

Aus dem
Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
Klinik für Innere Medizin IV - Nieren - und Hochdruckkrankheiten -
Klinikdirektor: Prof. Dr. D. Fliser

**Adiponektin-Subfraktionen und kardiovaskuläre
Morbidity bei Patienten mit chronischer
Nierenerkrankung**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2011

vorgelegt von
Franziska Flügge
geboren am 15.02.1982 in Starnberg

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Zusammenfassung / Summary.....	4
1.1 Zusammenfassung.....	4
1.2 Summary.....	6
2. Einleitung.....	8
2.1 Die chronische Nierenerkrankung.....	8
2.1.1 Traditionelle Risikofaktoren.....	9
2.1.2 Nicht-traditionelle Risikofaktoren.....	10
2.2 Adipositas als metabolisch aktives Organ.....	11
2.3 Das Adipokin Adiponektin.....	12
2.3.1 Die Rolle von Adiponektin im Stoffwechsel.....	14
2.3.2 Adiponektin bei chronischer Nierenerkrankung.....	15
2.4 Ziel der Arbeit.....	16
3. Material und Methoden.....	17
3.1 Studienteilnehmer.....	17
3.1.1 Auswahl der Probanden.....	17
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
3.2 Untersuchungsablauf.....	19
3.2.1 Blut- und Urindiagnostik.....	19
3.2.2 Bestimmung von Adiponektin.....	21
3.2.3 Erfassung antropometrischer Daten.....	22
3.2.4 Erfassung des kardiovaskulären Risikos.....	23
3.3 Sonographische Untersuchung.....	25

3.3.1	Messung der Intima Media Dicke	25
3.3.2	Duplexsonographische Untersuchung der Nieren.....	25
3.3.3	Echokardiographie	26
3.4	Dokumentation der Ergebnisse und Statistische Auswertung.....	28
4.	Ergebnisse	29
4.1	Allgemeine Ergebnisse.....	29
4.1.1	Patientencharakteristik	29
4.2	Adiponektin und Nierenfunktion	31
4.2.1	Gesamt-Adiponektin und glomeruläre Filtrationsrate.....	31
4.2.2	Adiponektin-Subfraktionen und glomeruläre Filtrationsrate	32
4.3	Adiponektin-Fraktionen und Body Mass Index	34
4.4	Adiponektin-Fraktionen und Geschlecht	36
4.5	Herzfunktion.....	37
4.5.1	Herzfunktion und Nierenfunktion	37
4.5.2	Herzfunktion und Adiponektin.....	38
4.5.3	NT-pro-BNP und Adiponektin.....	39
4.5.4	NT-pro-BNP und Adiponektin-Subfraktionen.....	39
4.6	Adiponektin als Prädiktor des renalen Endpunktes.....	42
5.	Diskussion	44
5.1	Bedeutung des Fettgewebes als endokrines Organ	44
5.2	Das Adipokin Adiponektin.....	45
5.3	Die Adiponektin-Subfraktionen	47
5.4	Adiponektin bei eingeschränkter Nierenfunktion	49
5.5	Adiponektin als Prognosemarker	50
4.6.1	Adiponektin als Prognosemarker bei Nierengesunden	50

4.6.2	Adiponektin als Prognosemarker bei Nierenkranken.....	52
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	55
6.	Literaturverzeichnis.....	56
7.	Abbildungsverzeichnis.....	67
8.	Tabellenverzeichnis.....	68
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	69
10.	Danksagung.....	72
11.	Publikationen.....	73
12.	Lebenslauf.....	74
13.	Anhang.....	76
12.1	Fragebogen zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos.....	76
12.2	Einwilligungserklärung.....	82
12.3	Datenschutzerklärung.....	83

1. Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Adiponektin-Subfraktionen und kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Adiponektin zählt zu den Adipokinen, welche als endokrin aktive Substanzen von differenzierten Fettzellen sezerniert werden. Die Bedeutung vom zirkulierendem Adiponektin wird kontrovers diskutiert: Einerseits sind erhöhte Adiponektinspiegel mit der Entstehung eines Diabetes Mellitus Typ 2 und dem Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert, andererseits deuten experimentelle Arbeiten auf einen Zusammenhang zwischen einem verminderten Adiponektinspiegeln und einer initialen Nierenschädigung hin. Zudem bedingen eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate einerseits und eine linksventrikuläre Insuffizienz andererseits eine Erhöhung des im Serum zirkulierenden Adiponektins.

Das im Serum zirkulierende Adiponektin setzt sich aus verschiedenen Subfraktionen („high molecular weight“, HMW; „middle molecular weight“, MMW; low molecular weight“, LMW) zusammen.

In der CARE for HOME Studie sollen erstmals die Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion, linksventrikulärer Funktion und Adiponektin-Subfraktionen untersucht werden. Insbesondere soll geklärt werden, welche der Adiponektin-Subfraktionen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung präferentiell akkumulieren, und welche der Adiponektin-Subfraktionen als Prädiktoren für kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten dienen.

Bei 343 chronisch nierenkranken Patienten in den Stadien K/DOQI 2 - 4 (208 Männer, 135 Frauen; mittleres Alter 65 ± 12 Jahre) wurde die Konzentration des Gesamt-Adiponektins und der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen im Serum mittels ELISA bestimmt.

Die Analyse der linksventrikulären Funktion erfolgte einerseits laborchemisch durch die Bestimmung der Serumspiegel von NT-pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide), andererseits echokardiographisch nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography.

Bei allen Patienten erfolgte eine strukturierte Nachbeobachtung, um das Auftreten des kombinierten renalen Endpunktes – definiert als Dialysepflicht und Tod - zu erfassen. Nachfolgend wurden mittels Cox-Regressionsanalyse die Serumspiegel von Adiponektin und seinen Subfraktionen als Prädiktoren des renalen Endpunktes untersucht.

Die mittleren Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins der Kohorte lagen bei $7,37 \pm 4,49$ $\mu\text{g/ml}$. Die Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins sowie der Subfraktionen korrelierten gleichermaßen mit der glomerulären Filtrationsrate (Gesamtadiponektin: $r = 0,22$; HMW: $r = 0,18$; MMW: $r = 0,24$; LMW: $r = 0,21$), ohne dass sich diese Korrelationskoeffizienten signifikant unterschieden.

Weiterhin fanden sich signifikante Korrelationen von lg-transformiertem NT-pro-BNP und Gesamtadiponektin einerseits ($r = 0,25$; $p < 0,001$) und den einzelnen Adiponektin-Subfraktionen andererseits (HMW: $r = 0,19$; MMW: $r = 0,24$; LMW: $r = 0,28$; p jeweils $< 0,001$), welche sich ebenfalls nicht zwischen den einzelnen Subpopulationen unterschieden. Die Korrelationen zwischen den Adiponektin-Subfraktionen und lg-transformiertem NT-pro-BNP blieben nach Korrektur für die eGFR signifikant.

Erhöhte Serumspiegel von Adiponektin erwiesen sich nur bei univariater Analyse als Prädiktor des renalen Endpunktes; dieser prädiktive Effekt blieb nach Korrektur für die Nierenfunktion nicht bestehen.

Zusammenfassend untersuchte die CARE for HOME Studie erstmals die Interaktionen zwischen den Serumkonzentrationen der Adiponektin-Subfraktionen, dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Weder die Querschnitts- noch die ersten Längsschnittanalysen dieser Studie weisen auf eine spezifische Bedeutung einer einzelnen Adiponektin-Subfraktion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Eine Fortführung der Nachbeobachtungszeit bis in das Jahr 2015 soll erlauben, die prognostische Bedeutung einzelner Adiponektin Subfraktionen detaillierter zu analysieren.

1.2 Summary

Adiponectin subfractions and cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease

Adipokines are endocrinologically active peptides which are secreted by differentiated adipocytes. Among these adipokines, adiponectin appears to be of major clinical importance, even though its precise impact is discussed contradictorily. While elevated levels of adiponectin have been associated with incident diabetes mellitus type 2 and progression of chronic kidney disease in some clinical studies, low levels of adiponectin were linked to early kidney injury in experimental studies. More, reduced glomerular filtration rate and left ventricular dysfunction both induce a rise in circulating adiponectin levels.

Serum adiponectin is composed of different subfractions (high molecular weight, HMW; middle molecular weight, MMW; low molecular weight, LMW).

The CARE for HOME study aimed to analyse associations between kidney function, left ventricular function and subfractions of adiponectin. Precisely we set out to explore whether a subfraction-specific increase in adiponectin levels occurs in chronic kidney disease and which subfraction best predicts renal cardiovascular and renal events in patients with chronic kidney diseases.

We recruited 343 patients with chronic kidney disease stage K/DOQI 2 – 4 (208 men, 135 women, mean age 65 ± 12 years). Serum levels of total adiponectin and adiponectin subfractions were measured by ELISA.

For determining left ventricular function, serum NT-pro-BNP levels (Brain Natriuretic Peptide) were analysed, and echocardiographic studies were performed according to American Society of Echocardiography Guidelines.

All patients were followed for the occurrence of the combined renal end-point, which was defined as need for dialysis treatment and death. We analysed the prognostic impact of levels of total adiponectin, and of adiponectin subfractions, by Cox-regression analysis.

Mean serum levels of total adiponectin were $7,37 \pm 4,49$ $\mu\text{g/ml}$. The serum levels of total adiponectin and of adiponectin subfractions were correlated with the glomerular filtration rate

(total adiponectin: $r = 0,22$; HMW: $r = 0,18$; MMW: $r = 0,24$; LMW: $r = 0,21$); these correlation coefficients did not differ across subfractions.

Lg-transferred NT-pro-BNP levels were correlated with total adiponectin, and with adiponectin subfractions (total adiponectin: $r = 0,25$; HMW: $r = 0,19$; MMW: $r = 0,24$; LMW: $r = 0,28$; $p < 0,001$); again correlation coefficients did not differ across subfractions. Correlations between adiponectin subfractions and lg-transferred NT-pro-BNP remained significant after adjustment for estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Elevated levels of adiponectin predicted the pre-defined end-point only in univariate analysis, but not adjustment for eGFR:

In summary, CARE for HOME study investigated interactions between adiponectin subfractions, residual renal function and left ventricular function for the first time in patients with chronic kidney disease.

Neither our cross-sectional analyses, nor our early longitudinal data suggest a unique impact of a specific adiponectin subfraction in chronic kidney disease. We are planning to prolong follow-up of the study participants until 2015 in order to evaluate the prognostic impact of adiponectin subfractions in more detail.

2. Einleitung

2.1 Die chronische Nierenerkrankung

In den Vereinigten Staaten leiden etwa 26 Millionen Menschen, 13,1 % der Bevölkerung, an einer chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ CKD) [1]; weltweit erhielten im Jahr 2004 etwa 1,7 Millionen Menschen eine chronische Nierenersatztherapie [2]. In Deutschland ist die Zahl der Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung („end stage renal disease“, ESRD) allein zwischen 1995 und 2003 von 54.656 auf 78.281 gestiegen, d.h. von 674 pro Million Einwohner auf 949 pro Million Einwohner [3]. Diese stetige Zunahme der Patientenzahlen mit chronischer Nierenerkrankung stellt ein durchaus bedeutendes Gesundheitsproblem im klinischen Alltag dar.

Bei ~35 % der chronisch nierenkranken Patienten ist als Ursache der Diabetes Mellitus anzusehen (Typ 1 ~2 %, Typ 2 ~32 %), gefolgt von vaskulären (hypertensiven) Nephropathien mit ~24 %. Auch Glomerulonephritiden führen zur einer chronischen Funktionseinschränkung der Niere (~13 %), ebenso wie interstitielle Nephritiden (~8 %) [3].

In letzter Konsequenz sind die therapeutischen Optionen der chronischen Nierenerkrankung die Dialyse, gefolgt von der Organtransplantation. Die Anzahl der dialysepflichtigen Patienten allein in Deutschland wird auf 66.000 geschätzt. Weltweit erhöht sich die Zahl der dialysepflichtigen Patienten jährlich um 7 % [2].

Sowohl die Dialyse, als auch die Nierentransplantation bedeuten für den Patienten einerseits eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität, andererseits für die Gesamtbevölkerung eine enorme finanzielle Last, denn für jeden einzelnen Dialysepatienten entstehen Kosten von jährlich 33.000 - 68.000 Euro für die Durchführung der Nierenersatztherapie. Eine Nierentransplantation kostet bis zu 75.000 Euro, gefolgt von bis zu 20.000 Euro pro Jahr für Folgebehandlungen [4].

Die chronische Nierenerkrankung ist assoziiert mit metabolischen Veränderungen [5], Erkrankungen des Skelettsystems [6] und ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen [7].

Trotz der ständig verbesserten Therapiemöglichkeiten unterliegen chronisch nierenkranke Patienten gegenüber der Normalbevölkerung einer stark erhöhten Morbidität und Mortalität. So weisen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein 10 – 20fach erhöhtes Risiko auf,

frühzeitig an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben; ~40 % der Todesursachen bei chronisch nierenkranken Patienten sind kardiovaskulärer Genese [7].

Die chronische Nierenfunktionseinschränkung geht einher mit dem Auftreten einer Dyslipoproteinämie und atherosklerotischen Veränderungen, insbesondere der Koronararterien. Die initiale Schädigung des Gefäßendothels verursacht eine chronische Entzündungsreaktion und ist Ursache einer endothelialen Dysfunktion - die Entstehung der Atherosklerose ist demnach eine chronisch inflammatorisch-fibroproliferative Antwort auf eine vorhergehende Schädigung mit Reaktion der glatten Muskelzellen von Intima und Media [8].

Erstmals wurde 1974 von Lindner *et al.* eine beschleunigte Atherogenese bei Dialysepatienten beobachtet [9], was den bis dato unbekanntem Zusammenhang zwischen der chronischen Nierenerkrankung und kardiovaskulären Ereignissen zum Teil erklärte.

2.1.1 Traditionelle Risikofaktoren

Mit der Veröffentlichung der „Framingham Heart Study“ vor mehr als drei Jahrzehnten wurde die Grundlage für die Definition traditioneller Risikofaktoren bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung geschaffen [10].

Diese traditionellen Risikofaktoren – Alter, männliches Geschlecht, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Ereignisse und körperliche Inaktivität – werden bei chronisch Nierenkranken gehäuft beobachtet und mögen als Erklärung für das vermehrte Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse verantwortlich sein. Dennoch zeigen verschiedene prospektive Studien, dass das erhöhte Risiko alleine nicht gänzlich durch traditionelle Risikofaktoren zu erklären ist [11] [12].

Die Arbeitsgruppe um P. Muntner konnte in einer repräsentativen Studienpopulation zeigen, dass das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 70 ml/min/m² um das 1,8-fache höher ist, als für diejenigen mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/m²; auch nach der Korrektur für die traditionellen Risikofaktoren [13].

Ob der Einfluss dieser traditionellen Risikofaktoren auf kardiovaskuläre Ereignisse bei nierenerkrankten Patienten fehl eingeschätzt wird, bleibt zu klären. Interessanterweise aber konnte gezeigt werden, dass die Therapie der traditionellen Risikofaktoren keine signifikante

Lebenszeitverlängerung erbrachte. Während randomisierte Studien zur Nikotinkarenz erwartungsgemäß nicht vorliegen, konnte durch Therapie der Hypercholesterinämie bei Dialysepatienten keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden [14] [15] [16]. Adäquate randomisierte Studien zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch Nierenkranken durch Therapieoptimierung eines Diabetes Mellitus oder einer arteriellen Hypertonie fehlen. Der Einsatz des vermeintlich kardioprotektiven ACE-Hemmers erbrachte keine Prognosebesserung [17].

2.1.2 Nicht-traditionelle Risikofaktoren

Als Erklärung für die gehäuft vorkommenden kardiovaskulären Ereignisse bei chronisch Nierenkranken werden neue, so genannte nicht-traditionelle Risikofaktoren diskutiert, welche bei chronisch nierenkranken Patienten eine wesentlich deutlichere Ausprägung zeigen, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung.

Verschiedene dieser Faktoren, wie etwa eine Hyperhomocysteinämie, oxidativer Stress und Mikroinflammation, sind in klinischen Studien mit der Entstehung von Atherosklerose assoziiert [18]. Allerdings konnte bislang in keiner ausreichend großen Interventionsstudie eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Modifikation dieser nicht-traditionellen Risikofaktoren erreicht werden [19] [20].

Ebenso wurden das Auftreten einer renalen Anämie und Störungen im Kalzium-Phosphathaushalt mit kardialen und vaskulären Veränderungen in Querschnittsanalysen, sowie mit vermehrten kardiovaskulären Ereignissen in Längsschnittanalysen assoziiert [21] [22]. Dennoch erreichten auch randomisierte Studien mit dem Ziel der Therapie der renalen Anämie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien keine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate [23] [24] [25], während eine Therapie der Hyperphosphatämie bislang in keiner ausreichend großen randomisierten Interventionsstudien gegenüber einer Placebogabe untersucht wurde.

Zusammenfassend erscheint somit bei chronisch nierenkranken Menschen die biologische und klinische Bedeutung dieser nicht-traditionellen Risikofaktoren ungeklärt. Ebenso unklar ist, inwieweit diese Faktoren als Ursache oder als bloße Marker kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen werden müssen.

Inwieweit die Adipositas, definiert als Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$, als zusätzlicher nicht-traditioneller Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen bei

chronischer Nierenerkrankung betrachtet werden muss, wird aktuell kontrovers diskutiert [26] [27] [28]. Unabhängig von ihrer etwaigen Bedeutung als nicht-traditioneller Risikofaktor für das vorzeitige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wird die Adipositas als eigenständiger Risikofaktor für das Neuauftreten und die Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung betrachtet [29] [30].

Weder der zugrunde liegende pathogenetische Mechanismus, noch die Verbindung zwischen Adipositas und Nierenerkrankung sind vollständig verstanden. Klar aber ist, dass die Adipositas mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung einhergeht. Zusätzlich wird die stetig zunehmende Prävalenz der Adipositas zu einem weltweiten Problem, da sie neben der Prädisposition für Nierenerkrankungen auch zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes Mellitus, Hypertonie und Herzerkrankungen führt [30].

Das wissenschaftliche Interesse hat sich in den letzten Jahren zunehmend auf die von Adipozyten gebildeten Hormone, die Adipokine, fokussiert.

2.2 Adipositas als metabolisch aktives Organ

Das Fettgewebe galt traditionell ausschließlich als Energiespeicher in Form von Triglyceriden. Durch Zhang *et al.* wurde mit der Entdeckung des Leptins 1994 erstmals deutlich, dass Adipozyten eine aktive parakrine und endokrine Aufgabe erfüllen [31]. Sie sezernieren verschiedene lokal oder systemisch wirkende bioaktive Moleküle, welche sowohl den Energiestoffwechsel, als auch die Insulinsensitivität beeinflussen und als Adipokine bezeichnet werden.

Die Mehrzahl dieser Adipokine sind proinflammatorische Moleküle, welche den Zusammenhang zwischen Adipositas, Insulinresistenz und Atherosklerose vermitteln. In diese Gruppe fallen unter anderem TNF- α , IL-6, Leptin, Angiotensinogen, Resistin und das C-reaktive Protein (CRP) [32]

Im Gegensatz dazu konnte bislang nur ein einziges Adipokin charakterisiert werden, welches antiinflammatorisch wirkt und die Insulinsensitivität erhöht: das Adiponektin.

