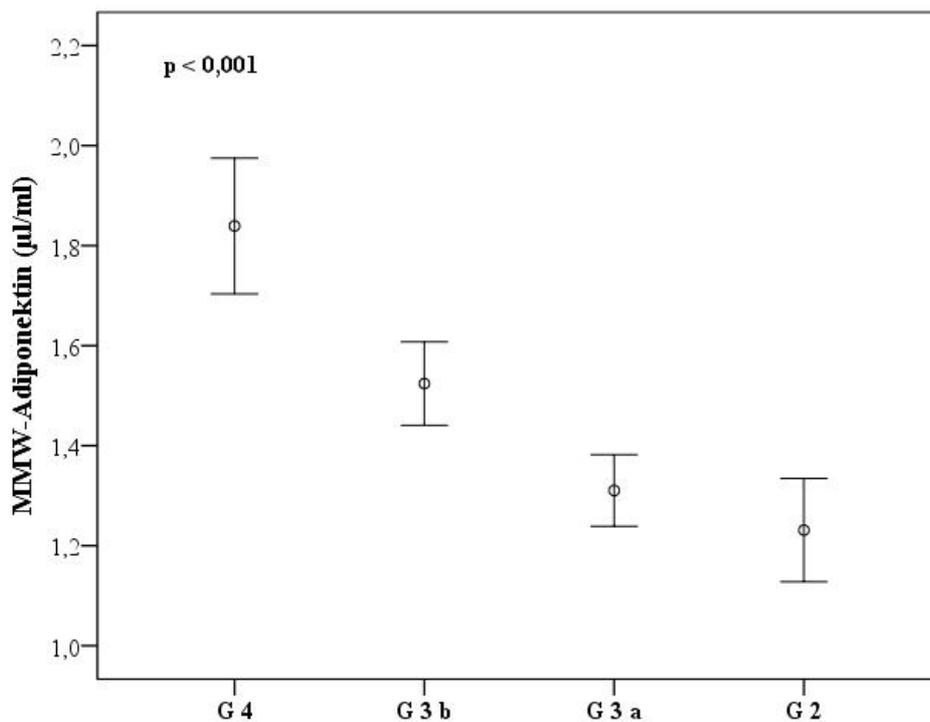


Abbildung 6: MMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien G 2, G 3a, G 3b, G 3

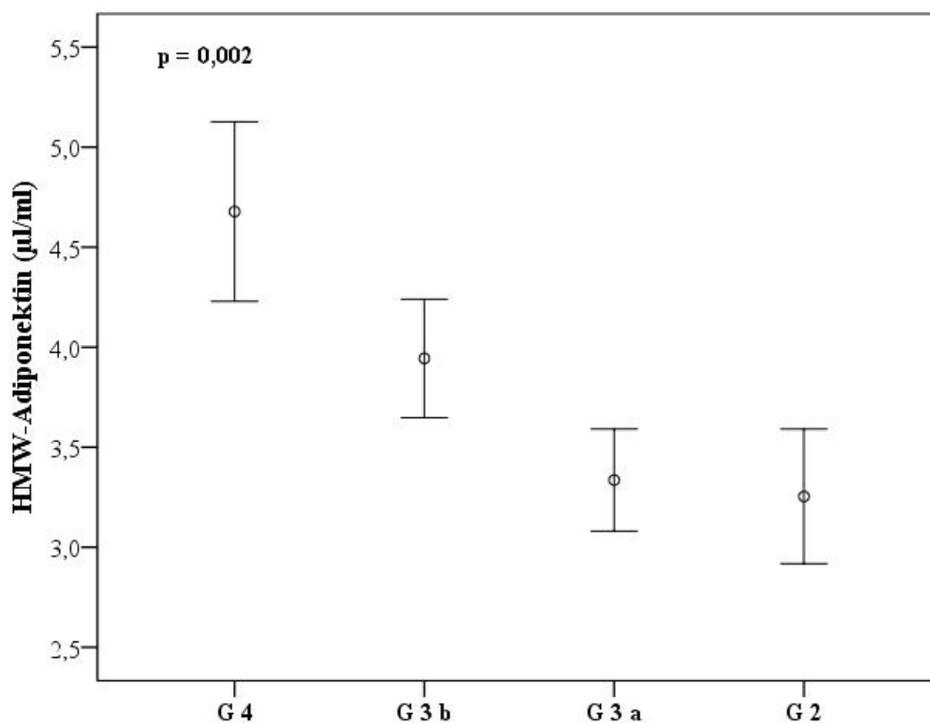


Abbildung 7: HMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien G 2, G 3a, G 3b, G 3

5.3 Insulinresistenz

Zur Berechnung der Insulinresistenz verwendeten wir den HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment (siehe Methodenteil)).

Von den ursprünglich 575 Patienten der CARE for HOME Studienkohorte wurde bei 473 Patienten die Insulinresistenz berechnet. Diabetiker mit Insulinbehandlung wurden für die Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. Dabei beträgt der HOMA-Index im Median 2,5 (IQR 1,3-4,6), während der Insulinwert im Median bei 9,12 mU/l (IQR 5,07-16,53) liegt.

5.3.1 Insulinresistenz und Adiponektin

Erwartungsgemäß zeigt sich eine negative Korrelation des Gesamt-Adiponektins mit der Insulinresistenz. Zudem korrelieren die Subfraktionen signifikant mit der Insulinresistenz (Tabelle 9).

	Gesamt-Adiponektin		LMW-Adiponektin		MMW-Adiponektin		HMW-Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HOMA Index	- 0,208	< 0,001	- 0,180	< 0,001	-0,149	< 0,001	-0,204	< 0,001

Tabelle 9: *Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)*

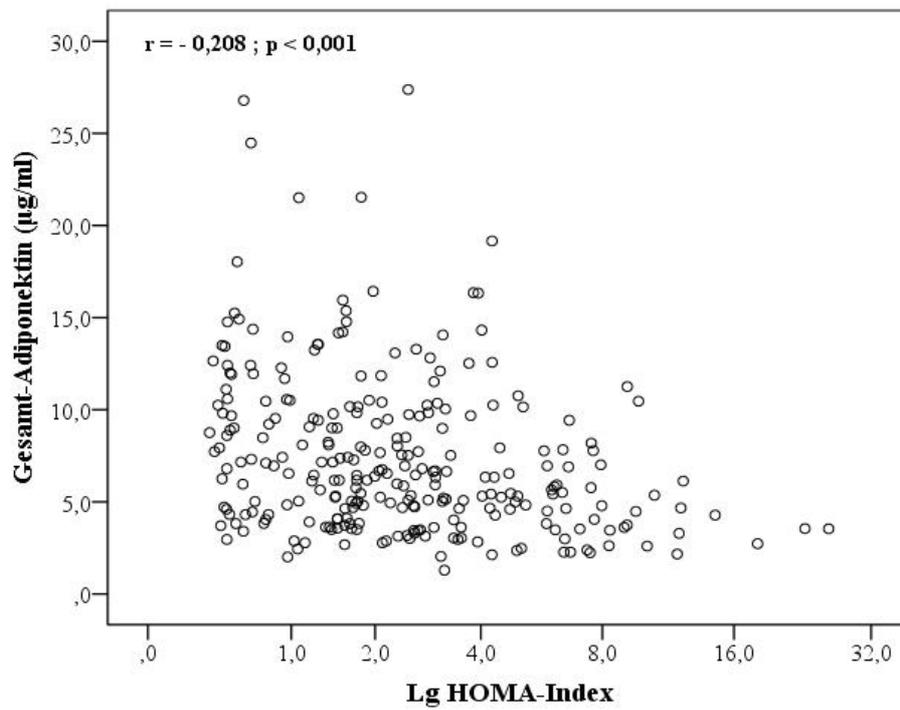


Abbildung 8: Korrelation von Gesamt-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)

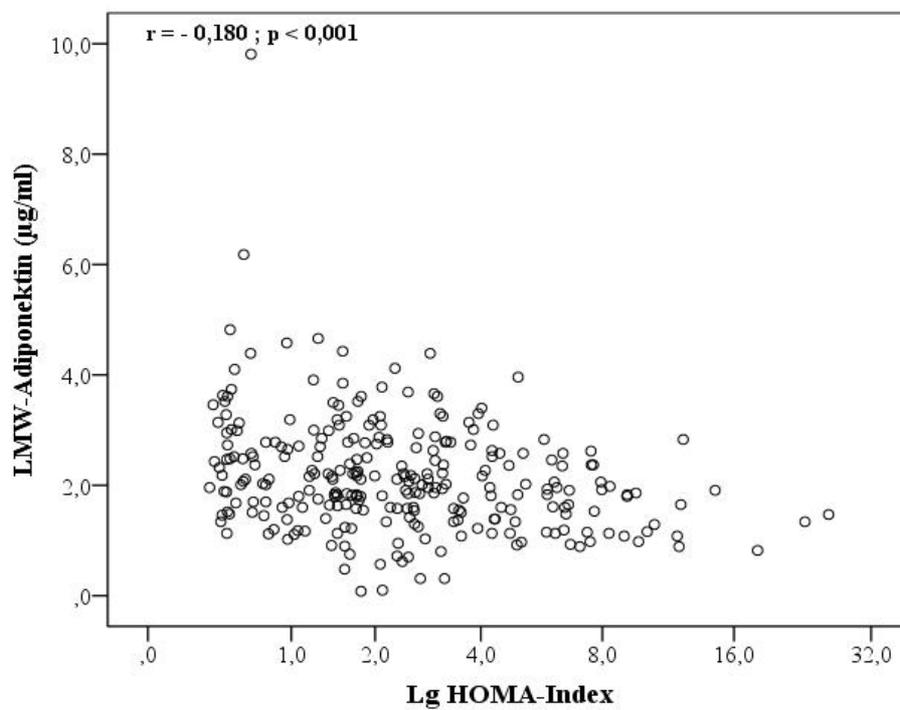


Abbildung 9: Korrelation von LMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)

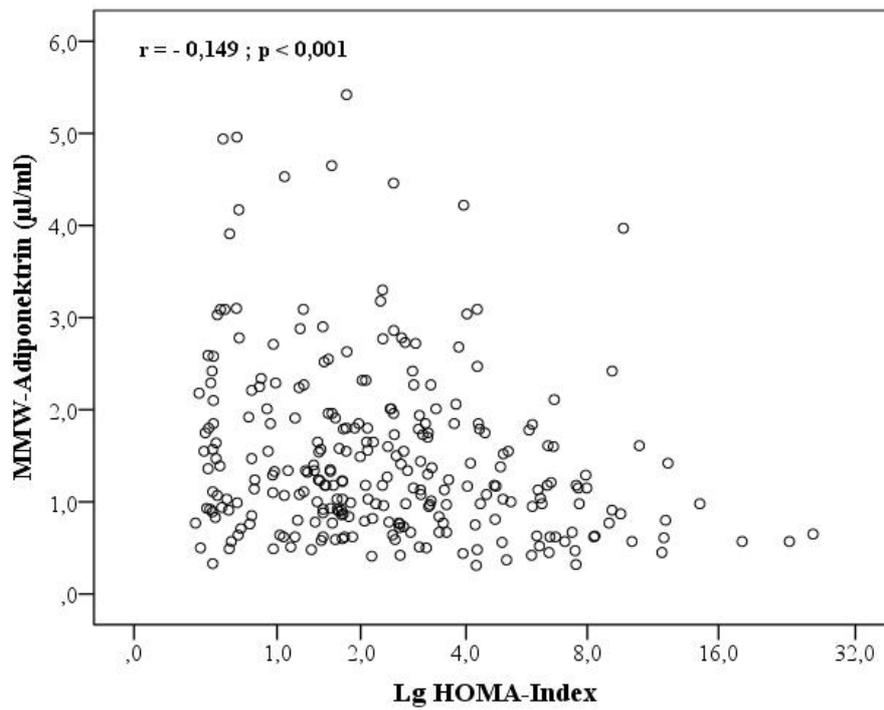


Abbildung 10: Korrelation von MMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)

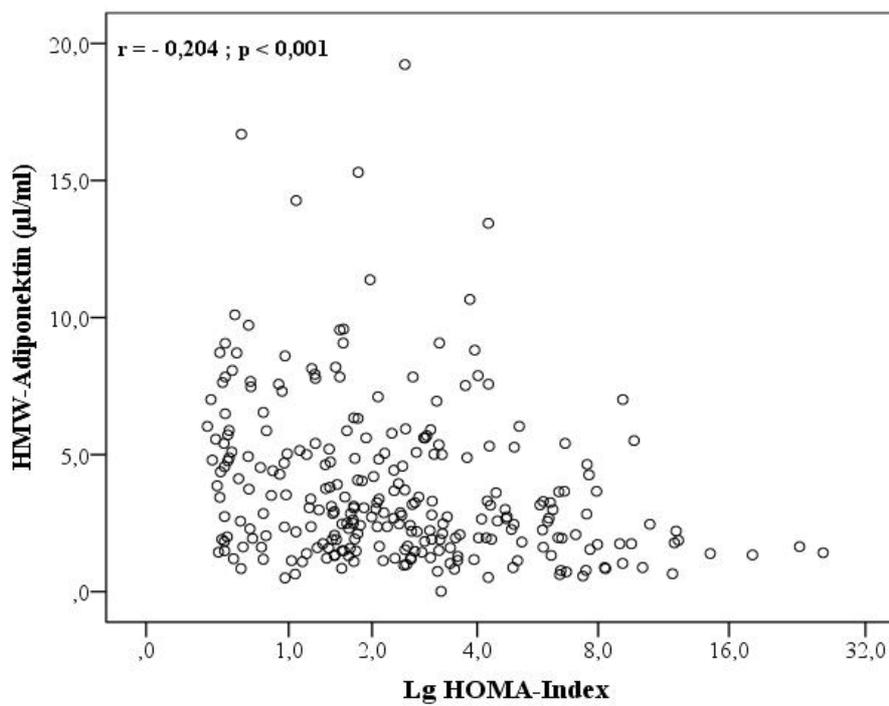


Abbildung 11: Korrelation von HMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)

5.3.2 Insulinresistenz und Nierenfunktion

In unserer CARE for HOME Studienkohorte zeigt sich keine signifikante Korrelation der Insulinresistenz mit der glomerulären Filtrationsrate ($r = -0,048$; $p = 0,117$).

