

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Prognostische Relevanz von Fettgewebesurrogaten bei Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz – Auswertungen der prospektiven German Chronic Kidney Disease
Studie**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Vladimir Cejka
aus Karlsbad in Tschechien**

Würzburg, Juni 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr.med. Stefan Störk

Korreferent: apl. Prof. Dr. med. Vera Krane

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2024

Der Promovend ist Arzt

Widmung

Diese Arbeit ist Gustav Hochberger und Yonas E. Geda gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Chronische Niereninsuffizienz	2
1.1.1	Definition, Klassifikation und Ätiologie	2
1.1.2	Krankheitsverlauf und Prognose bei chronischer Niereninsuffizienz	6
1.1.2.1	Klinische Endpunkte dieser Arbeit	9
1.1.2.2	Modifikatoren und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs	12
1.2	Ziele und Hypothesen	33
2	MATERIAL UND METHODEN	34
2.1	Die GCKD Studie	34
2.1.1	Ziele und Organisationsstruktur des Konsortiums	34
2.1.2	Studiendesign, Einschluss- und Ausschlusskriterien	35
2.1.3	Ethikvotum, Einwilligungserklärung, Datenschutz	36
2.1.4	Studienablauf	36
2.1.5	Standardisierte Datenerhebung (SOP, CRF)	37
2.1.5.1	Anthropometrie	37
2.1.5.2	Klinische Messungen	38
2.1.5.3	Zentrale Laborverarbeitung	38
2.1.5.4	Medizinische Ereignisse, Endpunkt-Definitionen	38
2.2	Wissenschaftliche Fragestellung, Null-Hypothesen und Datenanalyse	39
2.2.1	Zusammenfassung der Analytik	40
2.2.2	Variablenselektion	41
2.2.3	Analyse, Definition, Erstellung der Variable Halsumfang und der untersuchten Studienpopulation	42
2.2.4	Deskriptive Statistiken der Kohorte	45
2.2.5	Korrelationsanalysen	46
2.2.6	Time-to-event Analysen	46
2.2.6.1	Basismodelle	47
2.2.6.2	Interaktionsterme	47
2.2.6.3	Voll-adjustierte Modelle	47
2.2.6.4	Modellvergleiche	48

3	ERGEBNISSE	50
3.1	Klinische und laborchemische Charakterisierung der untersuchten Population	50
3.2	Halsumfang _m korreliert mit anderen Fettgewebesurrogaten	53
3.3	Regressionsanalysen, Assoziationen mit klinischen Endpunkten	54
3.3.1	Basismodelle	55
3.3.1.1	Basismodelle des Halsumfangs _m	56
3.3.1.2	Basismodelle des Taillenumfangs	58
3.3.1.3	Basismodelle für Body Mass Index	60
3.3.2	Voll-adjustierte Modelle	61
3.3.2.1	Voll-adjustierte Modelle des Halsumfangs _m	62
3.3.2.2	Voll-adjustierte Modelle des Taillenumfangs	64
3.3.2.3	Voll-adjustierte Modelle des Body Mass Index	66
3.3.3	Modellvergleiche	67
3.3.3.1	Modelvergleiche mittels Akaike Informationskriterium	70
4	DISKUSSION	72
4.1	Halsumfang	72
4.2	Taillenumfang	77
4.3	Body Mass Index	80
4.4	Limitationen	82
4.5	Klinische Relevanz	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	85
6	LITERATURVERZEICHNIS	87

APPENDIX

- I Abkürzungsverzeichnis**
- II Abbildungsverzeichnis**
- III Tabellenverzeichnis**
- IV Variablendefinitionen**
- V Danksagung**
- VI Lebenslauf**
- VII Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme**

1 Einleitung

Chronische Niereninsuffizienz ist eine Erkrankung mit stetig steigender Inzidenz und Prävalenz. Wird eine Niereninsuffizienz diagnostiziert, bedeutet dies zum einen ein erhöhtes Risiko für die weitere, beschleunigte Abnahme der Nierenfunktion und zum anderen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Dialysepflichtigkeit oder Tod.¹ Niereninsuffizienz geht häufig mit Komorbiditäten einher, die ihrerseits den Krankheitsverlauf und die Prognose modifizieren. Adipositas und die spezifische Zusammensetzung des Fettgewebes spielen hierbei eine wesentliche Rolle.² Anthropometrische Verfahren wie die Messung von Halsumfang, Taillenumfang und Body Mass Index gelten als etablierte Surrogate des Fettgewebes.³ Insbesondere der Halsumfang ist ein Surrogat des subkutanen Fettgewebes des Oberkörpers.⁴ Die prognostische Wertigkeit des Halsumfangs bei chronischer Niereninsuffizienz ist bislang nicht hinreichend charakterisiert.

Die hier vorgelegte Arbeit untersuchte und bewertete die prognostische Wertigkeit von Halsumfang, Taillenumfang und Body Mass Index, als Surrogatmarker des Körperfettgewebes, in einer repräsentativen Kohorte mit chronischer Niereninsuffizienz.

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

1.1.1 Definition, Klassifikation und Ätiologie

Gemäß der internationalen KDIGO Konsensuskonferenz (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) ist eine chronische Niereninsuffizienz definiert über eine länger als 3 Monate anhaltende abnormale Nierenfunktion oder -struktur, mit Folgen für die Gesundheit. Die chronische Niereninsuffizienz lässt sich einteilen nach Ätiologie, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und Albuminurie.⁵ Je niedriger die eGFR und je höher die Albuminurie, desto schlechter ist die Prognose. Die eGFR wird in fünf Stufen von G1 (höchste eGFR) bis G5 (niedrigste eGFR) kategorisiert. Die Albuminurie wird in Kategorien A1 (niedrigste Albuminurie) bis A3 (höchste Albuminurie) eingeteilt. Diese Klassifikation ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

Abbildung 1. Risikostratifizierung der chronischen Niereninsuffizienz in Bezug auf die Prognose nach KDIGO

eGFR Kategorien	A1: (UACR <30 mg/g)	A2: (UACR 30-299 mg/g)	A3: (UACR ≥300 mg/g)
G1: (eGFR ≥90ml/min/1.73m ²)			
G2: (eGFR 60-89 ml/min/1.73m ²)			
G3a: (eGFR 45-59 ml/min/1.73m ²)			
G3b: (eGFR 30-44 ml/min/1.73m ²)			
G4: (eGFR 15-29 ml/min/1.73m ²)			
G5: (eGFR <15 ml/min/1.73m ²)			

Legende: eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; UACR: Urin-Albumin/Kreatinin Ratio
Grün: niedriges Risiko; gelb: moderat erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko. Nach KDIGO.⁵

Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz zählen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas. Der globale Anstieg in Prävalenz und Inzidenz dieser Erkrankungen wird als einer der Hauptgründe für die weltweit zunehmende Häufigkeit der Niereninsuffizienz gesehen.⁶ US-amerikanische Populationsstudien und Register konnten zeigen, dass ca. 35% der Patienten mit Diabetes mellitus und etwa ein Drittel der Patienten mit arterieller Hypertonie an einer Niereninsuffizienz leiden.^{7,8} Obwohl Adipositas mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie verbunden ist und über diesen Pfad zur Niereninsuffizienz führen kann, gibt es Evidenz dafür, dass Adipositas einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung der Niereninsuffizienz darstellt.^{9,10} Zu weiteren ätiologischen Faktoren einer chronischen Niereninsuffizienz zählen genetische Prädisposition, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Glomerulonephritis, sowie Umweltfaktoren, wie z.B. die Exposition gegenüber Chemikalien und Giftstoffen.^{6,11}

Das Ergebnis einer Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz hängt ab von der zur Anwendung kommenden Definition der Niereninsuffizienz und der Art der Erhebung der eGFR. Je nach Anwendung resultieren deutlich unterschiedliche Schätzgrößen.

Der traditionelle Goldstandard für die Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist die Bestimmung der Urin-Inulin-clearance.¹² Dieses Verfahren ist jedoch sehr aufwändig, da es eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit repetitiver Sammlung von Urinproben erfordert. Eine Alternative hierzu ist die Berechnung der Plasmaclearance von iodhaltigen Substanzen, wie z. B. ⁵¹Cr-EDTA oder Iohexol, die etwas weniger aufwändig sind, aber ebenfalls mehrfache venöse Blutabnahmen erfordern. Beide Clearance-basierten Messmethoden der GFR weisen eine hohe Präzision auf.^{12,13}

Eine pragmatische Alternative stellen Schätzgleichungen (Formeln) der GFR dar, für die jeweils nur eine einzige Blutabnahme notwendig ist. Diese Formeln inkorporieren Plasma-Kreatinin und/oder Cystatin C und weitere Charakteristika eines Individuums, unter anderem Alter und Geschlecht, und geben eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) aus.^{14,15} Etliche solche Schätzgleichungen wurden publiziert.¹² Nachstehend sind die wichtigsten Formeln im Hinblick auf die hier vorgelegte Arbeit und die Bedeutung, die sie in epidemiologischen Studien erlangt haben, genannt:

- 1) MDRD Formel¹⁶
- 2) CKD-EPI Formel¹⁷

3) CKD-EPI Kreatinin-Cystatin-C Formel¹⁴

4) CKD-EPI Kreatinin-Cystatin-C Formel ohne Ethnie als Charakteristik¹⁵

Ad 1) MDRD steht für Modification of Diet in Renal Disease. Diese Schätzgleichung wurde erstmals 1999 veröffentlicht. Abgeleitet wurde sie aus der Kohorte von 1628 Teilnehmern der MDRD Studie, in der die GFR mittels der Plasma-Clearance von Iohalamat gemessen wurde. Ausgewertet wurden Erwachsene, 18 bis 70 Jahre alt, mit einer GFR von 13-55 ml/min/1,73 m². Kreatinin, Alter, Geschlecht und Ethnie (Schwarz ja/nein; in dieser Kohorte 12 %) fließen in diese Gleichung ein. Die Hauptkritik an dieser Formel war, dass sie keine Informationen liefert bei Nierengesunden, Diabetikern und älteren Menschen (Lebensalter über 70 Jahre). Generell hatte die MDRD Studie relativ viele Ausschlusskriterien, wie Diabetes mellitus unter Insulintherapie, Dialyse, Nierentransplantation, fortgeschrittene Herzinsuffizienz, Lungenerkrankung, Lebererkrankung oder Immunsuppression, wodurch die Generalisierbarkeit limitiert ist.^{18,19} Bis 2007 wurden diesbezüglich mehrere Anpassungen vorgeschlagen.²⁰

Ad 2) CKD-EPI steht für Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Diese Formel hat eine höhere Präzision als die MDRD-Formel. Zur Ableitung dieser Formel wurden insgesamt 8254 Teilnehmer aus 10 unterschiedlichen Studien untersucht. Das Kollektiv war im Vergleich zur MDRD Studie heterogener und bezog auch ältere Menschen (Alter über 70 Jahre) mit ein sowie Patienten mit normaler GFR, Patienten mit Diabetes mellitus oder einem Nierentransplantat und ebenso einen höheren Anteil von Schwarzen (31%). In die Schätzgleichung fließen die gleichen Parameter wie bei MDRD ein. Insbesondere die Schätzung im Bereich der guten Nierenfunktion, also höheren glomerulären Filtrationsrate, konnte verbessert werden.

Ad 3) Bei dieser Formel fließt zusätzlich der Parameter Cystatin-C ein, der die Präzision der Schätzung erhöht.

Ad 4) Bei dieser Formel fließt Ethnie (Schwarze ja/nein) nicht mehr in die Schätzgleichung ein. Unter Nicht-Berücksichtigung der Ethnie ist die Präzisionsverbesserung unter Anwendung von Cystatin-C und Kreatinin höher als unter der Anwendung von nur Cystatin-C oder nur Kreatinin.

Viele weitere Varianten an eGFR-Formeln existieren, die alle spezifische Limitationen aufweisen.²⁰ Bei der Schätzung der GFR hat die Bedeutung von Cystatin-C in den letzten Jahren stark zugenommen, da seine Einbeziehung die Aussagekraft der Formel verbessert.²¹ Ein weiterhin kontrovers diskutierter Punkt ist die Berücksichtigung der

Ethnie in GFR Formeln, insbesondere wegen uneinheitlicher Interpretation der Bedeutung dieser Variable als biologisches oder soziales Konstrukt, bzw. inwiefern soziologische Faktoren mit biologischen Faktoren interagieren. Ähnlich verläuft die Diskussion im Hinblick auf die Relevanz von Geschlecht, so dass auch eGFR Formeln ohne Ethnie und ohne Geschlecht als Charakteristika entwickelt wurden.²²

Bei der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (chronische Niereninsuffizienz im engeren Sinne) sind bestimmte methodologische Herausforderungen zu berücksichtigen. In manchen großen Populationsstudien wurde die eGFR nur zu einem Zeitpunkt bestimmt,^{11,23,24} wodurch die Interpretation limitiert wird. Wie oben bereits erwähnt, erfordert die Definition nach KDIGO Leitlinie den Nachweis einer abnormalen Nierenstruktur oder -funktion, *die über mindestens 3 Monate* nachweisbar ist. Weiter ermöglichen die Leitlinien die Operationalisierung der abnormalen Nierenfunktion auch durch andere Parameter, wie Albuminurie oder Urin-Sediment, die sich nicht in einer reduzierten eGFR widerspiegeln müssen.⁵ Es ist bekannt, dass durch die kombinierte Anwendung von Schwellenwerten der eGFR und Albuminurie die Detektionsrate einer chronischen Niereninsuffizienz ansteigt.²⁵ Die Erfassung der eGFR oder anderer Parameter zu einem einzigen Zeitpunkt in einer Populationskohorte ist also mit einer relevanten Ungenauigkeit verbunden, da keine Information über den zeitlichen Verlauf berücksichtigt wird.

Zum anderen zeigten Studien, dass sich die eGFR von der gemessenen GFR (mGFR gemessen über eine der oben genannten Referenzmethoden) deutlich unterscheiden kann. Dies kommt insbesondere bei älteren Menschen zum Ausdruck. In der deutschen BIS Studie, die insgesamt 2069 Probanden mit mittlerem Alter 80 Jahre untersuchte, wurde in einer Subgruppe von 570 Studienteilnehmern neben der Bestimmung der eGFR auch die GFR mittels Iohexol-Plasmaclearance gemessen. Eine GFR <60 ml/min/1,73 m² wurde durch Messung mittels Iohexol bei 48% der Subgruppe detektiert, während eine eGFR <60 ml/min/1,73 m² nur bei 28% mittels MDRD-Formel und 30% durch CKD-EPI-Formel detektiert wurde.¹² Dies könnte bedeuten, dass Prävalenz und Inzidenz in der klinischen Routine noch unterschätzt sind. Dennoch hat die eGFR als Surrogat der mGFR breiten Einzug in die Behandlungspraxis und die klinische Forschung gehalten, da die eGFR trotz aller Limitationen die chronische Niereninsuffizienz besser charakterisiert als die früher übliche alleinige Bestimmung des Serum-Kreatinins.

Die Prävalenz und Inzidenz des Nierenversagens²⁶ kann anhand nationaler Register dargestellt werden. Global lässt sich eine Variabilität der Inzidenzen und Prävalenzen zwischen Ländern beobachten.²⁷ Die jährliche Inzidenz beträgt in vielen Ländern etwa 200 Fälle pro 1 Mio. Einwohner, allerdings auch ca. 400 Fälle pro 1 Mio. Einwohner in den USA und Taiwan. Die Prävalenz liegt in den USA bei ca. 1800 Fällen pro 1 Mio. Einwohner, in Ländern wie Japan oder Taiwan erreicht sie ca. 2400 Fälle pro 1 Mio. Einwohner.²⁸

Die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz (ausgenommen Nierenversagen) definiert als Auftreten einer eGFR von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lag in der US-amerikanischen ARIC Studie bei 10,4 Fällen pro 1000 Personenjahre. Die Autoren untersuchten die Inzidenz auch mittels alternativer Definitionen (wie z. B. 25% eGFR-Abnahme im Vergleich zum Baselinewert, oder Kreatininanstieg um 0,4 mg/dl), die jedoch alle zu niedrigeren Inzidenzzahlen führten.²⁴ Peralta *et al.* berichteten aus Daten der US-amerikanischen MESA Studie eine Inzidenz von ca. 8,4 Fällen pro 1000 Personenjahre. Möglicherweise spielte hierbei die unterschiedliche Definition der chronischen Niereninsuffizienz eine Rolle: neben einer eGFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ musste in MESA zusätzlich eine Abnahme der eGFR um mindestens $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pro Jahr vorliegen.²⁹ In einer dänischen Registerstudie lag die Inzidenzrate bei 0,49%/Jahr.³⁰ Den Ergebnissen einer Simulationsstudie nach liegt die kumulative Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz vom 30. bis zum 90. Lebensjahr bei 47%.³¹

Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz (ausgenommen Nierenversagen) wird je nach Studie global bei 3-18%, in Industrieländern bei ca. 10 bis 15%, angegeben.^{11,12,25,28,30} Die Prävalenz zwischen den Ländern ist heterogen. Ursächlich dafür werden Faktoren wie Einkommen, genetische Prädisposition, Umweltverschmutzung und Altersstruktur der Populationen vermutet.¹² Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz. So lag sie in den USA in der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre bei 4%, in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre bei 47%.²

1.1.2 Krankheitsverlauf und Prognose bei chronischer Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz zeigt typischerweise einen kontinuierlich progressiven Verlauf. Über die Zeit nimmt die Nierenfunktion stetig ab, ggf. bis hin zum kompletten Versagen der Organfunktion (Nierenversagen).^{5,32} Im Stadium des Nierenversagens

können Nierenersatzverfahren (Dialyse, Nierentransplantation) zum Einsatz kommen, die jedoch eine hohe Belastung für Patient und Gesundheitssystem darstellen.

Die Geschwindigkeit der eGFR-Abnahme weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf.³³ Es ist jedoch schlüssig gezeigt, dass bereits eine geringe Abnahme der Nierenfunktion mit einer schlechteren Prognose verbunden ist.³⁴ Zahlreiche Studien und Metaanalysen konnten niedrigere eGFR und höhere Albuminurie als unabhängige Prädiktoren einer schlechten Prognose in der Allgemeinbevölkerung und in Kohorten mit chronischer Niereninsuffizienz identifizieren.³⁵⁻³⁸ Die Prognose vieler akuter und chronischer Erkrankungen verschlechtert sich, wenn eine Niereninsuffizienz vorliegt. Als Beispiele solcher Erkrankungen werden Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und akute Infektionen wie Pneumonie genannt.²

Chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für Tod jeglicher Ursache verbunden (relative Risikoerhöhung um Faktor 1,2), wie auch für kardiovaskuläre Ereignisse (Faktor 1,4), Hospitalisierung (Faktor 1,1) und Infektion (Faktor 1,37).^{35,38-40} Außerdem besteht durch die chronische Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für eine akute Nierenfunktionseinschränkung und die Entwicklung von Nierenversagen.^{37,41,42}

Das schon ohnehin erhöhte Risiko für Tod jeglicher Ursache und kardiovaskuläre Ereignisse bei chronischer Niereninsuffizienz steigt im Stadium des Nierenversagens noch weiter an. Erfreulicherweise geht die Nierentransplantation mit einer im Vergleich zur fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (i.e., eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) besseren Prognose einher, verbleibt jedoch schlechter im Vergleich zur Prognose der Allgemeinbevölkerung.^{43,44} Niedrigere eGFR und steigende Albuminurie sind auch für die Inzidenz der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (Dialyse oder Transplantation) robuste Prädiktoren, unabhängig von Confoundern wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie.^{45,46} Nach einer Metaanalyse des *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, die 21.688 Teilnehmer aus 13 Kohorten mit chronischer Niereninsuffizienz untersuchte, stieg das Risiko für Nierenversagen, definiert als Einleitung einer Nierenersatztherapie oder renaler Tod, sowohl mit sinkender eGFR, als auch mit steigender Albuminurie. Die Assoziation war sogar stärker als die Assoziation mit Tod jeglicher Ursache.⁴⁷ Eine Übersicht bietet Tabelle 1.