2.3 Das Adipokin Adiponektin

Adiponektin wurde erstmals Mitte der neunziger Jahre von vier unabhängigen Gruppen beschrieben (Scherer *et al.* 1995 [33], Hu *et al.* 1996 [34], Maeda *et al.* 1996 [35], Nakano *et al.* 1996 [36]) und daher mit den verschiedenen Namen ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa), AdipoQ (Adiponektin), ApM1 (adipose most abundant gene transcription) und GBP28 (gelatine binding protein 28) benannt. Für das humane Protein hat sich weitestgehend der Name Adiponektin durchgesetzt, welcher daher auch in dieser Arbeit verwendet wird.

Seit seiner Entdeckung ist Adiponektin häufig Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten gewesen, doch seine biologische Aktivität und Funktion ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

Es gehört zu den am häufigsten nachweisbaren Adipokinen in Adipozyten, dessen Bildung während des Vorganges der Differenzierung von Prä-Adipozyten zu Adipozyten induziert wird [37]. Seine Expression und Sekretion findet überwiegend in den Adipozyten des weißen, aber zu einem kleinen Teil auch in denen des braunen Fettgewebes statt [38] [39]. Doch ist das Fettgewebe nicht, wie lange vermutet, alleiniger Syntheseort von Adiponektin, es wird auch extra-adipozytär exprimiert und sezerniert. So gelang der Nachweis von Adiponektin in Kardiomyozyten [40], im Leberparenchym von Mäusen und in humanen Leberbiopsien [41].

Das 30 kDa große Monomer, besteht aus 247 Aminosäuren, vier Domänen [33] und zirkuliert im Serum hauptsächlich in drei Formen [42]:

- Als Trimer mit geringem Molekulargewicht („low molecular weight“, nachfolgend auch LMW-Adiponektin genannt)
- Als Hexamer mit mittlerem Molekulargewicht („middle molecular weight“, MMW-Adiponektin)
- Als Multimer mit hochmolekularem Gewicht („high molecular weight“, HMW-Adiponektin)

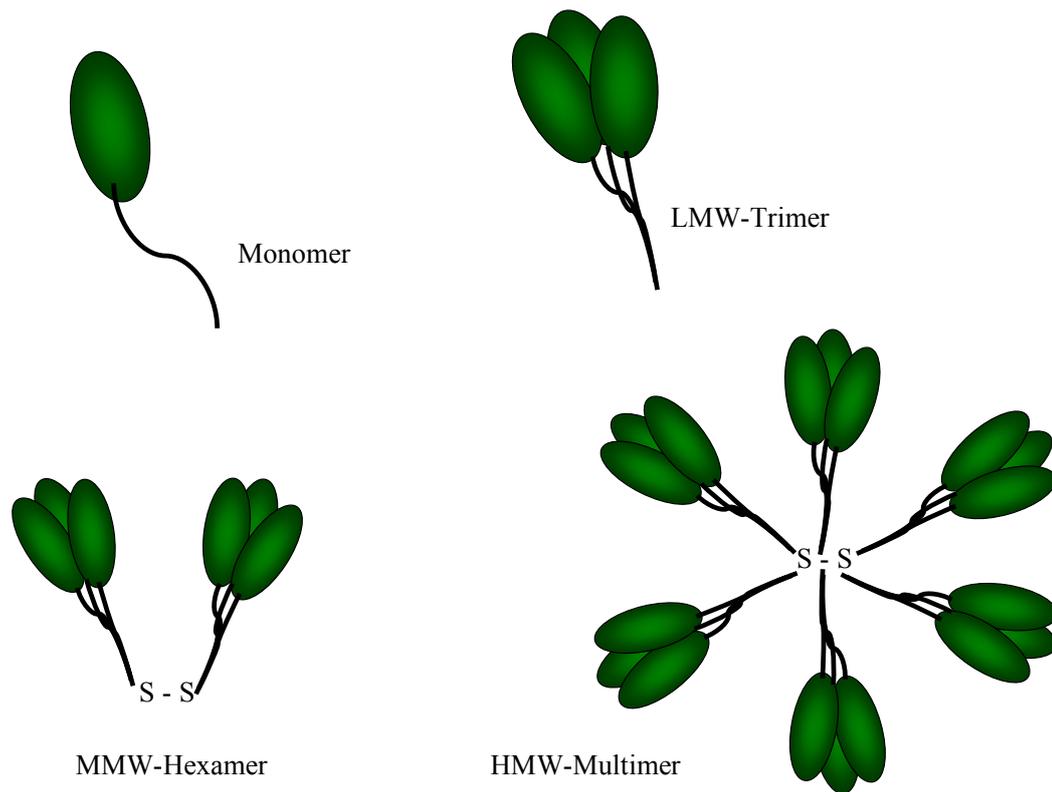


Abbildung 1: Adiponektin-Struktur und Bildung der Subfraktionen

Das Adiponektin-Monomer besteht aus einer kollagen-ähnlichen N-terminalen Domäne, über welche durch Disulfidbindungen die Adiponektin-Subfraktionen entstehen und aus einer C-terminalen globulären Domäne, welche für die metabolischen Effekte des Adiponektins verantwortlich ist [43].

Im Jahr 2003 gelang es der Arbeitsgruppe um Yamauchi, die Struktur des Adiponektinrezeptors aufzuklären, welcher zu der Klasse der 7-Transmembranrezeptoren gehört. Dabei konnten sie zunächst zeigen, dass zwei verschiedene Rezeptoren in unterschiedlicher Ausprägung exprimiert werden: der Adiponektinrezeptor 1 (AdipoR1) bindet überwiegend globuläres Adiponektin und ist vermehrt in der Skelettmuskulatur zu finden, wohingegen der Adiponektinrezeptor 2 (AdipoR2) gleichermaßen globuläres und gesamtes Adiponektin bindet und in erster Linie in der Leber exprimiert wird [44].

2.3.1 Die Rolle von Adiponektin im Stoffwechsel

Die Serumkonzentration von Adiponektin eines stoffwechselgesunden Menschen liegt bei 3 – 30 µg/ml [45]. Es unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Tiefpunkt in den frühen Morgenstunden [46] und zeigt einen Konzentrationsanstieg im Alter. Für die im Blut vorliegenden Spiegel des Adiponektins sind Unterschiede bezüglich des Geschlechtes gezeigt worden. So konnte belegt werden, dass Frauen signifikant höhere Adiponektinspiegel besitzen als Männer und es gibt Hinweise dafür, dass bezüglich der Oligomerverteilung gleichfalls ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu finden ist [47].

In experimentellen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Adiponektin insgesamt antiinflammatorische, antiatherogene und kardioprotektive Eigenschaften aufweist [48] [49] [50].

Die erniedrigte Serumkonzentration von Adiponektin wurde mit einer erhöhten Prävalenz von Entzündungen, der Entstehung eines Diabetes Mellitus Typ 2 und einer beschleunigten Genese der Atherosklerose [51] [52]. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen der Hypoadiponektinämie und einer erhöhten Albuminausscheidung bei afrikanischen Frauen berichtet – eine für die chronische Nierenerkrankung vermehrt disponierte Bevölkerungsgruppe [53].

Die Studienlage der letzten Jahre zeigt zudem einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und dem Fettstoffwechsel, welcher nicht vollständig durch die Effekte von Insulinresistenz und Adipositas zu erklären ist. So konnte gezeigt werden, dass Adiponektin im Tierversuch mit einem reduzierten Gehalt von Triglyceriden einhergeht [51] [54] und es konnte eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und einem besonders atherogenen Lipidprofil nachgewiesen werden: LDL-, intermediär- und VLDL-Cholesterin [52].

Einen signifikant positiven Einfluss zeigt Adiponektin auf die zahlreichen Initialschritte der Atherogenese durch seine antiinflammatorischen und antiatherogenen Eigenschaften. Es hemmt die proinflammatorischen Effekte von TNF- α und vermindert die Lipidanreicherung in Makrophagen [55]. Ferner ist es an der Aktivierung der Angiogenese nach Endothelverletzungen beteiligt und hemmt die Apoptose von Endothelzellen [56] [57].

Das Gesamt-Adiponektin zeigt zusammenfassend einen positiven Einfluss auf das Lipidprofil und die Insulinsensitivität und scheint weiterhin einen Schutz vor Myokardinfarkten zu bieten. Die prognostische Möglichkeit für die koronare Herzerkrankungen durch die

Bestimmung von Adiponektin im Serum konnte jedoch bislang nicht abschließend geklärt werden [58] [59] [60].

Die Adiponektin-Isoformen weisen durchaus gemeinsame Eigenschaften auf. Doch darüber, dass die zirkulierenden Oligomere verschiedene biologische Aktivitäten und Funktionen ausüben, gibt es in der Literatur bisher nur Hinweise. So zeigte erstmals 2004 Hara *et al.* dass das HMW-Adiponektin die aktivere Form des Proteins darstellt und eine entscheidende Rolle bei der Insulinsensitivität spielt [61].

2.3.2 Adiponektin bei chronischer Nierenerkrankung

Mit der progredienten Einschränkung der Nierenfunktion geht eine Zunahme der Konzentration von Adiponektin im Serum einher, wie kürzlich Iwashima *et al.* zeigen konnten [62].

Dieser Anstieg der Serumkonzentration von Adiponektin bei nierenkranken Patienten lässt sich nicht durch eine vermehrte Adiponektin-Sekretion durch das Fettgewebe erklären, denn die Expression der Adiponektin-Gene in Adipozyten (ApM1) ist bei chronisch nierenkranken Menschen sogar vermindert [63]. Vielmehr scheint die eingeschränkte renale Elimination von Adiponektin zu dem Anstieg der Serumkonzentrationen beizutragen, wie es auch bei verschiedenen anderen zirkulierenden Polypeptiden, wie Leptin, Insulin oder Parathormon der Fall ist [64]. Jedoch weist vieles darauf hin, dass nicht nur die verminderte renale Ausscheidung aufgrund der chronischen Nierenerkrankung für die beobachtete Erhöhung von Adiponektin verantwortlich sein kann. Denn eine erfolgreiche Nierentransplantation ist zwar von einer wesentlichen Reduktion der Serumkonzentration von Adiponektin begleitet, im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung findet sich dennoch ein noch deutlich erhöhter Adiponektinspiegel [65].

Möglicherweise könnte die erhöhte Prävalenz linksventrikulärer Funktionsstörungen und die erhöhten Serumspiegel der natriuretischen Peptide Typ A und B (atriales und B-Typ natriuretisches Peptid, ANP und BNP) bei chronisch nierenkranken Menschen partiell zu erhöhten Adiponektinspiegeln beitragen, da ANP und BNP, welche sowohl bei chronischer Myokardinsuffizienz, als auch bei chronischer Nierenerkrankung akkumulieren, eine vermehrte Freisetzung von Adiponektin bewirken [66].

Aufgrund dieser komplexen Interaktionen zwischen einer chronischer Nierenerkrankung, einer linksventrikulären Funktionsstörungen und den Serumspiegeln von Adiponektin

erscheint wenig verwunderlich, dass in epidemiologischen Studien die Bedeutung von Adiponektin als protektiver oder schädigender Faktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronisch Nierenkranken kontrovers diskutiert wird [67] [68]. Diese Komplexität wird zusätzlich noch dadurch gesteigert, dass in den meisten epidemiologischen Studien keine Bestimmung der Adiponektin-Subfraktionen erfolgte, obgleich bei einer chronischen Nierenerkrankung Veränderungen im Verhältnis dieser Subfraktionen zu erwarten sind [69].

2.4 Ziel der Arbeit

Verschiedene klinische und epidemiologische Studien weisen bezüglich der Funktion von Adiponektin durchaus widersprüchliche Ergebnisse auf. Einerseits wird dem vermehrten Vorhandensein von Adiponektin die Entstehung eines Diabetes Mellitus Typ 2 zugesprochen, andererseits deuten experimentelle Arbeiten auf einen Zusammenhang zwischen verminderten Adiponektinspiegeln und einer initialen Nierenschädigung hin.

Einigkeit besteht darin, dass zwischen hohen Adiponektinspiegeln und dem Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung ein Zusammenhang besteht und dass die Adiponektinspiegel mit verschiedenen Störvariablen wie dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und der linksventrikulären Insuffizienz assoziiert sind.

Das im Serum zirkulierende Adiponektin setzt sich aus verschiedenen Subfraktionen zusammen und erstmals sollen in der CARE for HOME Studie die komplexen Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion, linksventrikulärer Funktion und Adiponektin-Subfraktionen in einer Querschnittsanalyse untersucht werden.

Weiterhin soll die CARE for HOME Studie erstmals die Adiponektin-Subfraktionen als Prädiktoren für kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten untersuchen.

3. Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Auswahl der Probanden

In die Studie eingeschlossen wurden 365 Patienten, welche sich in dem Zeitraum von September 2008 bis Februar 2011 in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten - am Universitätsklinikum des Saarlandes (Homburg/Saar) vorstellten. Die Studienteilnehmer wurden telefonisch oder bei vorhergehenden Vorstellungen zur Studienteilnahme eingeladen. Alle Patienten gaben nach erfolgter Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis (siehe Anhang). Das Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.

Die Nachbeobachtung erfolgte jährlich bei der ambulanten Wiedervorstellung, auch dafür lag ein schriftliches Einverständnis der Patienten vor. Wurde dieser Termin nicht wahrgenommen, wurden die erforderlichen Informationen telefonisch bei dem Patienten oder dessen Hausarzt erfragt.

Der kombinierte Studienendpunkt war als das Auftreten einer Dialysepflichtigkeit bei terminaler Nierenerkrankung oder als der Tod des Patienten definiert.

Anhand der aus dem Patientengespräch, der Patientenakte und der Prüfung der in Voruntersuchungen erhobenen Daten wurden die Patienten auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien überprüft.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Definition und Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung orientiert sich an den Richtlinien der „Kidney Disease Outcome Quality Initiative“ (K/DOQI) der „National Kidney Foundation“ (NKF) [70]. Demnach wird eine chronische Nierenerkrankung durch eine über mindestens drei Monate persistierende Schädigung der Niere und/oder Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² definiert. Als Schädigung der Niere gelten dabei eine Proteinurie und/oder eine Albuminurie, durch bildgebende Verfahren diagnostizierte pathologische Veränderungen der Niere, oder der histologische Nachweis

einer glomerulären oder tubulären Nierenerkrankung. Als wesentlicher Parameter für die Einschätzung der Nierenfunktion und für die Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung wird die glomeruläre Filtrationsrate nach der „Modification of Diet in Renal Disease Studie“ (MDRD) verwendet, die das Gesamtvolumen des Primärharns angibt, welches von den Glomeruli beider Nieren in einer bestimmten Zeiteinheit filtriert wird [71].

Table 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Strukturelle oder funktionelle Nierenfunktionsstörung bei normaler GFR	> 90
2	Gering reduzierte GFR	60 – 89
3	Deutlich reduzierte GFR	30 – 59
4	Stark reduzierte GFR	15 – 29
5	Terminale Niereninsuffizienz	< 15 (oder Dialyse)

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten in den Stadien 2 – 4 nach K/DOQI, mit einer GFR von 15 – 90 ml/min/1,73 m². Neben einer eingeschränkten GFR und eines über die Labornorm, bzw. als pathologisch einzuordnenden Kreatinins (Labornorm Frauen: 0,5 – 0,9 mg/dl, Männer: 0,7 – 1,2 mg/dl) wurden folgende Kriterien für die Charakterisierung der chronischen Nierenerkrankung mit einbezogen:

- Proteinurie > 300 mg/g
- Persistierende Albuminurie > 17/25 (Männer / Frauen) mg/g
- Persistierende glomeruläre Hämaturie
- Erhöhtes Cystatin C (Labornorm: 0,7 - 1,09 mg/l)
- Bioptisch gesicherte Nierenerkrankung
- Hereditäre Nierenerkrankung

Ausschlusskriterien:

Zum Ausschluss aus der Studie führte das Vorliegen der K/DOQI Stadien I und V, sowie eine bestehende HIV Infektion. Auch die Einnahme von Immunsuppressiva, ein klinisch apparenter fieberhafter oder antibiotikapflichtiger Infekt zum Zeitpunkt der Untersuchung, ein aktives Malignom, ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) über 50 mg/l führten zum Studienausschluss, ebenso wie die stationäre Aufnahme, ein akutes Nierenversagen bei einem Anstieg des Kreatitins über 50 % innerhalb von vier Wochen und eine hämatologische Erkrankung.

Von den sonographischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden die Patienten, auf welche folgende Kriterien zutrafen:

- Nierenarterienstenose mit maximaler Geschwindigkeit (V_{max}) $> 2,0$ m/s
- Stenose des Truncus coeliacus mit maximaler Geschwindigkeit $> 2,0$ m/s
- Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehendes Vorhofflimmern
- Einer Pfortaderbreite > 15 mm
- Mindestens drittgradigem Harnstau

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Blut- und Urindiagnostik

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens acht Stunden nüchtern. Nach einer Ruheperiode von fünf Minuten erfolgte die Blutentnahme von 54 ml venösem Vollblut aus einer Armvene des sitzenden Patienten. Im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes wurden alle notwendigen Laborparameter bestimmt (www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Proben und die daraus bestimmten Parameter:

Tabelle 2: Blutproben und daraus bestimmte Parameter

Blutprobe	Bestimmte Parameter
EDTA –Blut (2,7-ml-EDTA-Monovette)	Differentialblutbild: Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile), 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

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; BNP, Brain Natriuretic Protein

Nach der Asservation von Spontanurin wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes folgende Parameter bestimmt:

Tabelle 3: Urinprobe und daraus bestimmte Parameter

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

3.2.2 Bestimmung von Adiponektin

Die Quantifizierung von Adiponektin erfolgte mittels des immunochemischen Verfahrens ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay), basierend auf einer enzymatischen Farbreaktion. Verwendet wurde hier der Immunoassay der Firma ALPCO (ALPCO 6/1/2010, Salem, NH, USA).

Der zuverlässige Nachweis von Adiponektin gelingt mit dem Sandwich-Assay, bestehend aus zwei spezifischen und hochaffinen Antikörpern, welche an die verschiedenen Epitope des nachzuweisenden Antigens binden. Der dabei entstandene und namensgebende Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex kann detektiert und quantifiziert werden.

In der abschließenden Substratreaktion wurde der Farbumschlag hochspezifisch katalysiert, abhängig von dem Adiponektingehalt der Probe. Je höher die Konzentration des Antigens, desto größer ist die Menge des gebundenen Antikörper-Enzym-Komplexes, dessen Aktivität im Spektrophotometer bei 450 nm gemessen werden kann.

Die Bestimmung erfolgte genau nach dem Herstellerprotokoll.

Zur Bestimmung der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen bedarf es der proteolytischen Aufbereitung des Gesamt-Adiponektins. Dabei wurden die Proben mit einer Protease vorbehandelt, welche im speziellen das MMW- und LMW-Adiponektin verdaut. Das verbleibende HMW-Adiponektin wurde zu Dimeren reduziert und mittels ELISA detektiert.

Anschließend wurde kombiniertes MMW- und HMW-Adiponektin durch Verdauung von LMW-Adiponektin proteolytisch behandelt und ebenfalls durch ELISA bestimmt. Damit lässt sich die Konzentration von MMW-Adiponektin indirekt bestimmen, indem die HMW-Konzentration von der kombinierten MMW- und HMW-Konzentration abgezogen wurde.

Das LMW-Adiponektin wurde durch Subtraktion der MMW- und HMW-Konzentration vom Gesamt-Adiponektin errechnet.