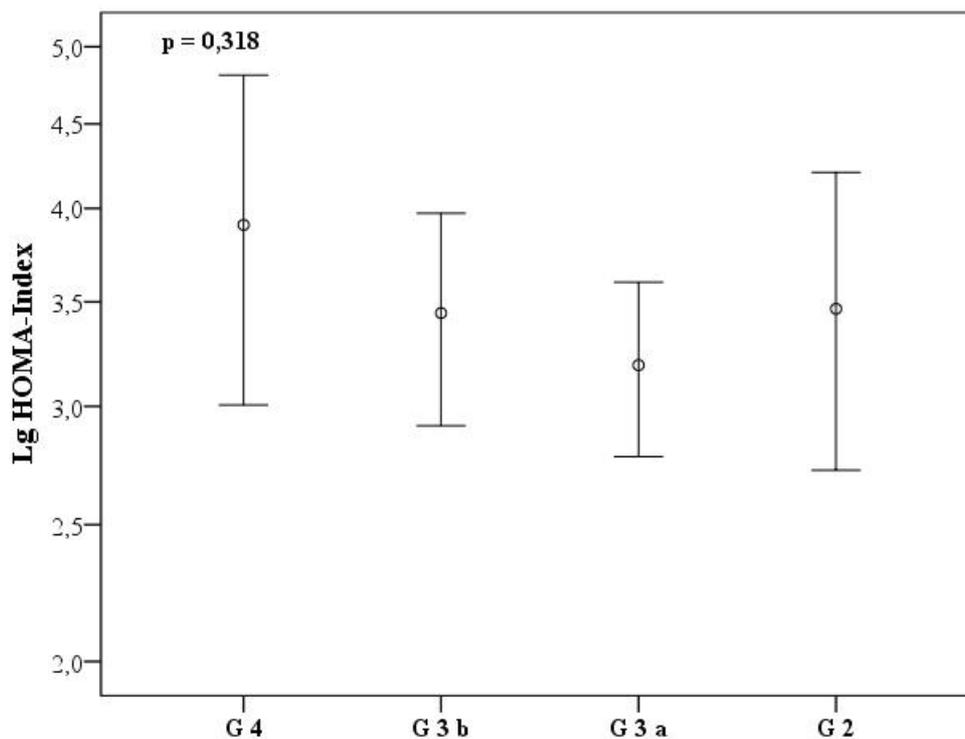


Abbildung 12: HOMA-Index nach Stratifizierung in die GFR Kategorien G 2, G 3a, G 3b, G 4

Es zeigt sich keine Korrelation des HOMA-Index mit Cystatin C als sensitiven endogenen Marker der glomerulären Filtrationsrate ($r = 0,056$; $p = 0,070$).

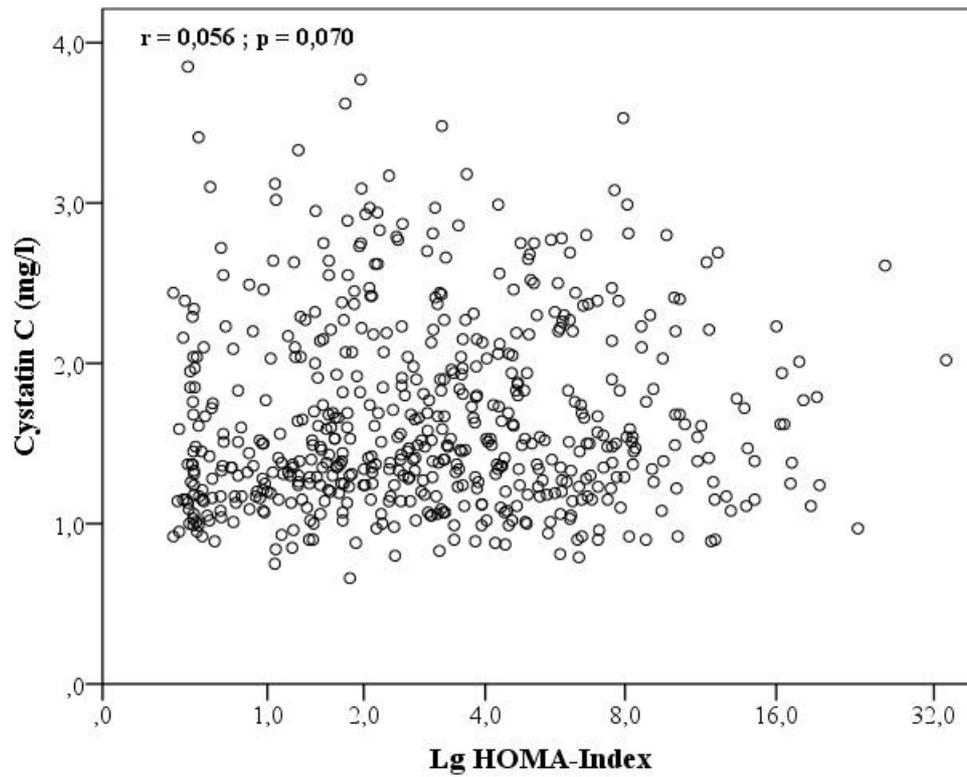


Abbildung 13: Korrelation des HOMA-Index mit Cystatin C

Außerdem weisen Diabetiker mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion höhere Homa-Index Werte auf im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus, wie hier im nachfolgenden Streudiagramm verdeutlicht wird.

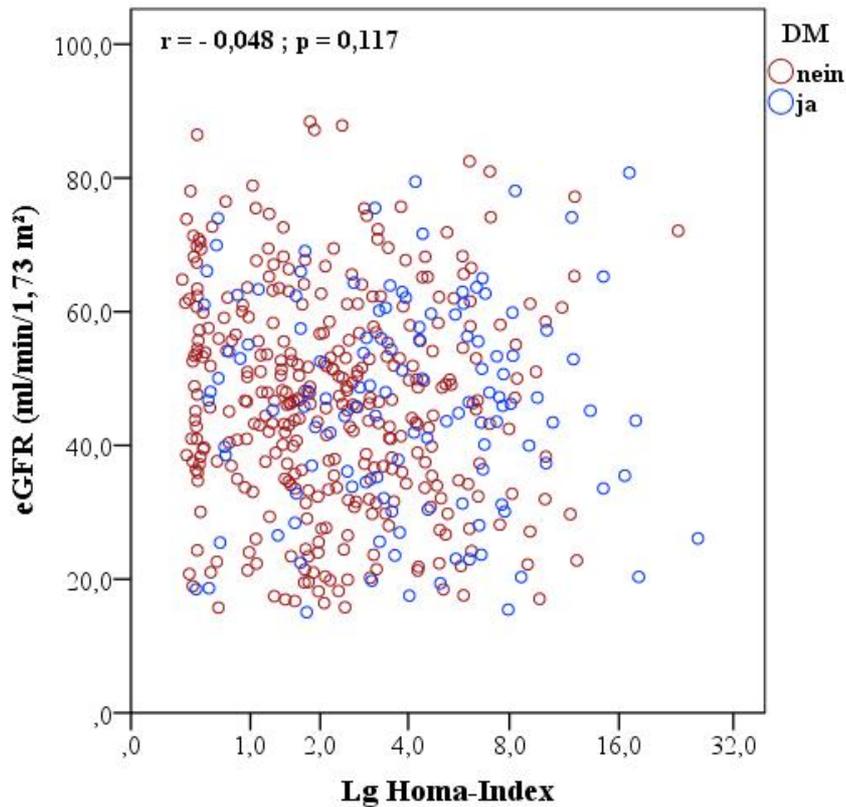


Abbildung 14: Korrelation des HOMA-Index mit der glomerulären Filtrationsrate

Bei Patienten mit Diabetes mellitus (ohne Insulintherapie) beträgt der HOMA-Index im Mittel $5,1 \pm 0,39$ (Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwerts), während bei Patienten ohne Diabetes der HOMA-Index im Mittel bei $2,9 \pm 0,14$ liegt.

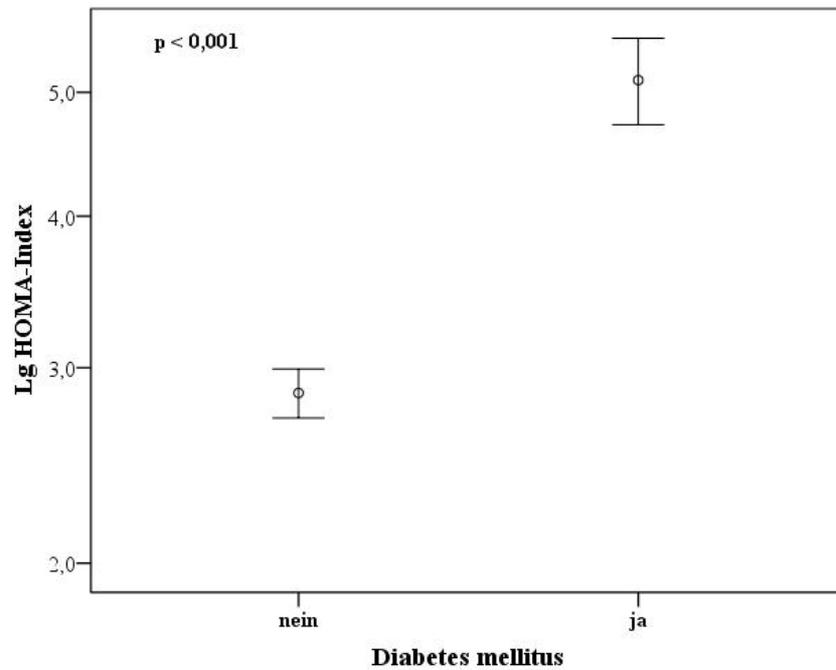
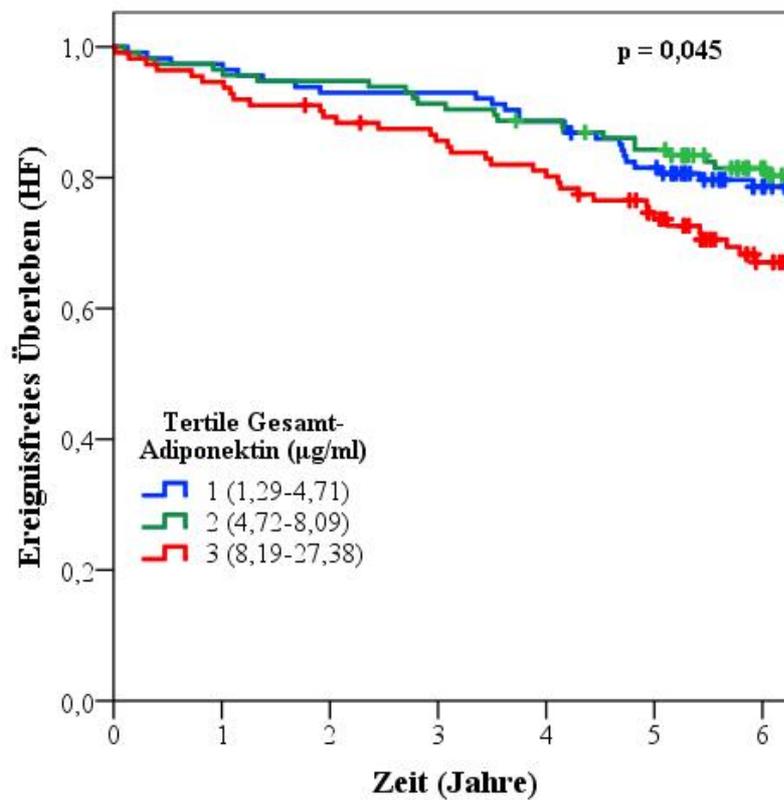


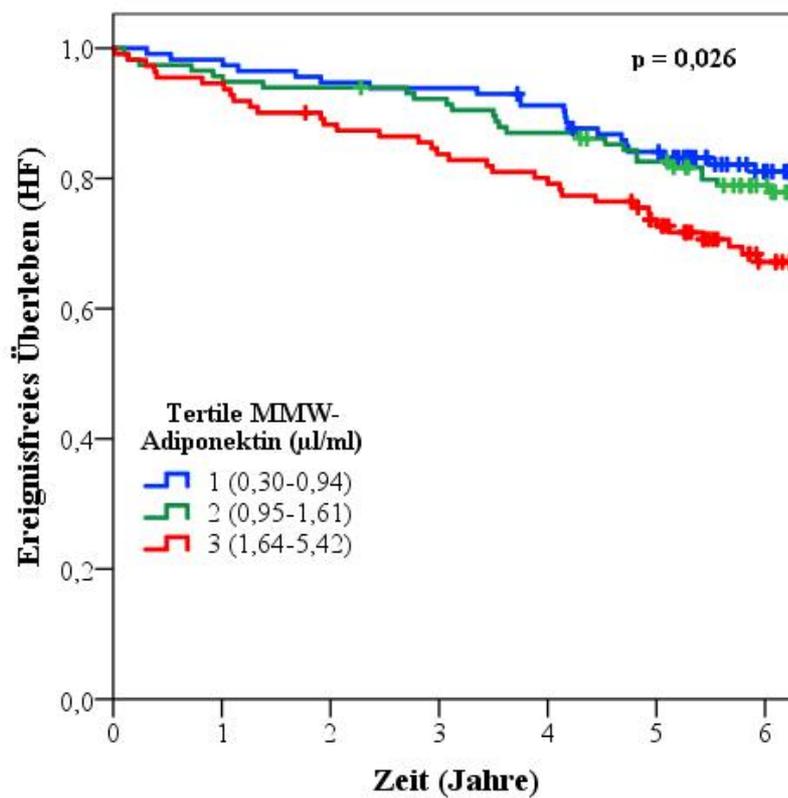
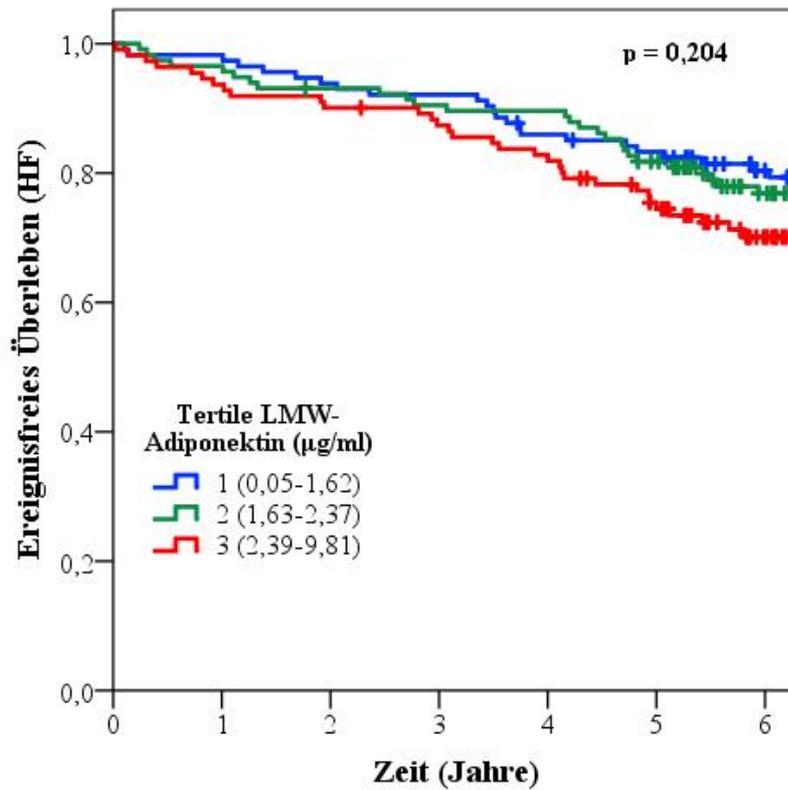
Abbildung 15: *HOMA-Index nach Stratifizierung anhand des Vorliegens eines Diabetes mellitus*

5.4 Ereignisfreies Überleben

5.4.1 Adiponektin als Prädiktor des kardialen Überlebens

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel $6,2 \pm 1,7$ Jahre. Dabei erreichten 91 Patienten (27 %) den kardialen Studienendpunkt. Erhöhtes Gesamt-, MMW- und HMW-Adiponektin sind dabei in univariater Kaplan-Meier Analyse signifikante Prädiktoren des ereignisfreien Überlebens.