Tabelle 1. Assoziation der eGFR und Albuminurie mit Nierenversagen

eGFR	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall) für Nierenversagen
45–74 ml/min/1,73 m ²	1,0 (Referenz)
30–44 ml/min/1,73 m ²	2,72 (2,19–3,37)
15–29 ml/min/1,73 m ²	10,21 (8,36–12,46)
<15 ml/min/1,73 m ²	51,48 (31,95–82,97)
Urin-Albumin/Kreatinin Ratio	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall) für Nierenversagen
<30 mg/g	1,0 (Referenz)
30–299 mg/g	2,87 (1,91–4,34)
300–999 mg/g	7,96 (6,27–10,09)
≥1000 mg/g	14,61 (11,16–19,13)

Legende: eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Nierenversagen wurde in dieser Studie definiert als Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod. Adaptiert nach Astor et al.⁴⁷

Das volle Ausmaß der systemischen pathologischen Effekte der Niereninsuffizienz ist noch viel breiter. Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion verursacht komplexe Veränderungen und extrarenale Organschäden,² die in den folgenden Absätzen zusammengefasst sind.

Mit Abnahme der GFR akkumulieren toxische Substanzen, die vom gesunden Organ ausgeschieden würden. Hierzu gehören stickstoffhaltige Abfallprodukte des Proteinmetabolismus, wie z.B. Harnstoff, aber auch Metabolite der Darmbakterien sowie Zytokine. Solchermaßen erhöhte Toxin-Konzentrationen im Blut werden als Urämie bezeichnet. Zu einer klinisch bedeutsamen Urämie kommt es in der Regel erst im Endstadium der chronischen Nierenerkrankung. Eine unbehandelte Urämie führt zu systemischen Multiorganschäden und ist letal. Durch Nierenersatzverfahren wie z.B. Dialyse oder Nierentransplantation können die Folgeschäden einer Urämie reduziert und das Leben erhalten werden.⁴⁸

Ferner ist bei fortschreitender Niereninsuffizienz die renale Regulation des Säure-Basenhaushalts beeinträchtigt. Häufig tritt eine Neigung zur Hyperkaliämie ein sowie Hypo- als auch Hyponatriämie in Folge des Verlustes der adaptiven renalen Natriumexkretion bzw. Wasserretention. Die renale Ausscheidung von Säuren ist reduziert, es entwickelt sich eine metabolische Azidose.⁴⁹ Typischerweise ist der Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel beeinträchtigt. Mit zunehmender Niereninsuffizienz zeigt sich eine Neigung zu Hypokalziämie und Hyperphosphatämie. Niereninsuffizienz führt zur verminderten Hydroxylierung von Vitamin D3 Präkursoren, was zur Reduzierung der systemischen Effekte von Vitamin D3 führt. Die demzufolge verminderte Darmresorption von Kalzium triggert die Sekretion von Parathormon, wodurch es zu Kalzium- und Phosphatmobilisierung aus den Knochen kommt. Das Risiko für Frakturen steigt. Histologisch lassen sich dabei spezifische Veränderungen der Knochenarchitektur nachweisen (sogenannte renale Osteodystrophie). Mit zunehmender Niereninsuffizienz entwickelt sich eine renale Resistenz gegenüber Parathormon, wodurch die renale Phosphatsekretion vermindert wird und Phosphat im Körper akkumuliert. Pathologisch veränderte Elektrolytspiegel und Hormonsekretion bedingen vaskuläre und valvuläre Kalzifikationen.^{50,51}

Zu den weiteren Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz gehört die renale Anämie. Die beeinträchtigte Erythropoetin-Synthese in Kombination mit der bei chronischer Niereninsuffizienz geringgradigen Inflammation begünstigt die Entstehung eines Eisenmangels und einer Eisenverwertungsstörung: proinflammatorische Cytokine inhibieren die Erythropoese und die Lebensdauer der Erythrozyten verringert sich.⁵²

1.1.2.1 Klinische Endpunkte dieser Arbeit

Nachstehend wird die wissenschaftliche Begründung für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Endpunkte dargelegt. Untersucht wurden das Eintreten von 1) Tod jeglicher Ursache, 2) kardiovaskulären Ereignissen, sowie 3) eines Nierenversagens.

Ad 1) Tod jeglicher Ursache

Die Assoziation von chronischer Niereninsuffizienz mit Tod jeglicher Ursache konnte sehr gut in der Studie von Go et al. dargestellt werden.³⁸ Die Autoren untersuchten retrospektiv 1,12 Mill. Erwachsene mit unterschiedlicher Nierenfunktion aus einem Krankenkassenregister, wobei Patienten unter Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation ausgeschlossen waren. Die mediane Nachbeobachtungsdauer

betrug 2,8 Jahre (Interquartilbereich 1,7 bis 4,0 Jahre). Untersucht wurden die Endpunkte Tod, kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Hospitalisierung wegen koronarer Herzerkrankung, oder Herzinsuffizienz, oder Schlaganfall, oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Endpunkte wurden aus regionalen Sterberegistern extrahiert. Die Assoziation der eGFR (MDRD) mit Endpunkten wurde mittels Cox-Regression analysiert. Die Ergebnisse konnten eine signifikante Risikoerhöhung für Tod bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen. Das Risiko war umso höher, je schlechter die Nierenfunktion war. Studienteilnehmer mit einer eGFR <15 ml/min/1,73 m² hatten im Vergleich zu denen mit eGFR >60 ml/min/1,73 m² ein bis nahezu 6-fach erhöhtes Risiko für Tod. Die stratifizierte Assoziation der eGFR mit dem Risiko für Tod ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Assoziation der eGFR mit Tod

eGFR	Tod jeglicher Ursache
<i>Stratum</i>	<i>Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)</i>
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	1,00 (Referenz)
45 – 59 ml/min/1,73 m ²	1,2 (1,1 – 1,2)
30 – 44 ml/min/1,73 m ²	1,8 (1,7 – 1,9)
15 – 29 ml/min/1,73 m ²	3,2 (3,1 – 3,4)
< 15 ml/min/1,73 m ²	5,9 (5,4 – 6,5)

Legende: eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. In der Spalte eGFR sind die analysierten eGFR Strata aufgeführt. In der Spalte Tod jeglicher Ursache sind die zum jeweiligen eGFR Stratum korrespondierenden Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervallen in Klammern aufgeführt. Die Hazard Ratios sind adjustiert für multiple Confounder. Adaptiert nach Go et al.³⁸

Ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion konnte auch in prospektiven Studien reproduziert und in Metaanalysen nachgewiesen werden.^{34,45,53} Zudem gehen die eingeschränkte Nierenfunktion und Albuminurie mit einer Reduktion der erwarteten Lebensdauer einher. Beispielsweise lässt sich bei der Analyse großer Kohorten der Allgemeinbevölkerung zeigen, dass bei 30-Jährigen mit

einer eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² die erwartete Lebensdauer um 7 Jahre verkürzt ist.^{35,54-56}

Ad 2) Kardiovaskuläre Ereignisse

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine lebenslange Belastung durch vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod (e.g. Plötzlicher Herztod), peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern hin, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist. Zudem zeigt sich auch ein starker Zusammenhang zwischen Albuminurie und kardiovaskulärem Tod.^{35,57,58} Je stärker die Einschränkung der Nierenfunktion und je höher die Albuminurie, desto höher das kardiovaskuläre Todesrisiko und desto häufiger tritt der kardiovaskuläre Tod als Todesursache auf. Bei Patienten mit einem Nierenversagen stellte in einer kanadischen Studie der kardiovaskuläre Tod mit 58% aller Todesfälle die häufigste Todesursache dar.^{35,54,55}

Das Risiko für kardiovaskulären Tod unter Berücksichtigung der eGFR und Albuminurie wurde in 2 großen Metaanalysen quantifiziert^{53,59,60}. Beispielsweise zeigte die Metaanalyse des *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* bei einer eGFR 59–45 ml/min/1,73 m² und einer Albuminurie \geq 300 mg/g Kreatinin ein um ca. 5-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod im Vergleich zu Referenzpopulation mit normaler eGFR ohne Albuminurie.⁵³

Ad 3) Nierenversagen

In klinischen Studien der vergangenen Jahre wurde dieser Endpunkt heterogen definiert.⁶¹⁻⁶³ Im internationalen Konsensuspaper von Levin et al. wird empfohlen, in klinischen Studien den Endpunkt Nierenversagen entweder durch klinische Ereignisse (i.e. Dialyse, Nierentransplantation, renaler Tod) oder durch die laborchemische Veränderung der eGFR (e.g. anhaltender Abfall unter eGFR 15 ml/min/1,73 m²) zu definieren.⁶¹ In dieser Arbeit wurde der Endpunkt Nierenversagen auf die Einleitung einer dauerhaften Dialyse oder Nierentransplantation bezogen, im Einklang mit Vorpublikationen aus der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie.⁶⁴ Die Endpunktdefinition und die GCKD Studie werden ausführlich im Methodenteil beschrieben.

Der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (Dialyse, Nierentransplantation) bei Nierenversagen hat eine besondere gesundheitsökonomische Bedeutung. Die

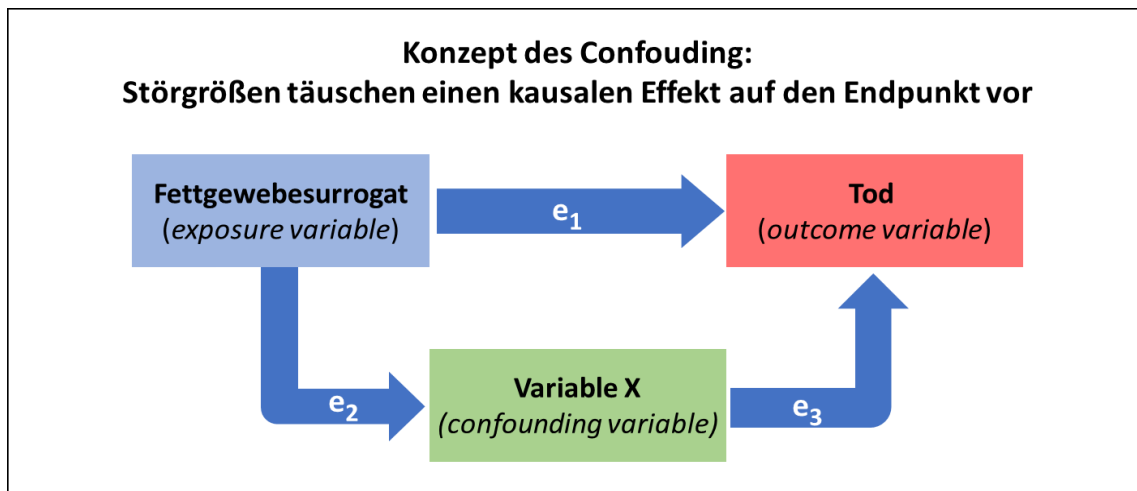
Behandlungskosten der Nierenersatzverfahren sind enorm und belasten somit stark die betroffenen Gesundheitssysteme. Nach einer schwedischen Studie lagen die durchschnittlichen jährlichen Kosten für Nierentransplantierte bei 15.500 Euro, für die Peritonealdialyse bei 58.600 Euro und für die Hämodialyse bei 87.600 Euro pro Patienten. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die kein Nierenersatzverfahren erhalten, bereiten im Durchschnitt einen 4-fach höheren jährlichen Kostenaufwand (9.600 Euro), als der durchschnittliche jährliche Kostenaufwand der Allgemeinbevölkerung.⁶⁵ Eine retrospektive Analyse eines Gesundheitsregisters aus den USA konnte zudem zeigen, dass die durchschnittlichen Kosten mit jedem zunehmenden Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (also abnehmender Nierenfunktion) exponentiell ansteigen. Auch Anfangsstadien der chronischen Niereninsuffizienz waren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit höheren Kosten verbunden.⁶⁶

1.1.2.2 Modifikatoren und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs

Nachstehend sind ausgewählte Faktoren dargestellt, die im engen Zusammenhang mit der chronischen Niereninsuffizienz und ihrem Krankheitsverlauf stehen. Diese Faktoren können entweder zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung oder Progression einer chronischen Niereninsuffizienz beitragen (e.g. Nikotinkonsum, Adipositas), oder modifizieren den weiteren Krankheitsverlauf, z. B. durch Erhöhung des Risikos für das Eintreten bestimmter klinischer Endpunkte.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden die Fettgewebesurrogate Halsumfang, Taillenumfang und Body Mass Index (BMI) und deren Einfluss auf ausgewählte klinische Endpunkte untersucht. Mithilfe dieser Surrogate kann zuverlässig das Fettgewebe, inklusive bestimmter Kompartimente, quantifiziert werden, und Adipositas und metabolisches Syndrom diagnostiziert werden, was im weiteren Text näher beschrieben wird. Aus analytischer Sicht sind insbesondere Faktoren von besonderer Bedeutung, die sowohl mit Fettgewebe, insbesondere Adipositas, als auch den untersuchten Endpunkten assoziiert sind. Solche Faktoren werden als Störgrößen (Confounder) bezeichnet. Zu den wichtigsten Confoundern in Bezug auf die Endpunkte Tod jeglicher Ursache, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen zählen vor allem Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Eine schematische Darstellung bietet Abbildung 2.

Abbildung 2. Schematische Darstellung der Beziehung von Exposition, Endpunkt und Störgröße (Confounder)



Legende: Das Konzept des Confounding ist am Beispiel der Fragestellung der vorliegenden Arbeit dargestellt. Das Fettgewebe wirkt auf den Stoffwechsel von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein, und stellt somit die Exposition dar (exposure variable). Dabei wird nicht das „Fettgewebe“ selbst gemessen, sondern es ist operationalisiert als Fettgewebesurrogat. Die Hypothese ist, dass diese Exposition einen direkten (=kausalen) Effekt (e_1) auf den untersuchten Endpunkt (Tod, outcome variable) hat. Statt eines direkten Effektes könnte jedoch der Zusammenhang zwischen Fettgewebesurrogat und Tod auch durch einen weiteren Faktor (=Variable X, Störgröße, confounding variable) hervorgerufen sein. Dies wäre dann der Fall, wenn das Fettgewebesurrogat einen Effekt (e_2) auf eine Variable hat, die ihrerseits einen direkten Effekt (e_3) auf den Endpunkt hat. Dann wäre der Fettgewebe-Effekt kein direkter, sondern ein indirekter, über die Störgröße vermittelter Effekt (Confounding) durch den der Effekt des Fettgewebes auf den Endpunkt (teilweise) erklärt werden kann. Kausal motivierte Analysen müssen somit potenzielle Confounder berücksichtigen, um den von Confoundern bereinigten Netto-Effekt (= e_1) darstellen zu können. Der Einfluss von Confoundern in dieser Arbeit wird analytisch durch Adjustierung in Regressionsanalysen kontrolliert.

1.1.2.2.1 Body Composition

Mit diesem Begriff wird die gewebliche Körperzusammensetzung bezeichnet. In der Regel wird bei der Körperzusammensetzung das Muskelgewebe, Fettgewebe, Knochen und Wasser untersucht und quantifiziert. Unterschiedliche Untersuchungsmethoden stehen zu Verfügung. Eine Übersicht ausgewählter Methoden bietet Tabelle 3.

Tabelle 3. Übersicht ausgewählter Methoden für die Analyse der Body Composition

Methode	Besonderheiten
<i>Bildgebung</i>	
Computertomographie	Direkte Messung. Mehrere Gewebearten können untersucht werden. Sehr präzise. Strahlungsbelastung hoch. Qualifizierter Befunder nötig.
Magnetresonanztomographie	Direkte Messung. Mehrere Gewebearten können untersucht werden. Sehr präzise. Zeit- und Kostenaufwand. Qualifizierter Befunder nötig.
<i>Absorptiometrie</i>	
Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA)	Direkte Messung des Knochengewebes und der Weichteile, aus welchen sich Fett- und Muskelmasse berechnen lassen. ⁶⁷ Sehr geringe Strahlungsbelastung. Heterogenität der Messungen zwischen Geräteherstellern. Wasserdistribution und Alter können Messung verzerren.
<i>Impedanzanalyse</i>	
Bioelektrische Impedanzanalyse und Bioimpedanzspektroskopie	Indirekte Messung basierend auf einem Kompartimentmodell aus Wasser, Fett- und Muskelgewebe. Relativ preisgünstig. Tragbare Geräte. Heterogenität der Messungen zwischen Geräteherstellern. Hydrierung kann Messungen verzerren. Validierung für breite Altersgruppen und Ethnien fehlt.
<i>Anthropometrie</i>	Kostengünstig. Klinisch rasch verfügbar. Etabliert in klinischer Praxis und Forschung.

Fortsetzung Tabelle 3. Übersicht ausgewählter Methoden für die Analyse der Body Composition

Body Mass Index	Surrogat für Gesamtfett
Taillenumfang	Surrogat für viszerales (intraabdominelles) Fett
Halsumfang	Surrogat für subkutanes Oberkörperfett

Legende: Tabelle zusammengestellt aus mehreren Quellen.^{3,4,68-72}

Als aktueller Goldstandard für die Analyse der Körperzusammensetzung gilt die Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, die eine hohe Präzision durch direkte Gewebemessung anhand radiologischer Parameter (Intensität, Densität) bieten. Wegen hohem Kosten- und Zeitaufwand, Notwendigkeit einer qualifizierten Befundung und im Falle der Computertomographie nicht unbedenklicher Strahlungsbelastung, werden diese Methoden nicht routinemäßig in der klinischen Praxis angewendet. Methoden wie Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA), Bioelektrische Impedanzanalyse und Bioimpedanzspektroskopie sind weniger aufwändig, bedürfen aber die Anschaffung der Messgeräte. Am einfachsten verfügbar und am kostengünstigsten sind anthropometrische Maße. In der klinischen Praxis werden sie dank ihrer Praktikabilität häufig angewendet. Diese Arbeit befasst sich mit auf anthropometrischen Maßen basierten Surrogaten des Fettgewebes, die nachfolgend spezifiziert werden.