3.2.3 Erfassung antropometrischer Daten

Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index

Das Körpergewicht des bekleideten Patienten wurde mit einer geeichten und digitalen Waage auf 100 g genau bestimmt. Die Messung der Körpergröße erfolgte am aufrecht stehenden, barfüßigen Probanden an einer Meßplatte. Aus beiden Werten ließ sich der Body Mass Index (BMI) errechnen:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (cm)}$$

Formel 1: Berechnung des Body Mass Index (BMI)

Taillenumfang, Hüftumfang, Hüft-Taillen-Quotient:

Mit einem flexiblen Maßband wurden auf der Höhe des Trochanter Major der Hüftumfang gemessen, sowie der Taillenumfang bei Expiration mittig zwischen dem Rippenbogen und der Christa Iliaca. Aus beiden Werten lässt sich zur Abschätzung der Körperfettverteilung der Hüft-Taillen-Quotient (Waist-to-Hip-Ratio) errechnen:

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

Formel 2: Berechnung des Hüft-Taillen-Quotienten

3.2.4 Erfassung des kardiovaskulären Risikos

Um möglichst genau das kardiovaskuläre Risiko und die Komorbiditäten der Studienteilnehmer erfassen zu können, wurden verschiedene Untersuchungen angewandt.

Blutdruckmessung

Die nicht invasive Blutdruckmessung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll mit einem automatischen Messgerät (DINAMAP® PROCARE Auscultatory 100, SOMA Technology, USA). Nach einer fünfminütigen Ruhephase wurde der Blutdruck sowohl am rechten, als auch am linken Arm gemessen, gefolgt von einer zweiten Messung nach weiteren zwei Minuten in sitzender Position. Anschließend begab sich der Patient zur Untersuchung der orthostatischen Reaktion direkt aus der sitzenden in die stehende Position und es wurden die Blutdruckwerte des rechten Armes nach einer und nach fünf Minuten in stehender Position erhoben.

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

Auf Grund des bekannten Zusammenhanges zwischen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wurde weiterhin der Knöchel-Arm-Index bestimmt. Mit einer handelsüblichen Blutdruckmanschette und einer Dopplersonde (ELCAT Handydop, Wolfratshausen, Germany) wurden nach fünfminütiger Ruhepause in liegender Position die systolischen Blutdruckwerte der Aa. brachiales, Aa. dorsales pedes und Aa. tibiales posteriores zunächst rechts, dann links dopplersonographisch gemessen. Die Messungen richteten sich nach einem standardisierten Protokoll und die Berechnung erfolgte separat für jedes Bein nach folgender Formel:

$$\text{Ankle Brachial Index (ABI)} = \text{systolischer Blutdruck Knöchel} / \text{systolischer Blutdruck Arm}$$

Formel 3: Berechnung des Knöchel-Arm-Index

Als „systolischer Blutdruck Arm“ wurde der höhere der beiden (am linken und rechten Arm) gemessenen Perfusionsdrücke definiert. Als Normwert des ABI gelten Werte von 0,9 bis 1,2.

Fragebogen

Zusätzlich wurden anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren im Interviewstil durch den Untersucher abgefragt. Erfragt wurden hierbei das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [72].

Bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse wurde auch eine Familienanamnese erhoben und als positiv bewertet, wenn bei Verwandten ersten Grades, d.h. Eltern und/oder Geschwistern, vor dem 60. Lebensjahr ein Herzinfarkt und/oder Schlaganfall aufgetreten waren.

Die Quantifizierung der sportlichen Aktivität der Probanden erfolgte als Anzahl der Wochentage, an welchen sich der Proband in einem Ausmaß sportlich betätigt hatte, dass er ins Schwitzen geraten ist.

Auch die Anzahl der mit Fernsehen verbrachten Stunden pro Woche wurde erfragt, unterschieden wurde dabei zwischen Wochentagen und Wochenende.

Außerdem erfasst wurde der Nikotinkonsum, wobei als Raucher definiert wurde, wer in den letzten vier Wochen mindestens eine Zigarette konsumiert hatte. Ebenso dokumentiert wurde der Zeitraum, in welchem der Proband aktiver Raucher war, der Zeitpunkt des letzten Zigarettekonsums, sowie die Anzahl der Zigaretten, die der Proband täglich durchschnittlich geraucht hatte.

In der Alkoholanamnese wurde der wöchentliche Konsum von den verschiedenen Getränkesorten in Gläser pro Woche erfragt, wobei zwischen Rotwein, Weißwein, Bier und Spirituosen unterschieden wurde. Als ein Glas galten hierbei 120 ml Wein, 350 ml Bier und 45 ml Spirituosen.

Abschließend erfragt wurden das Vorhandensein einer Tumorerkrankung, einer chronischen Darmentzündung oder Lebererkrankung, einer Infektionserkrankung mit oder ohne aufgetretenem Fieber in den letzten 5 Tagen und die aktuelle Medikation.

3.3 Sonographische Untersuchung

Alle sonographischen Untersuchungen erfolgten mit dem Gerät Acuson Sequoia (C512 Siemens, Erlangen, Deutschland). Für die Messung der Intima Media Dicke wurde aufgrund der oberflächlichen Lage der Aa. carotides ein hochfrequenter Linearschallkopf mit 8 MHz verwendet, für die Untersuchungen der Nieren ein Konvexschallkopf mit einer Frequenz von 4 MHz und für die echokardiographischen Untersuchungen ein Sektorschallkopf mit 3 MHz.

3.3.1 Messung der Intima Media Dicke

Für die Messung des Intima Media Komplexes der Aa. carotides communes („Intima media thickness“, IMT) wurde zunächst die distale A. carotis communis im B-Mode-Verfahren im Querschnitt aufgesucht und im Verlauf bis zur Bifurkation verfolgt, welche durch eine Erweiterung des Lumens imponierte. Der Patient befand sich dabei in Rückenlage mit leicht rekliniertem und zur Gegenseite geneigtem Kopf. Durch eine Drehung des Schallkopfes um 90° wechselte das Bild in den Längsschnitt und es wurde der Bulbus mit der A. carotis communis dargestellt. Definiert war die Dicke der Intima media als der Abstand zwischen den zwei Grenzreflexen; wobei der Erste an der Grenzfläche zwischen dem Gefäßlumen und dem Intima Media Komplex und der Zweite an der Grenzfläche zwischen Tunica media und Tunica adventitia entsteht. Die Messungen der Dicke der Intima media wurden 1 cm, 2 cm und 3 cm proximal des Bulbus durchgeführt. Diese Messpunkte wurden bei allen Patienten eingehalten, außer bei Vorliegen von atherosklerotischen Plaques, welche definiert waren als eine Zunahme der Gefäßwand von mehr als 1,5 mm bzw. Erhebungen von mehr als 50% der umgebenden IMT [73].

3.3.2 Duplexsonographische Untersuchung der Nieren

Im B-Mode-Verfahren wurden in Rückenlage die Länge und die Breite der Nieren im Flankenlängsschnitt und die Tiefe im Flankenquerschnitt von dorso-lateral dargestellt und bezüglich anatomischer Besonderheiten und Pathologien beurteilt. Im Folgenden wurden die Nierengefäße im Farbduplexmodus dargestellt und an drei arteriellen Gefäßen (Aa. Interlobares) am Ober-, Mittel- und Unterpole die Widerstandsindices abgeleitet. Lokalisiert wurden sie zwischen dem echoärmeren Nierenparenchymsaum und dem echogenen Pyelon.

Um die Genauigkeit der Messungen zu sichern, wurde der Patient gebeten, in Inspiration den Atem anzuhalten. Aus den für jedes Gefäß einzeln aufgezeichneten Dopplerspektren wurden nach manueller Umfahrung der Flusskurve die maximale systolische Flussgeschwindigkeit und die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit automatisch ausgewertet und der Widerstandsindex („resistive index“ RI) wurden entsprechend der folgenden Formel berechnet:

$$RI = \frac{\text{max. systolische Blutflussgeschwindigkeit} - \text{max. enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit}}{\text{max. systolische Blutflussgeschwindigkeit}}$$

Formel 4: Formel nach Pourcelot für den Widerstandsindex RI

In Seitenlage des Patienten wurden die Aa. renalis rechts und links im Abgang aus der Aorta abdominalis gemessen und die maximale und minimale Flussgeschwindigkeit erfasst.

3.3.3 Echokardiographie

Zur Analyse der Morphologie und Funktion des Herzens erfolgte eine standardisierte Echokardiographie. Die echokardiographischen Untersuchungsabläufe folgten den Empfehlungen der American Society of Echocardiography. Hierzu wurden die Patienten in Linksseitenlage mit 30° erhöhtem Oberkörper und mit hinter dem Kopf platzierten linken Arm gelagert; während der gesamten Untersuchung wurde kontinuierlich ein EKG abgeleitet. Zunächst erfolgte in der parasternalen Längsachse mittels M-Mode Methode eine Quantifizierung der systolischen (S) und der enddiastolischen (ED) Wanddicke des intraventikulären Septums (IVS-S / IVS-ED), der Wanddicke der Hinterwand („left ventricular posterior wall“, LVPW-S / LVPW-ED) sowie des Diameters des linken Ventrikels (LVD-S und LVD-ED). Weiterhin erfolgte von parasternal eine Quantifizierung von linkem Vorhof (LA) und Aortenwurzel. Durch die Volumenmessungen des linken Vorhofes und des linken Ventrikels und aus den im Zwei- und Vierkammerblicke erhobenen Parametern ergaben sich damit der linksatriale Volumenindex (LAVI, in ml/m²) und der linksventrikuläre

Massenindex (LVMI, in g/m^2), beide bezogen auf die Körperoberfläche. Der linksatriale Volumenindex diente der Beurteilung eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes [74]. Dabei ist A1 die linksatriale Fläche im apikalen Vierkammerblick, A2 die linksatriale Fläche im apikalen Zweikammerblick und L die Länge des linken Vorhofes.

$$\text{La Volumen (cm}^3\text{)} = 8/3\pi[(A1) \times (A2)/(L)]$$

Formel 5: Berechnung des linksatrialen Volumenindex (LAVI)

Die Beurteilung einer linksventrikulären Hypertrophie erfolgte mit Hilfe des linksventrikuläre Volumenindex zusammen mit der relativen Wanddicke („relative wall thickness“, RWT) [75].

$$\text{LVMI (g/m}^2\text{)} = 1,04 \times [(\text{IVSd} + \text{LVPWd} + \text{LVDd})^3 - (\text{LVDd})^3 \times 0,8 + 0,6 / \text{KÖF}]$$

$$\text{RWT (mm)} = 2 \times \text{LVPWd} / \text{LVDd}$$

Formel 6: Berechnung des linksventrikulären Volumens

Von apikal erfolgte im Vierkammerblick eine morphologische und dopplerechokardiographische Beurteilung mittels kontinuierlichem Doppler (continuous-wave, CW) und pulsatilem Doppler (pulsed-wave, PW) der Mitralklappe, Aortenklappe und Trikuspidalklappe. Die Quantifizierung von Klappenstenosen und –insuffizienzen folgte erneut den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [76]. Zur Erfassung der diastolischen Herzfunktion erfolgte eine Darstellung des Einstrommusters über der Mitralklappe mit Quantifikation der E- und A-Welle (passiver frühdiaastolischer [early] und aktiver spätdiaastolischer Einstrom) und eine Gewebedoppler-Analyse („doppler tissue imaging“, DTI). Dabei wurde das Signal über dem septalen (e' sept) und dem lateralen (e' lat) Mitralanulus abgeleitet und in einem Mittelwert zusammengefasst (e' mean). Es ergibt sich die Ratio aus E/e'.

3.4 Dokumentation der Ergebnisse und Statistische Auswertung

Alle Messdaten wurden mittels Microsoft® Excel verwaltet (Microsoft, Seattle, Washington, USA).

Für die statistische Auswertung der Daten sind die Statistik Software SPSS (Statistical Product and Service Solutions; Version 17.0 Chicago, Illinois, USA) und SimpleStat Test (©2007-2011 by Marley W. Watkins) verwendet worden [77].

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.

Zusammenhänge zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden als Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Zusätzlich wurden die Zusammenhänge zwischen lg-transformiertem, NT-pro-BNP und Gesamtadiponektin nach Adjustierung für die eGFR mittels partieller Korrelation bestimmt. Unterschiede zwischen Korrelationskoeffizienten wurden gemäß den Empfehlungen von Bruning und Kintz verglichen [77].

Nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit wurden die Serumspiegeln von Adiponektin und Adiponektin-Subfraktionen als Prädiktoren des ereignisfreien Überlebens überprüft, indem die Patienten anhand des Medians der Serumspiegel in jeweils zwei Gruppen stratifiziert wurden und die Überlebenskurven mittels Kaplan Meier Analyse und anschließendem log-rank Test verglichen wurden. Nachfolgend erfolgte eine Cox-Regressionsanalyse, die die Serumspiegel von Adiponektin und der Subfraktionen univariat und multivariat nach Adjustierung für die Nierenfunktion überprüfte.

Eine Irrtumswahrscheinlich von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse

In dem Zeitraum von Oktober 2008 bis Februar 2011 wurden im Rahmen dieser Kohortenstudie 365 Patienten untersucht. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 22 Patienten (6,0 %) nicht in die Auswertung einbezogen. Die Gründe für den Ausschluss waren eine chronische Nierenerkrankung in den Stadien K/DOQI 1 (eGFR > 90 ml/min/1,73 m², sechs Patienten), oder K/DOQI 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m², sechs Patienten), der fehlende laborchemische Nachweis einer chronischen Nierenerkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung (sechs Patienten) und ein C-reaktives Protein > 50 mg/l (ein Patient). Ferner wurden zwei Patienten aufgrund der Einnahme von systemisch wirksamen Immunsuppressiva und ein Patient aufgrund der Einnahme eines Antibiotikums aus der Studie ausgeschlossen. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich somit auf 343 Patienten (94 %) der untersuchten Kohorte. Die Verfasserin der vorliegenden Dissertationsschrift führte bei 127 von 365 Studienteilnehmern die beschriebenen Untersuchungen durch. Die Erhebung der Daten der übrigen 238 Patienten erfolgte durch zwei weitere Doktoranden, Die echokardiographischen Ergebnisse wurden durch einen einzigen erfahrenen Untersucher erfasst.

Aufgrund der Fokussierung der Dissertationsschrift auf die Assoziation zwischen Nierenfunktion, Myokardfunktion und Adiponektinspiegeln werden die Ergebnisse der sonographischen Untersuchungen der Nieren im Folgenden nicht dargestellt. Die Ergebnisse dieser sonographischen Untersuchungen wurden gesondert zusammengestellt [78].

4.1.1 Patientencharakteristik

Das Gesamtkollektiv setzt sich zusammen aus 343 Studienteilnehmern; 208 Patienten waren männlichen Geschlechtes (60,6 %), 135 waren weiblich (39,4 %). Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 65 ± 12 Jahre, wobei das minimale Alter bei 22 Jahren und das maximale Alter bei 87 Jahren lagen. Die Altersverteilung innerhalb der verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung sowie weitere Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika, eingeteilt nach K/DOQI 2, 3 und 4

Charakteristik	Gesamt N = 343	K/DOQI 2 N = 56	K/DOQI 3 N = 211	K/DOQI 4 N = 76	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 12	60 ± 11	65 ± 11	67 ± 11	0,001
Körpergewicht (kg)	86 ± 17	89 ± 17	87 ± 17	81 ± 15	0,004
BMI (kg/m ²)	30 ± 5	30 ± 6	30 ± 5	29 ± 4	0,235
WHR	0,95 ± 0,89	0,95 ± 0,83	0,96 ± 0,95	0,95 ± 0,75	0,614
Raucher (%)	38 (11,1)	11 (19,6)	20 (9,5)	7 (9,2)	0,083
Diabetes Mellitus (%)	132 (38,5)	22 (39,3)	80 (37,9)	30 (39,5)	0,963
RR systolisch (mmHg)	153 ± 24	153 ± 20	153 ± 24	154 ± 26	0,803
RR diastolisch (mmHg)	87 ± 12	91 ± 12	86 ± 12	85 ± 12	0,011
Mittlere IMT bds. (mm)	0,65 ± 0,14	0,62 ± 0,13	0,65 ± 0,15	0,67 ± 0,12	0,041
Familiäre Belastung CV (%)	64 (18,7)	8 (14,5)	46 (21,8)	10 (13,2)	0,174
Prävalente CVD (%)	109 (31,9)	7 (12,5)	75 (35,7)	27 (35,5)	0,003
eGFR (ml/min/1,73m ²)	44 ± 15	67 ± 5	45 ± 7	22 ± 4	<0,001
Albuminurie (g/g)	0,33 ± 0,86	0,25 ± 0,84	0,24 ± 0,65	0,66 ± 1,24	0,002
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,63 ± 0,66	1,04 ± 0,14	1,43 ± 0,29	2,65 ± 0,59	<0,001
Cystatin C (mg/l)	1,67 ± 0,59	1,12 ± 0,24	1,51 ± 0,36	2,51 ± 0,43	<0,001
CRP (mg/l)	4,61 ± 6,29	3,65 ± 3,93	4,43 ± 5,53	5,83 ± 8,99	0,041
NT-pro-BNP (pg/ml)	223 (96;565)	96 (50;162)	224 (96;533)	501 (234;1233)	<0,001
Gesamt Cholesterin (mg/dl)	192 ± 42	203 ± 35	190 ± 41	192 ± 48	0,222
HDL-Cholesterin (mg/dl)	50 ± 17	52 ± 17	50 ± 16	49 ± 17	0,273
LDL-Cholesterin (mg/dl)	116 ± 35	124 ± 31	114 ± 34	116 ± 39	0,213
Triglyceride (mg/dl)	165 ± 116	168 ± 160	160 ± 94	179 ± 131	0,503
Antidiabetische Therapie (%)	105 (30,6)	14 (25,0)	66 (31,3)	25 (32,9)	0,936
Insulin (%)	55 (16,0)	7 (12,5)	35 (16,6)	13 (17,1)	
Insulin/orale Antidiabetika (%)	16 (4,7)	2 (3,6)	9 (4,3)	5 (6,6)	
Orale Antidiabetika (%)	34 (9,9)	5 (8,9)	22 (10,4)	7 (9,2)	
Diuretika (%)	281 (81,9)	37 (66,1)	175 (82,9)	69 (90,8)	0,001
Beta Blocker (%)	230 (67,1)	28 (50,0)	150 (71,1)	52 (68,4)	0,011
AT-1-Blocker (%)	170 (49,6)	31 (55,4)	108 (51,2)	31 (40,8)	0,191
ACE-Hemmer (%)	135 (39,4)	21 (37,5)	85 (40,3)	29 (38,2)	0,904
Andere Antihypertensiva (%)	16 (4,7)	3 (5,4)	10 (4,7)	3 (3,9)	0,927
Statin (%)	168 (49,0)	18 (32,1)	110 (52,1)	40 (52,6)	0,022

K/DOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-to-Hip-Ratio; 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; CV, cardio vaskulär; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung (cardio vascular disease) Dargestellt sind die Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung, respektive Anzahl (Prozent), (NT-pro-BNP: Median [Interquartilrange])

4.2 Adiponektin und Nierenfunktion

4.2.1 Gesamt-Adiponektin und glomeruläre Filtrationsrate

In der Gesamtkohorte wurde ein mittlerer Serumspiegel des Adiponektins von $7,34 \pm 4,49 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Die Serumkonzentration korrelierte signifikant mit der glomerulären Filtrationsrate ($r = 0,22$, $p < 0,001$). Auch bei Stratifizierung der Studienpatienten gemäß der eGFR in drei Kategorien (CKD 2, CKD 3 und CKD 4) zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Serumkonzentration des Gesamt-Adiponektin mit zunehmender renaler Funktionseinschränkung (Abbildung 2).