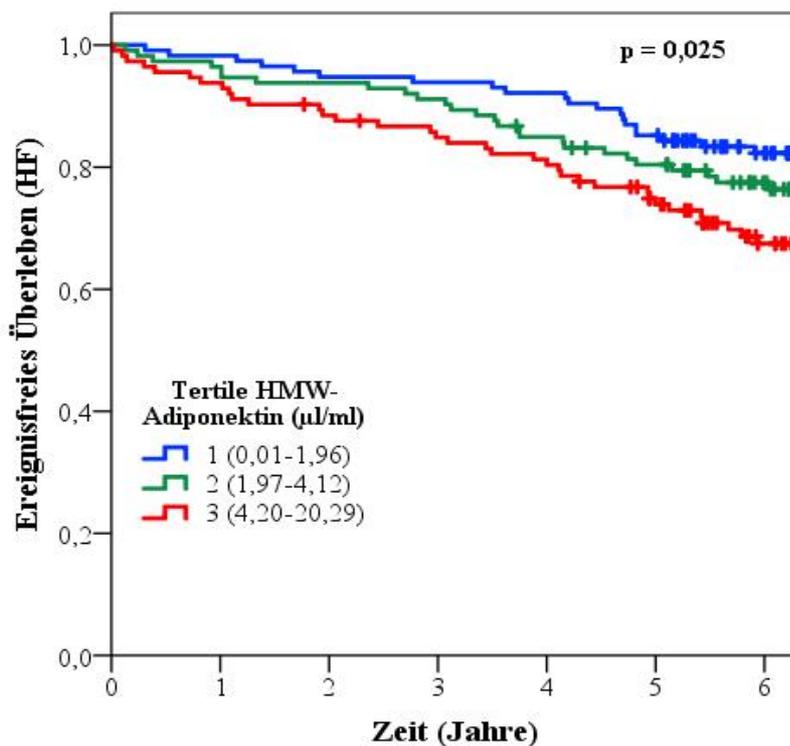


Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese nach Stratifizierung anhand von Tertilen der Adiponektin-Subfraktionen (Kaplan-Meier Analyse mit nachfolgender Breslow Testung)

HF (Heart Failure), akute kardiale Dekompensation

5.4.2 Insulinresistenz als Prädiktor des kardialen Überlebens

Die Nachbeobachtungszeit betrug für die Studienkohorte (Ausschluss Diabetiker mit Insulinbehandlung) im Mittel $5,0 \pm 2,1$ Jahre. Dabei erreichten 88 Patienten (19 %) den definierten kardialen Studienendpunkt (kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese).

Eine erhöhte Insulinresistenz erweist sich nicht als signifikant prädiktiv für den kardialen Endpunkt (kardialer Dekompensation / Tod jedweder Genese).

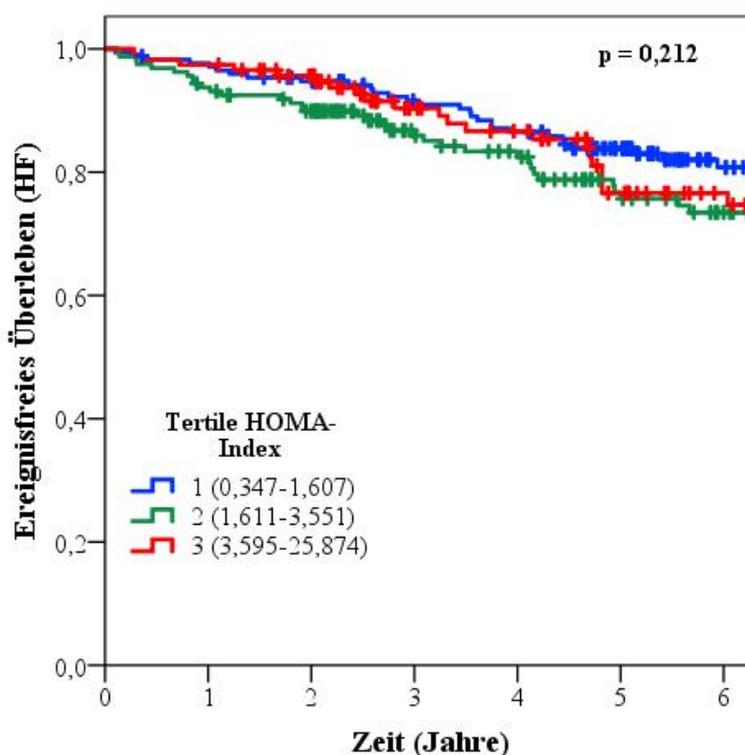
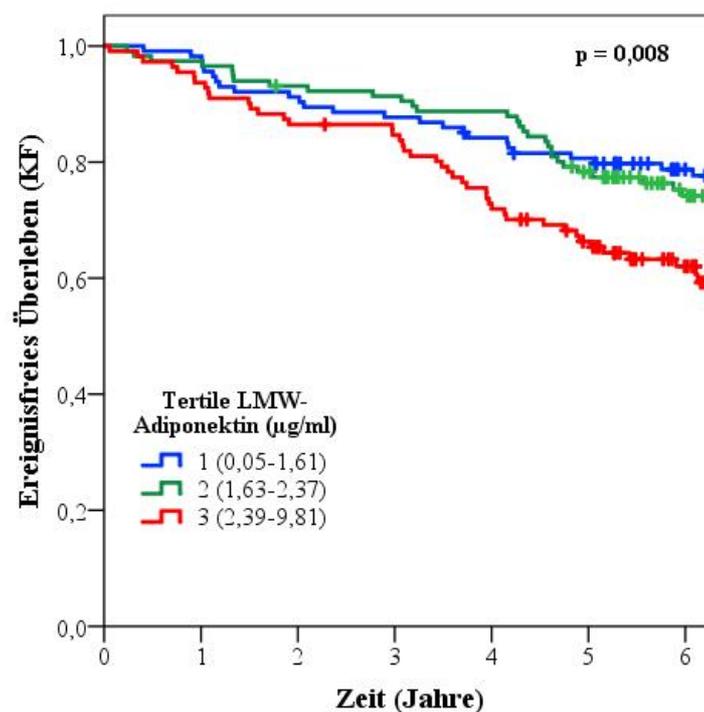
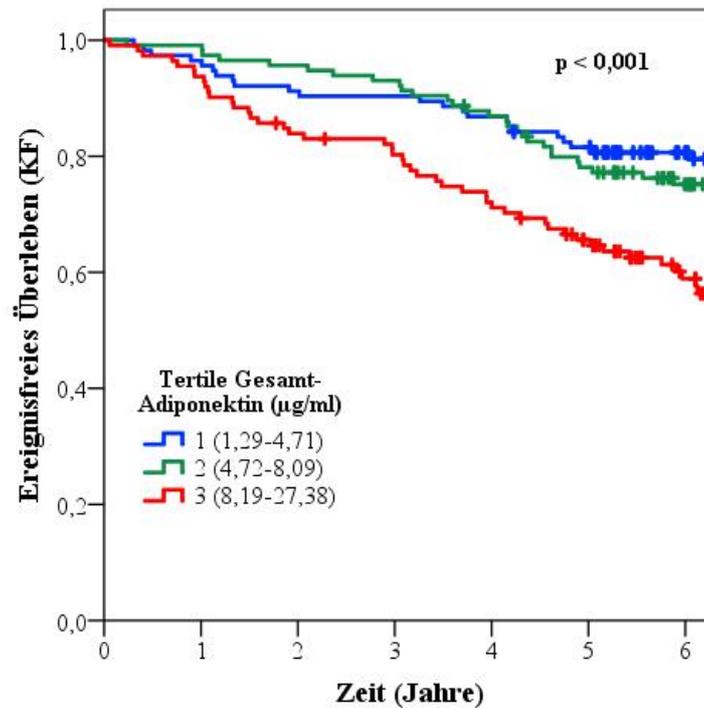


Abbildung 17: Kaplan Meier Kurve des HOMA-Index für das ereignisfreie Überleben (kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese)

HF (Heart Failure), akute kardiale Dekompensation

5.4.3 Adiponektin als Prädiktor des renalen Überlebens

Während der Nachbeobachtungszeit erreichten 112 Patienten (22 %) den definierten renalen Endpunkt (Halbierung der eGFR, Dialysepflichtigkeit, Tod jedweder Genese). Dabei sind erhöhtes Gesamt-, MMW- und HMW-Adiponektin signifikante Prädiktoren für den renalen Endpunkt.



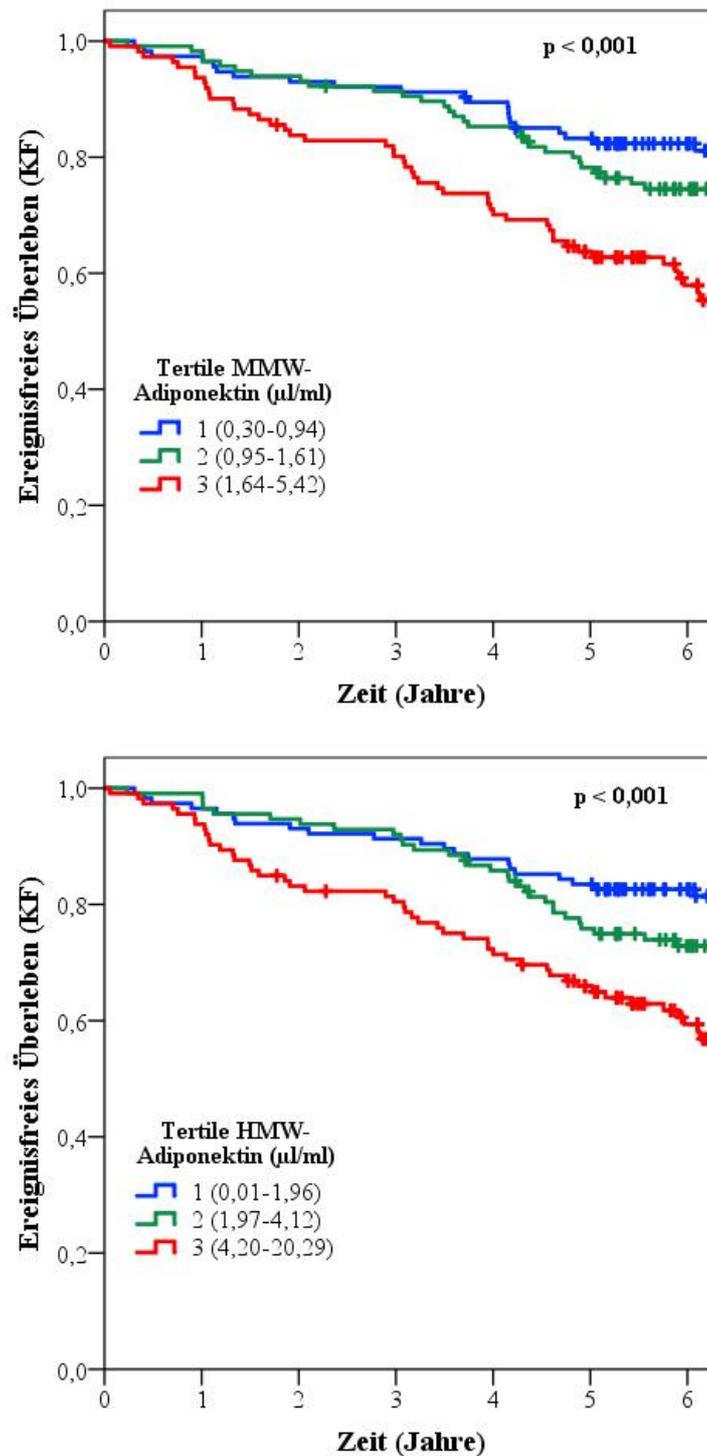


Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben für den renalen Endpunkt (Halbierung der eGFR / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese) nach Stratifizierung anhand von Tertilen der Adiponektin-Subfraktionen (Kaplan-Meier Analyse mit nachfolgender Breslow Testung)

KF (Kidney Failure), Halbierung der eGFR / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese

5.4.4 Insulinresistenz als Prädiktor des renalen Überlebens

Eine erhöhte Insulinresistenz erweist sich dagegen nicht als signifikanter Prädiktor für den renalen Endpunkt.

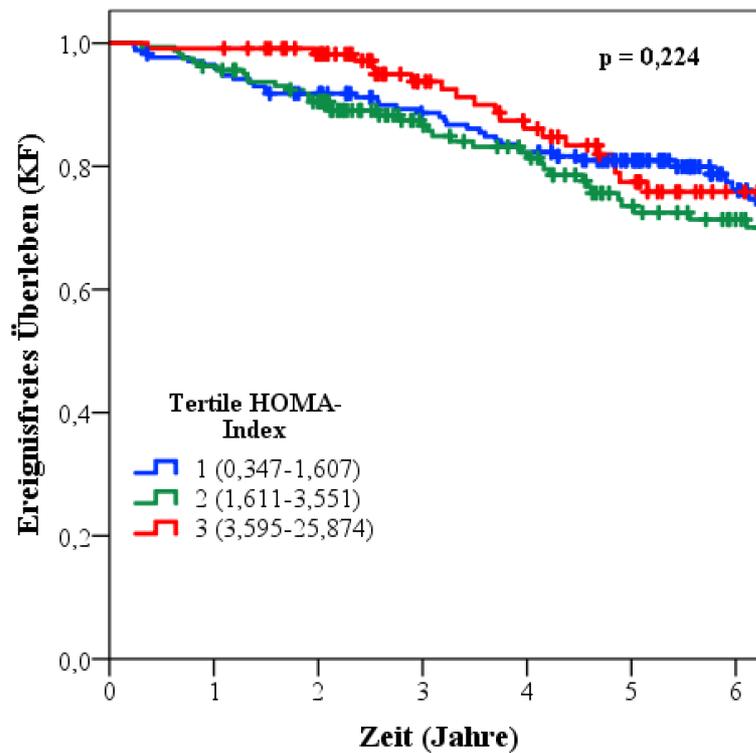


Abbildung 19: Kaplan Meier Kurve des HOMA-Index für das ereignisfreie Überleben (Halbierung der glomerulären Filtrationsrate / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese)

KF (Kidney Failure), Halbierung der eGFR / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese

5.5 Multivariate Cox-Regressionsanalysen

Ergänzend zu den Kaplan-Meier Analysen erfolgte zur Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit der Adiponektin-Subfraktionen und der Insulinresistenz für das Auftreten kardialer Dekompensationen / Tod und dem renalen Endpunkt (Halbierung der eGFR / Dialysepflicht / Tod) die Adjustierung für potentielle Störvariablen im Rahmen einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse. In der univariaten Analyse zeigen sich für den Endpunkt kardiale Dekompensation / Tod sowohl Gesamt-Adiponektin als auch die Adiponektin-Subfraktionen als signifikante Prädiktoren, wobei Patienten in den höchsten Adiponektin-Tertilen ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiale Dekompensation / Tod aufweisen. Jedoch erweist sich Gesamt- und LMW-Adiponektin nach Korrektur für die Nierenfunktion und für andere Störvariablen nicht mehr signifikant prädiktiv für den kardialen Endpunkt.