1.1.2.2.1.1 Kompartimente des Fettgewebes

Das Fettgewebe des gesamten Körpers kann in unterschiedliche Kompartimente, auch Depots genannt, aufgeteilt werden. *Viszerales* Fett oder intraabdominelles Fett bezeichnet Fettgewebe innerhalb der abdominellen Cavität. *Subkutanes* Fett kann weiter in das subkutane Fett des Oberkörpers und Unterkörpers (Rumpf und untere Extremitäten, auch gluteofemorale Region genannt) aufgeteilt werden. Diese basale Aufteilung in viszerales (intraabdominelles) und subkutanes Fett umfasst nicht das gesamte Fett des Körpers. Spezielle Fettdepots wie epikardiales, perivertebrales oder intramuskuläres Fett sind im viszeralen oder subkutanen Kompartiment nicht berücksichtigt, weswegen die gesamte Fettmasse (Gesamtfett) des Körpers ebenfalls

ein sinnvolles Kompartiment darstellt. Im Laufe des Lebens nimmt der Anteil des Gesamtfetts an der Körpermasse zu.^{73,74} Mit dem Altern kommt es auch zur Redistribution des Fettgewebes: das subkutane Fettgewebe der Extremitäten nimmt ab, dafür nimmt das Fettgewebe sowohl im subkutanem Bereich des Abdomens wie auch intra-abdominell (viszerales Fett) zu.⁷⁵ Die Zunahme von Gesamtfetts beträgt bei Männern im Mittel 0,37 kg und bei Frauen 0,52 kg pro Jahr.⁷⁶

Geschlechtsspezifische Fettgewebsverteilung

Bei der Betrachtung des Fettgehalts des Körpers und seiner Verteilung fällt beim Homo sapiens ein sexueller Dimorphismus auf.⁷⁷ Männer haben im Durchschnitt weniger Körperfett als Frauen. Der Anteil des viszeralen Fetts ist bei Männern jedoch höher. Bei Normgewichtigen (BMI 18-25 kg/m²) beträgt der durchschnittliche Fettgehalt 18% des Körpergewichts für Männer und 29% für Frauen. Diese Differenz bleibt auch bei Adipositas erhalten. Männer und Frauen mit einem BMI 30-37 kg/m² haben im Durchschnitt jeweils 30% und 50% Fettgehalt. Wird nur der Anteil des viszeralen Fettgewebes am Gewicht untersucht, fällt auf, dass normgewichtige Männer durchschnittlich 10% viszerales Fett, normgewichtige Frauen hingegen nur 5% haben. In Kollektiven mit Adipositas steigt der Anteil des viszeralen Fetts bei Männern auf 25%, bei Frauen auf 11-16%.⁷⁸ Bei der Akkumulation von Fettgewebe lagern Männer somit deutlich mehr viszerales Fett als Frauen ein. Es wird vermutet, dass Geschlechtshormone (Steroide, insbesondere Testosteron und Östrogene) eine bedeutende Determinante der Fettgewebsdistribution sind. Das basiert auf der Beobachtung, dass der sexuelle Dimorphismus mit dem Beginn der Pubertät einhergeht.⁷⁷ Zudem lässt sich bei postmenopausalen Frauen eine (weitere) Redistribution des Fettgewebes nachweisen: subkutanes Fett nimmt ab und viszerales Fett nimmt zu.⁷⁷ Eine postmenopausale Hormonersatztherapie hingegen reduziert bei Frauen den Anteil des viszeralen Fetts.⁷⁹

Adipositas

Als Adipositas wird die exzessive Akkumulation des Fettgewebes bezeichnet. Sie entsteht durch eine längerfristige positive Energiebilanz: wenn also die über die Nahrung aufgenommene Energie größer als der Energieverbrauch ist, expandiert das Fettgewebe.⁸⁰ Fettgewebe kann mit unterschiedlichen Methoden quantifiziert werden,

wie in Teil 1.1.4.1. *Body Composition* beschrieben wird. Nach den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie wird empfohlen, Adipositas und Übergewicht bei Erwachsenen anhand des BMI zu bestimmen. Wenn der BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ ist, spricht man von Übergewicht, ab $>30 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Adipositas. Je nach Ethnie können diese Schwellenwerte variieren.⁸¹ Eine Übersicht der konventionellen Klassifikation des Gewichts für Kaukasier nach BMI bietet Tabelle 4.

Tabelle 4. Klassifikation des Gewichts nach BMI

BMI (kg/m ²)	Klassifikation des Gewichts
<18,5	Untergewicht
18,5–24,9	Normalgewicht
25–29,9	Übergewicht
30–34,9	Adipositas Grad I
35–39,9	Adipositas Grad II
>40	Adipositas Grad III

Legende: BMI = Body Mass Index. Nach Garvey et al.⁸¹

In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas deutlich angestiegen. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 37 % der Männer und 38% der Frauen einen BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ aufweisen.⁸² In der Allgemeinbevölkerung gehen Adipositas und Übergewicht mit negativen gesundheitlichen Folgen einher. Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz und Nierenversagen.^{83,84} Adipositas erhöht das Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen.^{72,83} Zudem leidet die Lebensqualität und es steigt das allgemeine Mortalitätsrisiko.⁸² Die Belastung des Gesundheitswesens ist enorm. Die durch Adipositas entstehenden überschüssigen Behandlungskosten werden in den USA auf 173 Mrd.. US-Dollar pro Jahr geschätzt.⁸⁵

Adipositas induziert komplexe hormonelle Veränderungen. Die Proliferation von Adipozyten geht mit erhöhten Spiegeln von Cytokinen und Adipokinen einher. Die

systemische inflammatorische Aktivität und die Aktivität der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse sind erhöht. Zusammen mit endothelialer Dysfunktion und erhöhter Gefäßsteifigkeit kommt es zum profibrotischen und prothrombotischen Shift, perivaskulärer Fibrose und Expansion extrazellulärer Matrix. Verstärkend wirken Faktoren wie die Insulinresistenz des Muskelgewebes und erhöhte Seruminsulinspiegel. In Bezug auf die Nierenfunktion wird die tubulointerstitielle Fibrose beschrieben, infolgedessen es zu pathologischen strukturellen und funktionellen Veränderungen der Glomeruli und Nierengefäße kommt (z. B. glomeruläre und interstitielle Fibrose, Sklerose der Arteriolen, Verschlechterung der renalen Perfusion). Schlussendlich führen diese Veränderungen von chronischer Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, und zu kardiovaskulären Erkrankungen.⁸⁴

Der primäre Verursacher der gesundheitlichen Schäden ist das viszerale Fettgewebe.^{86,87} Das subkutane Fettgewebe des Oberkörpers wird ebenfalls in Verbindung mit pathologischen Stoffwechseleränderungen und Begleiterkrankungen gesetzt.⁸⁸⁻⁹⁰ Dagegen wird bei gluteofemoralem subkutanem Fett bei Adipositas sogar ein protektiver Effekt vermutet.^{77,91} Eine ausführliche Beschreibung der für diese Arbeit relevanten Kompartimente und deren zugehörigen Surrogate folgt im nächsten Abschnitt.

1.1.2.2.1.2 Anthropometrische Parameter als Surrogate des Fettgewebes

Anthropometrische Maße als Fettgewebesurrogate basieren auf der Korrelation des Maßes mit der Quantität eines bestimmten Gewebekompartiments. In der Regel hat diese Korrelation einen positiven Korrelationskoeffizienten, so dass mit steigendem Maß die Quantität des Kompartiments steigt, et vice versa. Somit können bestimmte anthropometrische Maße als Surrogate von Gewebekompartimenten dienen. Eine Zusammenfassung der für diese Arbeit relevanten Kompartimente des Fettgewebes und deren zugehörigen Surrogate ist in Tabelle 5.

Tabelle 5. Schematische Darstellung der Aufteilung des Fettgewebes und der zugehörigen Fettgewebesurrogate

Kompartiment	Surrogat
Gesamtfett	Body Mass Index
Viszerales (intraabdominelles) Fett	Taillenumfang
Subkutanes Fett des Oberkörpers	Halsumfang

Fettgewebe hat einen bedeutenden Einfluss auf die Krankheitsentstehung und den Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz. Einen substantiellen Anteil zu dieser Erkenntnis konnte eine Metaanalyse des *CKD Prognosis Consortium* beitragen. Es wurden Daten von 5,46 Mio. Studienteilnehmern aus 63 Studien untersucht. Höhere Werte des BMI und Taillenumfangs konnten sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in Kohorten mit chronischer Niereninsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren der Mortalität und eGFR-Abnahme nachgewiesen werden.⁷²

Im weiteren Text sollen der wissenschaftliche Hintergrund und die Evidenzlage für die Assoziation von Fettkompartimenten mit den entsprechenden Surrogaten beleuchtet werden.

Halsumfang und subkutanes Fett des Oberkörpers

Die Assoziation des Halsumfangs mit subkutanem Fettgewebe wurde in der Querschnittstudie von Sjöström et al. ausführlich beschrieben. Die Autoren untersuchten bei 2450 Personen mit Adipositas die Assoziation von mehreren anthropometrischen Maßen mit Fettgewebe, Magermasse und kardiometabolischen Risikofaktoren (systolischer und diastolischer Blutdruck, Blutfette, Nüchtern glukose, und weitere). Das Fettgewebe als Volumen wurde anhand validierter und kalibrierter Gleichungen berechnet, die aus der computertomographischen Messung abgeleitet wurden. Auf dieser Basis wurde auch die Aufteilung in viszerales und subkutanes Fettgewebe bestimmt. In der statistischen Analyse bei der multivariablen Regression wies der Halsumfang eine hochsignifikante Assoziation (Beta-Regressionskoeffizienten) zum subkutanen Fettgewebe auf sowie zu weiteren Risikofaktoren.⁹¹ In einer Folgestudie wurden 948 Teilnehmende mit Adipositas für 2 Jahre prospektiv beobachtet und

sequenziell untersucht. Bei Teilnehmern, die Gewicht verloren hatten, konnte eine signifikante Reduktion des Halsumfangs bei beiden Geschlechtern nachgewiesen werden. *Vice versa*, bei Teilnehmern, die an Gewicht zugenommen hatten, konnte eine signifikante Zunahme des Halsumfangs nachgewiesen werden. Sowohl bei Gewichtszunahme als auch bei der Abnahme war der größte Teil der Gewichtsveränderung der Veränderung im Fettgewebe zuzuordnen. Ferner konnten die Autoren zeigen, dass das Delta des Halsumfangs mit dem Delta des BMI signifikant assoziiert war.⁹²

Die Annahme, dass durch den Halsumfang abgebildete subkutane Fettgewebe des Oberkörpers mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren assoziiert ist, konnte in der Studie von Grunfeld et al. gezeigt werden. Die Autoren untersuchten die Assoziation des subkutanen Fettgewebes des Oberkörpers mit Insulinresistenz. Das Kompartiment des Fettgewebes wurde MR-tomographisch gemessen. Größeres Volumen des subkutanen Fettgewebes des Oberkörpers war signifikant mit größerer Insulinresistenz assoziiert.⁸⁹ Die gleiche Arbeitsgruppe von Wissenschaftlern konnte auch eine positive Assoziation von subkutanem Fettgewebe des Oberkörpers (MR-tomographisch gemessen) zur Dyslipidämie bei Männern zeigen.⁹⁰

In weiteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der Halsumfang ein zuverlässiger Marker von Übergewicht und Adipositas ist und signifikant mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert.⁹³⁻⁹⁵ Auch die Veränderung des Halsumfangs über die Zeit geht mit der Veränderung kardiovaskulärer Risikofaktoren einher.⁹⁶ Grundsätzlich implizieren größere Halsumfangswerte ein größeres kardiovaskuläres Risiko.

Aus den bisher genannten Studien lässt sich die Gültigkeit des Halsumfangs als unabhängige Determinante des kardiovaskulären Risikos nicht definitiv bestätigen, weil neben der Assoziation zum subkutanen Fettgewebe des Oberkörpers gleichzeitig eine Assoziation zum viszeralen Fettgewebe und anthropometrischen Maßen wie BMI vorlag, die nicht vollständig analytisch berücksichtigt wurde oder werden konnte, beispielsweise wegen fehlender Bildgebung.^{93,94,97} Obwohl beide Arten, subkutanes wie viszerales Fettgewebe, mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren assoziiert sind, konnte gezeigt werden, dass im Vergleich beider Kompartimente die Assoziation des viszeralen Fettgewebes stärker ist.⁸⁸ Die Frage der unabhängigen Assoziation des Halsumfangs unter Berücksichtigung des viszeralen Fettgewebes, Taillenumfangs und des BMI konnte letztendlich von Sarah Rosner Preis geklärt werden. Sie untersuchte

3307 Studienteilnehmer der 2. Generation der Framingham-Kohorte auf die Assoziation des Halsumfangs mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Fettgewebe wurde mittels Computertomographie untersucht. In multivariablen Regressionsanalysen, die unter anderem für computertomographisch gemessenes viszerales Fettgewebe, BMI und Taillenumfang adjustiert wurden, konnte eine signifikante Assoziation zu multiplen kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren, z. B. Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Dyslipidämie, gezeigt werden.⁴ Ferner konnte Preis zeigen, dass der Halsumfang unabhängig von BMI und Taillenumfang prädiktiv für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 während einer 10-jährigen Beobachtungszeit war.⁹⁸ Insbesondere die Verbindung zur Insulinresistenz und metabolischem Syndrom konnte in weiteren Kohortenstudien reproduziert werden.^{99,100}

Es gibt Hinweise dafür, dass die Assoziation des Halsumfangs mit kardiometabolischen Risikofaktoren auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorliegt. In einer monozentrischen brasilianischen Studie mit 96 Patienten unter Dialysebehandlung konnte eine signifikante Assoziation des Halsumfangs mit Übergewicht und Blutfetten nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt auch eine breitere Assoziation des Halsumfangs zu Nierenfunktion und der Entwicklung von Niereninsuffizienz vor, obwohl die Evidenzlage noch spärlich ist. Hsiao zeigte in seiner Studie, dass der Halsumfang als Variable die Präzision der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate steigert.¹⁰¹ In einer anderen asiatischen Studie konnte gezeigt werden, dass der Halsumfang prädiktiv für die Abnahme der Nierenfunktion bei Frauen mit Übergewicht ist.¹⁰² Diese Studienlage zum Halsumfang und Nierenfunktion bzw. -insuffizienz weist jedoch eine hohe Heterogenität an Populationen auf und lässt keine Generalisierung über das breite Spektrum der chronischen Niereninsuffizienz zu. Es handelt sich um ethnisch asiatische oder gemischte Kohorten, die brasilianische Studienpopulation ist relativ klein und fokussiert nur auf Dialysepatienten. Zudem lässt die Studienlage keine Aussagen über den klinisch relevanten, prognostischen Nutzen des Halsumfangs zu. Es fehlt derzeit an Studien mit prospektiv erfassten, klinisch relevanten Endpunkten, und gut charakterisierten Patientenkollektiven mit chronischer Niereninsuffizienz.

Zu den Hauptlimitationen des Halsumfangs gehört die mögliche Veränderung der Halsanatomie durch andere Mechanismen als die Deposition von Fettgewebe. In Situationen pathologisch veränderter Halsanatomie, bei z. B. Struma, Tumor, Lymphadenopathie, oder Zustand nach Operation oder Radiatio, kann es somit zum Bias kommen.

Taillenumfang und viszerales Fett

Der Taillenumfang ist ein etabliertes Surrogat des viszeralen (intra-abdominellen) Fettgewebes.⁸¹ Zur Veranschaulichung dessen wird die Studie von Pouliot et al. herangezogen. Die Autoren untersuchten 81 erwachsene Männer und 70 erwachsene Frauen, bei denen standardisiert anthropometrische Maße gemessen wurden. Intra-abdominelles Fettgewebe wurde computertomographisch quantifiziert. Der Taillenumfang hatte den im Vergleich zu anderen untersuchten anthropometrischen Maßen (inklusive BMI) den höchsten und hochsignifikanten Pearson Korrelationskoeffizienten von 0,87.¹⁰³ Größerer Taillenumfang geht mit einem nachteilhaften kardiovaskulären und metabolischen Risikoprofil einher.¹⁰⁴ Nach der Definition der *International Diabetes Foundation* ist der Taillenumfang ein Kriterium für die Diagnose des metabolischen Syndroms. Der Cut-off beträgt bei Männern 94 cm, bei Frauen 80 cm (für US-amerikanische Populationen sogar 102 cm für Männer und 88 cm für Frauen).¹⁰⁵ Werden diese Cut-offs überschritten, spricht man von „abdomineller Adipositas“.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnte die Assoziation des Taillenumfangs zum viszeralen Fettgewebe und kardiometabolischen Risiko ebenfalls nachgewiesen werden. Sanches et al. untersuchten 122 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die Korrelation des Taillenumfangs mit computertomographisch gemessenem viszeralem Fettgewebe war signifikant für beide Geschlechter. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten waren 0,75 für Männer und 0,81 für Frauen. Im Vergleich dazu war die Assoziation des BMI mit viszeralem Fettgewebe schwächer (Pearson-Korrelationskoeffizienten 0,68 für Männer und 0,76 für Frauen). Ferner konnte in dieser Studie eine vergleichbare und signifikante Assoziation des Taillenumfangs und des viszeralen Fettgewebes mit Blutfetten und Insulinresistenz gezeigt werden.⁷¹

Die Assoziation des Taillenumfangs mit viszeralem Fettgewebe und damit verbundenem kardiometabolischem Risiko wird zudem in die prognostische Modellierung übertragen. Der Taillenumfang ist prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod, was in mehreren Studien über ein breites Spektrum der chronischen Niereninsuffizienz, inklusive Dialysepatienten, nachgewiesen werden konnte.^{72,106-108} Darüber hinaus konnte eine Studie der Mayo Clinic zeigen, dass der Taillenumfang ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität über ein BMI-Spektrum von 20-50 kg/m² war. Es konnten eine positive lineare Assoziation mit erhöhter Mortalität und verkürzter erwarteter Lebensdauer von 3 bis 5 Jahren nachgewiesen werden.¹⁰⁹ Vor diesem Hintergrund wird in Leitlinien für das

Management der Adipositas empfohlen, den Taillenumfang routinemäßig, genauso wie den BMI, zur Evaluation der Adipositas zu nutzen.^{81,110}

Die Hauptlimitation des Taillenumfangs ist die mangelhafte Differenzierung zwischen abdominell-subkutanem und abdominell-viszeralem Fett. Grundsätzlich ändert sich der Taillenumfang bei der Änderung sowohl des einen als auch des anderen. Zudem variiert die Messung des Taillenumfangs in Abhängigkeit des Ortes der Messung, der Bekleidung, der Atmung und der Darmfüllung.¹¹¹⁻¹¹⁴ Ein breit anerkannter methodologischer Konsensus steht derzeit aus.