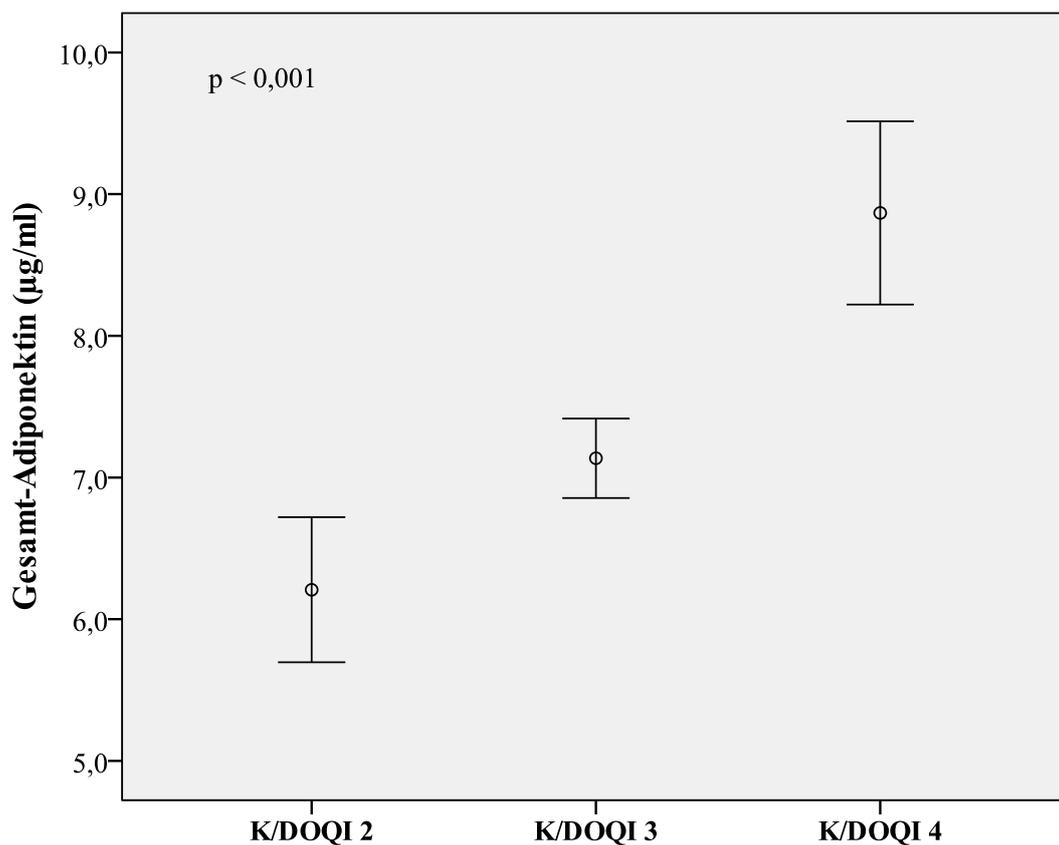


Abbildung 2: Gesamt-Adiponektin nach der Stratifizierung der Patienten in die K/DOQI Stadien 2, 3 und 4

4.2.2 Adiponektin-Subfraktionen und glomeruläre Filtrationsrate

Adiponektin zirkuliert im Serum in verschiedenen Oligomeren, wobei der hochmolekularen Form von Adiponektin eine größere biologische Aktivität zugesprochen wird, verglichen mit den mittel- und niedrigmolekularen Formen [79] (im Folgenden „high molecular weight“, HMW-Adiponektin; „middle molecular weight“, MMW-Adiponektin; low molecular weight“ LMW-Adiponektin genannt).

Alle Adiponektin-Subfraktionen korrelieren signifikant mit der glomerulären Filtrationsrate (HMW: $r = 0,18$; MMW: $r = 0,24$; LMW: $r = 0,21$; p jeweils $< 0,001$). Die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen mit der glomerulären Filtrationsrate unterscheiden sich untereinander nicht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der Korrelationskoeffizienten der Subfraktionen mit der eGFR

	HMW vs. MMW	MMW vs. LMW	LMW vs. HMW
	p	p	p
eGFR	0,16	0,53	0,72

eGFR, geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate; HMW, high molecular weight; MMW, middle molecular weight; LMW, low molecular weight

In der Abbildung 3 ist der Anstieg der einzelnen Subfraktionen nach Stratifizierung der Probanden anhand der K/DOQI Stadien dargestellt.

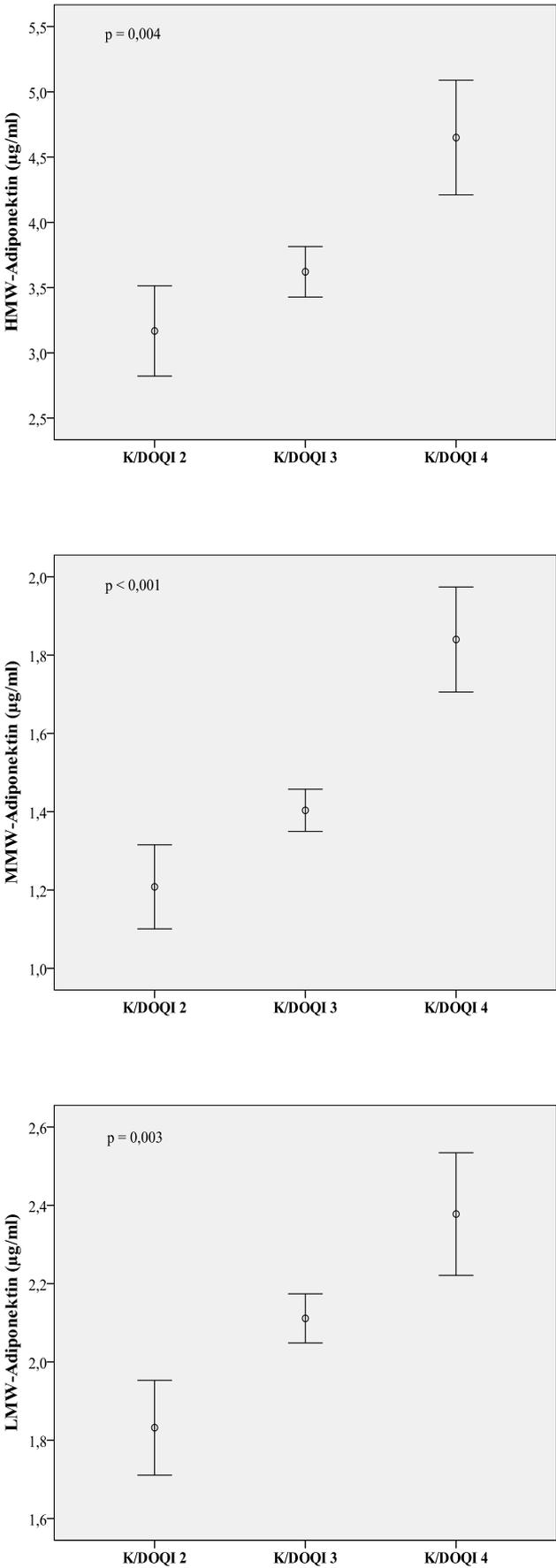


Abbildung 3: Adiponektin-Subfraktionen nach Stratifizierung in die K/DOQI Stadien

4.3 Adiponektin-Fractionen und Body Mass Index

Eine ebenfalls signifikante negative Korrelation zeigt sich erwartungsgemäß zwischen Adiponektin und dem Body Mass Index ($r = -0,28$; $p < 0,05$), wie in Abbildung 4 dargestellt ist. Dieser Zusammenhang kann auch für die einzelnen Subfraktionen beobachtet werden (Tabelle 6).

Da der Taillenumfang als Indikator des viszeralen Fettgewebes signifikant stärker mit Adiponektin und den Adiponektin-Subfraktionen assoziiert ist als der Hüftumfang als Marker des subkutanen Fettgewebes, ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und der Waist-to-Hip-Ratio (Tabelle 6).

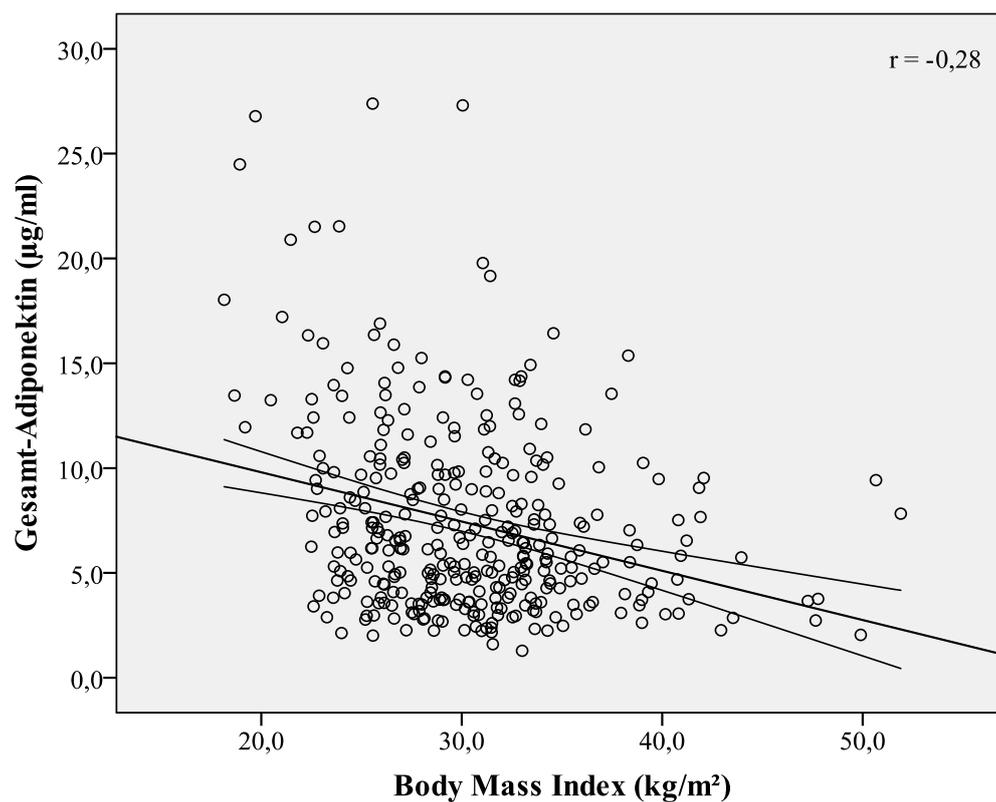


Abbildung 4: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und Body Mass Index

Table 6: Korrelation der Adiponektinfraktionen mit dem BMI, dem Hüftumfang, dem Taillenumfang und der Waist-to-Hip-Ratio

	Gesamt-Adiponektin		HMW-Adiponektin		MMW-Adiponektin		LMW-Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
BMI (kg/m ²)	-0,28	<0,001	-0,28	<0,001	-0,21	<0,001	-0,20	<0,001
Hüftumfang (cm)	-0,19	0,001	-0,20	<0,001	-0,10	0,045	-0,14	0,006
Taillenumfang (cm)	-0,32	<0,001	-0,31	<0,001	-0,27	<0,001	-0,23	<0,001
WHR	-0,26	<0,001	-0,24	<0,001	-0,29	<0,001	-0,18	0,001

BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-to-Hip-Ratio; HMW, high molecular weight; MMW, middle molecular weight; LMW, low molecular weight

Die folgende Tabelle 7 zeigt, inwieweit sich die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Subfraktionen unterscheiden. Die negative Korrelation zwischen den verschiedenen Subfraktionen und dem Body Mass Index einerseits und dem WHR andererseits ist für alle Subfraktionen signifikant. Die Korrelationskoeffizienten zwischen WHR und MMW-, bzw. LMW-Adiponektin unterscheiden sich signifikant.

Table 7: Vergleich der Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit dem Body Mass Index und der Waist-to-Hip-Ratio

	HMW vs. MMW	MMW vs. LMW	LMW vs. HMW
	p	p	p
BMI (kg/m ²)	0,049	0,854	0,205
WHR	0,158	0,041	0,211

BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-to-Hip-Ratio; HMW, High Molecular weight; MMW, Middle Molecular Weight; LMW, Low molecular Weight;

4.4 Adiponektin-Fractionen und Geschlecht

Ferner konnte zwischen dem weiblichen Geschlecht und Adiponektin ein deutlicher Zusammenhang gezeigt werden. Der mittlere Serumspiegel von Adiponektin liegt für Frauen bei $8,65 \pm 4,92 \mu\text{g/ml}$ und für Männer bei $6,59 \pm 4,01 \mu\text{g/ml}$ (Abbildung 5). Ein ähnlich signifikanter Anstieg zeigt sich für die verschiedenen Adiponektin-Subfraktionen.

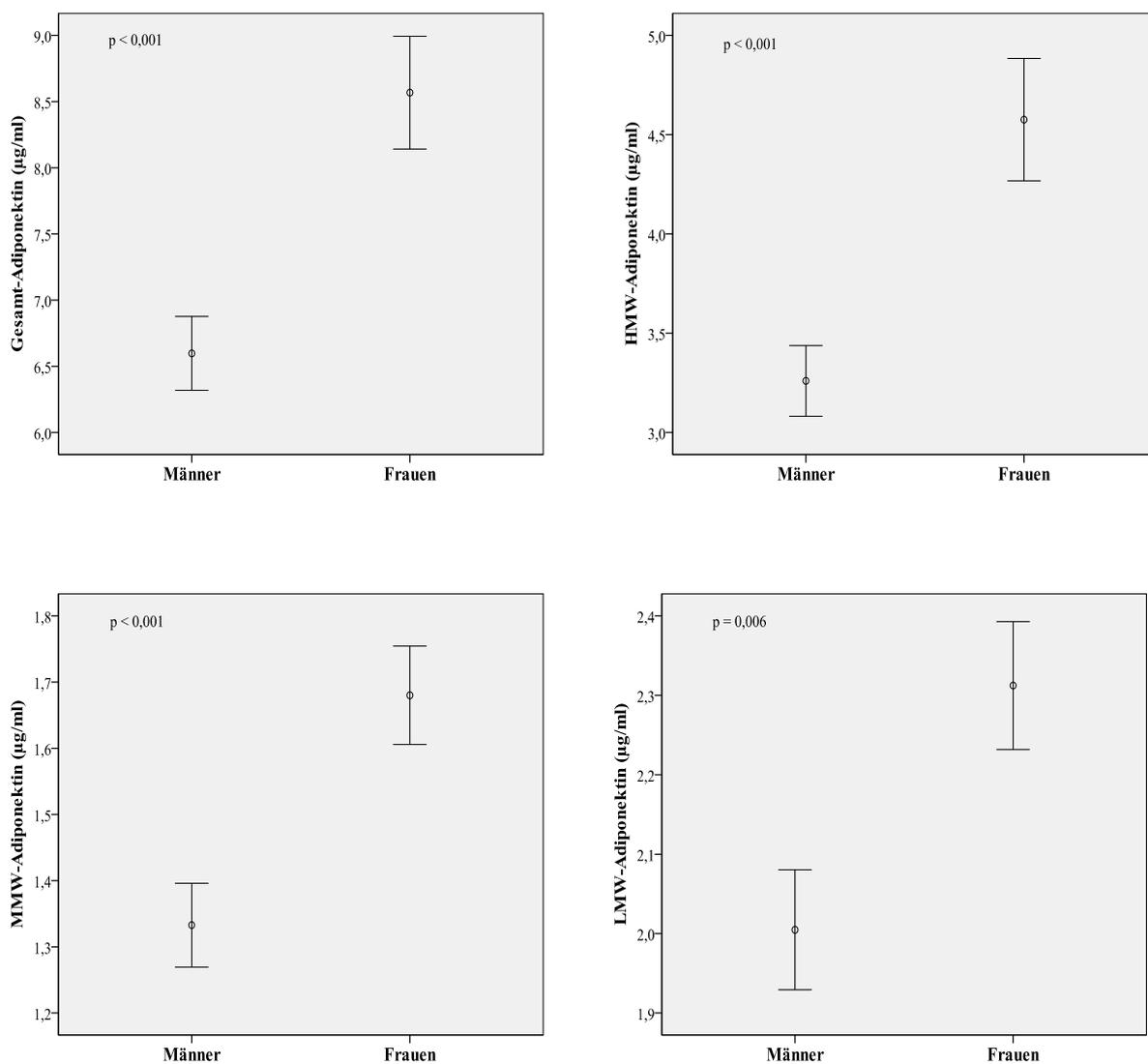


Abbildung 5: Gesamt-Adiponektin und Adiponektin-Subfraktionen, stratifiziert nach dem Geschlecht

4.5 Herzfunktion

Im Folgenden sind die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen dargestellt, stratifiziert nach den Stadien der chronischen Nierenerkrankung (Tabelle 8).

Tabelle 8: Charakteristik der Herzfunktion, stratifiziert nach den K/DOQI Stadien

Charakteristik	Gesamt N = 343	K/DOQI 2 N = 56	K/DOQI 3 N = 211	K/DOQI 4 N = 76	p-Wert
LVMI (g/m ²)	93,3 (27,8)	91,4 (22,7)	91,8 (27,7)	99,1 (31,4)	0,118
LAVI (ml/m ²)	36,5 (12,5)	32,8 (9,3)	36,3 (11,6)	40,2 (16,3)	0,003
RWT	0,44 (0,11)	0,41 (0,11)	0,45 (0,11)	0,45 (0,12)	0,088
FS (%)	39,4 (8,2)	40,0 (6,6)	40,0 (8,2)	37,5 (8,9)	0,098
E/e'	9,0 (3,3)	7,7 (2,1)	9,1 (3,2)	9,9 (4,1)	0,001

*K/DOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; LAVI, linksatrialer Volumenindex; RWT, Wanddicke (Relative Wall Thickness); FS, fraktionelle Verkürzung (fractional shortening); E/e', Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit des passiven Mitralstromprofils E und der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e')
Dargestellt sind die Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung*

4.5.1 Herzfunktion und Nierenfunktion

Fortgeschrittene Stadien der chronischen Nierenerkrankung sind signifikant mit Markern der diastolischen Herzinsuffizienz, wie dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) und dem Verhältnis von E zu e' (E/e') assoziiert.

Im Einklang damit zeigt sich bei Betrachtung der eGFR als kontinuierliche Variable eine signifikante Korrelation sowohl mit dem linksatrialen Volumenindex ($r = -0,20$; $p = 0,001$) als auch mit E/e' ($r = -0,20$; $p = 0,001$). Zudem korrelierte die eGFR signifikant mit der linksventrikulären Masse, bezogen auf die Körperoberfläche, angegeben als linksventrikulärer Massenindex (LVMI) ($r = -0,14$, $p = 0,010$), nicht jedoch mit der fraktionellen Verkürzung (FS) als Marker der systolischen linksventrikulären Funktion.

4.5.2 Herzfunktion und Adiponektin

Weiterhin wurden die echokardiographisch erhobenen Daten auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Gesamt-Adiponektin und den verschiedenen Adiponektin-Subfraktionen analysiert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelationen der Adiponektinfraktionen und der Herzparameter

Charakteristik	Gesamt-Adiponektin		HMW-Adiponektin		MMW-Adiponektin		LMW-Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LVMi (g/m ²)	-0,09	0,098	-0,09	0,090	-0,03	0,574	-0,09	0,097
LAVI (ml/m ²)	0,17	0,005	0,12	0,043	0,14	0,017	0,25	<0,001
RWT	0,12	0,032	0,11	0,046	0,07	0,176	0,12	0,029
FS (%)	0,05	0,384	0,06	0,312	0,06	0,287	0,01	0,877
E/e'	0,00	0,917	0,01	0,815	0,03	0,525	0,02	0,745

LVMi, linksventrikulärer Massenindex; LAVI, linksatrialen Volumenindex; RWT, Wanddicke (Relative Wall Thickness); FS, fraktionelle Verkürzung (fractional shortening); E/e', Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit des passiven Mitralstromprofils e' und der lateralen frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e')

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem linksatrialen Volumenindex, dem Gesamt-Adiponektin den Adiponektin-Subfraktionen.