Dagegen sind MMW- und HMW-Adiponektin im volladjustierten Modell signifikante Prädiktoren für kardiale Dekompensation / Tod. Im volladjustierten Modell haben Patienten in der höchsten Tertile von HMW-Adiponektin ein 2,1 - fach erhöhtes Risiko für künftige kardiale Dekompensationen / Tod im Vergleich zu Patienten in der niedrigsten Tertile (Tabelle 10).

Die Insulinresistenz, errechnet mittels HOMA-Index, erweist sich weder in univariaten noch in multivariaten Analysen als signifikant prädiktiv für den kardialen Endpunkt (Tabelle 10).

Für den renalen Endpunkt zeigen sich in der univariaten Analyse Gesamt-Adiponektin und die Adiponektin-Subfraktionen als signifikant prädiktiv, wobei Patienten in den höchsten Adiponektin-Tertilen ein signifikant erhöhtes Risiko für den renalen Endpunkt aufweisen.

Allerdings verlieren Gesamt-Adiponektin und LMW-Adiponektin ihren unabhängigen prädiktiven Wert, sobald im Cox-Regressionsmodell für die Nierenfunktion und für andere Störvariablen korrigiert wird (Tabelle 11). Interessanterweise behalten MMW- und HMW-Adiponektin im volladjustierten Modell ihren unabhängigen prädiktiven Wert.

Im volladjustierten Modell haben Patienten in der höchsten Tertile von HMW-Adiponektin im Vergleich zu Patienten in der niedrigsten Tertile ein 1,8 - fach erhöhtes Risiko, den renalen Endpunkt zu erreichen (Tabelle 11). Auch für den renalen Endpunkt zeigt sich weder in univariaten noch in multivariaten Analysen die Insulinresistenz als unabhängiger Prädiktor (Tabelle 11).

Nachdem sich in diesen vordefinierten Cox-Regressionanalysen MMW- und HMW-Adiponektin als unabhängige Prädiktoren für kardiale und renale Ereignisse herausstellten, erfolgte post hoc eine zusätzliche Korrektur für Log-transformiertes NT-pro-BNP. Dabei sollte

untersucht werden, ob Adiponektin auch nach Korrektur für NT-pro-BNP unabhängig prädiktiv für den kardialen und renalen Endpunkt bleibt oder ob NT-pro-BNP möglicherweise eine vermehrte Adiponektinfreisetzung induziert. Erstaunlicherweise verliert Adiponektin seinen unabhängig prädiktiven Wert sobald im Cox-Regressionsmodell für Log-transformiertes NT-pro-BNP adjustiert wird (Tabelle 12).

Variable	Univariate Analyse			Modell a			Modell b			Modell c			
	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	
Gesamt-ADN	*2. Tertile	0,91	0,56-1,67	0,969	0,71	0,41-1,24	0,232	0,73	0,41-1,29	0,273	0,33	0,42-1,34	0,329
	*3. Tertile	1,77	1,08-2,91	0,025	1,19	0,70-2,01	0,517	1,42	0,82-2,47	0,208	1,56	0,89-2,75	0,122
LMW-ADN	*2. Tertile	1,27	0,75-2,20	0,375	1,15	0,68-1,95	0,610	0,90	0,52-1,56	0,704	0,92	0,53-1,60	0,770
	*3. Tertile	1,67	1,00-2,80	0,050	1,23	0,73-2,09	0,438	1,29	0,74-2,25	0,364	1,42	0,80-2,51	0,232
MMW-ADN	*2. Tertile	1,37	0,79-2,37	0,260	1,16	0,67-2,02	0,593	1,22	0,70-2,13	0,490	1,18	0,68-2,07	0,554
	*3. Tertile	2,05	1,21-3,47	0,008	1,51	0,88-2,60	0,132	1,74	0,98-3,10	0,059	1,81	1,01-3,22	0,045
HMW-ADN	*2. Tertile	1,44	0,83-2,49	0,197	1,35	0,78-2,34	0,288	1,17	0,66-2,01	0,588	1,21	0,68-2,17	0,516
	*3. Tertile	2,15	1,27-3,62	0,004	1,68	0,98-2,88	0,059	1,91	1,01-3,37	0,025	2,12	1,19-3,79	0,011
IR-(HOMA)	*2. Tertile	1,41	0,87-2,30	0,162	1,15	0,71-1,88	0,564	1,06	0,64-1,74	0,829	1,00	0,59-1,69	0,986
	*3. Tertile	1,23	0,71-2,13	0,453	1,11	0,64-1,92	0,721	1,18	0,66-2,10	0,580	1,08	0,57-2,04	0,805

Tabelle 10: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kardialen Endpunkt

***Verglichen mit der 1. Tertile als Referenz**

Modell a: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie

Modell b: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie, Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen

Modell c: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie, Diabetes mellitus, Alter und Geschlecht, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen, BMI

Variable	Univariate Analyse			Modell a			Modell b			Modell c			
	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p	
Gesamt-ADN	*2. Tertile	1,45	0,87-2,43	0,157	0,76	0,45-1,30	0,316	0,76	0,44-1,33	0,341	0,76	0,44-1,33	0,341
	*3. Tertile	2,66	1,64-4,30	< 0,001	1,38	0,84-2,28	0,205	1,51	0,89-2,55	0,128	1,50	0,88-2,55	0,132
LMW-ADN	*2. Tertile	1,18	0,73-1,93	0,498	0,89	0,55-1,46	0,655	0,89	0,54-1,49	0,658	0,89	0,53-1,48	0,642
	*3. Tertile	1,96	1,23-3,12	0,004	1,21	0,75-1,94	0,441	1,29	0,78-2,16	0,325	1,28	0,76-2,14	0,352
MMW-ADN	*2. Tertile	1,41	0,84-2,35	0,193	1,08	0,64-1,82	0,768	1,11	0,65-1,89	0,698	1,11	0,65-1,89	0,693
	*3. Tertile	2,64	1,64-4,27	< 0,001	1,69	1,03-2,75	0,037	1,88	1,12-3,14	0,017	1,87	1,12-3,13	0,018
HMW-ADN	*2. Tertile	1,63	0,98-2,73	0,061	1,31	0,78-2,19	0,312	1,24	0,72-2,15	0,434	1,25	0,72-2,15	0,432
	*3. Tertile	2,69	1,65-4,38	< 0,001	1,72	1,04-2,83	0,033	1,85	1,10-3,12	0,020	1,84	1,09-3,11	0,022
IR-(HOMA)	*2. Tertile	1,16	0,75-1,80	0,506	0,83	0,54-1,29	0,414	0,73	0,47-1,15	0,175	0,81	0,50-1,31	0,486
	*3. Tertile	0,82	0,48-1,39	0,462	0,67	0,39-1,14	0,138	0,67	0,38-1,18	0,171	0,80	0,43-1,50	0,483

Tabelle 11: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den renalen Endpunkt

***Verglichen mit der 1. Tertile als Referenz**

Modell a: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie

Modell b: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie, Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen

Modell c: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie, Diabetes mellitus, Alter und Geschlecht, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen, BMI

Variable		Modell d (kardialer Endpunkt)			Modell d (renaler Endpunkt)		
		HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p
Gesamt-ADN	*2. Tertile	0,55	0,30-0,98	0,042	0,63	0,35-1,11	0,109
	*3. Tertile	0,86	0,47-1,57	0,619	1,07	0,60-1,91	0,809
LMW-ADN	*2. Tertile	0,57	0,32-1,03	0,061	0,66	0,39-1,14	0,137
	*3. Tertile	0,69	0,37-1,31	0,259	0,90	0,51-1,57	0,701
MMW-ADN	*2. Tertile	1,01	0,58-1,79	0,961	1,03	0,60-1,75	0,929
	*3. Tertile	1,12	0,61-2,04	0,712	1,49	0,87-2,56	0,320
HMW-ADN	*2. Tertile	0,99	0,55-1,76	0,969	1,13	0,66-1,95	0,659
	*3. Tertile	1,25	0,68-2,30	0,471	1,37	0,78-2,40	0,268
IR (HOMA)	*2. Tertile	1,52	0,88-2,65	0,135	0,92	0,56-1,49	0,724
	*3. Tertile	1,86	0,97-3,57	0,063	0,93	0,49-1,75	0,818

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kardialen und den renalen Endpunkt

*Verglichen mit der 1. Tertile als Referenz

Modell d: Adjustierung für eGFR und log Albuminurie, Diabetes mellitus, Alter und Geschlecht, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen, BMI, Log-NT-pro-BNP

6. Diskussion

In der vorgelegten Promotionsarbeit wurde erstmals in einer großen prospektiven Kohortenstudie die Bedeutung von Adiponektin und seinen Subfraktionen sowie die Insulinresistenz als Prognosemarker für renale und kardiale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung untersucht.

Zunächst können wir einen Anstieg aller Adiponektinfraktionen mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion bestätigen. Einen selektiven Anstieg von HMW-Adiponektin können wir nicht zeigen. Zusätzlich zeigt sich eine signifikante negative Korrelation des Adiponektins mit der Insulinresistenz, jedoch können wir keine signifikante Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der Insulinresistenz nachweisen.

Die CARE for HOME Studie kann erstmals zeigen, dass sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse erhöhtes MMW- und HMW-Adiponektin signifikante Prädiktoren für kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese sind. Jedoch erweist sich die Insulinresistenz entgegen unserer Erwartung nicht als signifikanter Prädiktor für den kardialen Endpunkt.

Im Hinblick auf den renalen Endpunkt erweisen sich sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse MMW- und HMW-Adiponektin als signifikant prädiktiv, jedoch nicht die Insulinresistenz.

Post hoc erfolgt eine zusätzliche Korrektur für Lg-transformiertes NT-pro-BNP. Dabei verlieren MMW- und HMW-Adiponektin ihren unabhängigen prädiktiven Wert für den kardialen und renalen Endpunkt.

Zusammenfassend können wir in der CARE for HOME Studie nachweisen, dass weder Gesamt-Adiponektin noch die Adiponektin-Subfraktionen eigenständige Risikofaktoren für kardiale und renale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind, sondern dass die Assoziation zwischen Adiponektin und kardialen und renalen Ereignissen wahrscheinlich eine höhere kardiale Komorbidität mit konsekutiv höherem NT-pro-BNP reflektiert.

6.1 Das Fettgewebe als endokrines Organ

Bei Erwachsenen besteht das Fettgewebe zu einem großen Teil aus adulten Adipozyten. Weiterhin enthält es Präadipozyten, Fibroblasten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen, die ebenfalls Stoffwechselaktivitäten beeinflussen.

Spätestens seit der Entdeckung des Leptins ist bekannt, dass das Fettgewebe nicht nur ein passives Speicherorgan für Energiereserven ist, sondern stattdessen Eigenschaften einer endokrinen Drüse besitzt, die den Organismus regulativ beeinflusst.

Die verschiedenen Sekretionsprodukte erfüllen diverse Funktionen im menschlichen Körper. Jene Sekretionsprodukte sind am Fettstoffwechsel (Cholesteryl Ester Transfer Protein, CETP), an inflammatorischen Prozessen (TNF- α , IL-6), an der Regulation des Blutdrucks (Angiotensin II), an der Appetitregulation (Leptin), an der Gerinnung (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) und am Zuckerstoffwechsel (Adiponektin) beteiligt [85]. Bei den meisten sezernierten Botenstoffen besteht eine positive Korrelation mit der Masse des Fettgewebes und der Größe der Adipozyten [86].

Gegensätzlich zu anderen Adipokinen, deren Konzentrationen mit Zunahme des Fettgewebes ansteigen, nimmt die Menge an zirkulierendem Adiponektin ab. Ferner konnte die Arbeitsgruppe um Cianflone bei jungen adipösen Patienten zeigen, dass die Adiponektinspiegel absinken, auch wenn noch keine Auffälligkeiten im Lipidprofil bemerkbar sind. Erst zu einem späteren Zeitpunkt kommt es zu Veränderungen im Lipidprofil wie zum Beispiel zu einem Anstieg der Triglyceride oder von LDL-Cholesterin [87].

Vieles weist darauf hin, dass die Adipokine ein entscheidendes Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz darstellen.

6.2 Insulinresistenz bei chronisch nierenkranken Patienten

Das metabolische Syndrom, welches durch abdominale Fettgewebsvermehrung, Hypertriglyceridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Bluthochdruck und erhöhten Nüchternblutzucker charakterisiert ist, ist ein bei chronisch nierenkranken Patienten häufig anzutreffender Symptomkomplex [88].

Der zugrundeliegende Defekt des metabolischen Syndroms ist eine periphere Insulinresistenz, die als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 (Prädiabetes) angesehen werden kann.

Die Insulinresistenz spielt eine entscheidende Rolle im Rahmen des metabolischen Syndroms, welches wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer chronischen Nierenerkrankung bei Patienten ohne Diabetes mellitus assoziiert ist [89].

Den ersten Hinweis auf das gehäufte Vorliegen einer Insulinresistenz bei chronischer Nierenerkrankung lieferte bereits die Arbeitsgruppe um DeFronzo im Jahr 1979.

Unter Zuhilfenahme des hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Tests, der heute Goldstandard für die Messung der Insulinresistenz ist, konnten sie bei nicht-diabetischen Dialysepatienten eine Insulinresistenz nachweisen [80]. Gleichzeitig konnte durch eine Dialysebehandlung eine Verbesserung der Insulinresistenz erreicht werden [90].

In einer großen chinesischen Studie mit 26 601 Probanden konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung von der Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms abhängig ist. Dabei erwies sich ein hoher Nüchternblutglukosespiegel als der wichtigste Risikofaktor für eine reduzierte Nierenfunktion. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Proteinurie waren dagegen ein hoher Nüchternblutzucker, hohe Triglyceride und ein hoher Blutdruck [91].

Yoon et al. untersuchten im Rahmen der KNOW-CKD Studie die Beziehung zwischen Adiponektin und dem metabolischen Syndrom bei 1332 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den Stadien G 1 - G 5 nach KDIGO. In der Studienkohorte lag die mittlere glomeruläre Filtrationsrate bei 49 ± 30 ml/min/1,73 m² und der Adiponektinspiegel betrug im Median 10,7 (IQR 6,2 - 17,8) µg/ml.

Interessanterweise wiesen CKD Patienten mit Merkmalen des metabolischen Syndroms signifikant höhere Nüchternblutglukosewerte, signifikant niedrigere Adiponektinspiegel und eine signifikant niedrigere glomeruläre Filtrationsrate auf im Vergleich zu CKD Patienten ohne Erfüllung der Kriterien des metabolischen Syndroms.

Schlussfolgernd waren niedrigere Adiponektinspiegel in der KNOW-CKD Studie unabhängig assoziiert mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [92].

Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in unserer CARE for HOME Studie. In unserer Studienpopulation können wir ebenfalls eine signifikante negative Korrelation des Adiponektins und seinen Subfraktionen mit der Insulinresistenz nachweisen, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Insulinresistenz und der Nierenfunktion. Ebenfalls können wir zeigen, dass Diabetiker mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion eine ausgeprägtere Insulinresistenz aufweisen als Patienten ohne Diabetes mellitus.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um Fliser. Anstelle des hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Tests verwendete sie den intravenösen Glucose-Toleranz-Test. Die Studie verglich 29 Patienten mit einer IgA-Nephropathie und 21 Patienten mit autosomal-dominanter-polyzystischer-Nierenerkrankung (ADPKD) in verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung mit 16 gesunden Probanden.

Erstaunlicherweise konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass bereits in frühen Stadien der chronischen Nierenerkrankung, bei noch normwertiger glomerulärer Filtrationsrate, eine Insulinresistenz mit begleitender Hyperinsulinämie vorliegt [81].

Die National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) in den Vereinigten Staaten untersuchte die Beziehung zwischen Vitamin D - Spiegel und Insulinresistenz bei 14.679 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Zum einen konnten sie feststellen, dass niedrige Vitamin D-Spiegel mit einem hohen HOMA-Index assoziiert sind. Interessanterweise bestätigt auch diese Studie den Zusammenhang zwischen einer reduzierten eGFR („estimated glomerular filtration rate“) und hohen Insulinkonzentrationen bzw. einem hohen HOMA-Index [82].

Die entscheidende Frage, die sich für die Rolle der Insulinresistenz bei der chronischen Nierenerkrankung stellt, ist, inwiefern sie die Progression der CKD beeinflusst.

Eine Antwort darauf konnte die Arbeitsgruppe um Chen geben. Ihr gelang es, einen starken und signifikanten Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und dem Risiko für eine chronische Nierenerkrankung bei nicht-diabetischen Patienten zu zeigen. Dieser Zusammenhang war unabhängig von Alter, Geschlecht und anderen potentiellen Risikofaktoren für die chronische Nierenerkrankung wie arterielle Hypertonie, Adipositas und Rauchen [79].

Schon längere Zeit ist bekannt, dass CKD Patienten mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen haben [7, 8]. Inwiefern nun die Insulinresistenz ein Prädiktor für die

kardiovaskuläre Mortalität und für die terminale Nierenerkrankung mit einhergehender Dialysepflichtigkeit ist, untersuchten Fragoso et al. anhand von 119 CKD Patienten in den Stadien G 2 – G 4. Alle Patienten waren Typ 2 Diabetiker und hatten bei Studieneinschluss bis dato kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Während der Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten trat bei 48 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis auf und 24 Patienten erreichten die Dialysepflichtigkeit. Dabei zeigte sich die Insulinresistenz, berechnet mittels HOMA-Index, als ein bedeutender Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität und die terminale Nierenerkrankung mit einhergehender Dialysepflichtigkeit [93].

Eine prospektive Kohortenstudie rekrutierte 183 nicht-diabetische Hämodialysepatienten, die 67 Monate nachbeobachtet wurden. Die Insulinresistenz wurde mittels HOMA-Index berechnet. Im Einklang mit der Arbeit von Fragoso et al. erwies sich die Insulinresistenz als ein unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten. Ferner konnte die Studie zeigen, dass der Effekt der Insulinresistenz auf die kardiovaskuläre Mortalität unabhängig vom Body Mass Index, der arteriellen Hypertonie und der Dyslipidämie war [94]. Neben den kardiovaskulären Ereignissen findet sich auch eine gehäufte Inzidenz einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Die CRIC-Studie (Chronic Renal Insufficiency Cohort) setzte sich zum Ziel, anhand einer Kohorte von 3557 Patienten, Risikofaktoren für die Inzidenz der akuten Herzinsuffizienz zu identifizieren. Während der Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren entwickelten 452 Patienten eine Herzinsuffizienz. Dabei erwies sich die Insulinresistenz als unabhängiger Prädiktor für die Manifestation einer Herzinsuffizienz bei CKD Patienten [95].

Entgegen den Ergebnissen der aufgeführten Studien und der Hypothese dieser Promotionsarbeit erweist sich die Insulinresistenz in der CARE for HOME Studie nicht als signifikant prädiktiv für den kardialen Endpunkt (kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese).

Weiterhin ist es von großem Interesse, auf welche Art und Weise eine Insulinresistenz zu einer chronischen Nierenschädigung führen könnte, da wir einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Nierenfunktion in der CARE for HOME Studie fanden.

Zum einen verstärkt eine Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie den oxidativen Stress, eine bei chronisch nierenkranken Patienten gehäuft nachweisbare Stoffwechsellage, zum anderen führt die Insulinresistenz zu einer übermäßigen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, was eine glomeruläre Hypertension induziert [96]. Diese pathologischen Veränderungen begünstigen die Progression einer chronischen Nierenerkrankung.

Bis dato werden verschiedene Erklärungsmodelle für das Vorhandensein einer Insulinresistenz bei chronisch nierenkranken Patienten diskutiert, wobei der genaue Pathomechanismus bisher nicht vollständig geklärt werden konnte.

Eine weitere Annahme ist, dass ein Vitamin-D Mangel für die Insulinresistenz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung verantwortlich sein könnte. Kautzky-Willer et al. untersuchten den Effekt einer 12-wöchigen intravenösen Therapie mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol auf den Glucose Metabolismus bei 10 Hämodialysepatienten und verglichen das Ergebnis mit 10 gesunden Probanden. Interessanterweise konnten sie damit zeigen, dass sich die Insulinresistenz bei den Dialysepatienten signifikant verbesserte [97].

Eine andere potentielle Erklärung lieferte die Arbeitsgruppe um Spaia. Sie beschäftigte sich mit dem Einfluss einer Erythropoetin Behandlung auf die Insulinresistenz bei Dialysepatienten. Interessanterweise konnten sie einen direkten Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Erythropoetin und der Verbesserung der Insulinresistenz bestätigen [98]. Bisher konnten diese Assoziationen nur klinisch nachgewiesen werden. Bis dato fehlen zuverlässige experimentelle Daten, die den protektiven Einfluss von Vitamin-D und Erythropoetin bestätigen.

Neuste Erkenntnisse suggerieren, dass auch das intestinale Mikrobiom eine bedeutende Rolle hinsichtlich metabolischer Komplikationen spielt. Auch bei Hämodialysepatienten konnte nachgewiesen werden, dass es durch das urämische Milieu zu einer veränderten Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms kommt [99]. Auch die veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms bei chronisch nierenkranken Patienten könnte zu der Entstehung einer Insulinresistenz beitragen.

Im Einklang damit konnte bei urämischen Mäusen durch den Einsatz des Präbiotikums Arabino-Xylo-Oligosaccharid eine Modulation der intestinalen Flora erzielt werden. Dieses veränderte Mikrobiom wiederum führte zu einer Verbesserung der Insulinresistenz [100].

Trotz der aufgezeigten Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion und Insulinresistenz, konnte in der vorliegenden Promotionsarbeit keine prädiktive Bedeutung der Insulinresistenz für den renalen Endpunkt festgestellt werden.

6.3 Bedeutung von Adiponektin im Stoffwechsel

Adiponektin ist das am häufigsten nachweisbare Adipokin im menschlichen Körper und macht einen Anteil von 0,01 % aller Plasmaproteine aus. Obwohl Adiponektin hauptsächlich in den Adipozyten des weißen Fettgewebes exprimiert und sezerniert wird, wurde auch eine Adiponektin-Synthese und - Expression durch Kardiomyozyten [40] Hepatozyten [41], Osteoblasten [42], Plazentagewebe [43] und Skelettmuskelzellen [44] nachgewiesen.

Im Plasma zirkuliert Adiponektin in drei verschiedenen Formen, wobei HMW-Adiponektin als die biologisch aktive Form des Proteins gilt [54].

Bei übergewichtigen und adipösen Menschen werden erniedrigte Adiponektinspiegel nachgewiesen [50]. Der genaue Pathomechanismus für die Abnahme der Adiponektinkonzentration bei Übergewicht ist weitestgehend unklar. Eine Hypothese ist, dass TNF- α , welcher bei viszeraler Adipositas erhöht ist, den Adiponektin-Promotor inhibiert [101]. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Regulation von Adiponektin auf Ebene der Transkription stattfindet. Hu et al. konnte feststellen, dass sich bei übergewichtigen Mäusen der Anteil der mRNA (messenger RNA) erniedrigt verglichen mit normalgewichtigen Mäusen [34]. Im Einklang damit kann die CARE for HOME Studie eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und dem Body Mass Index bestätigen. Bei Patienten mit hohen BMI Werten werden signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen gemessen. Dagegen werden die höchsten Adiponektinkonzentrationen bei Patienten mit den niedrigsten BMI Werten nachgewiesen.

Die Konzentration des zirkulierenden Adiponektins zeigt geschlechterspezifische Unterschiede. So weisen Frauen signifikant höhere Adiponektinspiegel auf als gleichschwere Männer [52]. Neben dem Sexualhormon Testosteron, welches inhibitorisch auf die Sekretion von Adiponektin wirkt [102], gibt es Hinweise auf eine unterschiedliche Oligomerverteilung zwischen den Geschlechtern. Im Einklang damit konnte bei Mäusen eine unterschiedliche Oligomerverteilung nachgewiesen werden. So zeigen weibliche Mäuse höhere HMW-Adiponektin Konzentrationen als männliche Mäuse [103].

Auch die vorgelegte Promotionsarbeit bestätigt bei Frauen höhere Adiponektinspiegel als bei Männern, wobei Frauen in allen Adiponektin-Subfraktionen signifikant höhere Konzentrationen aufweisen.

Des Weiteren werden dem Adiponektin insulinsensitivierende Eigenschaften zugeschrieben. Patienten mit Diabetes mellitus Typ II haben deutlich niedrigere Adiponektinkonzentrationen als gesunde Probanden [55]. Übereinstimmend damit führten Spranger et al. eine große Fall-

Kontroll-Studie mit 27 548 Probanden durch, die zeigte, dass initial hohe Adiponektinspiegel bei gesunden Probanden mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einhergehen, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken [104]. Bereits vor Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 sinken die Adiponektinkonzentrationen parallel zur Verminderung der Insulinsensitivität ab. Im Einklang damit konnten Weyer et al. zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Insulinresistenz mit niedrigen Adiponektinspiegeln assoziiert ist [105].

Auch in der vorliegenden Promotionsarbeit können wir einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und einer Insulinresistenz nachweisen. Sowohl Gesamt-Adiponektin als auch die Adiponektin-Subfraktionen korrelieren signifikant mit der Insulinresistenz.

Bezüglich potentieller kardialer Effekte von Adiponektin wurden widersprüchliche Ergebnisse publiziert:

Während niedrige Adiponektinspiegel mit einer erhöhten Prävalenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) assoziiert sind [106, 107], sind bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz (HFrEF) hohe Adiponektinspiegel mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Baldasseroni et al. konnten demonstrieren, dass Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und einer chronischen Herzinsuffizienz höhere Adiponektinspiegel aufweisen als Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz. Auch bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation können erhöhte Adiponektinkonzentrationen nachgewiesen werden [108]. Rezente Studien entschlüsselten Adiponektin als einen unabhängigen Prädiktor für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HFrEF) [109, 110]. Übereinstimmend zeigte die Arbeitsgruppe um Kistorp, dass hohe Adiponektinspiegel bei Patienten mit HFrEF mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität assoziiert sind unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, systolischer Blutdruck, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 25 % und Kreatinin-Clearance [111]. Interessanterweise korrelierten die Adiponektinspiegel auch mit der Schwere der Herzinsuffizienz, sodass die höchsten Adiponektinwerte in der NYHA Klasse IV gemessen wurden [112].

Im Einklang mit der ungünstigen Prognose erhöhter Adiponektinspiegel bei Herzinsuffizienz stehen die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit. In unserer CARE for HOME Kohorte sind in univariater Analyse Gesamt-Adiponektin und die Adiponektin-Subfraktionen unabhängige Prädiktoren für den kardialen Endpunkt (kardiale Dekompensation / Tod).

Auch nach Korrektur für die Nierenfunktion und für andere Störvariablen bleiben MMW- und HMW-Adiponektin signifikant prädiktiv für kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese. Die epidemiologischen Daten zur prognostischen Bedeutung von Adiponektin bei Patienten mit HFrEF sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Erstautor	Probanden	N (Frauen)	Follow-Up (Median)	Ergebnis
Wu et al. [113]	Chronische HFrEF	108 (25)	2,1 Jahre	Assoziation mit erhöhter Gesamt-Mortalität
Schulze et al. [114]	-Akute kardiale Dekompensation -Chronische HFrEF -Keine HFrEF	44 (11) 26 (5) 21 (8)	8,4 Jahre	Assoziation mit kardialer Dekompensation
Kistorp et al. [111]	Chronische HFrEF	195 (86)	2,6 Jahre	Signifikanter Prädiktor für Mortalität unabhängig von Risikofaktoren der HFrEF
George et al. [115]	Chronische HFrEF und gesunde Kontrollen	175 (40)	2 Jahre	Assoziation mit erhöhter Mortalität, Morbidität

Tabelle 13: *Prospektive Kohortenstudien zur prognostischen Bedeutung von Adiponektin bei Patienten mit HFrEF*

Vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse könnte Adiponektin als additiver Biomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit HFrEF nützlich sein. Dieplinger et al. identifizierten bei 137 Patienten mit akuter HFrEF Adiponektin als einen signifikanten prognostischen Marker für die Ein-Jahres Gesamtsterblichkeit, unabhängig von potentiellen Störfaktoren wie Alter, eingeschränkte Nierenfunktion, Arterielle Hypertonie, NYHA Klasse III, IV oder BNP [116]. Interessanterweise erwies sich Adiponektin im Vergleich zu NT-pro-BNP als ein vergleichbarer prognostischer Marker für die chronische Herzinsuffizienz [117]. Zusammenfassend verliert Adiponektin anscheinend bei der chronischen HFrEF seine kardioprotektive und antiinflammatorische Wirkung. Stattdessen sind bei diesen Patienten hohe Adiponektinkonzentrationen ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Outcome. Der zugrundeliegende Pathomechanismus des „Adiponektin Paradoxon“, der zu den steigenden Adiponektinspiegel mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz führt, ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung für diesen vermeintlich paradoxen Befund lieferten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Tsukamoto, die gegensätzlich zu den

Ergebnissen von Dieplinger et al. stehen. Sie konnten *in vitro* und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachweisen, dass die natriuretischen Peptide (ANP, BNP) die Adiponektinexpression und -sekretion erhöhen [118]. Auch bei Gesunden konnte eine direkte Stimulation von Gesamt- und HMW-Adiponektin durch das atriale natriuretische Peptid (ANP) nachgewiesen werden [119]. Im Einklang damit zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma Adiponektin und pro-BNP. Dabei waren erhöhte Adiponektinspiegel mit einem steigenden Risiko für akute kardiale Dekompensationen assoziiert, wobei nach Korrektur für die Serumkonzentrationen von pro-BNP die Assoziation zwischen erhöhten Adiponektinspiegeln und akuten kardialen Dekompensationen komplett aufgehoben war [120]. Auch in der CARE for HOME können wir eine signifikante Korrelation zwischen NT-pro-BNP und dem Gesamt-Adiponektin bestätigen (siehe Anhang).