Die genauen Mechanismen des negativen Einflusses von viszeralem Fett auf die Gesundheit und Prognose sind nicht vollständig verstanden. Es wird vor allem eine inflammatorische Komponente vermutet, bei welcher viszerale Adipozyten Chemokine wie MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) eine Akkumulation von Monozyten triggern, die sich in Makrophagen umwandeln und pro-inflammatorische Zytokine wie IL-1 β (Interleukin-1 β), TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) und IL-6 (Interleukin-6) endokrin und parakrin ausscheiden. Demzufolge kommt es zu Störungen von Insulinsignalwegen und reduzierter Plasmaclearance von freien Fettsäuren, was atherogene Effekte nach sich ziehen kann.¹¹⁵ Viszerales Fettgewebe kann die Synthese von C-reaktivem Protein (CRP) aktivieren und zur systemischen Inflammation führen. Ferner werden erniedrigte Adiponectin- und erhöhte Leptinspiegel beschrieben, die in den Energiestoffwechsel und die Insulinsensitivität eingreifen.⁸⁶ Inflammation und Erhöhung proinflammatorischer Zytokine sind wiederum mit erhöhtem Risiko der Progression der Niereninsuffizienz verbunden.¹¹⁶ Höhere CRP-Werte sind mit niedrigerer eGFR und höherer Albuminurie assoziiert.¹¹⁷ Bei Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass höhere CRP-Werte auch mit erhöhter Sterblichkeit einhergehen.¹¹⁸

Body Mass Index und Fettgewebe

Der Body Mass Index (BMI) ist ein in der klinischen Praxis weit verbreitetes Fettgewebesurrogat. Sowohl amerikanische als auch europäische Leitlinien empfehlen, Adipositas und Übergewicht mittels BMI zu beurteilen.^{81,110} Er spiegelt die Interrelation der Größe und des Gewichts, berechnet sich aus Gewicht (kg) dividiert durch Größe² (m) und hat demzufolge die Einheit kg/m². Der BMI ist ein Maß des Gesamtfetts des Körpers und wird als solches zur Evaluation der Physis durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen.¹¹⁹ Der Zusammenhang des BMI mit

dem Gesamtfett in der Allgemeinbevölkerung ist gut dokumentiert durch eine konsistent starke Korrelation und sehr gute Varianzaufklärung des Fettgehalts, gemessen mittels unterschiedlicher Methoden. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Studie von Gallagher, in welcher der Fettgewebsgehalt mittels DXA gemessen wurde. In univariaten Regressionsanalysen konnte allein der BMI 76% der Varianz (R^2) des Fettgewebes aufklären.¹²⁰ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Gray, der eine Wasserdilutionsmethode anwandte.¹²¹ Andere Quellen berichten Korrelationskoeffizienten von 0,5-0,8.^{73,121}

Der BMI hat jedoch auch bedeutsame Limitationen. Die primäre Limitation ergibt sich durch seine Definition. Am Körpergewicht beteiligen sich neben dem Fettgewebe selbstverständlich auch weitere Gewebe, insbesondere Muskel- und Knochenmasse und auch das Körperwasser. Mit Zunahme von Muskelmasse oder Körperwasser steigt das Gewicht, was sich ebenfalls in einem höheren BMI widerspiegeln würde. Insbesondere bei muskulösen Menschen und Sportlern sollte der Index nicht zur Evaluation der Adipositas genutzt werden. Genauso sollte seine Anwendung bei Erkrankungen, die zur Wasserretention führen, wie z.B. Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz, nicht unreflektiert erfolgen. Eine weitere Limitation ist, dass die Assoziation zum Fettgewebe zwar die Quantität, jedoch nicht die Verteilung des Fettgewebes darstellt. Bei einem BMI von beispielsweise 25 kg/m² kann der Anteil des viszeralen Fettgewebes und der damit verbundenen kardiometabolischen Risikofaktoren deutlich variieren (interindividuelle Variabilität). Illustrativ hierfür ist die Studie von Shah et al., in der gezeigt werden konnte, dass viszerales Fettgewebe unabhängig vom BMI mit Koronarkalk und metabolischem Syndrom assoziiert ist.¹²² Weiteres wurde bereits im *Teil 1.1.2.2.1.2 Taillenumfang und viszerales Fett (Seite 22)* beschreiben.

Trotz der erwähnten Limitationen liegen überzeugende Daten für die prognostische Relevanz des BMI vor. Höhere BMI-Werte korrelieren mit stärkerer Ausprägung von kardiometabolischen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, und weitere). Es wird geschätzt, dass das Risiko für Diabetes mellitus bei einem BMI >30 kg/m² im Vergleich zum Normalbereich mehr als 7-fach erhöht ist.¹²³ Zudem wird geschätzt, dass bei 60 bis 70% der Fälle mit arterieller Hypertonie ein BMI \geq 25 kg/m² vorliegt.¹²⁴ Adipositas, definiert als BMI >30 kg/m², geht mit einem 3,5-fach erhöhtem Risiko für arterielle Hypertonie einher.¹²⁵ Konsequenterweise ist auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, erhöht. Diese Risikoerhöhung gilt für beide Geschlechter.⁸¹

Steigende BMI-Werte gehen unabhängig von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie mit einer erhöhten Inzidenz von chronischer Niereninsuffizienz und Nierenversagen einher.^{10,126} Dass die Adipositas einen unabhängigen Beitrag zu der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz leistet, ist auch am Phänomen „*obesity-related kidney disease*“ erkennbar. Hierbei handelt es sich um eine frühe Form der Nierenschädigung, typischerweise mit Albuminurie, mit eigenen histopathologischen Charakteristika, die bei adipösen Patienten auch ohne arterielle Hypertonie und/oder Diabetes mellitus auftreten kann.^{2,127,128}

Bei der Assoziation zur Gesamtmortalität lässt sich eine J- oder U-förmige Assoziation des Sterberisikos mit dem BMI nachweisen.⁸¹ In einer gepoolten Analyse von 19 prospektiven Studien, in der 1,46 Millionen Erwachsene analysiert wurden, zeigten sich signifikant erhöhte Hazard Ratios für Tod jeglicher Ursache für Menschen mit BMI Kategorien oberhalb und unterhalb der Referenzkategorie von 22,5-24,9 kg/m².¹²⁹ Klinische Studien, die den BMI bei chronischer Niereninsuffizienz untersuchten, konnten jedoch eine bedeutende Veränderung dieser Assoziation nachweisen. Es gibt Hinweise dafür, dass in Bezug auf die Mortalität und Progression der Niereninsuffizienz die U-förmige Distribution bleibt, das niedrigste Risiko verlagert sich jedoch in höhere BMI-Bereiche. Lu et al. konnten in einer prospektiv beobachteten Kohorte von 453.946 US-amerikanischen Veteranen mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysiert wurden oder nierentransplantiert waren, zeigen, dass das niedrigste Risiko zu versterben für Patienten mit Übergewicht und Adipositas I. Grades (BMI 25-35 kg/m²) bestand und erst außerhalb dieses Bereichs anstieg.¹³⁰ Andere Quellen zeigen einen Mortalitätsbenefit in sogar noch höheren BMI Bereichen.¹³¹ Ob der BMI überhaupt einen relevanten Einfluss auf die Prognose bei Patienten mit leichtgradig und mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion hat, ist derzeit noch offen. Die Datenlage hierzu ist widersprüchlich, da der BMI in einigen Studien keinen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die Mortalität zeigte.^{132,133} Mit weit fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion lässt sich eine weitere Veränderung im Verhältnis BMI-zu-Mortalität beobachten. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigt sich ein markanter Unterschied bei Patienten mit Nierenversagen, die dialysiert werden. In dieser Population gehen Studien zufolge bereits normgewichtige BMI-Bereiche mit einer erhöhten Mortalität einher. Dazu lässt sich mit steigendem BMI ein nahezu linear sinkendes Risiko der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität, sogar bei einem BMI >40 kg/m², was einer hochgradigen Adipositas entspricht, nachweisen.^{134,135} Dieses Phänomen wird auch als „*obesity paradox*“ bezeichnet. Es wurde auch bei anderen chronischen Erkrankungen, wie

chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD), Herzinsuffizienz und Tumorerkrankungen beschrieben.^{2,136,137}

1.1.2.2.2 Blutdruck, arterielle Hypertonie

Es wird geschätzt, dass 22-24% der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden.¹¹ Zwischen arterieller Hypertonie und Niereninsuffizienz besteht ein bidirektionaler Zusammenhang. Zum einen weisen Patienten mit arterieller Hypertonie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz auf, zum anderen sind bereits Anfangsstadien der chronischen Niereninsuffizienz mit erhöhtem Blutdruck verbunden.³⁵ Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion steigt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Kohortenstudien.⁵ In der GCKD Studie, die erwachsene Kaukasier mit eingeschränkter Nierenfunktion (mittlere eGFR nach MDRD 47,1 ml/min/1,73 m²) rekrutierte, hatten bei Baseline 76% der Studienteilnehmer eine arterielle Hypertonie.¹³⁸ In weiter fortgeschrittenen Stadien mit eGFR <30 ml/min/1,73 m² wird die Prävalenz der Hypertonie sogar noch höher mit mehr als 80% geschätzt.⁵ Arterieller Hypertonus ist ein Risikofaktor für die Progression der chronischen Niereninsuffizienz, für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse und Tod jeglicher Ursache.¹³⁹ Die Leitlinie zum Management des Blutdrucks bei chronischer Niereninsuffizienz empfiehlt bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Nierentransplantation oder Dialysebehandlung zur Verbesserung der Prognose eine medikamentöse Blutdrucksenkung mit einem systolischen Zielwert von unter 120 mmHg.¹⁴⁰

1.1.2.2.3 Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist ein vermeidbarer überaus starker gesundheitsschädigender Faktor. Weltweit ist Rauchen für einen substanziellen Anteil kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verantwortlich und geht mit einer reduzierten Lebensdauer einher.¹⁴¹ Rauchen erhöht ferner das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und auch das Risiko für die Progression der Niereninsuffizienz.^{35,142,143} Illustrativ sind die Ergebnisse einer prospektiven epidemiologischen Studie von Shankar et al., in welcher 3392 Teilnehmer ohne Niereninsuffizienz 5 Jahre beobachtet wurden. Das relative Risiko, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln, war für Raucher in der adjustierten Analyse nahezu doppelt so hoch als für Nichtraucher (Odds Ratio 1,97; 95% Konfidenzintervall

1,15–3,36).¹⁴⁴ Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollten Lebensstilberatung erhalten und Raucher sollten zum Rauchverzicht motiviert werden.¹⁴⁰ Zum Rückgang des mit Rauchen verbundenen gesundheitlichen Risikos bei Ex-Rauchern mit chronischer Niereninsuffizienz ist die wissenschaftliche Literatur nicht schlüssig. Es scheint jedoch ein erhöhtes Risiko für die Progression der Niereninsuffizienz auch bei Ex-Rauchern zu persistieren.^{35,145}

1.1.2.2.4 Diabetes mellitus

Nach dem *United States Renal Data System* haben etwa 33% Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gleichzeitig einen Diabetes mellitus. Das ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr als 3-mal so viel (dort liegt die Prävalenz von Diabetes mellitus bei ca. 10%).¹¹ Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz.⁶ Die klassischen klinischen Eigenschaften einer diabetischen Nephropathie sind eine schleichend zunehmende Proteinurie (führend Albuminurie), blandes Urinsediment, Dauer des Diabetes mellitus länger als 10 Jahre und die Anwesenheit der damit verbundenen diabetischen Komplikationen, wie z.B. Retinopathie.¹⁴⁶ Typischerweise folgt der Entwicklung einer Makroalbuminurie eine rapide Abnahme der eGFR, obwohl auch andere Verläufe der Nierenfunktion bei diabetischer Nephropathie beschrieben wurden.¹⁴⁷ Es wird geschätzt, dass das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz durch Diabetes mellitus bei Männern 3,3-fach und bei Frauen 2,8-fach im Vergleich zu nicht-Diabetikern erhöht ist.¹⁴⁸ Diabetiker mit chronischer Niereninsuffizienz entwickeln zudem im Vergleich mit nicht-Diabetikern schneller ein Nierenversagen.¹⁴⁹ Die Koinzidenz von chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus triggert synergistische Effekte, die sich im deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität widerspiegeln. Chang et al. untersuchten bei 720.248 Patienten den gemeinsamen Einfluss des Nierenversagens (definiert als Hämo- oder Peritonealdialyse länger als 3 Monate) und des Diabetes mellitus auf kardiovaskuläre Ereignisse. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Nierenversagen allein als auch der Diabetes mellitus allein das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant erhöhen. Das größte Risiko zeigte sich jedoch dann, wenn beide Faktoren gleichzeitig vorhanden waren – bei Diabetes mellitus und Nierenversagen lag die Hazard Ratio für akuten Herzinfarkt bei 5,24 (95% Konfidenzintervall 4,83–5,68) und für Schlaganfall bei 2,43 (95% Konfidenzintervall 2,32–2,55).¹⁵⁰ Zudem zeigt sich bei Diabetikern ein steil zunehmendes Risiko für Tod jeglicher

Ursache mit abnehmender eGFR. Nag et al. konnten zeigen, dass Diabetiker mit einer eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu einer eGFR > 90 ml/min/1,73 m² ein mehr als 6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen (Hazard Ratio 6,42; 95% Konfidenzintervall 4,25–9,71).¹⁵¹ Diese Risikoerhöhung ist größer als die, die in gemischten Populationen (inklusive Nicht-Diabetiker) nachgewiesen werden konnte (vgl. *Tabelle 2, Seite 10*). Auch andere Quellen belegen, dass die Kombination von Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herzinfarkt oder Tod im Vergleich zu Patienten mit nur Diabetes mellitus oder nur chronischer Niereninsuffizienz einhergeht.⁵⁸

1.1.2.2.5 Ethnie

Die ethnische Zugehörigkeit spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Körperzusammensetzung, insbesondere der Fettgewebssdistribution, und der Prognose der chronischen Niereninsuffizienz. Zwischen den Ethnien gibt es einen unterschiedlichen Fettgewebsgehalt und unterschiedliche Verteilung des viszeralen und subkutanen Fettgewebes. Studien konnten zeigen, dass im Vergleich zu Kaukasiern der Fettgewebsgehalt bei Asiaten 5-7% höher ist. Zudem zeigt sich eine größere Tendenz zur viszeralen Adipositas. Nicht nur haben bei gleichem BMI Asiaten mehr Fettgewebe, sondern auch höhere Taillenumfangswerte, wodurch ihre Prädisposition zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus erklärt wird.¹⁵² Resultierend daraus werden von der *International Diabetes Foundation* bei Asiaten niedrigere Schwellenwerte des Taillenumfangs für die Identifikation des Metabolischen Syndroms empfohlen – beispielsweise sind es bei Chinesen 90 cm für Männer und 80 cm für Frauen (im Vergleich dazu sind es bei Kaukasiern bis zu 102 cm für Männer und 88 cm für Frauen).^{81,105} Zudem wird durch die *WHO* bei Asiaten ein niedrigerer BMI-Schwellenwert von 23 kg/m² für die Identifikation von Übergewicht empfohlen.⁸¹ Im Gegensatz zu Asiaten zeigen sich bei Menschen afrikanischer Herkunft im Vergleich zu Kaukasiern andere Muster der Fettgewebsverteilung. Schwarze haben bei gleichem Fettgewebsgehalt im Vergleich zu Kaukasiern weniger viszerales und mehr subkutanes Fett (insbesondere bei Frauen präferentiell im gluteofemorale Bereich). Bei gleichem Taillenumfang lässt sich zudem weniger viszerales Fett nachweisen.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Studien zufolge sind im Vergleich zu Kaukasiern Schwarze und Asiaten öfter und bereits in jüngerem Lebensalter von Adipositas betroffen.¹⁵³ Trotz der geschilderten Differenzen in der Fettgewebeakkumulation sind sowohl Asiaten als auch Schwarze im Vergleich zu

Kaukasiern häufiger von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen.¹⁵² Bei Asiaten ist diese Beobachtung kohärent mit der stärkeren Neigung zur Akkumulation von viszeralem Fettgewebe. Schwarze haben diesbezüglich jedoch eine eher vorteilhafte Fettgewebeverteilung, und dennoch sind sie im Vergleich zu Kaukasiern öfter, in jüngerem Alter und bereits bei niedrigerem BMI von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen.¹⁷ Die Prävalenz von Diabetes mellitus steigt im subsaharischen Afrika und wird schätzungsweise bis zum Jahre 2045 weiter um den Faktor 2,5 ansteigen. In der Südafrikanischen Republik gehört Diabetes mellitus Typ 2 bereits heute zu den führenden Todesursachen, wobei Frauen stärker betroffen sind als Männer.¹⁵⁵ Die genauen Mechanismen, wieso Schwarze trotz vorteilhafter Fettgewebeverteilung zu Diabetes mellitus Typ 2 neigen, sind nicht vollständig verstanden. Im Vergleich zu Kaukasiern haben Schwarze eine niedrigere Insulinsensitivität, zusammen mit Hyperinsulinämie und reduzierter hepatischer Insulin-Clearance. Zudem werden eine genetische Prädisposition und epigenetische Faktoren vermutet.^{152,155}

Neben dem differenzierten Einfluss auf das Fettgewebe und metabolische Phänomene lassen sich auch spezifische Effekte der ethnischen Zugehörigkeit auf die chronische Niereninsuffizienz feststellen. Die Inzidenz des Nierenversagens, unter Berücksichtigung konventioneller klinischer Risikofaktoren und des sozioökonomischen Status, ist bei Schwarzen im Vergleich zu Kaukasiern ca. doppelt so hoch. Ursächlich ist eine schnellere Progression der chronischen Niereninsuffizienz bei Schwarzen. Es wird vermutet, dass Risikovarianten G1 und G2 im Apolipoprotein-L1-Gen einen bedeutenden Beitrag hierzu leisten.¹⁵⁶ Ferner hat die Ethnie auch Einfluss auf den *“obesity paradox”* (s. Teil 1.1.2.2.1.2. *Body Mass Index und Fettgewebe, Seite 23*). Schwarze und Lateinamerikaner scheinen bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz mehr von höheren BMI-Werten als Kaukasier zu profitieren. Studien konnten zeigen, dass bei Dialysepatienten der protektive Effekt eines höheren BMI bei Schwarzen und Lateinamerikanern größer ist als bei Kaukasiern. Zudem ließ sich der protektive Effekt eines höheren BMI bei Asiaten mit Nierenversagen in manchen Studien nicht nachweisen.¹⁵⁷

1.1.2.2.6 Medikamente

Die medikamentöse Therapie spielt bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine fundamentale Rolle. Ein prognostischer Benefit konnte in

randomisierten placebokontrollierten Studien für etliche Medikamente nachgewiesen werden. Zu den wichtigsten gehören:

- Angiotensin-converting-enzyme Inhibitoren (ACE-Inhibitoren, auch ACE-Hemmer) und Angiotensin 2-Rezeptor-Blocker (Sartane, ARB)
- Natrium-Glucose-Cotransporter 2 Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren, auch SGLT2-Hemmer)
- Finerenon, ein Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonist (MRA)
- Statine

ACE-Inhibitoren und Sartane inhibieren die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse (RAS). ACE-Hemmer inhibieren das Angiotensin-converting-enzyme (ACE), das die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II im Plasma ermöglicht. Sartane sind Antagonisten des Angiotensin II Rezeptors Typ 1. Angiotensin ist ein potenter allgemeiner Vasokonstriktor. Bei der renalen Perfusion weist Angiotensin II einen dominanten vasokonstriktiven Effekt auf das *vas efferens* auf, wodurch der intraglomeruläre Druck erhöht wird.^{2,158} ACE-Hemmer und Sartane sind heutzutage Basistherapeutika der chronischen Niereninsuffizienz. Sie senken den systemischen Blutdruck, verringern die Proteinurie, verbessern die renale Perfusion und wirken anti-inflammatorisch und anti-fibrotisch im Nierenparenchym.¹⁵⁸ Einhergehend damit verbessert diese Therapie die Prognose durch Hemmung der Progression der Niereninsuffizienz und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität.^{5,140,159,160} Die Leitlinien zur chronischen Niereninsuffizienz und zum Management des Blutdrucks bei chronischer Niereninsuffizienz sprechen sich klar für eine Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen (nicht in Kombination) bei grundsätzlich allen hypertensiven Patienten aus, mit etwas unterschiedlichen Empfehlungsgraden, je nach Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Proteinurie. Dabei liegt die beste Evidenz für Patienten mit Diabetes mellitus und mit Proteinurie vor.^{5,140} In dieser Population gibt es mehrere prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien, die einen klinischen Benefit nachweisen konnten.¹⁶¹ Auch nicht-diabetische hypertensive Patienten mit hochgradiger Proteinurie profitieren.^{5,140} Die Hemmung der Progression der Niereninsuffizienz kann jedoch bei weit fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht mehr nachgewiesen werden.¹⁶² Eine Evidenzlücke gibt es noch für normotensive und/oder normoproteinurische Patienten.¹⁴⁰

Mehreren Metaanalysen zufolge ist jedoch der klinische Benefit über ein breites Spektrum der Niereninsuffizienz nachweisbar.^{159,160}