4.5.3 NT-pro-BNP und Adiponektin

NT-pro-BNP als Marker des linksventrikulären Füllungsdruckes korreliert signifikant mit der renalen Funktionseinschränkung, charakterisiert durch die glomeruläre Filtrationsrate (lg-transformiertes NT-pro-BNP: $r = -0,31$, $p < 0,001$). Weiterhin zeigt sich signifikante Korrelationen von lg-transformiertem NT-pro-BNP und dem Gesamtadiponektin (Abbildung 6); diese Korrelation bleibt auch nach Korrektur für die glomeruläre Filtrationsrate signifikant ($r = 0,19$, $p < 0,001$).

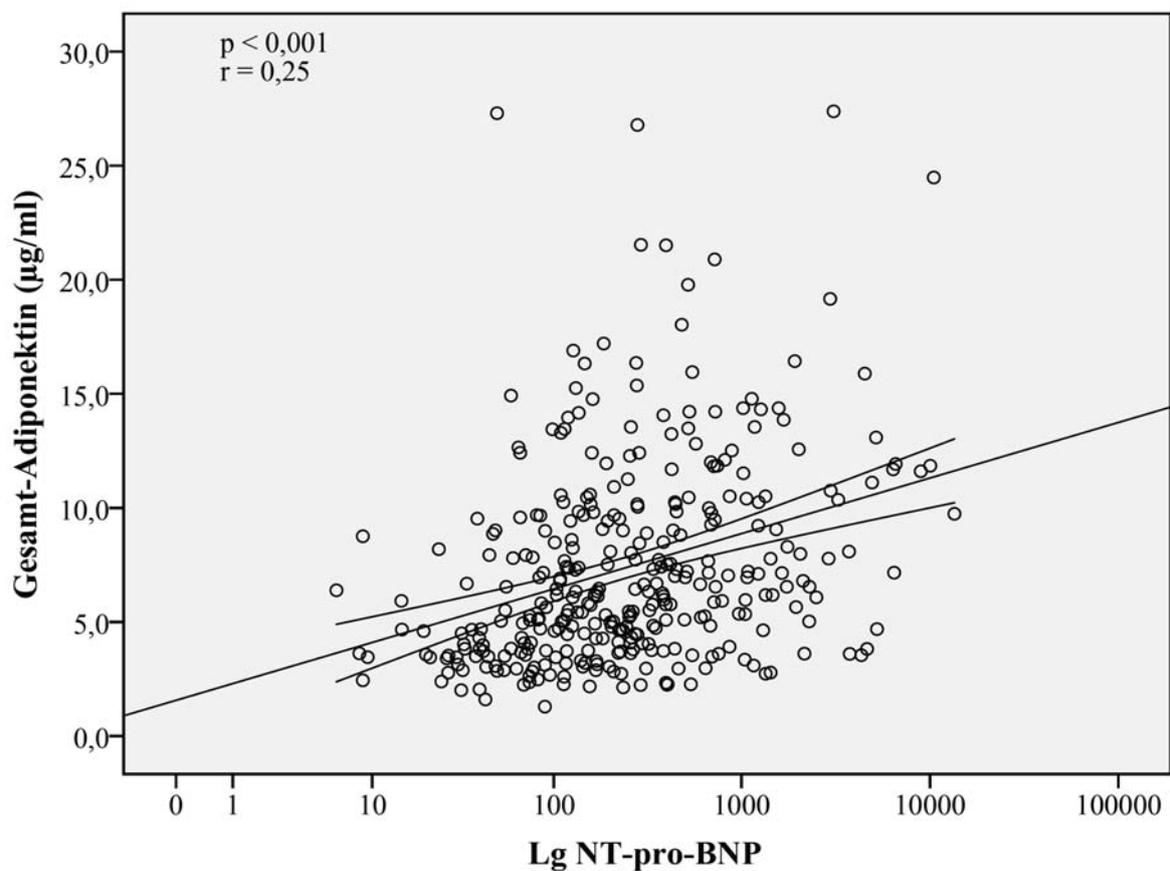


Abbildung 6: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und lg-transformiertem NT-pro-BNP

4.5.4 NT-pro-BNP und Adiponektin-Subfraktionen

Die einzelnen Subfraktionen korrelierten ebenfalls alle signifikant mit dem lg-transformierten NT-pro-BNP (Abbildung 7).

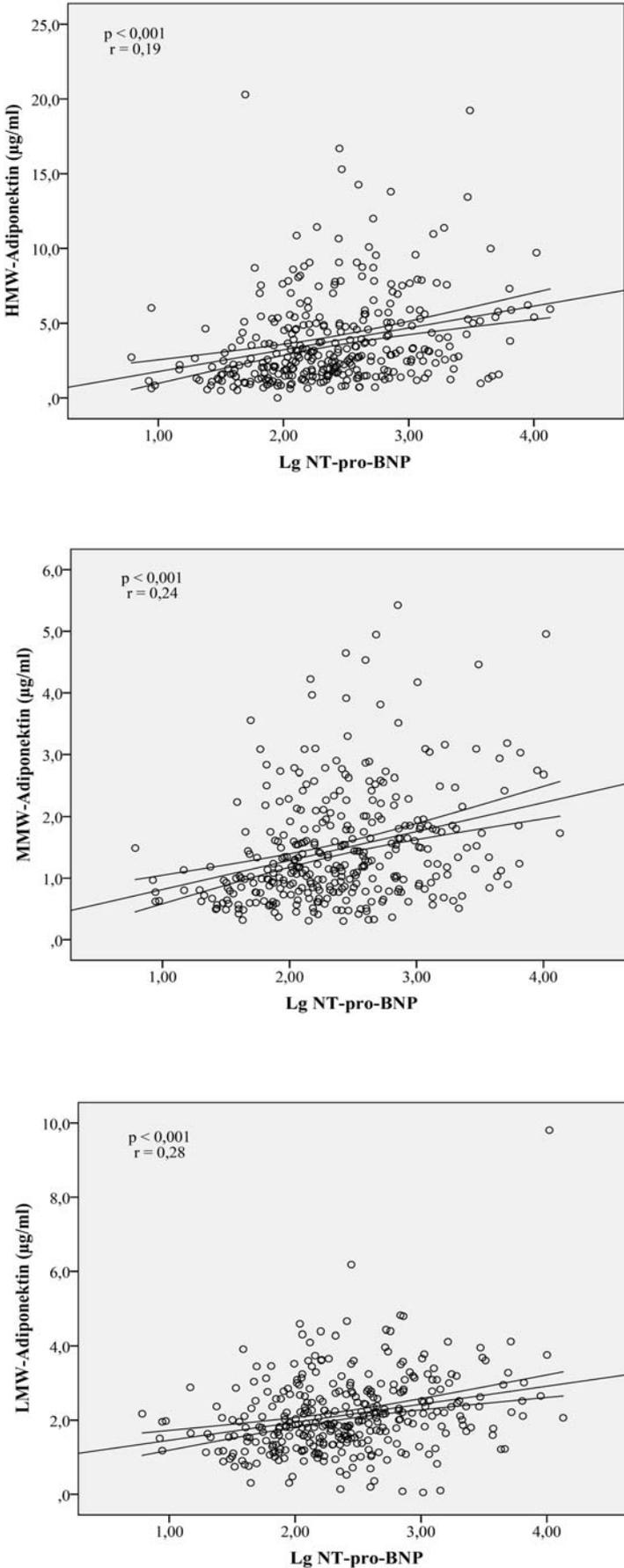


Abbildung 7: Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit dem lg-transformiertem NT-pro-BNP

Die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen mit lg-transformiertem NT-pro-BNP unterscheiden sich nicht signifikant, wie in Tabelle 10 gezeigt.

Tabelle 10: Vergleich der Korrelationskoeffizienten der Adiponektin-Subfraktionen mit lg-transformiertem NT-pro-BNP

	HMW vs. MMW	MMW vs. LMW	LMW vs. HMW
	p	p	p
Lg - NT-pro-BNP	0,165	0,457	0,059

Auch nach Korrektur für die glomeruläre Filtrationsrate bleibt die Korrelation zwischen den Adiponektin-Subfraktionen und lg-transformiertem NT-pro-BNP bestehen (HMW: $r = 0,15$, $p = 0,006$; MMW: $r = 0,18$, $p = 0,001$; LMW: $r = 0,23$, $p < 0,001$).

4.6 Adiponektin als Prädiktor des renalen Endpunktes

Nach Studieneinschluss betrug die Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte im Mittel 16 ± 9 Monate. Insgesamt erreichten 33 der 343 eingeschlossenen Patienten den definierten renalen Endpunkt, wobei 21 Patienten eine terminale Nierenerkrankung entwickelten und 12 Patienten vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit verstarben.

Nach Stratifizierung der Patienten anhand des Medians der Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins bzw. der Serumspiegel der Adiponektin-Subfraktionen erweisen sich erhöhte Spiegel des MMW-Adiponektins als Prädiktoren des renalen Endpunktes (Abbildung 8).

Betrachtet man die Serumspiegel des Adiponektins und der Adiponektin-Subfraktionen als kontinuierliche Variablen, so erweisen sich in der univariaten Analyse auch HMW- und Gesamtadiponektin als signifikante Prädiktoren des Endpunktes. Allerdings verlieren sowohl Gesamt-Adiponektin, als auch die Subfraktionen des Adiponektins ihren unabhängigen prädiktiven Wert, sobald im Cox-Regressions-Modell für die glomeruläre Filtrationsrate korrigiert wird (Tabelle 11).

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse der Adiponektin-Fractionen

Variable	Univariat			Korrigiert für die eGFR		
	B	SE	p	B	SE	p
Gesamt-Adiponektin	0,07	0,03	0,04	0,03	0,03	0,39
HMW-Adiponektin	0,09	0,04	0,03	0,04	0,04	0,32
MMW-Adiponektin	0,38	0,16	0,01	0,17	0,16	0,26
LMW-Adiponektin	0,10	0,20	0,59	- 0,09	0,20	0,66

eGFR, geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate; HMW, high molecular weight; MMW, middle molecular weight; LMW, low molecular weight; B, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (Standarderror)

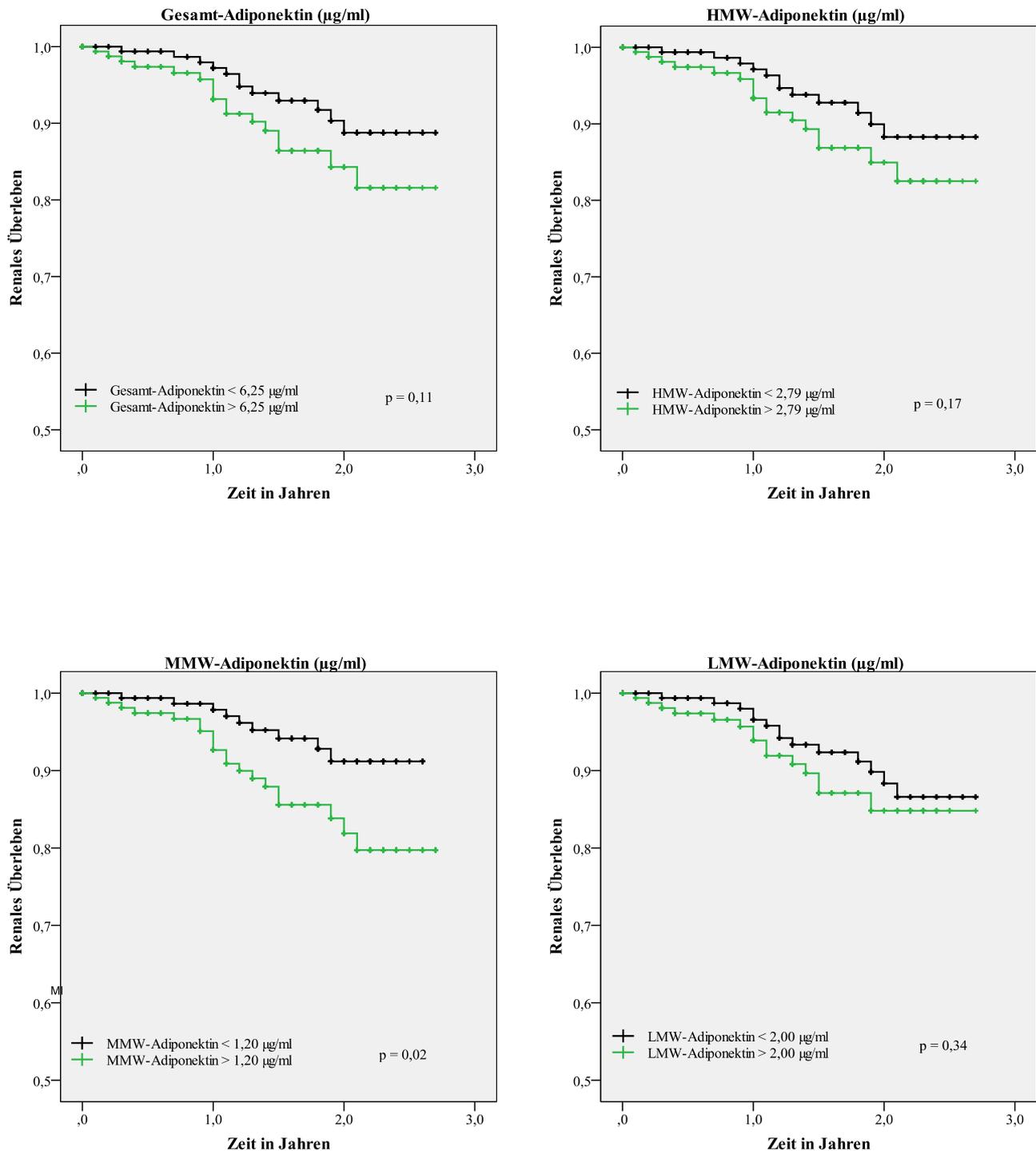


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das renale Überleben, stratifiziert anhand des Medians der Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins bzw. der Adiponektin-Subfraktionen

5. Diskussion

Vor dem Hintergrund diskrepanter epidemiologischer Studien zur Bedeutung erhöhter Serumspiegel des Peptidhormons Adiponektin bei chronischer Nierenerkrankung untersucht die vorgelegte Dissertationsschrift erstmals Adiponektin-Subfraktionen in einer größeren prospektiven Kohortenstudie bei chronisch nierenkranken Patienten.

In einer Querschnittsanalyse der eingeschlossenen 343 Patienten kann ein selektiver Anstieg einer einzelnen Adiponektin-Subfraktion bei chronischer Nierenerkrankung ausgeschlossen werden; auch im Längsschnitt erweist sich keine der einzelnen Adiponektin-Subfraktionen als unabhängiger Prädiktor der dialysefreien Überlebenszeit.

5.1 Bedeutung des Fettgewebes als endokrines Organ

Das menschliche Fettgewebe besteht neben den Adipozyten aus einem gefäß- und bindegewebsreichen Stroma, zusammengesetzt aus Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und Prä-Adipozyten [80]. Seine Hauptaufgabe liegt darin, den Körper zu isolieren, sowie, je nach Stoffwechsellage, freie Fettsäuren zu speichern, respektive freizusetzen [80].

Doch neben diesen „klassischen“ Funktionen ist das Fettgewebe weit mehr als ein passives Speicherorgan für überschüssige Fettreserven, es spielt eine wesentliche Rolle als endokrin aktives Organ [32]. Das Fettgewebe sezerniert eine Vielzahl von Proteinen, Hormonen und Zytokinen, die Adipokine, welche unter anderem am Glukosestoffwechsel (z.B. Adiponektin, Resistin), am Lipidstoffwechsel (z.B. Cholesteryl Ester Transfer Protein, CETP), an Entzündungsprozessen (z.B. TNF- α , IL-6), an der Blutgerinnung (z.B. Plasminogen Aktivator Inhibitor-1), an der Blutdruckregulation (z.B. Angiotensinogen, Angiotensin II) und am Essverhalten (z.B. Leptin) beteiligt sind [32]. Die Menge der meisten sezernierten Hormone und Zytokine korreliert dabei positiv mit der Menge des Fettgewebes und mit der Größe der Adipozyten [81], wobei Unterschiede zwischen dem viszeralen und dem subkutanen Fettgewebe bezüglich der Expression verschiedener Gene, z.B. von Angiotensinogen, Komplementfaktoren und Leptin, bestehen [82].

5.2 Das Adipokin Adiponektin

Innerhalb der vom Fettgewebe gebildeten Hormone hat Adiponektin eine Sonderstellung, da der Serumspiegel dieses Adipokins nicht positiv mit der Menge des Fettgewebes korreliert, sondern vielmehr mit zunehmendem Körpergewicht abnimmt [81]. Im Gegensatz zu Leptin, welches zu einem Großteil ebenfalls von Adipozyten produziert und sezerniert wird und mit der Größe der Adipozyten und dem Ausmaß der Adipositas korreliert, geht die Zellvergrößerung bei Adipositas mit einer erniedrigten Sekretion von Adiponektin durch die Adipozyten einher, wohingegen bei Gewichtsverlust ein erhöhter Adiponektinspiegel im Serum beobachtet wurde [32].

Lange Zeit wurde postuliert, dass Adiponektin als eines der wenigen echten Adipokine ausschließlich von Adipozyten des weißen Fettgewebes sezerniert wird [40]; heute weiß man, dass auch braunes Fettgewebe an der Expression und Sekretion von Adiponektin beteiligt ist [38] und dass auch Kardiomyozyten Adiponektin zu sezernieren vermögen [40]. Dennoch findet die überwiegende Ausschüttung von Adiponektin im weißen Fettgewebe statt.

Die Mechanismen der Regulation des Adiponektinspiegels im Serum sind allerdings nach wie vor unklar, insbesondere im Zusammenhang mit einer Körpergewichtsveränderung. Im Tiermodell erkannte man, dass sich der Normalwert der mRNA (Messenger RNA) von Adiponektin bei übergewichtigen Mäusen erniedrigt, verglichen mit dem von normalgewichtigen Mäusen. Die Regulation von Adiponektin findet also zu einem Großteil auf der Ebene der Transkription statt [34].

Die Konzentration des zirkulierenden Adiponektins im Serum differiert zwischen den Geschlechtern. In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass Frauen signifikant höhere Adiponektinspiegel haben als Männer [47] [83] und auch diese vorgelegte Arbeit bestätigt eine erhöhte Serumkonzentration von Adiponektin bei Frauen.

Die Ursache für diesen Geschlechterunterschied ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert wurde das Sexualhormon Testosteron, da bei Jugendlichen der Adiponektinspiegel im Rahmen der Pubertät abfällt, verbunden mit einem Anstieg der Androgene [83]. Allerdings senkt das Testosteron nur den Serumspiegel des Adiponektins, die Expressionshöhe der mRNA von Adiponektin ist auf unverändertem Niveau, womit die Annahme bestätigt wird, dass die Regulation von Adiponektin auf Eben der Transkription geschieht [84] [85].

Im Gegensatz zu der Mehrzahl der lokal oder systemisch wirkenden Moleküle, die durch das Fettgewebe sezerniert werden, hat Adiponektin antiinflammatorische, antiatherogene und präsumtiv kardioprotektive Eigenschaften [48] [49] [50].

In vitro hemmt Adiponektin direkt die Schaumzellbildung in Makrophagen und vermindert weiterhin die Expression proinflammatorischer Adhäsionsmoleküle [86]. Es ist an der Aktivierung der Angiogenese nach Endothelverletzungen beteiligt und hemmt die Apoptose von Endothelzellen [56] [57]. Weiterhin konnte kürzlich an Leberzellen nachgewiesen werden, dass Adiponektin mit erhöhten Konzentrationen von Apolipoprotein A1 und HDL-Cholesterol assoziiert ist und damit einen positiven Effekt auf den Lipidmetabolismus hat [87].