Schlussendlich könnte die Interaktion von NT-pro-BNP und den Adiponektinspiegeln ein möglicher Erklärungsansatz für die prognostisch ungünstige Bedeutung erhöhter Adiponektinkonzentrationen darstellen. In einer post-hoc Analyse wurde im Rahmen der multivariaten Cox-Regressionsanalyse noch zusätzlich für log-transformiertes NT-pro-BNP korrigiert. Dabei erweisen sich MMW- und HMW- Adiponektin nicht mehr als signifikante Prädiktoren für den renalen und kardialen Endpunkt.

6.4 Adiponektin und seine Rolle bei der chronischen Nierenerkrankung

Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung stellen eine Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Eine Abnahme der Nierenfunktion ist ein signifikanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod und dieses Risiko steigt vor allem bei terminaler Niereninsuffizienz weiter an [7].

Interessanterweise werden bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung signifikant höhere Adiponektinspiegel gemessen verglichen mit der nierengesunden Normalbevölkerung. Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) weisen hierbei die höchsten Adiponektinspiegel auf [121]. Diesen Zusammenhang zwischen Adiponektinspiegeln und Nierenfunktion können wir im Rahmen der CARE for HOME Studie bestätigen. Weiterhin korrelieren alle Subfraktionen signifikant mit der glomerulären Filtrationsrate. Auch nach Einteilung der Patienten in die GFR Kategorien (G 2, G 3a, G 3b, G 4) wird ein kontinuierlicher Anstieg der Adiponektinkonzentration mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion deutlich. Ähnlich wie in der nierengesunden Normalbevölkerung korreliert Adiponektin bei Hämodialysepatienten positiv mit HDL und negativ mit den Triglyceriden, dem Body Mass

Index, dem Insulinspiegel, dem LDL, dem CRP und dem linksventrikulären Massenindex [122]. Die MMKD Studie rekrutierte 227 nicht-diabetische Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und konnte den Zusammenhang zwischen erniedrigten Adiponektin-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestätigen [123].

Zu einem anderen Ergebnis kam Menon et al.: Er rekrutierte 820 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den GFR Kategorien G3 und G4 und identifizierte einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Adiponektinkonzentration und der Mortalität. In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse war bereits eine Erhöhung um 1 µg/ml mit einem um 6 % erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität assoziiert [124].

Dennoch kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Relevanz von Adiponektin für kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität: Während einige Arbeiten die Hypothese einer kardioprotektiven Rolle von Adiponektin für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unterstützen [122, 125], postulieren andere die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei ESRD Patienten durch erhöhte Adiponektinspiegel [126, 127].

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Adiponektin und einer Albuminurie aufgedeckt werden: Yano et al. untersuchten die Assoziation zwischen Adiponektin und der Albumin-Ausscheidung bei adipösen und schlanken Nicht-Diabetikern und stellte fest, dass die Albumin-Ausscheidung bei adipösen Patienten mit niedrigen Adiponektinspiegeln signifikant höher ist als bei adipösen Patienten mit hohen Adiponektinspiegeln. Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck und Nüchtern-Glucosespiegel signifikant. Somit bestätigt diese Arbeit einen Zusammenhang zwischen niedrigen Adiponektinspiegeln und einer Albuminurie [128].

Im Tierexperiment an Adiponektin-Knockout Mäusen konnten Ohashi et al. verdeutlichen, dass eine subtotale Nephrektomie mit einer glomerulären Hypertrophie, tubulointerstitiellen Fibrose und einer vermehrten Albumin Ausscheidung vergesellschaftet ist [129]. Gegensätzliches zeigte sich bei CKD Patienten. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion sind hohe Adiponektinspiegel signifikant mit einer ausgeprägten Albuminurie vergesellschaftet [130].

Aufgrund der präsumptiv protektiven Eigenschaften von Adiponektin erscheint es zunächst paradox, dass chronisch nierenkranke Patienten erhöhte Adiponektinspiegel aufweisen.

Huang et al. stellten fest, dass Hämodialyse - und Peritonealdialysepatienten dreifach höhere Adiponektinkonzentrationen aufweisen, verglichen mit der nierengesunden Normalbevölkerung [71]. Darüber hinaus werden bei Hämodialysepatienten signifikant höhere HMW-Adiponektinkonzentrationen gemessen als bei chronisch nierenkranken Patienten ohne Dialysepflichtigkeit [131]. Im Einklang damit werden auch bei CAPD-Patienten höhere

Gesamt-Adiponektinkonzentrationen gemessen als bei CKD Patienten ohne Dialysebehandlung. Einheitlich steigen bei allen Patienten die Adiponektinspiegel mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion an [132].

Diese Tatsache impliziert, dass die Niere eine entscheidende Rolle in der Elimination des Proteins besitzt. Adamczak et al. sind der Ansicht, dass die steigenden Adiponektinspiegel bei chronisch nierenkranken Menschen auf die Abnahme der renalen Clearance zurückzuführen sind [133].

Zu einer anderen möglichen Erklärung für die hohen Adiponektinspiegel bei chronisch nierenkranken Patienten kam die Arbeit von Cantarin et al.: Sie zeigten, dass die Expression von Adiponektin mRNA im viszeralen und subkutanen Fettgewebe und auch die Expression von AdipoR1 mRNA in peripheren Blutzellen, im Muskel und im Fettgewebe bei ESRD-Patienten signifikant erhöht ist. Dieser Mechanismus suggeriert, dass es trotz erhöhter Adiponektinspiegel im Plasma einen Stimulus zur Produktion von Adiponektin gibt.

Zusammenfassend geht man davon aus, dass die vermehrte Produktion von Adiponektin durch das Fettgewebe zu den erhöhten Spiegeln von Adiponektin bei CKD Patienten beiträgt [134]. Weiterhin könnte die erhöhte Produktion von Adiponektin und die vermehrte AdipoR1 Expression auch die Gegenregulation auf eine Adiponektinresistenz sein [52].

Therapieziele, die steigende Adiponektinspiegel anstreben, könnten sich positiv auf die Prävention und / oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen bei ESRD Patienten auswirken. In einer randomisierten Cross-Over Studie mit Peritonealdialysepatienten verbesserte die Behandlung mit Pioglitazone signifikant die Insulinresistenz. Weiterhin kam es zu einer Reduktion der inflammatorischen Prozesse und zu einem Anstieg von Adiponektin [135].

Bezüglich der Progression der chronischen Nierenerkrankung bis hin zur terminalen Nierenerkrankung und der damit einhergehenden Dialysepflichtigkeit erwiesen sich hohe Adiponektinspiegel bei Patienten mit diabetischer Nephropathie als unabhängige Prädiktoren [136]. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch eine finnische Studie, die 1330 Typ-1 Diabetiker mit einer diabetischen Nephropathie rekrutierte und zeigen konnte, dass erhöhte Adiponektinspiegel die Progression der Makroalbuminurie bis hin zum terminalem Nierenversagen prädizieren [137].

Im komplexen urämischen Milieu wird der Zusammenhang zwischen zirkulierendem Adiponektin und der Mortalität widersprüchlich und konträr diskutiert. Während wenige Studien hohe Adiponektinspiegel mit einer geringeren kardiovaskulären Mortalität [121] und

einem besseren Outcome [138] assoziieren, prädierte in anderen Arbeiten Adiponektin eine hohe Mortalität [124].

In Tabelle 14 sind einige Studien zur Bedeutung von hohen Adiponektinspiegeln bezüglich der kardiovaskulären - und Gesamtsterblichkeit zusammengefasst.

Erstautor	Probanden	Follow-Up (Monate)	Ergebnis	Mortalität
Zoccali et al. [121]	227 HD Patienten (102 Frauen)	31 ± 13	Pro 1 µg/ml ADN Anstieg Risikoreduktion um 3 % für CVD	-
Iwashima et al. [69]	150 CKD 1-5 Patienten (48 Frauen)	32	Pro 1 µg/ml ADN Anstieg Risikoreduktion um 13 % für CVD	-
Menon et al. [124]	820 CKD 3-4 Patienten (325 Frauen)	120	Pro 1 µg/ml ADN Anstieg Risikoanstieg um 3 % für Gesamtsterblichkeit	+
Ohashi et al. [126]	85 HD Patienten (34 Frauen)	36	Hohe ADN Spiegel mit hoher Gesamtsterblichkeit assoziiert	+
Rao et al. [139]	182 HD Patienten (97 Frauen)	77	Pro 1 SD ADN Anstieg Risikoanstieg um 56 % für Gesamtsterblichkeit, um 50 % für kardiovaskuläre Mortalität	+

Tabelle 14: Studien zur Beziehung zwischen Adiponektin und dem Überleben bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

ADN (Adiponektin); CVD (cardiovaskular disease)

Unter Berücksichtigung der antiinflammatorischen und antiatherogenen Eigenschaften des Adiponektin ist es nicht einfach zu verstehen, dass niedrige Adiponektinspiegel bei chronisch nierenkranken Patienten einen Überlebensvorteil verleihen.

Es ist zu überlegen, ob die hohen Adiponektinspiegel bei CKD-Hochrisikopatienten als sinnvolle physiologische Antwort angesehen werden können, um der vaskulären Inflammation entgegenzuwirken.

Gegen diese Annahme sprechen die Ergebnisse einer großen Studie mit 5243 CKD Patienten, die über 10 Jahre nachbeobachtet wurden. Sie konnte zeigen, dass hohes Adiponektin ein unabhängiger Indikator für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ist. Vermutlich verantwortlich ist dabei ein durch Adiponektin ausgelöstes „protein energy wasting“ (PEW) [140], welches

zum schlechten Outcome von CKD Patienten beiträgt. Neben dem durch Adiponektin ausgelösten „protein energy wasting“ (PEW) ist auch die eingeschränkte Nierenfunktion für die erhöhte Mortalität bei CKD Patienten verantwortlich.

In einer Studie mit 92 Hämodialysepatienten konnte festgestellt werden, dass HMW-Adiponektin mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte assoziiert war [141].

Zudem kam eine andere Studie zu dem Ergebnis, dass CKD Patienten nach einer Hüftfraktur eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit einer normalen Nierenfunktion [142]. Auch diese Erkenntnis könnte den Zusammenhang zwischen hohen Adiponektinspiegeln und der erhöhten Mortalität bei CKD Patienten erklären, so dass wahrscheinlich nicht nur vermeintliche kardiovaskuläre Effekte von Adiponektin für die beobachtete Assoziation von Adiponektin mit einer erhöhten Mortalität bei CKD Patienten verantwortlich sind, sondern zum einen nicht-kardiovaskuläre Adiponektineffekte und zum anderen unabhängige Effekte von Confoundern. Wie schon im vorherigen Abschnitt beschrieben, können die natriuretischen Peptide (ANP, BNP) die Adiponektinexpression und -sekretion direkt erhöhen [118]. Die Interaktion zwischen der Konzentration der natriuretischen Peptide und der Nierenfunktion erscheint vielschichtig. NT-pro-BNP, welches renal eliminiert wird, gilt nicht nur als Herzinsuffizienzmarker, sondern korreliert auch mit dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung.

Komaba et al. konnten bei Hämodialysepatienten ebenfalls zeigen, dass die Adiponektinspiegel mit erhöhtem BNP und einer linksventrikulären Hypertrophie assoziiert sind [76]. Weiterhin gehen hohe Spiegel von NT-pro-BNP bei Hämodialysepatienten wie auch bei Nierengesunden mit einem nachteiligen Überleben einher [143].

Auch im Hinblick auf den renalen Endpunkt erweisen sich in der CARE for HOME Studie nach Korrektur für log-transformiertes NT-pro-BNP, MMW- und HMW-Adiponektin nicht mehr als signifikant prädiktiv. Somit können wir schlussfolgern, dass nicht primär die erhöhten Adiponektinspiegel bei CKD Patienten für das schlechte Outcome verantwortlich sind, sondern dass die Assoziation zwischen Adiponektin und kardialen und renalen Ereignissen eine höhere kardiale Komorbidität mit konsekutiv höherem NT-pro-BNP reflektiert.

Damit ist es möglich, den zunächst paradox erscheinenden Zusammenhang zwischen erhöhten Adiponektinspiegeln und schlechter kardialer und renaler Prognose zumindest partiell zu erklären.

6.5 Therapeutische Optionen

Trotz der präsumptiv antiinflammatorischen, insulinsensitivierenden und kardioprotektiven Eigenschaften von Adiponektin weisen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung signifikant höhere Adiponektinspiegel im Vergleich zu Patienten aus der Allgemeinbevölkerung auf.

Bei Gesunden ist es möglich, durch diverse Nahrungsmittel, die Adiponektinspiegel zu erhöhen. Neben Fischöl [144] induzieren mehrfach ungesättigten Fettsäuren [145] die vermehrte Freisetzung von Adiponektin.

Auch eine Gewichtsabnahme kann effektiv dazu beitragen, die Adiponektinspiegel zu erhöhen. Dabei ist es möglich durch eine tägliche Supplementierung von Omega-3 Kapseln, die Adiponektinspiegel um 14-60 % zu erhöhen. Ferner können durch eine kalorienreduzierte Ernährung in Kombination mit Sport die Adiponektinspiegel um 18-48 % erhöht werden [146]. Weiterhin können die Adiponektinspiegel auch medikamentös beeinflusst werden. Für verschiedene Statine konnte nachgewiesen werden, dass diese eine Erhöhung von Adiponektin induzieren [147, 148]. Ferner beeinflussen ACE-Hemmer (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer) [149] und AT1-Antagonisten (Angiotensin-Rezeptorblocker) [150] positiv den Adiponektinspiegel.

Schlussendlich führen auch Thiazolidindione wie Pioglitazon und Rosiglitazon zu deutlich steigenden Adiponektinspiegeln [151]. Interessanterweise konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, dass Rosiglitazon eine renale Fibrosierung und Inflammation verhinderten [152].

Jedoch erschienen in der CARE for HOME Studie und anderen Studien [111, 124, 126, 136, 137] erhöhte Adiponektinspiegel bei chronisch nierenkranken Menschen mit einem ungünstigen renalen und kardialen Outcome vergesellschaftet zu sein. Somit bleibt der Nutzen einer therapeutischen Beeinflussung von Adiponektin bei chronisch nierenkranken Menschen zum jetzigen Zeitpunkt völlig unklar.

Sollte jedoch eine Erhöhung der Adiponektinspiegel bei chronischer Nierenerkrankung durch einen Anstieg der NT-pro-BNP-Spiegel bedingt sein, ist der therapeutische Nutzen einer medikamentösen NT-pro-BNP-Senkung im Rahmen klinischer Studien zu untersuchen.

6.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorgelegte Dissertationsschrift untersuchte die Interaktion zwischen den Serumspiegeln der Adiponektin-Subfraktionen, dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und der Insulinresistenz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den KDIGO Stadien G 2 – G 4.

Zunächst können wir einen Anstieg aller Subfraktionen mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion bestätigen. Einen selektiven Anstieg von HMW-Adiponektin können wir nicht zeigen. Weiterhin können wir zeigen, dass Adiponektin signifikant invers mit der Insulinresistenz korreliert, während keine signifikante Assoziation zwischen der Insulinresistenz und der glomerulären Filtrationsrate deutlich wird.