SGLT2-Inhibitoren hemmen die Glukose- und Natrium-Reabsorption im proximalen Tubulus des Nephrons. Diese Hemmung führt zu einer erhöhten Glukosurie und erhöhten intratubulären Natrium-Konzentration im distalen Nephron und triggert komplexe, noch nicht vollständig verstandene renale, hämodynamische, systemische, metabolische und anti-inflammatorische Veränderungen. Das Markenzeichen des renoprotektiven Effekts ist die Senkung des intraglomerulären Drucks, bedingt durch die Konstriktion des *vas afferens*. SGLT2-Inhibitoren wurden ursprünglich als Antidiabetika entwickelt, sie senken bei Patienten mit Diabetes mellitus den HbA1c und reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Zudem konnte eine Abnahme der Proteinurie, Verlangsamung der eGFR-Abnahme und Reduktion der Inzidenz von Nierenversagen unter SGLT2-Inhibitortherapie nachgewiesen werden.¹⁶³⁻¹⁷⁰ Insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz konnte für Empagliflozin und Dapagliflozin die Wirksamkeit über die Stoffwechselkontrolle hinaus beleuchtet werden.¹⁷¹⁻¹⁷⁶ Diese zwei SGLT2-Inhibitoren haben sich mittlerweile zur leitliniengerechten Basistherapie der Herzinsuffizienz, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus, entwickelt.¹⁷⁷ In den nephrologischen KDIGO Leitlinien zu Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz hat die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren eine Klasse 1A Empfehlung.¹⁷⁸ Im Lichte der positiven Ergebnisse der EMPA-KIDNEY und Dapa-CKD Studien, welche die prognostische Wirksamkeit von Empagliflozin und Dapagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus untersucht haben, können Empagliflozin und Dapagliflozin als Standardtherapie bei einem breiten Spektrum der chronischen Niereninsuffizienz betrachtet werden.^{62,161}

Finerenon ist ein nicht-steroidaler Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA). Durch die Hemmung von Aldosteron wird die Rückresorption von Natrium im distalen Nephron blockiert. Resultierend ist ein blutdrucksenkender Effekt. Zudem werden antifibrotische und anti-inflammatorische Effekte in den Nieren und im Myokard erreicht. MRA senken die Proteinurie bei Niereninsuffizienz.¹⁷⁹ Die Wirksamkeit von Finerenon konnte in klinischen Studien bei Patienten mit Diabetikern mit proteinurischer Niereninsuffizienz bewiesen werden. Finerenon hemmt die Progression der Niereninsuffizienz, reduziert kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Mortalität.¹⁸⁰⁻¹⁸² Nephrologische KDIGO Leitlinien 2022 empfehlen den Einsatz von Finerenon bei

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus mit Proteinurie mit der Evidenzklasse 2A.¹⁷⁸

Statine sind Inhibitoren der 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Koenzym A (HMG-CoA) Reduktase, einem Schlüsselenzym der zellulären Cholesterinsynthese. Eine Statintherapie reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, dem Pat. mit chronischer Niereninsuffizienz exponiert sind, kann effektiv durch eine Statintherapie reduziert werden, was in Subgruppenanalysen (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) in prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit Statin vs. Placebo gezeigt werden konnte.¹⁸³ Die randomisierte placebokontrollierte klinische Studie SHARP bekräftigt diese Ergebnisse. Dort untersuchten Baigent et al. den Effekt einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin und Ezetimib bei 9270 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz. Der primäre kombinierte Endpunkt (atherosklerotische Ereignisse) konnte durch die lipidsenkende Therapie im Vergleich zum Placebo signifikant um 17% reduziert werden – relatives Risiko 83% (95% Konfidenzintervall 0,74-0,94).¹⁸⁴ Die KDIGO Leitlinie empfiehlt ein Statin- oder Statin+Ezetimib-Kombinationstherapie bei allen Patienten, die älter als 50 Jahre sind und eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² haben (Klasse 1A Empfehlung). Wenn auch mit niedrigerem Evidenzgrad, wird diese Therapie bei über 50-jährigen auch bei höheren eGFR-Spektren (Klasse 1B), und jüngeren Patienten mit relevanten Komorbiditäten empfohlen (Klasse 2A).¹⁸³

Abschließend bleibt zur erwähnen, dass der Einfluss der Begleitmedikation in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wird, weil die in diesem Teil beschriebenen medikamentösterapeutischen Empfehlungen bei Studienbeginn der GCKD Studie noch nicht so ausführlich elaboriert waren (dies wird ausführlich im Methodenteil beschrieben), und SGLT2-Inhibitoren und Finerenon noch nicht zugelassen waren. Studienteilnehmer wurden in GCKD von 2010 bis 2012 rekrutiert.¹³⁸ Die KDIGO Leitlinie zur chronischen Niereninsuffizienz in aktueller Fassung wurde 2013 veröffentlicht,⁵ die KDIGO Leitlinie zur Lipidtherapie bei chronischer Niereninsuffizienz wurde ebenfalls 2013 veröffentlicht¹⁸³ und die aktuelle KDIGO Leitlinie zu Diabetes mellitus bei chronischer Niereninsuffizienz wurde 2022 veröffentlicht.¹⁷⁸ Zu Bedenken ist zudem eine Latenz zwischen Publikation und Umsetzung im Klinikalltag.

1.2 Ziele und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, die prognostische Wertigkeit des Halsumfangs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu untersuchen. Der Halsumfang fungiert hier als Surrogat für subkutanes Fettgewebe des Oberkörpers. Dies soll in den Kontext mit dem Taillenumfang als Surrogat für viszerales Fett und BMI als Surrogat für Gesamtkörperfett gesetzt werden. Die prognostische Wertigkeit wird definiert durch die Assoziation mit drei ausgewählten Endpunkten, die während der Nachbeobachtung einer Kohorte von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auftreten können. Es handelt sich um die Endpunkte: 1) *4-point major adverse cardiovascular events (4P-MACE)*, 2) Tod jeglicher Ursache 3) Nierenversagen, die in *Kapitel 2 Material und Methoden (Seite 34)* näher beschrieben werden. Die wissenschaftliche Datenlage zur Assoziation des Halsumfangs, Taillenumfangs und BMI mit diesen Endpunkten ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unschlüssig. Aus klinischer Sicht tragen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenversagen zu Morbiditätslast der chronischen Niereninsuffizienz bei. Die ausgewählte Strategie gründet somit in klinischer Relevanz der untersuchten Assoziationen.

2 Material und Methoden

2.1 Die GCKD Studie

Analysiert wurden Daten aus der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie. ¹⁸⁵

2.1.1 Ziele und Organisationsstruktur des Konsortiums

Die GCKD Studie wurde 2010 als kollaboratives, wissenschaftliches Projekt gegründet. Das übergreifende Ziel der Studie ist es, eine Kohorte von über 5000 Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz umfassend zu charakterisieren und über mehr als 10 Jahre hinweg zu beobachten. Probanden werden umfassend anamnestiziert, klinisch und apparativ untersucht, es werden Biomaterialien, Blut und Urin, entnommen und gespeichert. Während der Beobachtungszeit werden der Krankheitsverlauf und relevante medizinische Ereignisse erfasst.

Die GCKD Studie fokussiert primär auf folgende Fragestellungen: a) Identifizierung und Validierung von Risikofaktoren und Markern, die mit der Progression der Niereninsuffizienz und der Entwicklung eines Nierenversagens assoziiert sind, b) Identifizierung und Validierung von Risikofaktoren und Markern, die mit der Entwicklung und Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind, c) Aufklärung von Wechselbeziehungen unter den Faktoren, die zur Progression sowohl der Niereninsuffizienz als auch kardiovaskulärer Erkrankungen führen, d) Determinierung geschlechtsspezifischer Faktoren, die zur Progression der Niereninsuffizienz und kardiovaskulärer Erkrankungen führen, e) Erfassung der Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz für die Gesundheit und Lebensqualität. Die Formulierung weiterer Hypothesen erfolgt im Studienverlauf.

Das zentrale Projektmanagement hat seinen Sitz an der Universität Erlangen-Nürnberg. Dort befinden sich die Koordinationsstelle für die Datenerhebung, die zentrale Datenbank und Biobank. Die Struktur gliedert sich in 9 weitere regionale Teams zusammenarbeitender Universitätsklinika: Aachen, Berlin (Charité), Erlangen, Freiburg, Hannover, Heidelberg, Jena, München (Ludwigs-Maximilians-Universität) und Würzburg. Sie sind für die Rekrutierung und Nachbeobachtung der Studienteilnehmer (Probanden) verantwortlich mit Hilfe eines Netzwerks von regionalen, kooperierenden, fachärztlich nephrologischen Praxen. Darüber hinaus gibt es weitere akademische

Kooperationspartner, wie z.B. die Universität Regensburg oder Medizinische Universität Innsbruck, die beispielsweise dezidierte molekulargenetische Analysen durchführen.

2.1.2 Studiendesign, Einschluss- und Ausschlusskriterien

GCKD ist eine nationale, multizentrische, prospektive Kohortenstudie, die als reine Beobachtungsstudie den natürlichen Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz mit leicht bis stark verminderter glomerulärer Filtrationsrate, überwiegend im Stadium G3 nach KDIGO,⁵ nachverfolgt (Beobachtungsstudie). Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden *a priori* im Studienprotokoll festgelegt. Zwischen 2010 und 2012 wurden insgesamt 5217 Probanden eingeschlossen. Tabelle 3 zeigt detailliert alle Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 6. Einschluss- und Ausschlusskriterien der GCKD Studie

Einschlusskriterien:
Alter: 18–74 Jahre
eGFR: 30–60 ml/min/1,73 m ² oder
eGFR: > 60 ml/min/1,73 m ² und Albuminurie/Proteinurie, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Albuminurie > 300 mg/g Kreatinin oder ○ Albuminurie > 300 mg/Tag oder ○ Proteinurie > 500 mg/g Kreatinin oder ○ Proteinurie > 500 mg/Tag
Ausschlusskriterien:
Nicht-kaukasische Ethnie
Transplantation des Knochenmarks oder eines soliden Organs
Aktive Krebserkrankung 24 Monate vor dem Screening
Herzinsuffizienz NYHA IV
Patienten, die unter gesetzlicher Betreuung stehen oder keine eigene Einwilligungserklärung abgeben können

Die GCKD Studie fokussiert nicht auf eine bestimmte Ursache der Niereninsuffizienz. Bei der Kohortengröße von über 5000 Patienten kann das Ätiologie-Spektrum der Niereninsuffizienz in Deutschland gut abgebildet werden, inkl. seltener Ursachen. Zudem können basierend auf der Ätiologie Subgruppen gebildet und auf spezifische wissenschaftliche Fragestellungen untersucht werden. Personen mit schwerer Herzinsuffizienz und aktiver maligner Erkrankung, also Patienten mit schlechter Prognose, sind ausgeschlossen. So wurde sichergestellt, dass während der Beobachtungsdauer nicht zu viele Probanden aufgrund einer malignen Erkrankung oder Herzinsuffizienz frühzeitig versterben würden. Dadurch können sich andere prognoselimitierende Faktoren ausprägen, die näher untersucht werden können. Die GCKD Kohorte ist ethnisch singulär, da Nicht-Kaukasier ausgeschlossen wurden. Es wurde beschrieben, dass Ethnie eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung und dem Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz spielt.^{186,187} Ein potenzieller Bias durch Unterschiede zwischen Ethnien ist in der GCKD Studie somit ausgeschlossen.

2.1.3 Ethikvotum, Einwilligungserklärung, Datenschutz

Alle Zentren der GCKD Studie erhielten ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommissionen. Das Ethikvotum der führenden Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg hat die Nummer 3831. Das Aktenzeichen des Ethikvotums der Ethikkommission der Universität Würzburg lautet 90/09. Die GCKD Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter dem Identifikationszeichen DRKS00003971 eingetragen. Alle Studienteilnehmer wurden vor Einschluss in die Kohorte sorgfältig aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einwilligungserklärung. Des Weiteren erhielt jeder Studienteilnehmer nach Einschluss ein studienspezifisches Pseudonym, unter dem alle studienbezogenen Daten gespeichert wurden. Durch diese Pseudonymisierung können aus den Studiendaten keine Rückschlüsse auf konkrete Personen gezogen werden. Jegliche wissenschaftlichen Auswertungen dieser Arbeit wurden mit pseudonymisierten Daten durchgeführt.

2.1.4 Studienablauf

Die Rekrutierung der ersten Studienteilnehmer begann in 2010 und wurde 2012 erfolgreich beendet. Das ursprüngliche Ziel, 5000 Probanden einzuschließen, wurde sogar übertroffen. Es konnten 5217 Teilnehmer rekrutiert werden, die zum Teil zum

Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit immer noch nachbeobachtet werden. Bei Einschluss in die Studie wurde eine Baseline-Visite durchgeführt. Der nächste Kontakt mit den Studienteilnehmern erfolgte telefonisch 1 Jahr später; 2 Jahre nach Einschluss erfolgte eine persönliche Nachbeobachtungsvisite am Studienzentrum oder einer der regional teilnehmenden Nephrologie-Praxen. Im weiteren Verlauf erfolgten jährlich alternierend telefonische und persönliche Visiten. Falls keine persönliche Vorstellung möglich war, wurden die Informationen telefonisch eingeholt. Diese Arbeit basiert auf den Daten der GCKD Studienkohorte, die bis zum 6-Jahres-Zeitpunkt erhoben wurden. Der Datenexport aus der zentralen GCKD Studiendatenbank erfolgte im Januar 2020. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,5 Jahre.

2.1.5 Standardisierte Datenerhebung (SOP, CRF)

Die Studienvisiten wurden von zertifiziertem und geschultem Studienpersonal standardisiert durchgeführt. Jegliche Befragungen, Untersuchungen und Messungen erfolgten nach bei Studienbeginn festgelegten Verfahrensanweisungen (*standard operating procedures*, SOP). Alle Daten wurden in *case report forms* (CRF) dokumentiert. Die Anamneseerhebung und Befragungen wurden auf Band aufgenommen und für Qualitätskontrollen auditiert. Die Qualität der erhobenen Daten wurde ferner durch ein internes Monitoring mit Hilfe von externen Gutachtern überwacht.

2.1.5.1 Anthropometrie

Bei Einschluss und während persönlicher Studienvisiten wurden anthropometrische Messungen durchgeführt. Die Körpergröße wurde mit einem Wandmaßgerät in aufrechter Position ohne Schuhe in Metern (m) gemessen. Das Körpergewicht wurde mit einer geeichten Waage ohne Schuhe und äußere Bekleidung wie Jacke oder Mantel in Kilogramm (kg) gemessen. Der Halsumfang wurde mit einem flexiblen Maßband in Zentimetern (cm) gemessen. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert aufrecht zu stehen und geradeaus zu schauen, mit dem Ziel, den Kopf in der Frankfurter Horizontalebene zu halten. Gemessen wurde der Umfang senkrecht zur langen Achse des Halses, wobei der obere Rand des Maßbandes unterhalb der *prominentia laryngealis* angelegt wurde. Taillenumfang und Hüftumfang wurden im Stehen oder Liegen ohne äußere Kleidung wie Jacke oder Mantel mit einem flexiblen Maßband in cm gemessen. Gemessen wurden der kleinste Bauchumfang und der größte Hüftumfang.

Falls dies nicht offensichtlich war, wurde der Taillenumfang in der Mitte der Distanz zwischen der *spina iliaca anterior superior* und dem Unterrand des *arcus costalis* gemessen und der Hüftumfang auf Höhe des *trochanter maior*.

2.1.5.2 Klinische Messungen

Der Blutdruck wurde mit von der Studienzentrale bereitgestellten Messgeräten im Sitzen nach 5 Min Ruhe gemessen. Es erfolgten insgesamt 3 Messungen. Der zeitliche Mindestabstand zwischen den Messungen betrug 1 Minute.

2.1.5.3 Zentrale Laborverarbeitung

Bei Studieneinschluss (Baseline) und persönlichen Studienvisiten erfolgte die Entnahme von Biomaterialien, nämlich Serum, Plasma und Spontanurin. Nach Blut- und Urinabnahme erfolgten die Verarbeitung und der Transport auf Trockeneis in die Biobank der Uniklinik Erlangen, wo die Proben bei -80°C eingefroren wurden. Von dort erfolgte eine zentral gesteuerte Verteilung zu Analysen. Die Auswertung der meisten Laborwerte von Baseline erfolgte durch das Labor Synlab Heidelberg, HbA1c wurde durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Erlangen bestimmt. Zudem blieb ein Teil der Proben in der Biobank der Uniklinik Erlangen gespeichert.¹³⁸

2.1.5.4 Medizinische Ereignisse, Endpunkt-Definitionen

Medizinische Ereignisse und Diagnosen, die bei den Studienteilnehmern während der Beobachtungszeit aufgetreten sind, wurden kontinuierlich erfragt und erhoben. Zudem wurden Arztberichte aus ambulanter Behandlung, Entlassungsberichte von Hospitalisierungen und bei verstorbenen Studienteilnehmern Totenscheine systematisch gesammelt.

Endpunkt-Dictionary

Endpunkte sind prädefinierte medizinische Ereignisse, wie z.B. Myokardinfarkt oder Tod, die während der Beobachtungszeit auftreten können. Solche Ereignisse werden in der GCKD Studie mit Hilfe eines zentralen Endpunkt-Kataloges systematisch erfasst, adjudiziert und kategorisiert.

Zentrale Endpunkt-Adjudizierung

Endpunkte der GCKD Studie werden durch eine zentrale Kommission bestehend aus 4 Ärzt:innen adjudiziert. Die Adjudizierung eines Endpunktes durch mehrere Personen reduziert die Interobserver-Variabilität und gewährleistet eine robuste und korrekte Kategorisierung medizinischer Ereignisse. Die Endpunkt-Adjudizierung ist als systematischer Bewertungsprozess organisiert, der nach einer SOP (*standard operating procedure*) durchgeführt wird und auf der strukturierten Analyse aller verfügbaren medizinischen Dokumentation beruht, insbesondere natürlich auf den ärztlichen Berichten. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Endpunkte 4P-MACE Definition bei erster Nennung, Tod jeglicher Ursache und Nierenversagen untersucht. Sie sind nachstehend definiert.

- *4-Point major adverse cardiovascular events (4P-MACE)*

Der Endpunkt 4P-MACE ist ein kombinierter Endpunkt aus 4 medizinischen Ereignissen. Das Akronym 4P-MACE stammt aus dem Englischen *4-point major adverse cardiovascular events*. Der kombinierte Endpunkt adressiert 4 während der Beobachtungszeit auftretende kardiovaskuläre Ereignisse: 1) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder 2) Nicht-tödlicher Schlaganfall oder 3) Kardiovaskulärer Tod oder 4) Amputation oder Revaskularisierung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

- *Tod jeglicher Ursache (Tod)*

Dieser Endpunkt erfasst jedes während der Beobachtungszeit aufgetretene Todesereignis, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache.

- *Nierenversagen*

Dieser kombinierte Endpunkt erfasst 2 medizinischen Ereignisse: 1) Beginn einer dauerhaften Dialyse oder 2) Nierentransplantation.

2.2 Wissenschaftliche Fragestellung, Null-Hypothesen und Datenanalyse

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, die prognostische Wertigkeit des Halsumfangs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu untersuchen. Der Halsumfang dient hierbei als Surrogat für subkutanes Fettgewebe des Oberkörpers. Der prognostische Impact ist definiert durch die Assoziation mit 3 ausgewählten Endpunkten, die während der analysierten Beobachtungszeit auftreten konnten. Es handelt sich, wie oben

beschrieben um die Endpunkte 1) 4P-MACE, 2) Tod, 3) Nierenversagen. Aus klinischer Sicht tragen insbesondere 4P-MACE und Nierenversagen zur Morbiditätslast der chronischen Niereninsuffizienz bei. Die ausgewählte Strategie für die prognostische Auswirkung des Halsumfangs gründet somit in klinischer Relevanz. Auch BMI und Taillenumfang wurden in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtmortalität und Nierenversagen wissenschaftlich bereits untersucht, weswegen diese 2 Parameter zum Vergleich parallel zum Halsumfang auf die gleichen Assoziationen in unserer Studie untersucht wurden.