In tierexperimentellen Arbeiten wurde gezeigt, dass sich durch die Ausschaltung des Adiponektin-Gens (Adiponektin Knockout-Mäuse) die endothelvermittelte Vasodilatation verschlechtert [88], die Intima-Schicht der Gefäßwand sich verbreitert [89] und nach Verletzung der Gefäßwand eine verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen auftritt [88] [90] [91] [92].

Des weitern zeigen verschiedene tierexperimentelle Arbeiten, dass Adiponektin mit einer erhöhten Insulinsensitivität assoziiert ist und damit antidiabetische Eigenschaften aufweist [93] [94]. Zwar zeigen Adiponektin Knockout-Mäuse per se keine wesentlichen metabolischen Auffälligkeiten und unterscheiden sich bezüglich der Insulinresistenz nicht vom Wildtyp, obgleich sie einen erhöhten TNF- α Plasmaspiegel aufweisen. Durch eine fett- und kohlenhydratreiche Diät entwickelten sie aber eine schwere Insulinresistenz [94].

In vivo korreliert Adiponektin bei Nierengesunden mit verschiedenen Entzündungsmarkern. Es aktiviert über die AMP-aktivierte Proteinkinase die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase und verbessert damit den antiinflammatorischen Effekt von Stickstoffmonoxid (NO) [95]. Darüber hinaus besteht zwischen der Hypoadiponektinämie und einer erhöhten Konzentration von zirkulierendem C-reaktiven Protein eine Assoziation [95] und Adiponektin zeigt einen hemmenden Effekt auf die Produktion und Sekretion von TNF- α [95].

In klinischen Arbeiten zeigte sich bei adipösen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 eine Assoziation zwischen Insulinresistenz und Höhe der Adiponektin-Konzentration im Serum, die zumindest in einzelnen Arbeiten nach Adjustierung für das Körperfett persistiert [96]. Bei Gewichtsabnahme tritt neben einer Reduktion der Insulinresistenz ein signifikanter Adiponektinanstieg im Serum auf [96] [97] [98].

In Einklang damit weisen diabetische Patienten mit ausgeschlossener koronarer Herzerkrankung, verglichen mit einer gematchten Kontrollgruppe, auch nach Korrektur für das Körpergewicht signifikant höhere Adiponektinspiegel auf als diabetische Patienten mit koronarer Herzerkrankung [98]. Aufgrund dieser Eigenschaften wird ein kardioprotektiver Effekt von Adiponektin postuliert.

Wie Kumada *et al.* aufzeigen konnte, haben Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung niedrigere Adiponektinspiegel als eine Kontrollgruppe freiwilliger Blutspender; so wurde bei den Probanden mit einem Adiponektinspiegel $< 4 \mu\text{g/ml}$ unabhängig von bekannten Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus, Rauchen oder Hypertonie eine doppelt so hohe Prävalenz für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung gesehen, verglichen mit den Probanden, welche einen Adiponektinspiegel $> 4 \mu\text{g/ml}$ hatten [99]. Ähnliches zeigte die Arbeitsgruppe um Laughlin *et al.*, welche postulierte, dass hohe Adiponektin-Konzentrationen mit einem vorteilhaften kardialen Risikoprofil und einer verringerten Prävalenz koronarer Herzerkrankungen einhergeht [100].

Die Datenlage legt nahe, dass die Gabe von Adiponektin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil einen protektiven Effekt auf das Voranschreiten atherosklerotischer Veränderungen hat. Doch fehlt trotz dieser hoffnungsvollen Aussichten das exakte Verständnis der genauen Funktion und Wirkungsweise von Adiponektin, wodurch bislang eine Verwendung von Adiponektin in Prävention und Therapie nicht etabliert ist.

5.3 Die Adiponektin-Subfraktionen

Das Adiponektin-Monomer hat *in vivo* die Eigenschaft, sich in Trimeren anzuordnen, welche als niedrigmolekulargewichtiges (low molecular weight, LMW) Adiponektin bezeichnet werden. Diese können sich weiter zu Hexameren mit mittlerem Molekulargewicht (middle molecular weight, MMW) und zu Multimeren mit hohem Molekulargewicht (high molecular weight, HMW) zusammenlagern, welche über Disulfidbindungen assoziiert sind.. Durch die Arbeitsgruppen von Philipp Scherer und Yasuko Nakano wurde die Bildung dieser Multimerkomplexe aus Adiponektin zunächst tierexperimentell beschrieben [33] [36]. Wenig später gelang in humanen Serumproben die Auftrennung in die drei zirkulierenden Formen: Trimer, Hexamer und ein größeres Multimer [42] [101].

Kontrovers diskutiert wird, inwieweit sich die einzelnen Adiponektin-Subfraktionen in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden [102].

2002 wurde erstmals im Tierversuch durch die Arbeitsgruppe Pajvani *et al.* gesehen, dass bei weiblichen Mäusen nicht nur das Gesamt-Adiponektin deutlich erhöht war, sondern vor allem auch der hochmolekulare Komplex (HMW) [103].

Die Datenlage legt nahe, dass das HMW-Adiponektin die aktivere Isoform des Proteins ist, da es mit hoher Affinität an seinen Rezeptor bindet und damit die AMP-aktivierte Proteinkinase aktiviert, ein Schlüsselmolekül der metabolischen Eigenschaften von Adiponektin und ein wichtiges Enzym der Fettsäure- und Cholesterinbiosynthese [61] [79]. Weiterhin wird die vermehrte Aktivität dadurch erklärt, dass das HMW-Adiponektin ein präziserer Prädiktor für die Insulinresistenz und kardiovaskuläre Ereignisse zu sein scheint, als das Gesamt-Adiponektin [104].

Allerdings konnte *in vitro* gezeigt werden, dass das LMW-Adiponektin die Sekretion von Interleukin 6 in aktivierten Monozyten vermindert und damit ebenfalls antiinflammatorische Eigenschaften zeigt, die *in vivo* durchaus von therapeutischer Relevanz sein könnte [104].

Die Adiponektin-Subfraktionen zeigen *in vitro* aber auch teilweise gemeinsame Eigenschaften, so induzieren LMW und HMW mitochondrial vermittelte Apoptose bei Monozyten und stimulieren die Phosphorylierung der AMP-aktivierten Proteinkinase [102].

In vivo zeigten die Korrelationsanalysen einer Arbeit der Gruppe Hara *et al.* eine signifikante Assoziation zwischen dem Body Mass Index (BMI) als Marker für das Gesamtkörperfett und Gesamt-Adiponektin einerseits sowie HMW-Adiponektin andererseits. Sie postulierten, dass der hochmolekulare Komplex eine bessere prognostische Aussagekraft bezüglich der Entstehung eines metabolischen Syndroms und einer Insulinresistenz hat als das Gesamt-Adiponektin [61]. Im Gegensatz dazu fanden Lara-Castro *et al.* keinerlei Assoziation zwischen dem Body Mass Index und den Serumspiegeln des Gesamt-Adiponektins und der Subfraktionen. Hingegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Waist-to-Hip-Ratio (WHR) als Marker für das zentrale Körperfett und Gesamtadiponektin und den Adiponektin-Subfraktionen [69].

In der vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht nachvollzogen werden, da der Body Mass Index und die WHR jeweils signifikant sowohl mit dem Gesamt-Adiponektin, als auch mit allen Adiponektin-Subfraktionen korreliert. Hierbei unterscheiden sich die Korrelationskoeffizienten zwischen Body Mass Index und den einzelnen Adiponektin-Subfraktionen nicht signifikant Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Expression von

Adiponektin zwischen Frauen und Männern weisen die Daten entsprechend dem Gesamt-Adiponektin auf Geschlechterunterschiede in der Verteilung der einzelnen Oligomere hin.

Ferner zeigt die Studienlage, dass Frauen neben dem Gesamt-Adiponektin und dem HMW auch einen höheren Quotienten aus HMW/Gesamtadiponektin haben als Männer [61] [105] [106]. Man geht davon aus, dass die Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede vor allem in dem hochmolekularen Komplex zu finden sind, denn, wie die Arbeitsgruppe um Xu *et al.* 2005 zeigte, sind die Spiegel von LMW und MMW zwischen den Geschlechtern durchaus vergleichbar, wohingegen Frauen stets einen höheren Anteil des HMW-Adiponektins aufwiesen [107].

In der CARE for HOME Studie wurde beobachtet, dass sowohl das Gesamt-Adiponektin, als auch die Adiponektin-Subfraktionen signifikant mit dem Geschlecht korrelieren, wobei alle Adiponektin-Fractionen bei Frauen signifikant erhöht waren.

5.4 Adiponektin bei eingeschränkter Nierenfunktion

Mit progredienter Einschränkung der Nierenfunktion kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von Adiponektin im Serum [62].

Die exakten Ursachen für den Anstieg der Serumkonzentration von Adiponektin bei progredienter Nierenfunktionseinschränkung werden aktuell sehr unterschiedlich diskutiert. Einerseits trägt die verminderte renale Elimination von Adiponektin direkt zu diesem Anstieg bei [65] [108]. Weiterhin wird diskutiert, ob die erhöhten Spiegel von Adiponektin eine Gegenregulierung als Antwort auf die metabolischen Veränderungen bei Nierenerkrankungen [109] oder auf eine renale Adiponektinresistenz [47] sind. So könnte eine Dysfunktion von Adiponektin selbst oder eine verminderte Expression des Adiponektinrezeptors eine Gegenregulation mit erhöhter Sekretion von Adiponektin bedingen [47]. Schließlich wird der Anstieg des natriuretischen Hormons NT-pro-BNP, welcher unabhängig von der kardialen Funktion im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung auftritt, als weitere Ursache des Anstieges von Adiponektin betrachtet; dieser Zusammenhang wird im Folgenden noch diskutiert [66].

Nach erfolgreicher Nierentransplantation tritt zwar eine wesentliche Reduktion der Konzentration von Adiponektin im Serum auf, ohne jedoch auf das Niveau von nierengesunden Studienteilnehmern zu sinken [65].

In keiner der bisherigen durchgeführten epidemiologischen Studien wurden Veränderungen einzelner Adiponektin-Subfraktionen bei chronischer Nierenerkrankung erfasst, obgleich diese aufgrund der unterschiedlichen Aktivität der verschiedenen Adiponektin-Subfraktionen von pathophysiologischer Relevanz sein könnten.

Vor diesem Hintergrund bestätigt unsere CARE for HOME Studie zunächst einen Anstieg des Gesamt-Adiponektins bei chronischer Nierenerkrankung.

Allerdings zeigt sich kein selektiver Anstieg einer einzelnen Adiponektin-Subfraktion; vielmehr unterscheiden sich die Korrelationskoeffizienten zwischen glomerulärer Filtrationsrate und den einzelnen Subfraktionen nicht signifikant.

5.5 Adiponektin als Prognosemarker

Obgleich in experimentellen Studien ein protektiver Effekt von Adiponektin suggeriert wird und somit erhöhte Adiponektinspiegel bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil das Voranschreiten atherosklerotischer Veränderungen inhibieren sollten, beobachteten prospektive klinische Studien bei nierengesunden Menschen einerseits, bei nierenkranken Probanden andererseits, widersprüchliche Ergebnisse.

4.6.1 Adiponektin als Prognosemarker bei Nierengesunden

Obgleich niedrige Adiponektinspiegel in verschiedenen Studien bei nierengesunden Probanden mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert waren [58] [59] [60] [110], konnten nicht alle epidemiologischen Arbeiten diese Assoziation bestätigen [111] [112] [113] [114].

Einen Überblick über die publizierten Arbeiten zur prognostischen Bedeutung von Adiponektin in der nierengesunden Bevölkerung gibt Tabelle 12.

Die Ursachen für diese diskrepanten Ergebnisse bleiben zunächst ungewiss. Mögliche Erklärungen stellen verschiedene Einschlusskriterien und unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten dar [100] [111] [112] [113] [114].

Tabelle 12: Assoziation zwischen Adiponektin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierengesunden, modifiziert nach Barseghian et al. [45]

Erstautor / Studie	Endpunkt	Fälle	Kontrolle	Einschluss	Studiendesign
Assoziation zwischen Adiponektin und kardiovaskulären Ereignissen					
HPFUS [58]	MI	266	532	Gesunde Männer	Prospektive Fall-Kontroll-Studie
HPFUS [59]	Tod durch KHK, MI, CABG, Angioplastie	89	656	Männer mit DM Typ 2 ohne vorbestehende CAD	Prospektive Kohortenstudie
PEDCS [60]	AP, MI, Stenose >50 % CABG, Angioplastie,	28	34	Männer und Frauen mit DM Typ 1	Prospektive Fall-Kontroll-Studie
ULSAM [110]	Tod und/oder Hospitalisation durch KHK	116	716	Männer ohne vorbestehende KHK	Prospektive Kohortenstudie
Keine Assoziation zwischen Adiponektin und kardiovaskulären Ereignissen					
BRHS [111]	MI	589	1.231	Männer mit MI und tödlicher KHK	Prospektive Fall-Kontroll-Studie
Strong Heart [112]	MI	251	251	Männer und Frauen ohne vorbestehende KHK	Prospektive Fall-Kontroll-Studie
BWHSS [113]	Tod durch KHK, MI, AP, CABG, Angioplastie	167	334	Frauen ohne vorbestehende KHK	Prospektive Fall-Kontroll-Studie
Rancho Bernardo Study [100]	MI, Re-vaskularisation	252	1.352	Männer und Frauen ohne vorbestehende KHK	Prospektive Studie
von Eynatten et al. [114]	MI, Tod durch KHK, Schlaganfall	190	861	Männer und Frauen mit vorbestehender, stabiler KHK	Prospektive Kohorten-Studie

HPFUS, Health Professionals Follow-Up Study; PEDCS, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study; ULSAM, Uppsala Longitudinal Study of Adult Men; BRHS, British Regional Heart Study; BWHSS, British Womens's Heart Health Study; ACS, akutes Koronarsyndrom; AP, Angina Pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; DM, Diabetes Mellitus; EKG, Elektrokardiogramm; KHK, Koronare Herzerkrankung; MI, Myokardinfarkt;

4.6.2 Adiponektin als Prognosemarker bei Nierenkranken

Ebenso wie in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung wird auch bei nierekranken Patienten die Bedeutung erhöhter Adiponektinspiegel für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse kontrovers diskutiert [62] [67] [115].

In der MMKD Studie, welche 227 nicht-diabetische Patienten mit chronischer Nierenerkrankung rekrutierte, erwiesen sich verminderte Adiponektinspiegel zunächst als unabhängige Prädiktoren für das Voranschreiten der chronischen Nierenerkrankung. Allerdings zeigte sich eine Interaktion zwischen dem Geschlecht und der prognostischen Bedeutung von Adiponektin, welche nur bei männlichen Patienten Signifikanzniveau erreichte [47].

Durch weitere Auswertung der Daten wurde die Annahme der protektiven Eigenschaften von Adiponektin noch dadurch bestätigt, dass ein niedriger Spiegel von Adiponektin im Serum mit einem erhöhten Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [67].

Die MMKD Studie bestätigt damit die Ergebnisse einer Arbeit von Zoccali *et al.*, welche beobachtete, dass eine hohe Serumkonzentration von Adiponektin mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [115]. In einer dritten Kohortenstudie von Iwashima *et al.* wurde die Hypoadiponektinämie als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive ischämischer Herzerkrankungen eingestuft [62]. Diese epidemiologischen Studien bestätigen vermeintlich experimentelle Daten, welche protektive Eigenschaften von Adiponektin auf die Nierenglomeruli aufzeigen [53]. Die Ergebnisse der MMKD Studie konnten jedoch nicht in allen Kohortenstudien bestätigt werden.

Post hoc Analysen der prospektiven 4D Studie wiesen bei Hämodialysepatienten eine Assoziation zwischen hohen Adiponektinspiegeln und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach, allerdings nur für das Auftreten von plötzlichem Herztod und Schlaganfällen, nicht aber für Myokardinfarkte [66]. Auch in der MDRD Studienkohorte, welche chronisch nierenkranke Menschen in den K/DOQI Stadien 3 und 4 rekrutierte, bestand ein direkter Zusammenhang zwischen einer hohen Serumkonzentration von Adiponektin und erhöhter Mortalität. In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse war eine Erhöhung von Adiponektin um 1 µg/ml mit einem um 3 % erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert [68].

Verschiedene Ausgangscharakteristika könnten diese Diskrepanz der Studienlage erklären; so lag in der Arbeit von Menon *et al.* die mittlere glomeruläre Filtrationsrate bei

33 ml/min/1,73 m² und das mittlere Adiponektin bei 12 µmol/l [68]. Dieses hohe Adiponektin reflektiert eine höhergradige Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zur MMKD Studie, bei welcher die mittlere GFR bei 63 ml/min/1,73 m² und das mittlere Adiponektin bei 6 µmol/l lag [67].

Diskrepanzen zwischen Kohortenstudien bei nierengesunden Menschen einerseits, chronisch nierenkranken Menschen andererseits, ergeben sich durch die qualitativ und quantitativ unterschiedliche Pathophysiologie und klinische Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Patienten. Während nierengesunde Menschen mit kardiovaskulärem Risikoprofil in ihrer Mehrzahl an Myokardinfarkten versterben, stellt bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung der plötzliche Herztod das häufigste fatale kardiovaskuläre Ereignis dar [116].

Unabhängig von diesen Faktoren erscheint die ungünstige prognostische Bedeutung erhöhter Adiponektinspiegel [62] [109], aufgrund der präsumptiv protektiven Wirkung von Adiponektin zunächst widersprüchlich. Eine mögliche Erklärung für diesen vermeintlich paradoxen Befund liefern die Ergebnisse der 4D Studie, in welcher eine multivariate Analyse mit Korrektur für die Serumkonzentrationen von NT-pro-BNP die Assoziation zwischen erhöhten Adiponektinspiegeln und kardiovaskuläre Ereignisse nahezu komplett aufhob [66]. Somit könnte die Interaktion von NT-pro-BNP mit den Adiponektinspiegeln der Schlüssel zum Verständnis der prognostisch ungünstigen Bedeutung erhöhter Serumkonzentrationen von Adiponektin sein.

Zur Freisetzung der natriuretischen Peptide kommt es in Folge von kardialer Druck- und Volumenbelastung. Sie zirkulieren im Serum in drei Formen: atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), wobei ANP überwiegend in den Vorhöfen und BNP in den Ventrikeln synthetisiert und sezerniert wird [117]. Natriuretische Peptide antagonisieren partiell ungünstige hämodynamische Veränderungen bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz, indem sie durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, Vasodilatation und Natriurese eine kardiale Vor- und Nachlastsenkung bedingen [117].

Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion weisen erhöhte Serumspiegel von NT-pro-BNP auf, dessen Bestimmung deshalb eine große prognostische Aussage bezüglich der Gesamtmortalität zulässt, insbesondere bei Patienten mit ungünstigem kardialen Profil [117] [118]. Zur Labordiagnostik werden häufig das

Vorläuferpeptid pro-BNP oder dessen inaktives Abbauprodukt NT-pro-BNP bestimmt, welche eine ähnliche diagnostische und prognostische Bedeutung aufweisen wie BNP [117].