Sowohl in Querschnitts- als auch in Längsschnittanalysen dieser Studie wird eine spezifische Bedeutung von MMW- und HMW-Adiponektin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung deutlich. Beide Subfraktionen sind in multivariaten Analysen signifikante Prädiktoren für den kardialen und renalen Endpunkt. Jedoch verlieren MMW- und HMW-Adiponektin ihren unabhängigen prädiktiven Wert sobald für Lg-transformiertes NT-pro-BNP korrigiert wird.

Mit den Ergebnissen der CARE for HOME Studie postulieren wir, dass weder Gesamt-Adiponektin noch die Adiponektin-Subfraktionen eigenständige Risikofaktoren für kardiale und renale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind. Vielmehr reflektiert die Assoziation zwischen Adiponektin und kardialen und renalen Ereignissen wahrscheinlich eine höhere kardiale Komobidität mit konsekutiv höherem NT-pro-BNP.

Schlussfolgernd liefert die Interaktion zwischen NT-pro-BNP und den Adiponektinspiegeln eine mögliche Erklärung für die ungünstige prognostische Bedeutung erhöhter Adiponektinspiegel bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Damit ist es möglich, den zunächst paradox erscheinenden Zusammenhang zwischen erhöhten Adiponektinspiegeln und schlechtem kardialen und renalen Outcome zu erklären.

7. Literaturverzeichnis

1. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-72.
2. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney International Supplements, 2017. **7**(1): p. 1-59.
3. Mills, K.T., et al., *A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010*. Kidney Int, 2015. **88**(5): p. 950-7.
4. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the united states*. JAMA, 2007. **298**(17): p. 2038-2047.
5. Girndt, M., et al., *The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGSI)*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(6): p. 85-91.
6. Frei, U., and Schober-Halstenbeck, H.-J. , *Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007*. QuaSi-Niere, 2008.
7. Go , A.S., et al., *Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(13): p. 1296-1305.
8. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(3): p. 745-53.
9. de Jager, D.J., et al., *Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis*. Jama, 2009. **302**(16): p. 1782-9.
10. Gansevoort, R.T., et al., *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. Lancet, 2013. **382**(9889): p. 339-52.
11. Bansal, N., et al., *eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017.
12. Collins, A.J., et al., *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(1 Suppl): p. S1-374.
13. O'Hare, A.M., et al., *Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(4): p. 1046-51.
14. Kottgen, A., et al., *Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(4): p. 1307-15.
15. Parikh, N.I., et al., *Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control*. Arch Intern Med, 2006. **166**(17): p. 1884-91.
16. Longenecker, J.C., et al., *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(7): p. 1918-27.
17. Fellstrom, B., et al., *Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients - design and rationale of the AURORA study*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2005. **6**(1): p. 9.

18. Zannad, F., et al., *Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies*. *Kidney Int*, 2006. **70**(7): p. 1318-24.
19. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. *Circulation*, 2003. **108**(17): p. 2154-69.
20. Singh, A.K., et al., *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(20): p. 2085-98.
21. Jamison, R.L., et al., *Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2007. **298**(10): p. 1163-70.
22. Forouzanfar, M.H., et al., *Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*, 2015. **386**(10010): p. 2287-323.
23. Flegal, K.M., et al., *Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014*. *Jama*, 2016. **315**(21): p. 2284-91.
24. Elsayed, E.F., et al., *Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **52**(1): p. 29-38.
25. Lu, J.L., et al., *Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. **3**(9): p. 704-14.
26. Lu, J.L., et al., *Association of body mass index with outcomes in patients with CKD*. *J Am Soc Nephrol*, 2014. **25**(9): p. 2088-96.
27. Foster, M.C., et al., *Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study*. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. **19**(6): p. 1284-9.
28. Bluher, M., *The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals*. *Curr Opin Lipidol*, 2010. **21**(1): p. 38-43.
29. Kambham, N., et al., *Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic*. *Kidney Int*, 2001. **59**(4): p. 1498-509.
30. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
31. Staiger, H. and H.U. Haring, *Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005. **113**(2): p. 67-79.
32. Hajer, G.R., T.W. van Haeften, and F.L.J. Visseren, *Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases*. *European Heart Journal*, 2008. **29**(24): p. 2959-2971.
33. Scherer, P.E., et al., *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. *J Biol Chem*, 1995. **270**(45): p. 26746-9.
34. Hu, E., P. Liang, and B.M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. *J Biol Chem*, 1996. **271**(18): p. 10697-703.
35. Maeda, K., et al., *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. **221**(2): p. 286-9.
36. Nakano, Y., et al., *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma*. *J Biochem*, 1996. **120**(4): p. 803-12.
37. Kondo, H., et al., *Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome*. *Diabetes*, 2002. **51**(7): p. 2325-8.

38. Gavrilu, A., et al., *Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2838-43.
39. Zhang, Y., et al., *Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting*. Biochim Biophys Acta, 2002. **1584**(2-3): p. 115-22.
40. Pineiro, R., et al., *Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes*. FEBS Lett, 2005. **579**(23): p. 5163-9.
41. Kaser, S., et al., *Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis*. Gut, 2005. **54**(1): p. 117-21.
42. Berner, H.S., et al., *Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells*. Bone, 2004. **35**(4): p. 842-9.
43. Caminos, J.E., et al., *Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4276-86.
44. Delaigle, A.M., et al., *Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies*. Endocrinology, 2004. **145**(12): p. 5589-97.
45. Wang, Y., et al., *Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity*. J Biol Chem, 2002. **277**(22): p. 19521-9.
46. Yamauchi, T., et al., *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects*. Nature, 2003. **423**(6941): p. 762-769.
47. Kadowaki, T. and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocr Rev, 2005. **26**(3): p. 439-51.
48. Kharroubi, I., et al., *Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. **312**(4): p. 1118-22.
49. Hug, C., et al., *T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(28): p. 10308-13.
50. Arita, Y., et al., *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **257**(1): p. 79-83.
51. Matsuzawa, Y., et al., *Adiponectin and metabolic syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(1): p. 29-33.
52. Kollerits, B., et al., *Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study*. Kidney Int, 2007. **71**(12): p. 1279-86.
53. Hara, K., et al., *Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2006. **29**(6): p. 1357-62.
54. Pajvani, U.B., et al., *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity*. J Biol Chem, 2004. **279**(13): p. 12152-62.
55. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(6): p. 1595-9.
56. Abell, S.K., et al., *The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2017.
57. Tsuchida, A., et al., *Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity*. J Biol Chem, 2004. **279**(29): p. 30817-22.
58. Yamauchi, T., et al., *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. Nat Med, 2002. **8**(11): p. 1288-95.

59. Gustafson, B., et al., *Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(11): p. 2276-83.
60. Okamoto, Y., et al., *Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis*. *Circ Res*, 2008. **102**(2): p. 218-25.
61. Gable, D.R., S.J. Hurel, and S.E. Humphries, *Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease*. *Atherosclerosis*, 2006. **188**(2): p. 231-44.
62. Iwashima, Y., et al., *Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension*. *Hypertension*, 2004. **43**(6): p. 1318-23.
63. Rothenbacher, D., et al., *Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(16): p. 1640-6.
64. Pilz, S., et al., *Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(8): p. 4792-6.
65. Yamamoto, Y., et al., *Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population*. *Clin Sci (Lond)*, 2002. **103**(2): p. 137-42.
66. Ouchi, N., et al., *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. *Circulation*, 2001. **103**(8): p. 1057-63.
67. Yuan, B., et al., *Adiponectin Down-regulates TNF-alpha Expression in Degenerated Intervertebral Discs*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017.
68. Kos, K., et al., *Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(3): p. 1129-36.
69. Iwashima, Y., et al., *Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(12): p. 1603-8.
70. Lenghel, A.R., et al., *Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. **95**(1): p. 55-61.
71. Huang, J.W., et al., *Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function*. *Am J Kidney Dis*, 2004. **43**(6): p. 1047-55.
72. Okuno, S., et al., *Serum adiponectin and bone mineral density in male hemodialysis patients*. *Osteoporos Int*, 2012. **23**(7): p. 2027-35.
73. Chudek, J., et al., *Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2003. **35**(6): p. 2186-9.
74. Rutkowski, J.M., et al., *Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation*. *J Am Soc Nephrol*, 2013. **24**(2): p. 268-82.
75. Sharma, K., et al., *Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice*. *J Clin Invest*, 2008. **118**(5): p. 1645-56.
76. Komaba, H., et al., *Adiponectin is associated with brain natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus*. *Nephron Clin Pract*, 2007. **107**(3): p. c103-8.
77. Drechsler, C., et al., *Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2009. **76**(5): p. 567-75.
78. Tanaka, T., et al., *Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2008. **10**(4): p. 360-6.
79. Chen, J., et al., *Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(2): p. 469-77.

80. DeFronzo, R.A., et al., *Insulin resistance in uremia*. J Clin Invest, 1981. **67**(2): p. 563-8.
81. Fliser, D., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease*. Kidney Int, 1998. **53**(5): p. 1343-7.
82. Chonchol, M. and R. Scragg, *25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Kidney Int, 2007. **71**(2): p. 134-9.
83. Trirogoff, M.L., et al., *Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1642-8.
84. Levey, A.S., et al., *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values*. Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 766-72.
85. Hajer, G.R., T.W. van Haeften, and F.L. Visseren, *Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases*. Eur Heart J, 2008. **29**(24): p. 2959-71.
86. Skurk, T., et al., *Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 1023-33.
87. Cianflone, K., et al., *Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(5): p. 567-72.
88. Alswat, K.A., et al., *Prevalence of Metabolic Syndrome Among the End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis*. J Clin Med Res, 2017. **9**(8): p. 687-694.
89. Kurella, M., J.C. Lo, and G.M. Chertow, *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2134-40.
90. Kobayashi, S., et al., *Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(1): p. 65-70.
91. Chen, J., et al., *Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese urban population*. Clin Chim Acta, 2017. **470**: p. 103-108.
92. Yoon, C.Y., et al., *Hypoadiponectinemia and the presence of metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study*. Diabetol Metab Syndr, 2016. **8**: p. 75.
93. Fragoso, A., et al., *Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(8): p. 1098-104.
94. Shinohara, K., et al., *Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(7): p. 1894-900.
95. He, J., et al., *Risk Factors for Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(5).
96. Cooper, S.A., et al., *Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **293**(4): p. H2009-23.
97. Kautzky-Willer, A., et al., *Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 200-6.
98. Spaia, S., et al., *Effect of short-term rHuEPO treatment on insulin resistance in haemodialysis patients*. Nephron, 2000. **84**(4): p. 320-5.
99. Vaziri, N.D., et al., *Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora*. Kidney Int, 2013. **83**(2): p. 308-15.
100. Koppe, L., et al., *p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(1): p. 88-99.

101. Ruan, H. and H.F. Lodish, *Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha*. Cytokine Growth Factor Rev, 2003. **14**(5): p. 447-55.
102. Nishizawa, H., et al., *Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein*. Diabetes, 2002. **51**(9): p. 2734-41.
103. Xu, A., et al., *Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes*. J Biol Chem, 2005. **280**(18): p. 18073-80.
104. Spranger, J., et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus*. Lancet, 2003. **361**(9353): p. 226-8.
105. Weyer, C., et al., *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1930-5.
106. Joosten, M.M., et al., *Total adiponectin and risk of symptomatic lower extremity peripheral artery disease in men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(5): p. 1092-7.
107. Shibata, R., et al., *The role of adipokines in cardiovascular disease*. J Cardiol, 2017. **70**(4): p. 329-334.
108. Baldasseroni, S., et al., *Adiponectin in outpatients with coronary artery disease: independent predictors and relationship with heart failure*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(3): p. 292-9.
109. Haugen, E., et al., *Increased adiponectin level in parallel with increased NT-pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study*. Int J Cardiol, 2008. **125**(2): p. 216-9.
110. Sokhanvar, S., et al., *The relationship between serum adiponectin and prognosis in patients with heart failure*. Bratisl Lek Listy, 2013. **114**(8): p. 455-9.
111. Kistorp, C., et al., *Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure*. Circulation, 2005. **112**(12): p. 1756-62.
112. Nakamura, T., et al., *Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure*. Circ J, 2006. **70**(12): p. 1557-62.
113. Wu, Z.-J., et al., *Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis*. Metabolism, 2014. **63**(9): p. 1157-1166.
114. Schulze, P.C., et al., *Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure*. J Card Fail, 2011. **17**(12): p. 1004-11.
115. George, J., et al., *Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure*. Heart, 2006. **92**(10): p. 1420-4.
116. Dieplinger, B., et al., *Prognostic value of increased adiponectin plasma concentrations in patients with acute destabilized heart failure*. Clin Biochem, 2009. **42**(10-11): p. 1190-3.
117. Tengiz, I., et al., *The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study*. Anadolu Kardiyol Derg, 2013. **13**(3): p. 221-6.
118. Tsukamoto, O., et al., *Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(22): p. 2070-7.
119. Birkenfeld, A.L., et al., *Atrial natriuretic peptide and adiponectin interactions in man*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e43238.

120. Lindberg, S., et al., *Cardio-adipose tissue cross-talk: relationship between adiponectin, plasma pro brain natriuretic peptide and incident heart failure*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(6): p. 633-8.
121. Zoccali, C., et al., *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 134-41.
122. Abdallah, E., et al., *Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients*. Kidney Blood Press Res, 2012. **35**(4): p. 247-53.
123. Becker, B., et al., *Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(4): p. 1091-8.
124. Menon, V., et al., *Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(9): p. 2599-606.
125. Elokely, A., et al., *Association of adiponectin with cardiovascular events in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2012. **23**(4): p. 736-742.
126. Ohashi, N., et al., *Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients*. Intern Med, 2008. **47**(6): p. 485-91.
127. Jorsal, A., et al., *Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy*. Kidney Int, 2008. **74**(5): p. 649-54.
128. Yano, Y., et al., *Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007. **9**(10): p. 775-82.
129. Ohashi, K., et al., *Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(9): p. 1910-7.
130. Kim, H.Y., et al., *Association of serum adiponectin level with albuminuria in chronic kidney disease patients*. Clin Exp Nephrol, 2016. **20**(3): p. 443-9.
131. Nakagawa, N., et al., *Potential impact of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers on plasma high-molecular-weight adiponectin levels in hemodialysis patients*. Hypertens Res, 2011. **34**(5): p. 592-8.
132. Kir, H.M., et al., *Effects of chronic kidney disease and type of dialysis on serum levels of adiponectin, TNF-alpha and high sensitive C-reactive protein*. Clin Lab, 2012. **58**(5-6): p. 495-500.
133. Adamczak, M., J. Chudek, and A. Wiecek, *Adiponectin in patients with chronic kidney disease*. Semin Dial, 2009. **22**(4): p. 391-5.
134. Martinez Cantarin, M.P., et al., *The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease*. Kidney International, 2013. **83**(3): p. 487-494.
135. Carrero, J.J., et al., *Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*. J Ren Nutr, 2013. **23**(2): p. 77-90.
136. Jorsal, A., et al., *Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy*. Kidney International, 2008. **74**(5): p. 649-654.
137. Saraheimo, M., et al., *Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type I diabetes*. Diabetes Care, 2008. **31**(6): p. 1165-9.
138. Ignacy, W., et al., *Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease--a follow-up study*. Nephron Clin Pract, 2005. **101**(1): p. c18-24.