Die primäre Hypothese lautete:

- 1) Halsumfang ist mit den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen, in der GCKD Studienkohorte assoziiert.

Null-Hypothese: Es gibt keine Assoziation zwischen Halsumfang und den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen.

Dazu wurden folgende sekundäre Hypothesen formuliert:

- 2) BMI ist mit den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen, in der GCKD Studienkohorte assoziiert.

Null-Hypothese: Es gibt keine Assoziation zwischen BMI und den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen.

- 3) Taillenumfang ist mit den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen, in der GCKD Studienkohorte assoziiert.

Null-Hypothese: Es gibt keine Assoziation zwischen Taillenumfang und den Endpunkten 4P-MACE, und/oder Tod, und/oder Nierenversagen.

2.2.1 Zusammenfassung der Analytik

Die biometrische und statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn. Nach gemeinsamer Datenexploration erfolgte die Erstellung eines statistischen Analyseplans, in welchem die statistisch-analytischen Verfahren zur Prüfung der Forschungshypothesen spezifiziert wurden. Der primäre Fokus bei der Analytik lag auf der Variable Halsumfang, sodann BMI und Taillenumfang sowie weitere Variablen. Deskriptive Statistiken wurden berechnet, um die analysierte Kohorte im klinisch-

medizinischen Kontext darzustellen. Es wurden Korrelationen des Halsumfangs mit anderen untersuchten Variablen berechnet, um basale Assoziationen mit klinischen und laborchemischen Parametern zu untersuchen. Die Assoziation mit ausgewählten Endpunkten wurde mit *Cox proportional hazards* Regressionsmodellen untersucht. Um die Assoziationen von Halsumfang, BMI und Taillenumfang mit den Endpunkten vergleichen zu können, wurden separate Cox-Regressionen für jedes der drei Surrogate berechnet. Die Anpassungsgüte der Modelle wurden mittels Akaike Informationskriterium (AIC) verglichen.¹⁸⁸ Um die unterschiedliche geschlechtsspezifische Verteilung des Fettgewebes widerzuspiegeln, wurden deskriptive Statistiken und Korrelationen separat für Männer und Frauen berechnet. Ferner wurden in den Cox-Regressionen (multiplikative) Interaktionsterme des jeweiligen Fettgewebesurrogats mit dem Geschlecht eingefügt. Alle p-Werte wurden 2-seitig berechnet, ein $P < 0,05$ wird als statistisch signifikant bezeichnet. Statistische Analysen wurden mit SAS 9.4 (©2002-2012 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) berechnet.

2.2.2 Variablenselektion

Der Halsumfang wurde in der GCKD Studie erst ab dem 2. Jahr der Nachbeobachtung systematisch gemessen, seitdem regelmäßig bei allen persönlich erfolgenden Visiten. Aus allen verfügbaren Halsumfangmessungen während der Beobachtungszeit wurde ein Mittelwert pro Studienteilnehmer berechnet, der für alle weiteren statistischen Berechnungen genutzt wurde. Diese Strategie wird im nächsten Absatz detailliert beschrieben. Alle anderen Variablen wurden der Baseline-Visite entnommen. Folgende Variablen wurden analysiert:

- Halsumfang [cm]
- Taillenumfang [cm]
- Hüftumfang [cm]
- Taille/Hüfte Ratio [maßlos]
- BMI [kg/m^2]
- Alter [Jahre]
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) [mmHg]
- Pulsdruck (PP) [mmHg]
- Systolischer Blutdruck (SBP) [mmHg]
- Diastolischer Blutdruck (DBP) [mmHg]
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (eGFR) [$\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$]
- Kreatinin [mg/dl]
- Cystatin C [mg/dl]
- Harnstoff [mg/dl]

- Albumin [g/l]
- HDL-Cholesterin [mg/dl]
- Urin-Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin (UACR) [mg/g]
- LDL-Cholesterin [mg/dl]
- C-reaktives Protein (CRP) [mg/dl]
- Triglyzeride [mg/dl]
- HbA1c [mmol/mol]
- Arterielle Hypertonie [ja/nein]
- HbA1c [%]
- Raucher (jemals geraucht) [ja/nein],
- Diabetes mellitus (DM) [ja/nein],
- Gesamtcholesterin [mg/dl]
- Geschlecht [männlich/weiblich]

Die Variablendefinitionen sind dem *Appendix* zu entnehmen.

Arterielle Hypertonie, Geschlecht, Diabetes mellitus und Raucher sind binäre, i.e. kategoriale, Variablen, alle anderen Variablen sind kontinuierlich.

Die Rationale der Variablenselektion ist wie folgt. Alter, Geschlecht, eGFR und UACR dienen demographischen nierenfunktionsbezogenen Deskription der Kohorte. Kreatinin und Cystatin-C sind laborchemische Determinanten der Nierenfunktion. Neben Halsumfang, BMI und Taillenumfang wurden Hüftumfang und Taille/Hüfte Ratio als begleitende anthropometrische Fettgewebesurrogate erfasst. Die Blutdrucksituation während der Baseline-Visite ist mit den o.g. Blutdruckparametern umfassend beschrieben. Metabolische Veränderungen und Inflammation können mit HbA1c, den Blutfetten (Cholesterinprofil und Triglyzeride) und CRP gut abgebildet werden. Bei der Endpunktanalyse können mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Raucherstatus wichtige klinische Confounder berücksichtigt werden. Insgesamt verleihen diese Variablen die Möglichkeit, einen Überblick über das klinisch-anthropometrische Bild, kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren der untersuchten Kohorte zu gewinnen.

2.2.3 Analyse, Definition, Erstellung der Variable Halsumfang und der untersuchten Studienpopulation

Im folgenden Absatz wird dargestellt, wie die Variable Halsumfang biometrisch behandelt wurde. Bei der Datenexploration bis zum 7-Jahres Nachbeobachtungszeitpunkt wurde festgestellt, dass zur Baseline der Halsumfang nur bei 16 von 5217 Studienteilnehmern gemessen worden war. Ab dem 2. Jahr jedoch war eine systematische und repräsentative Erfassung mit sehr hohen Fallzahlen erfolgt.

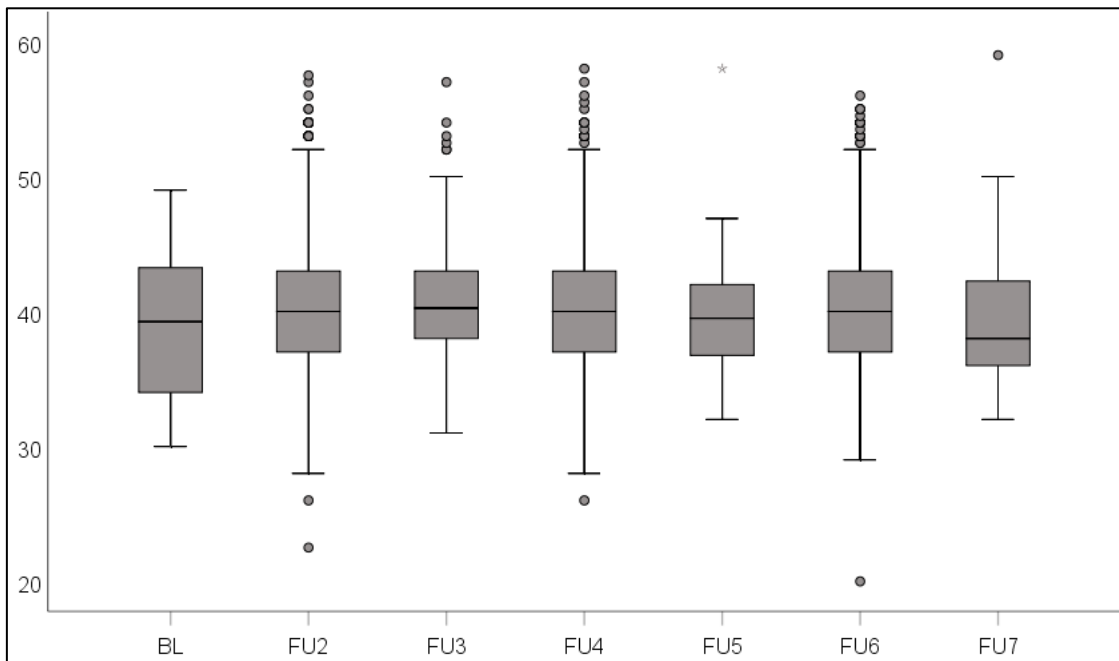
Während der Studiendauer zeigte sich der Halsumfang im Mittel als konstant, ohne signifikante Veränderung. Dies ist den deskriptiven Statistiken der Tabelle 7 zu entnehmen: der Mittelwert des Halsumfangs bei den Visiten (2 Jahre, 4 Jahre, 6 Jahre) liegt jeweils bei 40,3 cm, mit konstanten Standardabweichungen von 4,5 bis 4,6 cm. Zudem überlappen sich die 95% Konfidenzintervalle über alle verfügbaren Messzeitpunkte. Konsistent dazu ist in Abbildung 3 mittels Box-Whisker Plot veranschaulicht, dass sich der Mittelwert und Interquartilbereich während der Messzeitpunkte im Wesentlichen nicht änderte. Somit ist die Aussage zulässig, dass bezüglich des Halsumfangs eine Mittelwertkonstanz über die Beobachtungsdauer besteht. Wiederholte Messungen sind somit im Durchschnitt nicht signifikant unterschiedlich und der Mittelwert kann zuverlässig den Status bei Baseline abbilden.

Im nächsten Schritt wurde pro Studienteilnehmer ein Mittelwert des Halsumfangs aus allen verfügbaren Messzeitpunkten berechnet und somit eine neue Variable "Halsumfang (gemittelt)" erstellt. Wurde zum Beispiel bei einem Studienteilnehmer der Halsumfang bei den 2-, 4-, und 6-Jahresvisiten gemessen, wurde für diesen Studienteilnehmer der Mittelwert aus diesen 3 Messungen berechnet und als neue Variable „Halsumfang (gemittelt)“ für diesen Teilnehmer gespeichert. Dieser Rechengang wurde am gesamten Datensatz der GCKD Studie angewendet. Auf diese Weise konnte die Variable „Halsumfang (gemittelt)“ bei 4537 von 5217 Teilnehmern gewonnen werden (87%). Diese 4537 Fälle bilden die statistische Grundgesamtheit, die untersuchte Studienpopulation, dieser Arbeit. Die geringe Anzahl von Baseline-Werten (n=16) wurde so kompensiert, dass die gemittelten Halsumfang-Variablen zur Substitution der fehlenden Baseline-Werte herangezogen wurden.

Tabelle 7. Halsumfang-Messungen während der Studienvisiten

Messzeitpunkt	N	Mittelwert (cm)	Standardabweichung (cm)	95% Konfidenzintervall
Baseline	16	39,0	5,7	36,0–42,0
Follow up 2 Jahre	4133	40,3	4,6	40,2–40,5
Follow up 3 Jahre	158	40,7	4,6	40,0–41,4
Follow up 4 Jahre	3112	40,3	4,5	40,1–40,4
Follow up 5 Jahre	36	39,6	5,0	37,9–41,3
Follow up 6 Jahre	2900	40,3	4,5	40,1–40,5
Follow up 7 Jahre	20	39,8	6,3	36,8–42,7
Mittelwert aus allen Visiten	4537	40,4	4,5	40,3–40,6

Abbildung 3. Box-Whisker Plot des Halsumfangs während der Studienvisiten



Legende: Die Y-Achse repräsentiert den Halsumfang in cm. Die X-Achse repräsentiert Messzeitpunkte während der Studie. BL = Baseline, FU2= 2-Jahre follow-up, FU3= 3-Jahre follow-up, FU4= 4-Jahre follow-up, FU5= 5-Jahre follow-up, FU6= 6-Jahre follow-up, FU7= 7-Jahre follow-up

Im nachfolgenden Teil der Methoden und im *Kapitel 3 Ergebnisse (Seite 50)* wird die gemittelte Halsumfang-Variable „Halsumfang_m“ genannt.

2.2.4 Deskriptive Statistiken der Kohorte

Die Studienpopulation wurde mit deskriptiven Statistiken untersucht. Beschrieben wurde die Population als Gesamtheit und aufgeteilt nach Geschlecht. Kontinuierliche Variablen wurden auf Normalverteilung mittels Quantil-Quantil (Q-Q) Plots untersucht. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), nicht-normalverteilte Variablen als Median mit Quartilen (25. und 75. Perzentile), und kategoriale Variablen als Anzahl mit Prozent (n, %) beschrieben.

2.2.5 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen nach Pearson und Spearman wurden für die gesamte Studienpopulation und aufgeteilt nach Geschlecht durchgeführt in Abhängigkeit von der Verteilung der entsprechenden Variablen.

2.2.6 Time-to-event Analysen

Die Assoziationen des Halsumfangs_m, Taillenumfangs und BMI mit den spezifizierten Endpunkten wurden mit *Cox proportional hazards* Regressionen untersucht. Die Cox-Regression stellt den Einfluss von Variablen auf den s.g. Hazard dar und ist definiert durch folgende Gleichung:

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{(b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n)}$$

$h(t)$ = Hazard für Endpunkt bei Zeit t

$h_0(t)$ = Baseline-Hazard für Endpunkt bei Zeit t , entspricht dem Hazard, wenn alle Parameter gleich Null sind.

e = Eulersche e-Funktion

X_1, X_2, \dots, X_n = Parameter, i.e. Variablen, die in das Modell eingeschlossen werden (z.B. Halsumfang_m)

b_1, b_2, b_n = Koeffizienten der Regressionsgleichung. Diese werden durch die *maximum likelihood* Methode bestimmt. Sie entsprechen Effektstärken pro Einheit der jeweiligen zugehörigen Parameter X_1, X_2, \dots, X_n . Das heißt, wenn der Parameter X_1 um eine Einheit zunimmt, i.e. X_1+1 , steigt der Baseline-Hazard um den Faktor e^{b_1} .

Eine wichtige Annahme des Cox-Modells ist die Konstanz der Hazardraten der zu vergleichenden Gruppen über die Zeit: z.B. $h_1(t)$ für Männer und $h_2(t)$ für Frauen, also $h_1(t)/h_2(t)$, ist während der gesamten Beobachtungszeit konstant.

$$h_1(t)/h_2(t) = \text{const.}$$

Um den Effekt des Halsumfangs_m, Taillenumfangs und BMI auf die Überlebenszeit zu schätzen, wurden separate Modelle für jeden dieser Fettgewebesurrogate erstellt. Ein großer Vorteil der Cox-Regression ist die Möglichkeit der Adjustierung. Hiermit können zusätzlich zu den jeweiligen Fettgewebesurrogaten weitere Parameter (Variablen), wie

z.B. Alter oder Geschlecht, in die Regressionsgleichung aufgenommen und berücksichtigt werden. So lassen sich Effektstärken berechnen für alle im Modell berichteten Variablen.

2.2.6.1 Basismodelle

Es wurden separate Basismodelle mit Halsumfang_m, Taillenumfang und BMI für die Assoziation mit jedem der 3 untersuchten Endpunkte erstellt. Für die Adjustierung wurden Alter, Geschlecht, und ein multiplikativer Interaktionsterm des Fettgewebesurogats mit dem Geschlecht gewählt.

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{(b_1[\text{Surrogat}] + b_2[\text{Surrogat} \cdot \text{Geschlecht}] + b_3[\text{Alter}] + b_4[\text{Geschlecht}])}$$

2.2.6.2 Interaktionsterme

Bei der Cox-Regression werden die Effektstärken als Koeffizienten b_{1-4} geschätzt. Die Koeffizienten b_1 und b_4 berichten die Effektstärken des Fettgewebesurrogats und des Geschlechts auf den Hazard. Der Koeffizient b_2 des Interaktionsterms Surrogat \times Geschlecht gibt die Effektstärke der Wechselwirkung des Fettgewebesurrogats mit dem Geschlecht auf den Hazard wieder, die über die einzelnen Effektstärken (b_1 und b_4) hinausgehen. So kann analysiert werden, ob sich die Effektstärke der Fettgewebesurrogate zwischen Männern und Frauen unterscheidet und falls ja, wie. In dieser Arbeit wurde Geschlecht als binäre kategoriale Variable kodiert. Weiblichem Geschlecht wurde der Wert 1 zugeordnet, männlichem Geschlecht der Wert 0.

2.2.6.3 Voll-adjustierte Modelle

Bei den Basismodellen werden potenzielle Störgrößen (Confounder) nicht berücksichtigt. Um diesen Einfluss zu berücksichtigen, wurden separate voll-adjustierte Modelle für Halsumfang_m, Taillenumfang und BMI für die Assoziation mit jedem der 3 untersuchten Endpunkte erstellt. Diese Modelle schätzen den durch Confounder bereinigten Effekt der Fettgewebesurrogate auf den jeweiligen Endpunkt. Für die Adjustierung wurden Alter, Geschlecht, Raucher, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, LDL-Cholesterin, eGFR, UACR, CRP und ein Interaktionsterm des Fettgewebesurogats mit Geschlecht gewählt. Die Auswahl der Confounder beruhte auf

klinischer Erfahrung sowie einer Literaturrecherche durch den Verfasser dieser Arbeit. Alle Fettgewebesurrogate wurden als kontinuierliche Variablen analysiert. Die Bildung der Regressionsgleichung erfolgte analog zu den Basismodellen, wie im *Teil 2.2.6.1 Basismodelle (Seite 47)* dargelegt.

2.2.6.4 Modellvergleiche

Für jedes Fettgewebesurrogat wurde eine Cox-Regression für jeden untersuchten Endpunkt berechnet. Für jedes einzelne Fettgewebesurrogat liegen somit 3 Basismodelle und 3 voll-adjustierte Modelle vor. Wie die Basismodelle haben auch die voll-adjustierten Modelle eine konstante Parameterzahl. Für den Vergleich der Halsumfang_m, Taillenumfang- und BMI-Modelle wurden Akaike Informationskriterien (AIC) für jedes Modell gerechnet.¹⁸⁸ AIC ist ein Maß der Modellanpassungsgüte. Je niedriger das AIC, desto besser die Anpassung. AIC wird wie folgt berechnet:

$$AIC = -2\ln(L) + 2 \cdot k$$

L = Likelihood des Modells

k = Anzahl der Modellparameter

Das AIC sinkt mit steigender *likelihood* des Modells und sinkender Parameteranzahl. Vergleicht man nun z.B. ein Nierenversagen-Basismodell mit Halsumfang_m mit einem Nierenversagen-Basismodell mit Taillenumfang, ist für das AIC die *likelihood* der entscheidende Faktor der Anpassungsgüte, da die Parameteranzahl in beiden Modellen gleich ist. Der einzige Unterschied zwischen solchen Modellen ist die Variable des jeweiligen Fettgewebesurrogats und der zugehörige Interaktionsterm mit dem Geschlecht. Wird ein Basismodell und voll-adjustiertes Modell des gleichen Fettgewebesurrogats verglichen, kann beurteilt werden, ob der Einschluss zusätzlicher Parameter (Confounder) in die Cox-Regression auch mit einer verbesserten *Likelihood*-Schätzung einhergeht. Bei steigender Parameteranzahl steigt der 2. Summand *k* in der AIC-Gleichung. Entscheidend für die Summe der Gleichung (das AIC) ist dann, wie sich der 1. Summand verändert. Der 1. Summand wird durch einen negativen natürlichen Logarithmus der Gesamt-*likelihood* des Regressionsmodells bestimmt. Wird durch den Einschluss zusätzlicher Regressionsparameter auch die *Likelihood*-Schätzung besser, wird der 1. Summand numerisch kleiner. Nutzen wir nun das AIC, um ein Taillenumfang Basismodell mit einem voll-adjustierten Modell zu vergleichen, können wir beurteilen, ob

der Einschluss der Parameter in das voll-adjustierte Modell auch mit einer besseren *Likelihood*-Schätzung einhergeht.