Der Zusammenhang zwischen der Konzentration der natriuretischen Peptide und der Nierenfunktion erscheint komplex. Aufgrund der renalen Elimination insbesondere des NT-pro-BNP korrelieren bei nierenkranken Menschen die Serumspiegel des NT-pro-BNP nicht nur mit der linksventrikulären Funktion, sondern auch mit dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und mit dem Volumenstatus. Daher überrascht nicht, dass NT-pro-BNP ein Risikofaktor für ein nachteiliges Outcome bei Hämodialysepatienten ist [119] [120].

Vor dem Hintergrund der vorgelegten Dissertationsschrift erscheint bedeutsam, dass kürzlich in Zellkultur gezeigt werden konnte, dass das atriale natriuretische Peptid (ANP) die Produktion von Adiponektin direkt stimuliert [121]. Diese Daten werden noch durch eine Arbeit bestätigt, in welcher durch eine Infusion von exogenem ANP über 7 Tage die Serumkonzentrationen von Adiponektin deutlich angestiegen ist, wodurch eine signifikante Korrelation von ANP mit Adiponektin bei Patienten mit Herzerkrankung gezeigt werden konnte [122]. Diese Ergebnisse gelten nicht ausschließlich für ANP, vielmehr wurde *in vitro* eine dosis-abhängige gesteigerte Expression der Adiponektin mRNA und ihrer Sekretion durch Behandlung der Zellkulturen mit BNP nachgewiesen [123].

Da die Messung von ANP im Rahmen dieser Promotionsarbeit aus logistischen Gründen nicht möglich war, wurde in unserer Studie eine Bestimmung von NT-pro-BNP durchgeführt und die enge Assoziation zwischen Adiponektin und den natriuretischen Peptiden bestätigt, welche auch der Adjustierung für die glomeruläre Filtrationsrate persistiert.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage weist die vorliegende Arbeit eine signifikant negative Korrelation zwischen NT-pro-BNP und der Nierenfunktion nach, charakterisiert durch die glomeruläre Filtrationsrate einerseits. Andererseits korreliert NT-pro-BNP sowohl vor als auch nach Adjustierung für die glomeruläre Filtrationsraten mit Gesamt-Adiponektin und mit den Adiponektin-Subfraktionen.

Somit können wir in Einklang mit den Ergebnissen der 4D Studie eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, welche in erhöhten Serumspiegeln natriuretischer Peptide und sukzessive in erhöhter Freisetzung von Adiponektin mündet, als Störvariable charakterisieren. Damit kann die zunächst paradox erscheinende Assoziation zwischen erhöhten Adiponektinspiegeln und schlechter kardiovaskulärer Prognose bei chronisch nierenkranken Menschen zumindest partiell erklärt werden [66].

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorgelegte Dissertationsschrift untersucht die klinische Bedeutung der Bestimmung von Gesamt-Adiponektin und den Adiponektin-Subfraktionen für chronisch nierenkranke Patienten in den K/DOQI Stadien 2 – 4. Vor dem Hintergrund unterschiedlicher biologischer Aktivität der verschiedenen Adiponektin-Subfraktionen fokussiert die Arbeit auf die Zusammenhänge zwischen der Serumkonzentration dieser Adiponektin-Subfraktionen, der Nierenfunktionseinschränkung und der linksventrikulären Funktion.

Wir bestätigen zunächst einen Anstieg aller Adiponektin-Subfraktionen mit progredienter chronischer Nierenerkrankung. Ein spezifischer Anstieg einer einzelnen Adiponektin-Subfraktion kann ausgeschlossen werden.

Ebenso sind die unterschiedlichen Subfraktionen als Marker der Progredienz der Nierenerkrankung ähnlich geeignet. Der prognostische Benefit der Bestimmung der Adiponektinspiegel bleibt in der CARE for HOME Studie allerdings nach Adjustierung für das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung nicht bestehen.

Neben der Erfassung der renalen Endpunkte, die in der vorgelegten Dissertationsschrift dargestellt werden, erfolgt bei allen Patienten eine weitere strukturierte Nachbeobachtung, um das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu erfassen.

Die Bedeutung der Adiponektin-Subfraktionen für das Auftreten renaler und kardiovaskulärer Ereignisse wird somit erst nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit im Jahr 2015 abschließend beurteilt werden können.

6. Literaturverzeichnis

- [1] J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens, J. Manzi, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, A.S. Levey, Prevalence of chronic kidney disease in the United States, *JAMA* 298 (2007) 2038-2047.
- [2] A. Grassmann, S. Gioberge, S. Moeller, G. Brown, ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends, *Nephrol Dial Transplant* 20 (2005) 2587-2593.
- [3] U. Frei, H.-J. Schober-Halstenberg, Niereneratztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, *Quasi-Niere* (2006/2007).
- [4] F. Keller, H. Dress, A. Mertz, G. Marckmann, [Financial incentives and dialysis], *Med Klin (Munich)* 102 (2007) 659-664.
- [5] P. Muntner, S. Vupputuri, J. Coresh, J. Uribarri, C.S. Fox, Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C, *Kidney Int* 76 (2009) 81-88.
- [6] K.E. Ensrud, L.Y. Lui, B.C. Taylor, A. Ishani, M.G. Shlipak, K.L. Stone, J.A. Cauley, S.A. Jamal, D.M. Antonucci, S.R. Cummings, Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women, *Arch Intern Med* 167 (2007) 133-139.
- [7] D.J. de Jager, D.C. Grootendorst, K.J. Jager, P.C. van Dijk, L.M. Tomas, D. Ansell, F. Collart, P. Finne, J.G. Heaf, J. De Meester, J.F. Wetzels, F.R. Rosendaal, F.W. Dekker, Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis, *JAMA* 302 (2009) 1782-1789.
- [8] G.M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais, F. Metivier, B. Pannier, H. Adda, Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality, *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 1731-1740.
- [9] A. Lindner, B. Charra, D.J. Sherrard, B.H. Scribner, Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis, *N Engl J Med* 290 (1974) 697-701.
- [10] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, *Circulation* 106 (2002) 3143-3421.
- [11] P. Stenvinkel, J.J. Carrero, J. Axelsson, B. Lindholm, O. Heimbürger, Z. Massy, Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle?, *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (2008) 505-521.
- [12] D.M. Spiegel, P. Raggi, G. Smits, G.A. Block, Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant* 22 (2007) 3568-3572.

- [13] P. Muntner, J. He, L. Hamm, C. Loria, P.K. Whelton, Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States, *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 745-753.
- [14] C. Wanner, V. Krane, W. Marz, M. Olschewski, J.F. Mann, G. Ruf, E. Ritz, Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis, *N Engl J Med* 353 (2005) 238-248.
- [15] B.C. Fellstrom, A.G. Jardine, R.E. Schmieder, H. Holdaas, K. Bannister, J. Beutler, D.W. Chae, A. Chevaile, S.M. Cobbe, C. Gronhagen-Riska, J.J. De Lima, R. Lins, G. Mayer, A.W. McMahon, H.H. Parving, G. Remuzzi, O. Samuelsson, S. Sonkodi, D. Sci, G. Suleymanlar, D. Tsakiris, V. Tesar, V. Todorov, A. Wiecek, R.P. Wuthrich, M. Gottlow, E. Johnsson, F. Zannad, Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis, *N Engl J Med* 360 (2009) 1395-1407.
- [16] G. Sharp Collaborative, Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease, *Am Heart J* 160 (2010) 785-794 e710.
- [17] F. Zannad, M. Kessler, P. Lehert, J.P. Grunfeld, C. Thuilliez, A. Leizorovicz, P. Lechat, Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies, *Kidney Int* 70 (2006) 1318-1324.
- [18] M. Arici, J. Walls, End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link?, *Kidney Int* 59 (2001) 407-414.
- [19] A.A. House, M. Eliasziw, D.C. Cattran, D.N. Churchill, M.J. Oliver, A. Fine, G.K. Dresser, J.D. Spence, Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial, *JAMA* 303 (2010) 1603-1609.
- [20] R.L. Jamison, P. Hartigan, J.S. Kaufman, D.S. Goldfarb, S.R. Warren, P.D. Guarino, J.M. Gaziano, Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial, *JAMA* 298 (2007) 1163-1170.
- [21] F. Tentori, M.J. Blayney, J.M. Albert, B.W. Gillespie, P.G. Kerr, J. Bommer, E.W. Young, T. Akizawa, T. Akiba, R.L. Pisoni, B.M. Robinson, F.K. Port, Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Am J Kidney Dis* 52 (2008) 519-530.
- [22] R. Wald, M.J. Sarnak, H. Tighiouart, A.K. Cheung, A.S. Levey, G. Eknoyan, D.C. Miskulin, Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study, *Am J Kidney Dis* 52 (2008) 531-540.
- [23] S.D. Solomon, H. Uno, E.F. Lewis, K.U. Eckardt, J. Lin, E.A. Burdmann, D. de Zeeuw, P. Ivanovich, A.S. Levey, P. Parfrey, G. Remuzzi, A.K. Singh, R. Toto, F. Huang, J. Rossert, J.J. McMurray, M.A. Pfeffer, Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes, *N Engl J Med* 363 (2010) 1146-1155.

- [24] A.K. Singh, L. Szczech, K.L. Tang, H. Barnhart, S. Sapp, M. Wolfson, D. Reddan, Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, *N Engl J Med* 355 (2006) 2085-2098.
- [25] T.B. Drueke, F. Locatelli, N. Clyne, K.U. Eckardt, I.C. Macdougall, D. Tsakiris, H.U. Burger, A. Scherhag, Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia, *N Engl J Med* 355 (2006) 2071-2084.
- [26] Y. Wang, X. Chen, Y. Song, B. Caballero, L.J. Cheskin, Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis, *Kidney Int* 73 (2008) 19-33.
- [27] K. Kalantar-Zadeh, K.C. Abbott, A.K. Salahudeen, R.D. Kilpatrick, T.B. Horwich, Survival advantages of obesity in dialysis patients, *Am J Clin Nutr* 81 (2005) 543-554.
- [28] C.P. Kovesdy, J.E. Anderson, K. Kalantar-Zadeh, Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis, *Am J Kidney Dis* 49 (2007) 581-591.
- [29] R.G. Kalaitzidis, K.C. Siamopoulos, The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms, *Int Urol Nephrol* (2011).
- [30] G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker, R. Clarke, J. Emberson, J. Halsey, N. Qizilbash, R. Collins, R. Peto, Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies, *Lancet* 373 (2009) 1083-1096.
- [31] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature* 372 (1994) 425-432.
- [32] G.R. Hajer, T.W. van Haeften, F.L. Visseren, Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases, *Eur Heart J* 29 (2008) 2959-2971.
- [33] P.E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini, H.F. Lodish, A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, *J Biol Chem* 270 (1995) 26746-26749.
- [34] E. Hu, P. Liang, B.M. Spiegelman, AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity, *J Biol Chem* 271 (1996) 10697-10703.
- [35] K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, K. Matsubara, cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1), *Biochem Biophys Res Commun* 221 (1996) 286-289.
- [36] Y. Nakano, T. Tobe, N.H. Choi-Miura, T. Mazda, M. Tomita, Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma, *J Biochem* 120 (1996) 803-812.

- [37] J.P. Whitehead, A.A. Richards, I.J. Hickman, G.A. Macdonald, J.B. Prins, Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome, *Diabetes Obes Metab* 8 (2006) 264-280.
- [38] Y. Zhang, M. Matheny, S. Zolotukhin, N. Tumer, P.J. Scarpace, 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* 1584 (2002) 115-122.
- [39] U.B. Pajvani, M. Hawkins, T.P. Combs, M.W. Rajala, T. Doebber, J.P. Berger, J.A. Wagner, M. Wu, A. Knopps, A.H. Xiang, K.M. Utzschneider, S.E. Kahn, J.M. Olefsky, T.A. Buchanan, P.E. Scherer, Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity, *J Biol Chem* 279 (2004) 12152-12162.
- [40] R. Pineiro, M.J. Iglesias, R. Gallego, K. Raghay, S. Eiras, J. Rubio, C. Dieguez, O. Gualillo, J.R. Gonzalez-Juanatey, F. Lago, Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes, *FEBS Lett* 579 (2005) 5163-5169.
- [41] S. Kaser, A. Moschen, A. Cayon, A. Kaser, J. Crespo, F. Pons-Romero, C.F. Ebenbichler, J.R. Patsch, H. Tilg, Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis, *Gut* 54 (2005) 117-121.
- [42] H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, S. Uchida, S. Kita, K. Hara, Y. Hada, F. Vasseur, P. Froguel, S. Kimura, R. Nagai, T. Kadowaki, Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin, *J Biol Chem* 278 (2003) 40352-40363.
- [43] J. Beige, K. Heipmann, M. Stumvoll, A. Korner, J. Kratzsch, Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology, *Expert Opin Ther Targets* 13 (2009) 163-173.
- [44] T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, M. Tsunoda, K. Murakami, T. Ohteki, S. Uchida, S. Takekawa, H. Waki, N.H. Tsuno, Y. Shibata, Y. Terauchi, P. Froguel, K. Tobe, S. Koyasu, K. Taira, T. Kitamura, T. Shimizu, R. Nagai, T. Kadowaki, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects, *Nature* 423 (2003) 762-769.
- [45] A. Barseghian, D. Gawande, M. Bajaj, Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques, *J Am Coll Cardiol* 57 (2011) 761-770.
- [46] A. Gavrilu, C.K. Peng, J.L. Chan, J.E. Mietus, A.L. Goldberger, C.S. Mantzoros, Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns, *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 2838-2843.
- [47] B. Kollerits, D. Fliser, I.M. Heid, E. Ritz, F. Kronenberg, Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study, *Kidney Int* 71 (2007) 1279-1286.

- [48] B. Gustafson, A. Hammarstedt, C.X. Andersson, U. Smith, Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 (2007) 2276-2283.
- [49] Y. Okamoto, E.J. Folco, M. Minami, A.K. Wara, M.W. Feinberg, G.K. Sukhova, R.A. Colvin, S. Kihara, T. Funahashi, A.D. Luster, P. Libby, Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis, *Circ Res* 102 (2008) 218-225.
- [50] D.R. Gable, S.J. Hurel, S.E. Humphries, Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease, *Atherosclerosis* 188 (2006) 231-244.
- [51] T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota, K. Hara, K. Ueki, K. Tobe, Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, *J Clin Invest* 116 (2006) 1784-1792.
- [52] J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig, M.M. Bergmann, M. Ristow, H. Boeing, A.F. Pfeiffer, Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus, *Lancet* 361 (2003) 226-228.
- [53] K. Sharma, S. Ramachandrarao, G. Qiu, H.K. Usui, Y. Zhu, S.R. Dunn, R. Ouedraogo, K. Hough, P. McCue, L. Chan, B. Falkner, B.J. Goldstein, Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice, *J Clin Invest* 118 (2008) 1645-1656.
- [54] T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara, Y. Mori, T. Ide, K. Murakami, N. Tsuboyama-Kasaoka, O. Ezaki, Y. Akanuma, O. Gavrilova, C. Vinson, M.L. Reitman, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yoda, Y. Nakano, K. Tobe, R. Nagai, S. Kimura, M. Tomita, P. Froguel, T. Kadowaki, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity, *Nat Med* 7 (2001) 941-946.
- [55] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, M. Nishida, A. Matsuyama, Y. Okamoto, M. Ishigami, H. Kuriyama, K. Kishida, H. Nishizawa, K. Hotta, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, S. Yamashita, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages, *Circulation* 103 (2001) 1057-1063.
- [56] H. Kobayashi, N. Ouchi, S. Kihara, K. Walsh, M. Kumada, Y. Abe, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin, *Circ Res* 94 (2004) e27-31.
- [57] B.K. Son, M. Akishita, K. Iijima, K. Kozaki, K. Maemura, M. Eto, Y. Ouchi, Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, *Endocrinology* 149 (2008) 1646-1653.

- [58] T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil, N. Rifai, F.B. Hu, E.B. Rimm, Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men, *JAMA* 291 (2004) 1730-1737.
- [59] M.B. Schulze, I. Shai, E.B. Rimm, T. Li, N. Rifai, F.B. Hu, Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes, *Diabetes* 54 (2005) 534-539.
- [60] T. Costacou, J.C. Zgibor, R.W. Evans, J. Otvos, M.F. Lopes-Virella, R.P. Tracy, T.J. Orchard, The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetologia* 48 (2005) 41-48.
- [61] K. Hara, M. Horikoshi, T. Yamauchi, H. Yago, O. Miyazaki, H. Ebinuma, Y. Imai, R. Nagai, T. Kadowaki, Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome, *Diabetes Care* 29 (2006) 1357-1362.
- [62] Y. Iwashima, T. Horio, M. Kumada, Y. Suzuki, S. Kihara, H. Rakugi, Y. Kawano, T. Funahashi, T. Ogihara, Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 98 (2006) 1603-1608.
- [63] A. Marchlewska, P. Stenvinkel, B. Lindholm, A. Danielsson, R. Pecoits-Filho, F. Lonnqvist, M. Schalling, O. Heimbürger, L. Nordfors, Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease, *Kidney Int* 66 (2004) 46-50.
- [64] F. Cumin, H.P. Baum, M. de Gasparo, N. Levens, Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney, *Int J Obes Relat Metab Disord* 21 (1997) 495-504.
- [65] J. Chudek, M. Adamczak, H. Karkoszka, G. Budzinski, W. Ignacy, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, L. Cierpka, F. Kokot, A. Wiecek, Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation, *Transplant Proc* 35 (2003) 2186-2189.
- [66] C. Drechsler, V. Krane, K. Winkler, F.W. Dekker, C. Wanner, Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients, *Kidney Int* 76 (2009) 567-575.
- [67] B. Becker, F. Kronenberg, J.T. Kielstein, H. Haller, C. Morath, E. Ritz, D. Fliser, Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study, *J Am Soc Nephrol* 16 (2005) 1091-1098.
- [68] V. Menon, L. Li, X. Wang, T. Greene, V. Balakrishnan, M. Madero, A.A. Pereira, G.J. Beck, J.W. Kusek, A.J. Collins, A.S. Levey, M.J. Sarnak, Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol* 17 (2006) 2599-2606.
- [69] C. Lara-Castro, N. Luo, P. Wallace, R.L. Klein, W.T. Garvey, Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster, *Diabetes* 55 (2006) 249-259.

- [70] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, *Am J Kidney Dis* 39 (2002) S1-266.
- [71] A.S. Levey, J. Coresh, T. Greene, J. Marsh, L.A. Stevens, J.W. Kusek, F. Van Lente, Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values, *Clin Chem* 53 (2007) 766-772.
- [72] G.A. Rose, The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys, *Bull World Health Organ* 27 (1962) 645-658.
- [73] P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J.C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut, K.S. Woo, F. Zannad, M. Zureik, Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006, *Cerebrovasc Dis* 23 (2007) 75-80.
- [74] R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, F.A. Flachskampf, E. Foster, P.A. Pellikka, M.H. Picard, M.J. Roman, J. Seward, J.S. Shanewise, S.D. Solomon, K.T. Spencer, M.S. Sutton, W.J. Stewart, Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology, *J Am Soc Echocardiogr* 18 (2005) 1440-1463.
- [75] R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas, G.J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, N. Reichek, Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings, *Am J Cardiol* 57 (1986) 450-458.
- [76] H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo, J.B. Chambers, A. Evangelista, B.P. Griffin, B. Iung, C.M. Otto, P.A. Pellikka, M. Quinones, Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice, *J Am Soc Echocardiogr* 22 (2009) 1-23; quiz 101-102.
- [77] J.L. Bruning, Kintz B.L. , *Computational Handbook of statistics* (4th ed.), New York: Longman (1997).
- [78] E. Herath, O. Grün, A. Weihrauch, F. Flügge, K. Rogacev, D. Fliser, G.H. Heine, Does the measurement of the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allow a selective assessment of chronic kidney injury?, *Radiology* (2011).
- [79] M. Liu, F. Liu, Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin, *Biochem J* 425 (2010) 41-52.
- [80] T.C. Otto, M.D. Lane, Adipose development: from stem cell to adipocyte, *Crit Rev Biochem Mol Biol* 40 (2005) 229-242.