139. Rao, M., et al., *Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among haemodialysis patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008. **23**(8): p. 2619-2628.
140. Matsumoto, M., S. Ishikawa, and E. Kajii, *Adiponectin and noncardiovascular death: a nested case-control study*. Metabolism, 2008. **57**(6): p. 811-8.
141. Amemiya, N., et al., *Association between high-molecular-weight adiponectin and bone mineral density in hemodialysis patients*. Clin Exp Nephrol, 2013. **17**(3): p. 411-5.
142. Kim, S.M., et al., *Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease*. J Bone Miner Res, 2016. **31**(10): p. 1803-1809.
143. Sivalingam, M., M. Suresh, and K. Farrington, *Comparison of B-type natriuretic peptide and NT proBNP as predictors of survival in patients on high-flux hemodialysis and hemodiafiltration*. Hemodial Int, 2011. **15**(3): p. 359-65.
144. Neschen, S., et al., *Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice*. Diabetes, 2006. **55**(4): p. 924-8.
145. Flachs, P., et al., *Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 394-7.
146. Silva, F.M., J.C. de Almeida, and A.M. Feoli, *Effect of diet on adiponectin levels in blood*. Nutr Rev, 2011. **69**(10): p. 599-612.
147. Hu, Y., et al., *Anti-inflammatory effects of simvastatin on adipokines in type 2 diabetic patients with carotid atherosclerosis*. Diab Vasc Dis Res, 2009. **6**(4): p. 262-8.
148. Qu, H.Y., et al., *Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia*. Pharm Res, 2009. **26**(4): p. 958-64.
149. Koh, K.K., et al., *Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes*. Hypertension, 2005. **45**(6): p. 1088-93.
150. Furuhashi, M., et al., *Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension*. Hypertension, 2003. **42**(1): p. 76-81.
151. Tonelli, J., et al., *Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes*. Diabetes, 2004. **53**(6): p. 1621-9.
152. Morrison, M.C., et al., *Protective effect of rosiglitazone on kidney function in high-fat challenged human-CRP transgenic mice: a possible role for adiponectin and miR-21?* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 2915.

8. Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. Danilo Fliser, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Möglichkeit der Promotion in dieser Klinik danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Sarah Seiler-Mußler zum einen für die Bereitstellung des Themas und zum anderen für die vielen guten Ratschläge, wertvollen Hilfestellungen und für ihr unermüdliches Engagement im Laufe der Entstehung dieser Dissertation.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. Gunnar H. Heine, der mir mit seiner fachlichen Begeisterung interessante Aspekte und neue Perspektiven in der Betrachtung dieses Themas eröffnete.

Beide haben es geschafft, mir das wissenschaftliche Arbeiten und die Nephrologie ans Herz zu legen. Für diese herausragende Doktorandenbetreuung möchte ich Euch danken!

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an die Mitglieder der Arbeitsgruppe I der Klinik für Innere Medizin IV aussprechen. Den freundschaftlichen und engen Zusammenhalt habe ich immer sehr geschätzt.

Mein besonderer Dank gilt zudem dem Laborteam der Klinik für Innere Medizin IV um Frau Martina Wagner sowie dem Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei den Krankenschwestern und dem Ärzteteam der nephrologischen Ambulanz bedanken, ohne deren Unterstützung die CARE for HOME Studie nicht zu realisieren gewesen wäre.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Korrekturlesern für ihre Mühe und wertvollen Anmerkungen bedanken.

Zu guter Letzt danke ich meiner lieben Familie, meinen Eltern, meiner Schwester Christina und meinen besten Freunden. Ohne Euch wären dieses Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr habt mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin. Dafür bin ich Euch sehr dankbar.

9. Publikationen / Vorträge

Angelika Kircher; Insa E. Emrich; Sarah Seiler; Danilo Fliser; Gunnar H. Heine.

Bedeutung der Adiponektin Subfraktionen als Prognosemarker bei chronischer Nierenerkrankung

123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

29. April - 2. Mai 2017 Mannheim (Freier Vortrag, Young Investigator Award)

9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

14.-17. September 2017 Mannheim (Posterpräsentation)

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamt-Adiponektin, stratifiziert nach dem Geschlecht (f: female, m: male).....	37
Abbildung 2: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und Body Mass Index	38
Abbildung 3: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und der eGFR.....	39
Abbildung 4: Gesamt-Adiponektin nach Einteilung der Patienten in die GFR Kategorien G 4, G 3b, G 3a und G2	40
Abbildung 5: LMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien	41
Abbildung 6: MMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien	42
Abbildung 7: HMW-Adiponektin nach Stratifizierung in die GFR Kategorien	42
Abbildung 8: Korrelation von Gesamt-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index) .	44
Abbildung 9: Korrelation von LMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index)	44
Abbildung 10: Korrelation von MMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index) .	45
Abbildung 11: Korrelation von HMW-Adiponektin mit der Insulinresistenz (HOMA-Index) .	45
Abbildung 12: HOMA-Index nach Stratifizierung in die GFR Kategorien G 2, G 3a,	46
Abbildung 13: Korrelation des HOMA-Index mit Cystatin C	47
Abbildung 14: Korrelation des HOMA-Index mit der glomerulären Filtrationsrate.....	48
Abbildung 15: HOMA-Index nach Stratifizierung anhand des Vorliegens eines Diabetes mellitus	49
Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben für den Endpunkt kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese nach Stratifizierung anhand von Tertilen der Adiponektin-Subfraktionen (Kaplan-Meier Analyse mit nachfolgender Breslow Testung).....	52
Abbildung 17: Kaplan Meier Kurve des HOMA-Index für das ereignisfreie Überleben (kardiale Dekompensation / Tod jedweder Genese).....	53
Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben für den renalen Endpunkt (Halbierung der eGFR / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese) nach Stratifizierung anhand von Tertilen der Adiponektin-Subfraktionen (Kaplan-Meier Analyse mit nachfolgender Breslow Testung)	55
Abbildung 19: Kaplan Meier Kurve des HOMA-Index für das ereignisfreie Überleben (Halbierung der glomerulären Filtrationsrate / Auftreten Dialysepflichtigkeit / Tod jedweder Genese)	56
Abbildung 20: Korrelation von Lg NT-pro-BNP und Gesamt-Adiponektin	101

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Kategorien der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei chronischer Nierenerkrankung nach KDIGO</i>	13
Tabelle 2: <i>Kategorien der Albuminurie bei chronischer Nierenerkrankung nach KDIGO</i>	13
Tabelle 3: <i>Blutproben und daraus bestimmte Parameter</i>	27
Tabelle 4: <i>Urinproben und daraus bestimmte Parameter</i>	27
Tabelle 5: <i>Kategorien der Insulinresistenz</i>	28
Tabelle 6: <i>Baselinecharakteristika stratifiziert nach KDIGO-Stadien</i>	36
Tabelle 7: <i>Mittelwert und Standardabweichung der Adiponektin-Subfraktionen, stratifiziert nach dem Geschlecht</i>	38
Tabelle 8: <i>Korrelationen der Adiponektin-Subfraktionen mit dem Body Mass Index</i>	39
Tabelle 9: <i>Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit der Insulinresistenz</i>	43
Tabelle 10: <i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kardialen Endpunkt</i>	59
Tabelle 11: <i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den renalen Endpunkt</i>	61
Tabelle 12: <i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kardialen und den renalen Endpunkt</i>	63
Tabelle 13: <i>Prospektive Kohortenstudien zur prognostischen Bedeutung von Adiponektin bei Patienten mit HFrEF</i>	72
Tabelle 14: <i>Studien zur Beziehung zwischen Adiponektin und dem Überleben bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung</i>	76

12. Anhang

12.1 Fragebogen zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos

Untersuchungsdatum _____

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?
 - Ja
 - Nein (*falls Nein, bitte Frage 2-9 überspringen, weiter mit 10*)
2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen gehen?
 - Ja
 - Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)
 - Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch
3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
 - Ja
 - Nein
4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
 - Ich halte an oder laufe langsamer
 - Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.
5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?
 - Es kommt zu einer Erleichterung
 - Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)
6. Wie rasch?
 - Innerhalb von 10 Minuten
 - Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)
7. Zeigen Sie mir bitte, wo diese Schmerzen oder Beschwerden lokalisiert sind.
 - Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
 - Sternum (unteres Drittel)
 - Linksseitige vordere Brustwand

-
- Linker Arm
(alle Angaben notieren)
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?
- Ja (Notieren wo _____)
 - Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über 30 Minuten oder länger anhielt?
- Ja
 - Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?
- Ja
 - Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
- Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*
 - Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?
- Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
 - Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (weiter Frage 19)
13. Bekommen Sie diese Schmerzen beim Bergangehen oder raschen Gehen?
- Ja
 - Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*
 - Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diese Schmerzen beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
- Ja
 - Nein
15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?
- Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*
 - Nein
16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
- Ich halte an oder laufe langsamer
 - Ich laufe weiter *(weiter mit Frage 19)*

-
17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerz oder diesen Beschwerden?
- Es kommt zu einer Erleichterung
 - Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)
18. Wie rasch?
- Innerhalb von 10 Minuten
 - Nicht innerhalb von 10 Minuten
19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?
- Ja Details_____
 - Nein
20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?
- Ja Details_____
 - Nein
21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust weniger als 24 Stunden?
- Ja Details_____
 - Nein
22. Sind Ihre Halsschlagadern aufgedehnt oder mittels Katheter aufgedehnt?
- Ja Details_____
 - Nein
23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt (dies umfasst keine Krampfader-OP)?
- Ja Details_____
 - Nein
24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?
- Ja Details_____
 - Nein
25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?
- Ja, ohne Fieber > 38,5°C Details_____
 - Ja, mit Fieber < 38,5°C Details_____
 - Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

- Ja
- Nein (*weiter mit Frage 31*)

27. Rauchen Sie aktuell?

- Ja (*weiter mit Frage 29*)
- Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht?

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

- Ja
- Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie wird der Diabetes mellitus behandelt?

- Insulin
- blutzuckerdenkende Tabletten
- Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mindestens 30 Minuten sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen?

(falls „0“, weiter mit Frage 37)

36. Welche Sportarten betreiben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

37. Wie viele Stunden täglich schauen Sie unter der Woche (werktags, Montag bis Freitag) fern?

38. Wie viele Stunden schauen Sie am Wochenende (Samstag bis Sonntag) fern?

39. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

- Ja
- Nein

40. Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

- Ja
- Nein

41. Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

42. Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wie viele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

Gesamt _____ Gläser

Bier _____ Gläser

Rotwein _____ Gläser

Weißwein _____ Gläser

Spirituosen _____ Gläser

43. Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate wie die Pille ein?

- Ja
- Nein

44. Wie heißen diese Medikamente/Hormonpräparate?

45. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonischen Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient

- Ja Telefonnummer _____
- Nein

Mit Angehörigen

- Ja Telefonnummer und Name _____
- Nein

Mit Hausarzt

- Ja Telefonnummer und Name _____
- Nein

12.2 Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen Ihres ambulanten Besuches in unserer Abteilung laden wir Sie ein, an einer Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern im Blut, Gefäßverkalkung (Atherosklerose) und chronischer Nierenerkrankung teilzunehmen. Hierzu benötigen wir Ihre Erlaubnis, eine Urinprobe und eine Blutprobe (54 ml) für Laboruntersuchungen zu verwenden. Zusätzlich möchten wir Sie bitten, einen standardisierten Fragebogen zu Risikofaktoren und klinischen Zeichen einer Herz-Kreislaufkrankung durchzuführen. Der Zeitaufwand für diesen Fragebogen beträgt etwa 10 Minuten. Schließlich möchten wir gerne bei Ihnen eine ausführliche Ultraschalluntersuchung von Nieren- und Milzdurchblutung, Herzfunktion und Gefäßwänden durchführen, die etwa 60 Minuten dauern wird. Diese Ultraschalluntersuchung ist mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden.

Innerhalb der ersten 5 Jahre nach dieser Untersuchung möchten wir nochmals mit Ihnen und / oder Ihrem betreuenden Arzt jährlich Kontakt aufnehmen, um uns über Ihren Gesundheitszustand zu erkundigen. Darüber hinaus möchten wir Ihnen zu diesen Zeitpunkten noch einmal eine Blutprobe (18 ml) entnehmen und Sie um eine Urinprobe bitten. Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Untersuchung für Sie freiwillig. Wenn Sie mit der Teilnahme an unserer Untersuchung nicht einverstanden sind, entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile in der medizinischen Behandlung. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit persönlich zur Verfügung.

Mit der Untersuchung bin ich

- einverstanden
- nicht einverstanden

Homburg, den _____

(Unterschrift)

12.3 Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende, freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei den Prüffärzten der beteiligten Klinik – Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes – aufgezeichnet werden. Weiterhin erkläre ich mich einverstanden, das im Rahmen von externen Überprüfungen wie etwa durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes Einsicht in meine Daten gewährt werden kann.

2. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen die meine personenbezogenen Daten - insbesondere Gesundheitsdaten - gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

12.4 NT-pro-BNP und Adiponektin

Lg-transformiertes NT-pro-BNP, ein Marker des linksventrikulären Füllungsdruckes, korreliert signifikant mit dem Gesamt-Adiponektin ($r = 0,249$; $p < 0,001$).

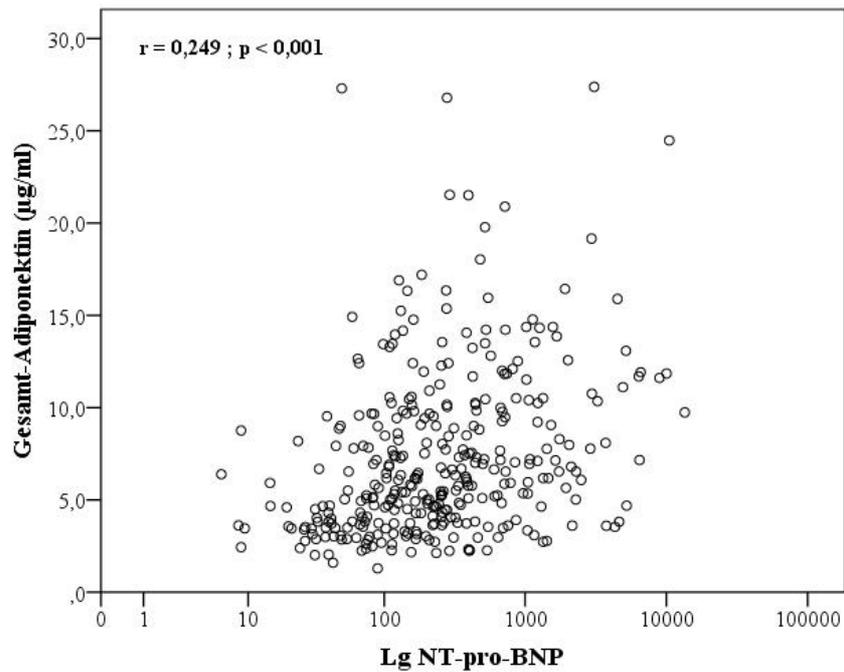


Abbildung 20: Korrelation von Lg NT-pro-BNP und Gesamt-Adiponektin