3 Ergebnisse

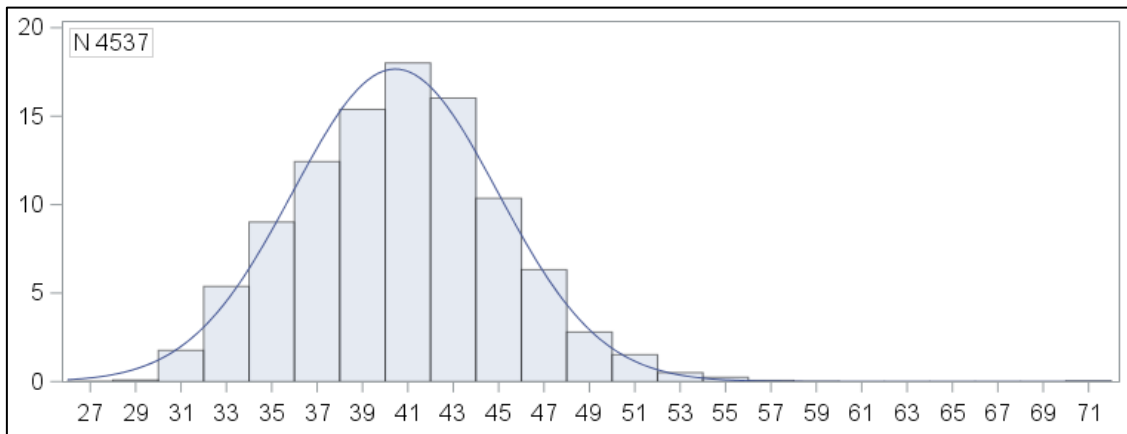
Auch in diesem Teil wird die gemittelte Halsumfang-Variable als „Halsumfang_m“ bezeichnet. Die Herleitung und Definition dieser Variable ist im *Kapitel 2 Material und Methoden Teil 2.2.3 Analyse, Definition und Erstellung der Variable Halsumfang und der untersuchten Studienpopulation (Seite 42)* beschrieben.

In die Analysen der hier vorgelegten Arbeit wurden 4537 Studienteilnehmer der GCKD Studie aufgenommen, die für 6 Jahre prospektiv nachbeobachtet worden waren. Die deskriptiven Statistiken des Halsumfangs_m waren wie folgt:

Mittelwert 40,4 cm, SD 4,5 cm, Median 40,5 cm, Interquartilbereich 6,1 cm.

Das Histogramm des Halsumfang_m in Abbildung 4 zeigt eine Normalverteilung.

Abbildung 4. Histogramm der Variable Halsumfang_m



Legende: Die X-Achse zeigt den Halsumfang_m in cm. Die Y-Achse zeigt die Wahrscheinlichkeitsdichte in Prozent. Die glockenförmige Kurve repräsentiert die Normalverteilungskurve. Die Balken repräsentieren einen Intervallbereich des Halsumfangs_m in cm mit der dazugehörigen Wahrscheinlichkeitsdichte. N=4537 ist die Anzahl der untersuchten Studienteilnehmer (statistische Grundgesamtheit).

3.1 Klinische und laborchemische Charakterisierung der untersuchten Population

Übersicht deskriptiver Statistiken der untersuchten Studienpopulation zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8. Deskriptive Statistiken der untersuchten Studienpopulation

	Gesamt N = 4537	Männlich N = 2693	Weiblich N= 1844
<i>Kontinuierliche Variablen [Einheit]</i>	<i>Mittelwert ± SD oder Median [IQR]</i>	<i>Mittelwert ± SD oder Median [IQR]</i>	<i>Mittelwert ± SD oder Median [IQR]</i>
Alter [Jahre]	60 ± 12	61 ± 11	59 ± 13
Halsumfang _m [cm]	40,4 ± 4,5	42,7 ± 3,6	37,2 ± 3,7
Taillenumfang [cm]	103,3 ± 15,6	107,6 ± 13,6	97,0 ± 16,3
Hüftumfang [cm]	110 ± 11,9	109,3 ± 10,3	111,1 ± 13,9
Taille / Hüfte Ratio	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
BMI [kg/m ²]	29,7 ± 5,9	29,9 ± 5,3	29,6 ± 6,7
MAP [mmHg]	99 ± 13	100 ± 13	98 ± 13
PP [mmHg]	60 ± 17	62 ± 17	57 ± 17
SBP [mmHg]	139 ± 20	142 ± 20	136 ± 20
DBP [mmHg]	79 ± 12	80 ± 12	79 ± 11
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	50 ± 18	49 ± 17	51 ± 19
Kreatinin [mg/dl]	1,4 [1,2–1,7]	1,6[1,3–1,9]	1,2 [1,0–1,5]
Cystatin C [mg/dl]	1,4 [1,2–1,7]	1,4 [1,2–1,8]	1,4 [1,1–1,6]
Harnstoff [mg/dl]	55 [43–71]	58 [45–74]	51 [40–66]
Albumin [g/l]	39 [36–41]	39 [37–41]	38 [36–40]
UACR [mg/g]	49 [10–374]	76 [11–493]	27 [8–223]
CRP [mg/dl]	2,2 [1,0–4,9]	2,1 [1,0–4,6]	2,3 [1,0–5,4]
HbA1c [mmol/mol]	42,2 [38,8–48,4]	42,7 [39,1 –50]	41,8 [38,5–46,5]
HbA1c [%]	6,3 ± 1,0	6,4 ± 1,0	6,2 ± 1,0

Fortsetzung Tabelle 8. Deskriptive Statistiken der untersuchten Studienpopulation

Gesamtcholesterin [mg/dl]	208 [177–240]	200 [169–231]	219 [190–251]
HDL-Cholesterin [mg/dl]	49 [40–62]	44 [37–54]	58 [47–70]
LDL-Cholesterin [mg/dl]	115 [90–143]	110 [86–138]	122 [96–151]
Triglyzeride [mg/dl]	168 [118–238]	181 [125–259]	153 [108–214]
Kategoriale Variablen	N (%)	N (%)	N (%)
Arterielle Hypertonie [N, % ja]	4361 (96,2)	2368 (98,0)	1732 (93,5)
Raucher [N, % ja]	693 (15,3)	426 (15,8)	267 (14,5)
Diabetes mellitus [N, % ja]	1563 (34,5)	1031 (38,3)	532 (28,9)
Geschlecht [N, % männlich]	2693 (59,4)	-	-

Legende: Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm SD oder Median [Quartilen] dargestellt. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten und Proportionen in Prozent dargestellt. SD = Standarddeviation, MAP = mittlerer arterieller Druck, PP= Pulsdruck, SBP = systolischer Blutdruck, DBP = diastolischer Blutdruck, BMI = Body Mass Index, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (nach CKD-EPI Formel), UACR= Urin-Albumin / Kreatinin Ratio, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin A1c HDL = high density Lipoprotein, LDL = low density Lipoprotein, CRP = C-reaktives Protein.

Von den untersuchten 4537 Studienteilnehmern waren 2693 (59,4%) männlich und 1844 (40,6%) weiblich. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre, die mittlere eGFR betrug 50 ml/min/1,73 m² und die mediane UACR betrug 49 mg/g. Der mittlere Halsumfang_m war 43 cm bei Männern und 37 cm bei Frauen. Der mittlere Taillenumfang war 108 cm bei Männern und 97 cm bei Frauen. Der mittlere BMI war 29,9 kg/m² bei Männern und 29,6 kg/m² bei Frauen. 96% der Studienteilnehmer hatten eine arterielle Hypertonie (98 % der Männer und 93,5% der Frauen), 15,3% waren Raucher (15,8% der Männer und 14,5% der Frauen), 34,5% hatten einen Diabetes mellitus (38,3% der Männer 28,9% der Frauen).

3.2 Halsumfang_m korreliert mit anderen Fettgewebesurrogaten

Die Korrelationsanalyse des Halsumfangs_m in cm mit anderen Variablen wird in Tabelle 9 veranschaulicht.

Tabelle 9. Korrelationsanalyse des Halsumfangs_m in cm mit anderen Variablen, aufgeteilt nach Geschlecht

	Männlich		Weiblich	
Variable [Einheit]	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert
Alter [Jahre]	0,163	<0,001	0,269	<0,001
MAP [mmHg]	0,026	0,186	-0,024	0,314
PP [mmHg]	0,092	<0,001	0,117	<0,001
DBP [mmHg]	-0,071	<0,001	-0,083	<0,001
SBP [mmHg]	0,035	0,071	0,050	0,032
BMI [kg/m ²]	0,681	<0,001	0,695	<0,001
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-0,069	<0,001	-0,142	<0,001
Hüftumfang [cm]	0,629	<0,001	0,656	<0,001
Taillenumfang [cm]	0,694	<0,001	0,730	<0,001
Taille / Hüfte Ratio	0,416	<0,001	0,491	<0,001
Variable [Einheit]	Spearman´s rho	p-Wert	Spearman´s rho	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	0,032	0,101	0,054	0,022
Harnstoff [mg/dl]	0,054	0,005	0,140	<0,001
Albumin [g/l]	-0,054	0,005	-0,076	0,001
UACR [mg/g]	-0,063	0,001	-0,166	<0,001
CRP [mg/dl]	0,252	<0,001	0,359	<0,001

Fortsetzung Tabelle 9. Korrelationsanalyse des Halsumfangsm in cm mit anderen Variablen, aufgeteilt nach Geschlecht

HbA1c [mmol/mol]	0,301	<0,001	0,414	<0,001
HbA1c [%]	0,302	<0,001	0,415	<0,001
Gesamtcholesterin [mg/dl]	-0,115	<0,001	-0,113	<0,001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	-0,280	<0,001	-0,369	<0,001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	-0,158	<0,001	-0,091	0,001
Triglyzeride [mg/dl]	0,258	<0,001	0,305	<0,001
Cystatin C [mg/dl]	0,069	<0,001	0,143	<0,001

Legende: MAP = mittlerer arterieller Druck, PP= Pulsdruck, SBP = systolischer Blutdruck, DBP = diastolischer Blutdruck, BMI = Body Mass Index, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (nach CKD-EPI Formel), UACR= Urin-Albumin / Kreatinin Ratio, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin A1c HDL = high density Lipoprotein, LDL = low density Lipoprotein, CRP = C-reaktives Protein.

Der Halsumfang_m korrelierte am stärksten mit den anderen Fettgewebesurrogaten. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden mit Taillenumfang gesehen (0,69 für Männer, 0,73 für Frauen) gefolgt von BMI (0,68 für Männer, 0,69 für Frauen). All die untersuchten Fettgewebesurrogate (auch Hüftumfang und Taille-Hüfte Ratio) deuten mit höheren Werten ein höheres Fettdepot an. Abgesehen von den Korrelationen des Halsumfangsm mit anderen Fettgewebesurrogaten, konnten sonst wesentlich niedrigere Korrelationskoeffizienten beobachtet werden.

3.3 Regressionsanalysen, Assoziationen mit klinischen Endpunkten

Während einer mittleren Beobachtungszeit von 6,5 Jahren wurden folgende Endpunktzahlen registriert: 510 Studienteilnehmer entwickelten einen 4P-MACE, 341 Studienteilnehmer verstarben, und 339 entwickelten ein Nierenversagen. In diesem Kapitel begrenzen und fokussieren wir uns auf das Berichten der Effektstärken der

einzelnen Fettgewebesurogate und deren Interaktionsterme mit Geschlecht aus den jeweiligen Basis- und voll-adjustierten Modellen.

3.3.1 Basismodelle

Zunächst werden die Ergebnisse der Basismodelle in Detail in den Tabellen 10 bis 12 dargestellt und danach beschrieben.

3.3.1.1 Basismodelle des Halsumfang_m

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 10 zu sehen.

Tabelle 10. Cox-Regressionen der Basismodelle des Halsumfang_m

Halsumfang_m		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 8106		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m (cm)	1,040 (1,010–1,070)	0,008
Interaktionsterm	0,992 (0,937–1,050)	0,786
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 5293		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m (cm)	1,042 (1,006–1,079)	0,022
Interaktionsterm	1,090 (1,021–1,164)	0,009
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 5436		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m (cm)	0,993 (0,957–1,031)	0,724
Interaktionsterm	0,993 (0,928–1,063)	0,837

Legende: Interaktionsterm = Halsumfang_m × Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1= weiblich.

Halsumfang_m zeigte eine signifikante Assoziation mit den Endpunkten 4P-MACE und Tod.

Größere Halsumfangwerte_m waren mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt 4P-MACE assoziiert. Ferner waren größere Halsumfangwerte_m mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt Tod assoziiert.

Die Assoziation des Halsumfangs_m mit dem Endpunkt Nierenversagen war statistisch nicht signifikant.

Der Interaktionsterm des Halsumfangs_m mit dem Geschlecht war nur mit dem Endpunkt Tod signifikant assoziiert. Bei weiblichem Geschlecht waren größere Halsumfangwerte_m mit einer zusätzlichen Erhöhung des Hazards für den Endpunkt Tod assoziiert. Zusammengefasst war die Hazard für den Endpunkt Tod mit größeren Halsumfangwerten_m erhöht für beide Geschlechter, Frauen hatten dabei im Vergleich zu Männern einen höheren Hazard.

Die Assoziationen des Interaktionsterms des Halsumfangs_m mit dem Geschlecht mit den Endpunkten 4P-MACE und Nierenversagen waren statistisch nicht signifikant.

3.3.1.2 Basismodelle des Taillenumfangs

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 11 zu sehen.

Tabelle 11. Cox-Regressionen der Basismodelle des Taillenumfangs

Taillenumfang		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 8104		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang (cm)	1,012 (1,004–1,019)	0,002
Interaktionsterm	0,996 (0,982–1,009)	0,529
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 5277		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang (cm)	1,025 (1,016–1,034)	< 0,001
Interaktionsterm	0,998 (0,982–1,014)	0,761
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 5427		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang (cm)	1,014 (1,005–1,023)	0,002
Interaktionsterm	0,984 (0,969–0,999)	0,032

Legende: Interaktionsterm = Taillenumfang × Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1= weiblich.

Taillenumfang war signifikant mit allen untersuchten Endpunkten assoziiert. Größere Taillenumfangswerte waren mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt 4P-

MACE assoziiert. Ferner waren größere Taillenumfangswerte mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt Tod assoziiert. Größere Taillenumfangswerte waren auch mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt Nierenversagen assoziiert.

Der Interaktionsterm des Taillenumfangs mit dem Geschlecht war nur mit dem Endpunkt Nierenversagen signifikant assoziiert. Bei weiblichem Geschlecht waren größere Taillenumfangswerte mit einer zusätzlichen Senkung des Hazards für den Endpunkt Nierenversagen assoziiert. Der Haupteffekt des erhöhten Hazards mit größeren Taillenumfang für den Endpunkt Nierenversagen wurde bei Frauen gesenkt, so dass die insgesamt Auswirkung größerer Taillenumfangswerte bei Frauen auf den Endpunkt Nierenversagen als vernachlässigbar zu werten ist. Die Assoziationen des Interaktionsterms des Taillenumfangs mit dem Geschlecht mit den Endpunkten 4P-MACE und Tod waren statistisch nicht signifikant.

3.3.1.3 Basismodelle des Body Mass Index

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12. Cox-Regressionen der Basismodelle des BMI

Body Mass Index		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 8107		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,027 (1,008–1,046)	0,004
Interaktionsterm	0,979 (0,948–1,012)	0,209
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 5299		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,041 (1,019–1,063)	< 0,001
Interaktionsterm	0,995 (0,957–1,034)	0,782
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 5433		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,018 (0,995–1,041)	0,132
Interaktionsterm	0,963 (0,927–1,001)	0,057

Legende: BMI = Body Mass Index × Interaktionsterm = BMI · Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1 = weiblich.

BMI war mit den Endpunkten 4P-MACE und Tod signifikant assoziiert.

Größere BMI-Werte waren mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt 4P-MACE assoziiert. Ferner waren größere BMI-Werte mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt Tod assoziiert. Die Assoziation des BMI mit dem Endpunkt Nierenversagen war nicht signifikant.

Die Assoziationen des Interaktionsterms des BMI mit dem Geschlecht mit den Endpunkten 4P-MACE, Tod und Nierenversagen waren nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Basismodelle zeigten generell einen Trend zu erhöhtem Hazard mit steigenden Surrogatwerten für die meisten Endpunkte. Die Interaktionsterme waren dagegen zumeist mit einer zusätzlichen Reduzierung des Hazards mit steigenden Surrogatwerten bei Frauen verbunden. Dabei gab es eine Ausnahme, nämlich den Interaktionsterm des Geschlechts mit dem Halsumfang m , der mit einer zusätzlichen Erhöhung des Hazards mit steigenden Halsumfangwerten m bei Frauen einherging. Bei diesen geschlechtsspezifischen Trends müssen jedoch Testergebnisse (Signifikanzen) der Parameterschätzungen berücksichtigt werden. Eine signifikante Interaktion mit dem Geschlecht konnte nur bei Halsumfang für den Endpunkt Tod und bei Taillenumfang für den Endpunkt Nierenversagen nachgewiesen werden.

3.3.2 Voll-adjustierte Modelle

Die Ergebnisse der voll-adjustierten Modelle zeigen einen generellen Trend der Senkung und des Signifikanzverlustes der meisten Effektstärken. Zunächst werden die Ergebnisse der voll-adjustierten Modelle in Detail in Tabellen 13 bis 15 dargestellt und danach beschrieben.

3.3.2.1 Voll-adjustierte Modelle des Halsumfangs_m

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 13 zu sehen.

Tabelle 13. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des Halsumfangs_m

Halsumfang_m		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 7702		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m	1,009 (0,980–1,040)	0,544
Interaktionsterm	0,975 (0,921–1,033)	0,395
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 4971		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m	1,005 (0,969–1,042)	0,796
Interaktionsterm	1,080 (1,009–1,155)	0,026
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 4788		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Halsumfang _m	0,984 (0,946– 1,023)	0,405
Interaktionsterm	1,001 (0,936–1,071)	0,969

Legende: Interaktionsterm = Halsumfang_m × Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1= weiblich.

Halsumfang_m war mit dem Endpunkt Tod signifikant assoziiert. Einzig der Interaktionsterm des Halsumfangs_m mit dem Geschlecht war mit dem Endpunkt Tod

signifikant assoziiert - bei Frauen waren größere Halsumfangwerte_m mit einer signifikanten Erhöhung des Hazards für den Endpunkt Tod assoziiert.

Alle anderen Assoziationen der untersuchten Endpunkte mit dem Halsumfang_m und dessen Interaktionsterms mit dem Geschlecht waren statistisch nicht signifikant.

3.3.2.2 Voll-adjustierte Modelle des Taillenumfangs

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 14 zu sehen.

Tabelle 14. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des Taillenumfangs

Taillenumfang		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 7702		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang	1,002 (0,994–1,010)	0,575
Interaktionsterm	0,995 (0,981–1,008)	0,435
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 4968		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang	1,014 (1,005–1,024)	0,003
Interaktionsterm	0,998 (0,981–1,015)	0,784
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 4786		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Taillenumfang	1,006 (0,996–1,016)	0,214
Interaktionsterm	0,988 (0,973–1,004)	0,143

Legende: Interaktionsterm = Taillenumfang × Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1= weiblich.