- [81] T. Skurk, C. Alberti-Huber, C. Herder, H. Hauner, Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 1023-1033.
- [82] E. Dusserre, P. Moulin, H. Vidal, Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues, *Biochim Biophys Acta* 1500 (2000) 88-96.
- [83] G.A. Laughlin, E. Barrett-Connor, S. May, Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones, *Int J Obes (Lond)* 31 (2007) 457-465.
- [84] Y. Gui, J.V. Silha, L.J. Murphy, Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse, *Obes Res* 12 (2004) 1481-1491.
- [85] H. Nishizawa, I. Shimomura, K. Kishida, N. Maeda, H. Kuriyama, H. Nagaretani, M. Matsuda, H. Kondo, N. Furuyama, S. Kihara, T. Nakamura, Y. Tochino, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein, *Diabetes* 51 (2002) 2734-2741.
- [86] Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, M. Kumada, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, I. Shimomura, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell, *Circulation* 105 (2002) 2893-2898.
- [87] F. Matsuura, H. Oku, M. Koseki, J.C. Sandoval, M. Yuasa-Kawase, K. Tsubakio-Yamamoto, D. Masuda, N. Maeda, K. Tsujii, M. Ishigami, M. Nishida, K. Hirano, S. Kihara, M. Hori, I. Shimomura, S. Yamashita, Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver, *Biochem Biophys Res Commun* 358 (2007) 1091-1095.
- [88] Y. Matsuzawa, Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease, *Atheroscler Suppl* 6 (2005) 7-14.
- [89] N. Ouchi, M. Ohishi, S. Kihara, T. Funahashi, T. Nakamura, H. Nagaretani, M. Kumada, K. Ohashi, Y. Okamoto, H. Nishizawa, K. Kishida, N. Maeda, A. Nagasawa, H. Kobayashi, H. Hiraoka, N. Komai, M. Kaibe, H. Rakugi, T. Ogihara, Y. Matsuzawa, Association of hypo adiponectinemia with impaired vasoreactivity, *Hypertension* 42 (2003) 231-234.
- [90] M. von Eynatten, J.G. Schneider, The role of adiponectin in atherosclerosis: do lipids tip the scales?, *Future Cardiol* 1 (2005) 775-784.
- [91] N. Kubota, Y. Terauchi, T. Yamauchi, T. Kubota, M. Moroi, J. Matsui, K. Eto, T. Yamashita, J. Kamon, H. Satoh, W. Yano, P. Froguel, R. Nagai, S. Kimura, T. Kadowaki, T. Noda, Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation, *J Biol Chem* 277 (2002) 25863-25866.

- [92] T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki, Y. Imai, N. Shimozawa, K. Hioki, S. Uchida, Y. Ito, K. Takakuwa, J. Matsui, M. Takata, K. Eto, Y. Terauchi, K. Komeda, M. Tsunoda, K. Murakami, Y. Ohnishi, T. Naitoh, K. Yamamura, Y. Ueyama, P. Froguel, S. Kimura, R. Nagai, T. Kadowaki, Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis, *J Biol Chem* 278 (2003) 2461-2468.
- [93] K. Hotta, T. Funahashi, N.L. Bodkin, H.K. Ortmeyer, Y. Arita, B.C. Hansen, Y. Matsuzawa, Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys, *Diabetes* 50 (2001) 1126-1133.
- [94] N. Maeda, I. Shimomura, K. Kishida, H. Nishizawa, M. Matsuda, H. Nagaretani, N. Furuyama, H. Kondo, M. Takahashi, Y. Arita, R. Komuro, N. Ouchi, S. Kihara, Y. Tochino, K. Okutomi, M. Horie, S. Takeda, T. Aoyama, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30, *Nat Med* 8 (2002) 731-737.
- [95] N. Ouchi, K. Walsh, Adiponectin as an anti-inflammatory factor, *Clin Chim Acta* 380 (2007) 24-30.
- [96] C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka, K. Hotta, Y. Matsuzawa, R.E. Pratley, P.A. Tataranni, Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 1930-1935.
- [97] M.E. Trujillo, P.E. Scherer, Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome, *J Intern Med* 257 (2005) 167-175.
- [98] K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa, Y. Matsuzawa, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 1595-1599.
- [99] M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji, T. Kawamoto, S. Matsumoto, N. Ouchi, Y. Arita, Y. Okamoto, I. Shimomura, H. Hiraoka, T. Nakamura, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 (2003) 85-89.
- [100] G.A. Laughlin, E. Barrett-Connor, S. May, C. Langenberg, Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study, *Am J Epidemiol* 165 (2007) 164-174.
- [101] T. Kadowaki, T. Yamauchi, Adiponectin and adiponectin receptors, *Endocr Rev* 26 (2005) 439-451.
- [102] M. Neumeier, J. Weigert, A. Schaffler, G. Wehrwein, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, C. Wrede, C. Buechler, Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells, *J Leukoc Biol* 79 (2006) 803-808.

- [103] U.B. Pajvani, X. Du, T.P. Combs, A.H. Berg, M.W. Rajala, T. Schulthess, J. Engel, M. Brownlee, P.E. Scherer, Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity, *J Biol Chem* 278 (2003) 9073-9085.
- [104] F. Schober, M. Neumeier, J. Weigert, S. Wurm, J. Wanninger, A. Schaffler, A. Dada, G. Liebisch, G. Schmitz, C. Aslanidis, C. Buechler, Low molecular weight adiponectin negatively correlates with the waist circumference and monocytic IL-6 release, *Biochem Biophys Res Commun* 361 (2007) 968-973.
- [105] Y. Aso, R. Yamamoto, S. Wakabayashi, T. Uchida, K. Takayanagi, K. Takebayashi, T. Okuno, T. Inoue, K. Node, T. Tobe, T. Inukai, Y. Nakano, Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin, *Diabetes* 55 (2006) 1954-1960.
- [106] R. Nakashima, N. Kamei, K. Yamane, S. Nakanishi, A. Nakashima, N. Kohno, Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006) 3873-3877.
- [107] A. Xu, K.W. Chan, R.L. Hoo, Y. Wang, K.C. Tan, J. Zhang, B. Chen, M.C. Lam, C. Tse, G.J. Cooper, K.S. Lam, Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes, *J Biol Chem* 280 (2005) 18073-18080.
- [108] T. Isobe, S. Saitoh, S. Takagi, H. Takeuchi, Y. Chiba, N. Katoh, K. Shimamoto, Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study, *Eur J Endocrinol* 153 (2005) 91-98.
- [109] C. Zoccali, F. Mallamaci, V. Panuccio, G. Tripepi, S. Cutrupi, S. Parlongo, F. Catalano, S. Tanaka, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors, *Kidney Int Suppl* (2003) S98-102.
- [110] J. Frystyk, C. Berne, L. Berglund, K. Jensevik, A. Flyvbjerg, B. Zethelius, Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 571-576.
- [111] N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar, J. Tchernova, L. Cherry, A.M. Wallace, J. Danesh, P.H. Whincup, Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis, *Circulation* 114 (2006) 623-629.
- [112] R.S. Lindsay, H.E. Resnick, J. Zhu, M.L. Tun, B.V. Howard, Y. Zhang, J. Yeh, L.G. Best, Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005) e15-16.
- [113] D.A. Lawlor, G. Davey Smith, S. Ebrahim, C. Thompson, N. Sattar, Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005) 5677-5683.

- [114] M. von Eynatten, A. Hamann, D. Twardella, P.P. Nawroth, H. Brenner, D. Rothenbacher, Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease, *Eur Heart J* 29 (2008) 1307-1315.
- [115] C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi, F.A. Benedetto, S. Cutrupi, S. Parlongo, L.S. Malatino, G. Bonanno, G. Seminara, F. Rapisarda, P. Fatuzzo, M. Buemi, G. Nicocia, S. Tanaka, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 134-141.
- [116] A.J. Collins, R. Foley, C. Herzog, B. Chavers, D. Gilbertson, A. Ishani, B. Kasiske, J. Liu, L.W. Mau, M. McBean, A. Murray, W. St Peter, J. Xue, Q. Fan, H. Guo, Q. Li, S. Li, Y. Peng, Y. Qiu, T. Roberts, M. Skeans, J. Snyder, C. Solid, C. Wang, E. Weinhandl, D. Zaun, R. Zhang, C. Arko, S.C. Chen, F. Dalleska, F. Daniels, S. Dunning, J. Ebben, E. Frazier, C. Hanzlik, R. Johnson, D. Sheets, X. Wang, B. Forrest, E. Constantini, S. Everson, P. Eggers, L. Agodoa, Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report, *Am J Kidney Dis* 51 (2008) S1-320.
- [117] L.B. Daniels, A.S. Maisel, Natriuretic peptides, *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 2357-2368.
- [118] R.W. Troughton, L.K. Lewis, T.G. Yandle, C.J. Pemberton, M.G. Nicholls, B-type natriuretic peptides: looking to the future, *Ann Med* 43 (2011) 188-197.
- [119] M. Sivalingam, M. Suresh, 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* 15 (2011) 359-365.
- [120] H. Komaba, N. Igaki, S. Goto, K. Yokota, T. Takemoto, Y. Hirose, T. Goto, Adiponectin is associated with brain natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus, *Nephron Clin Pract* 107 (2007) c103-108.
- [121] C. Moro, E. Klimcakova, K. Lolmede, M. Berlan, M. Lafontan, V. Stich, A. Bouloumie, J. Galitzky, P. Arner, D. Langin, Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue, *Diabetologia* 50 (2007) 1038-1047.
- [122] T. Tanaka, T. Tsutomoto, H. Sakai, K. Nishiyama, M. Fujii, T. Yamamoto, M. Horie, Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure, *Eur J Heart Fail* 10 (2008) 360-366.
- [123] O. Tsukamoto, M. Fujita, M. Kato, S. Yamazaki, Y. Asano, A. Ogai, H. Okazaki, M. Asai, Y. Nagamachi, N. Maeda, Y. Shintani, T. Minamino, M. Asakura, I. Kishimoto, T. Funahashi, H. Tomoike, M. Kitakaze, Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure, *J Am Coll Cardiol* 53 (2009) 2070-2077.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adiponektin-Struktur und Bildung der Subfraktionen.....	13
Abbildung 2: Gesamt-Adiponektin nach der Stratifizierung der Patienten in die K/DOQI Stadien 2, 3 und 4	31
Abbildung 3: Adiponektin-Subfraktionen nach Stratifizierung in die K/DOQI Stadien	33
Abbildung 4: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und Body Mass Index	34
Abbildung 5: Gesamt-Adiponektin und Adiponektin-Subfraktionen, stratifiziert nach dem Geschlecht	36
Abbildung 6: Korrelation von Gesamt-Adiponektin und lg-transformiertem NT-pro-BNP ...	39
Abbildung 7: Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit dem lg-transformiertem..... NT-pro-BNP	40
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das renale Überleben, stratifiziert anhand des Medians der Serumspiegel des Gesamt-Adiponektins bzw. der Adiponektin-Subfraktionen.....	43

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung	18
Tabelle 2: Blutproben und daraus bestimmte Parameter	20
Tabelle 3: Urinprobe und daraus bestimmte Parameter	20
Tabelle 4: Patientencharakteristika, eingeteilt nach K/DOQI 2, 3 und 4	30
Tabelle 5: Vergleich der Korrelationskoeffizienten der Subfraktionen mit der eGFR	32
Tabelle 6: Korrelation der Adiponektinfraktionen mit dem BMI, dem Hüftumfang, dem Taillenumfang und der Waist-to-Hip-Ratio	35
Tabelle 7: Vergleich der Korrelation der Adiponektin-Subfraktionen mit dem Body Mass Index und der Waist-to-Hip-Ratio	35
Tabelle 8: Charakteristik der Herzfunktion, stratifiziert nach den K/DOQI Stadien	37
Tabelle 9: Korrelationen der Adiponektinfraktionen und der Herzparameter	38
Tabelle 10: Vergleich der Korrelationskoeffizienten der Adiponektin-Subfraktionen mit lg- transformiertem NT-pro-BNP	41
Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse der Adiponektin-Fraktionen	42
Tabelle 12: Assoziation zwischen Adiponektin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierengesunden, modifiziert nach Barseghian et al. [45]	51
Tabelle 12: In der Arbeit verwendete Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge	71

9. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
A.	Arterie
Aa.	Arterien
ABI	Ankle Brachial Index (Knöchelarmindex)
ACE	Angiotensin converting Enzyme
ACRP30	Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
AdipoQ	Adiponektin
AdipoR	Adiponektinrezeptor
AMP	Adenosin Monophosphat
ANP	Artrial natriuretisches Peptid
ApM1	Adipose most abundant gene transcription
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
CNP	C Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-Reaktives Protein
CKD	Chronic Kidney Disease
E	Frühdiastolische passive Ventrikelfüllung über der Mitralklappe
e'	laterale frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E/e'	Verhältnis von E zu e'
ED	Enddiastolisch
EDTA	Ethylendiamintetraacetat

EDV	End Diastolic Velocity
eGFR	Geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay
ESRD	End stage renal disease
HDL	High Density Lipoprotein
HMW	High molecular weight
IL	Interleukin
IMT	Intima Media Thickness
IVS	Interventrikularseptum
kDa	Kilodalton
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LDL	Low Density Lipoprotein
LMW	Low molecular weight
LVPW	Linksventrikuläre posteriore Wand
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHz	Megahertz
MMW	Middle molecular weight
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NKF	National Kidney Foundation
NO	Stickstoffmonoxid
NP	Natriuretisches Peptid
NPR	Natriuretischer Peptid Rezeptor
NT-pro-BNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
P	p-Wert

PI	Pulsatilitätsindex
PSV	Peak Systolic Velocity
r	Pearson Korrelationskoeffizient
RI	Resistance Index
RWT	Relative Wanddicke („thickness“)
S	Systole
SE	Standardfehler
SSPS	Statistical Product Service Solutions
TAMn	Time Average Mean Velocity
TAMx	Time Average Maximum Velocity
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
VLDL	Very low Density Lipoprotein
Vmax	Maximale Geschwindigkeit
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

Tabelle 12: In der Arbeit verwendete Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

10. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. Gunnar H. Heine zum einen für die Bereitstellung des Themas und zum anderen für die unermüdliche Geduld, für die enorme Begeisterung, für die stets gute Laune und dafür dass ihm kein Weg zu weit und keine Frage zuviel war. Ich durfte sehr viel lernen. Danke!

Die vorgelegte Dissertationsschrift wurde an der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Universität des Saarlandes durchgeführt – ich danke Herrn. Prof. Dr. Danilo Fliser für die Möglichkeit der Promotion in dieser Klinik.

Ich danke dem Verband deutscher Nierenzentren für die großartige Unterstützung in Form eines Promotionsstipendiums, durch welches ein Großteil dieser Arbeit erst möglich wurde.

Ein herzliches Dankeschön gilt Marie Blinn für die Hilfestellung in so vielen praktischen Fragen und für ihre große Geduld!

Vielen Dank auch an Martina Wagner und Adam Zawada für die tägliche Zusammenarbeit und die immer währende Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten.

Ich danke Frau Dr. Jurecka, Frau Dr. Marell, Frau Dr. Michaeli, Frau Dr. Seiler, Herrn Dr. van Bentum und Herrn. Dr. Rogacev für die tatkräftige Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Dem ganzen Ambulanzteam der Nephrologie danke ich sehr für die große Unterstützung und Hilfe.

Herzlichen Dank an all die Patienten, welche Ihre Zeit zur Verfügung stellten.

Danke an all die Korrekturleser. Danke an all jene, welche sich immer wieder die kleinen und großen Sorgen anhörten. Danke an alle, welche in irgendeiner Form am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren. Danke!

Ich möchte mich bedanken bei meiner wunderbaren Großfamilie, der auch diese Arbeit gewidmet ist – ohne Euch alle wäre dieses Studium und auch diese Arbeit nicht möglich gewesen, ohne Euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin – danke!

11. Publikationen

- Die duplexsonographischen Ergebnisse der Promotionsarbeit sind in folgendem Manuskript zusammengefasst, welches sich zum Zeitpunkt der Einreichung der Dissertationsschrift in Revision bei der Zeitschrift „Radiology“ befindet.

„Does the measurement of the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allow a selective assessment of chronic kidney injury?“

Grün O, Herath E, Weihrauch A, Flügge F, Rogacev K, Seiler S, Fliser D, Heine GH

- Die Ergebnisse der Promotionsarbeit wurden zur Präsentation bei der Dritten Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie am 10.09.2011 in Berlin akzeptiert

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Franziska Flügge

Geboren am 15.02.1982 in Starnberg

Familienstand ledig

Staatsangehörigkeit deutsch

Schulbildung

09.1988 – 07.2001

Freie Waldorfschule München Schwabing

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

10.2003 – 10.2006

Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin im
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München

Hochschulstudium

Seit 10.2006

Studium der Humanmedizin

An der Universität des Saarlandes Homburg/Saar

08.2008

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08.2011

Beginn „Praktisches Jahr“

Urologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Innere Medizin, Universitätsklinikum des Saarlandes

Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Auslandsaufenthalte:

08. 2009

Famulatur in Ruanda

Fachrichtung: Gynäkologie und Geburtshilfe

University teaching Hospital Butare (Rwanda)

Stipendien:Zweimaliges Promotionsstipendium des Verbandes
Deutscher Nierenzentren 2010 und 2011**Nebenamtliche Tätigkeiten**

Seit 10. 2008

Perfusionistin bei der Deutschen Stiftung

Organtransplantation (DSO)

Seit 10.2009

Ehrenamtliche Tätigkeit bei dem Bundesverband

Medizinstudierender Deutschland (bvmd)

Seit 04. 2011

Studentische Tutorin, Universität des Saarlandes, Innere
Medizin IV, Klinik für Nieren- und
HochdruckkrankheitenStudentische Tutorin, Universität des Saarlandes, Klinik
für Urologie und Kinderurologie

13. 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 Fragen 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 diesen 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 die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.
- O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
 - O Sternum (unteres Drittel)
 - O Linksseitige vordere Brustwand
 - O Linker Arm
- (alle Angaben notieren)*
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?
- O Ja (Notieren wo _____)
 - O Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?
- O Ja
 - O Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?
- O Ja
 - O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
- O Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*
 - O Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?
- O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
 - O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein *(weiter Frage 19)*
13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?
- O Ja
 - O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*
 - O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
- O Ja
 - O 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 Schmerzen 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 über weniger als 24 Stunden?
 Ja Details _____
 Nein
22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?
 Ja Details _____
 Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt (dies umfasst keine Krampfadern-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 $>38,5^{\circ}\text{C}$ Details _____

Ja, mit Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ 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 der 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 ist der Diabetes Mellitus behandelt?
- Insulin
 - blutzuckersenkende Tabletten
 - Diät
35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen?
- (falls „0“, weiter Frage 37)
36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?
- _____
37. Wie viele Stunden täglich schauen Sie unter der Woche (werktags, Mo-Fr) fern?
- _____
38. Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende (Sa-So) 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 von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein "Achtel") 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 oder Hormonpräparate?

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

Mit Patient Ja Nein Telephonnummer _____

Ja Nein

Mit Angehörigen Ja Nein Name _____

Telephonnummer _____

Ja Nein

Mit Hausarzt Ja Nein Name _____

Telephonnummer _____

Ja 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 Prüfarzten der beteiligten Klinik – Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes – aufgezeichnet werden. Weiterhin erkläre ich mich einverstanden, dass 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: _____