Der Taillenumfang war mit dem Endpunkt Tod signifikant assoziiert. Größere Taillenumfangswerte waren mit einem signifikant erhöhten Hazard für den Endpunkt Tod

assoziiert. Alle anderen Assoziationen des Taillenumfangs mit den untersuchten Endpunkten, einschließlich der Assoziationen des Interaktionsterms des Taillenumfangs mit dem Geschlecht, waren statistisch nicht signifikant.

3.3.2.3 Voll-adjustierte Modelle des Body Mass Index

Eine Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionen ist in Tabelle 15 zu sehen.

Tabelle 15. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des BMI

BMI		
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt 4P-MACE		
Akaike Informationskriterium = 7701		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,005 (0,985–1,025)	0,625
Interaktionsterm	0,981 (0,948–1,014)	0,253
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Tod		
Akaike Informationskriterium = 4977		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,013 (0,990–1,038)	0,266
Interaktionsterm	1,000 (0,959–1,041)	0,982
Cox-Regressionsmodell für Endpunkt Nierenversagen		
Akaike Informationskriterium = 4786		
Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
BMI	1,006 (0,982–1,032)	0,623
Interaktionsterm	0,972 (0,934–1,012)	0,168

Legende: BMI = Body Mass Index. Interaktionsterm = BMI × Geschlecht. Geschlecht kodiert: 0 = männlich, 1 = weiblich.

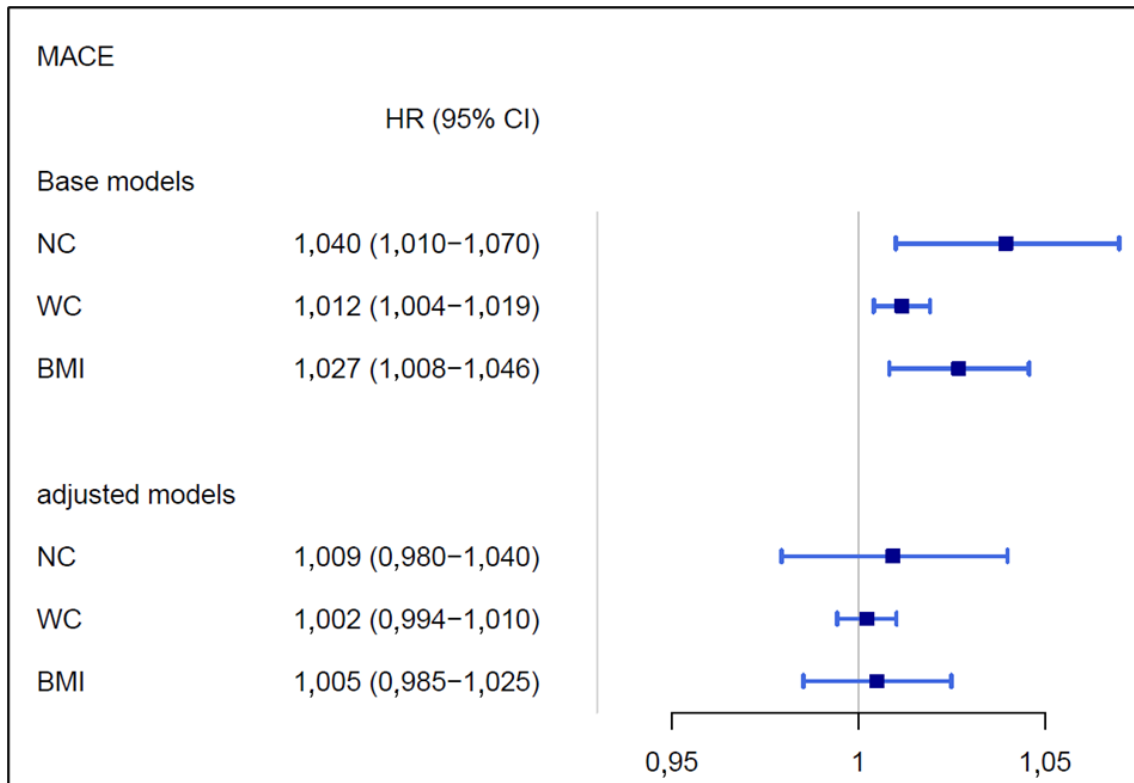
BMI und dessen Interaktionsterm mit dem Geschlecht waren mit den untersuchten Endpunkten nicht signifikant assoziiert.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die durchgeführten Analysen eine signifikante Assoziation des Halsumfangs_m und Taillenumfangs mit dem Endpunkt Tod nachweisen konnten. Ein signifikanter Effekt des Halsumfangs_m konnte nur bei weiblichem Geschlecht nachgewiesen werden. Taillenumfang hatte einen signifikanten Effekt bei beiden Geschlechtern. Für das weibliche Geschlecht wurde keine signifikante zusätzliche Modifikation des Effekts des Taillenumfangs nachgewiesen. Alle anderen untersuchten Assoziationen waren statistisch nicht signifikant.

3.3.3 Modellvergleiche

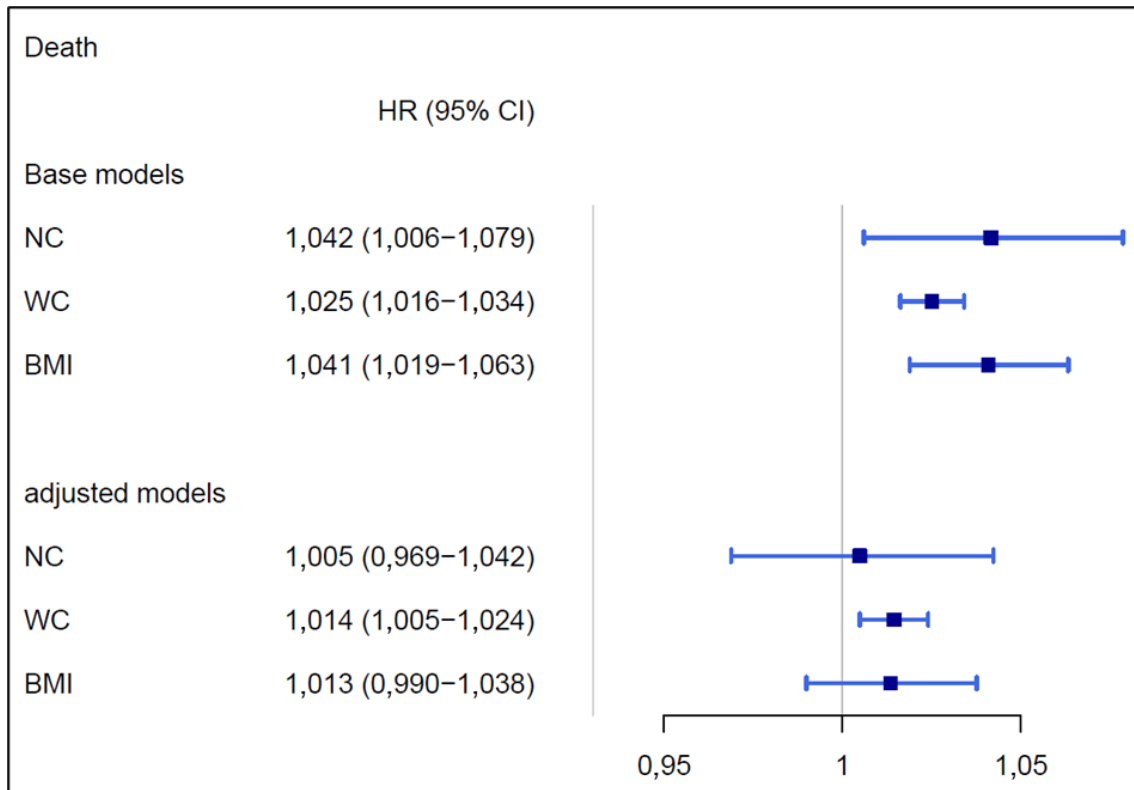
Werden die Basis und voll-adjustieren Modelle verglichen, können wir generell einen Trend der Abnahme der Effektstärken und/oder ein Nicht-Erreichen der statistischen Signifikanz der Effekte einzelner Fettgewebesurrogate sehen. Durch die Hinzunahme von weiteren Confoundern in die voll-adjustierten Modelle sieht man, wie sich die Effektstärken verändern. Die allgemeine Senkung der Effektstärken und der Verlust statistischer Signifikanzen sprechen für korrekt ausgewählte Confounder. In den Abbildungen 5 bis 7 werden Forest-Plots präsentiert, in denen dieses Phänomen graphisch dargestellt ist.

Abbildung 5. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt 4P-MACE



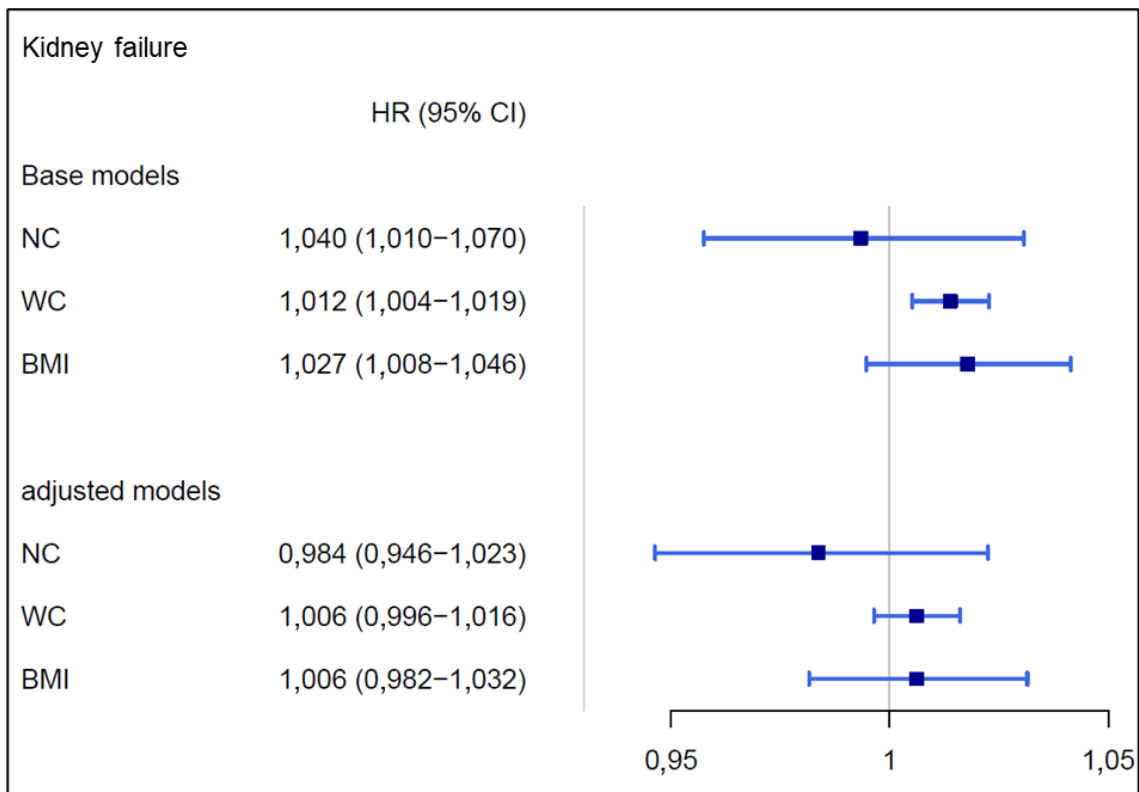
Legende: MACE = 4P-MACE, Base models = Basismodelle, HR (95% CI) = Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), NC = Halsumfang_m, WC = Taillenumfang, BMI = Body Mass Index, adjusted models = voll-adjustierte Modelle. Blaue Linien zeigen in der Mitte (dunkelblaues Quadrat) den Parameterschätzer, die Ränder der blauen Linien von links nach rechts entsprechen der Unter- und Obergrenze der 95% Konfidenzintervalle der Parameterschätzer. Adaptiert nach Cejka et al.¹⁸⁹

Abbildung 6. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt Tod



Legende: Death = Tod, Base models = Basismodelle, HR (95% CI) = Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), NC = Halsumfang_m, WC = Taillenumfang, BMI = Body Mass Index, adjusted models = voll-adjustierte Modelle. Blaue Linien zeigen in der Mitte (dunkelblaues Quadrat) den Parameterschätzer, die Ränder der blauen Linien von links nach rechts entsprechen der Unter- und Obergrenze der 95% Konfidenzintervalle der Parameterschätzer. Adaptiert nach Cejka et al.¹⁸⁹

Abbildung 7. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt Nierenversagen



Legende: Kidney failure = Nierenversagen. Base models = Basismodelle, HR (95% CI) = Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), NC = Halsumfang_m, WC = Taillenumfang, BMI = Body Mass Index, adjusted models = voll-adjustierte Modelle. Blaue Linien zeigen in der Mitte (dunkelblaues Quadrat) den Parameterschätzer, die Ränder der blauen Linien von links nach rechts entsprechen der Unter- und Obergrenze der 95% Konfidenzintervalle der Parameterschätzer. Adaptiert nach Cejka et al.¹⁸⁹

3.3.3.1 Modelvergleiche mittels Akaike Informationskriterium

Das Akaike Informationskriterium (AIC) ermöglicht als Maß der Anpassungsgüte den Modellvergleich. Man kann dabei unterschiedliche Modellaspekte vergleichen. Der Fokus der vorgelegten Analysen lag auf 2 Aspekten:

- 1) Verbessert die Adjustierung die *Likelihood*-Schätzung des Modells?
- 2) Welches der Fettgewebesurrogate geht mit der besten *Likelihood*-Schätzung einher?

Ad 1)

AICs der jeweiligen Modelle sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16. AICs der analysierten Cox-Regressionen

Endpunkt	AIC Halsumfang _m		AIC Taillenumfang		AIC BMI	
	Basis	Adjustiert	Basis	Adjustiert	Basis	Adjustiert
4P-MACE	8106	7702	8104	7702	8107	7701
Tod	5293	4971	5277	4968	5299	4977
Nierenversagen	5436	4788	5427	4786	5433	4786

Legende: AIC = Akaike Informationskriterium, Basis: Basismodell der Cox-Regression, Adjustiert: voll-adjustiertes Modell der Cox-Regression. BMI = Body Mass Index.

Vergleichen wir die Spalte „Basis“ mit der Spalte „Adjustiert“ in Tabelle 16 des jeweiligen Surrogats, sehen wir konsistent niedrigere AICs in der Spalte „Adjustiert“. Alle adjustierten Modelle haben durch den Einschluss von zusätzlichen Adjustoren eine bessere *Likelihood*-Schätzung des jeweiligen Endpunktes.

Ad2)

Nach dem in Tabelle 16 und im obenstehenden Absatz demonstriert werden konnte, dass sich die Modellqualität durch Adjustierung verbessert, können wir die einem konkreten Endpunkt zugehörigen AICs aus der Spalte „Adjustiert“ zwischen den einzelnen Surrogaten vergleichen. Bei dem Endpunkt 4P-MACE zeigten sich kaum unterschiedliche AICs. Bei dem Endpunkt Tod wies das Taillenumfangmodell das niedrigste AIC (4968) auf. Beim Endpunkt Nierenversagen zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den AICs, der niedrigste Wert lag bei 4786 sowohl für das Taillenumfang- als auch das BMI-Modell.

In voll-adjustierten Cox-Regressionsmodellen waren Halsumfang_m bei Frauen und Taillenumfang signifikant mit dem Endpunkt Tod assoziiert (s. *Teil 3.3.2 Voll-adjustierte Modelle, Seite 61*). Ziehen wir dazu das niedrigste AIC des voll-adjustierten Taillenumfangmodells für den Endpunkt Tod heran, dann zeigt sich unter den in dieser Arbeit untersuchten Fettgewebesurrogaten der Taillenumfang als bester Prädiktor für die Schätzung der Prognose hinsichtlich Gesamtmortalität.

4 Diskussion

Die deskriptiven Statistiken weisen auf eine bekannt hohe Morbiditätslast der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hin. In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich die mittlere eGFR von 50 ml/min/1,73 m² deutlich eingeschränkt. Der UACR-Median 49 mg/g illustriert ein erhöhtes Risiko für die Progression der Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen. Der mittlere BMI von 29,7 kg/m² ist nahe an der Grenze der Adipositas (30 kg/m²) und der mittlere Taillenumfang liegt sowohl bei Männern, mit 108 cm, als auch bei Frauen, mit 97 cm, deutlich über dem Grenzwert für viszerale Adipositas (94 cm für Männer und 80 cm für Frauen).¹⁰⁵ Die große Mehrheit (96%) hatte eine arterielle Hypertonie, über ein Drittel hatte einen Diabetes mellitus und 16% hatten geraucht. Eingeschränkte Nierenfunktion, rapide Progression der Niereninsuffizienz, Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum sind bekannte Risikofaktoren, die mit einer schlechten Prognose einhergehen und Einfluss auf analysierte Endpunkte haben konnten – s. *Kapitel 1 Einleitung Teil 1.1.2.2 Modifikatoren und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs (Seite 12)*.

Die in der hier vorgelegten Arbeit berechneten Basismodelle konnten zeigen, dass höhere Halsumfang-, Taillenumfang- und BMI-Werte grundsätzlich mit einem erhöhten proportionalem Hazard für die analysierten Endpunkte 4P-MACE und Tod assoziiert waren. Höhere Taillenumfangswerte waren zudem mit einem erhöhten proportionalem Hazard für den Endpunkt Nierenversagen assoziiert. Nichtsdestotrotz waren nach Berücksichtigung von Confoundern in voll-adjustierten Modellen nur Halsumfang bei Frauen und Taillenumfang (bei beiden Geschlechtern) signifikant mit dem Endpunkt Tod assoziiert.

4.1 Halsumfang

In der hier vorgelegten Arbeit waren höhere Werte des Halsumfangs mit einem signifikant erhöhten proportionalen Hazard für Tod jeglicher Ursache assoziiert, allerdings nur bei Frauen. Obwohl der Halsumfang und dessen Interaktionsterm mit dem Geschlecht in Basismodellen beide einen signifikanten Effekt hatten, hielt von diesen in den voll-adjustierten Modellen nur der des Interaktionsterms an. Frauen hatten im Vergleich zu Männern mit steigendem Halsumfang einen Anstieg des proportionalen Hazards für Tod um 1,080 pro cm (95% Konfidenzintervall 1,009–1,155). Kardiovaskuläre Erkrankungen wurden als der kombinierte Endpunkt 4P-MACE

untersucht, der neben Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod auch ein pAVK-Ereignis (Amputation, Revaskularisierung) implementiert, wodurch ein breites Spektrum an atherosklerotischen Krankheitsmanifestationen erfasst werden sollte. Halsumfang hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf 4P-MACE in voll-adjustierten Modellen, Hazard Ratio 1,009 pro cm (95% Konfidenzintervall 0,980–1,040). Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf den Endpunkt Nierenversagen, Hazard Ratio 0,984 pro cm (95% Konfidenzintervall 0,946– 1,023). Die Interaktionsterme mit Geschlecht haben die Haupteffekte des Halsumfangs auf die Endpunkte 4P-MACE und Nierenversagen in den voll-adjustierten Modellen nicht signifikant modifiziert.

Bisherige Studien weisen auf eine Assoziation des Halsumfangs, als Surrogat für subkutanes Oberkörperfett, und damit Adipositas, metabolisches Syndrom, Dyslipidämie und Diabetes mellitus hin.^{4,98-100} Ähnliche Assoziationen ließen sich auch in der hier untersuchten GCKD Kohorte nachweisen. Die jeweiligen Pearson Korrelationskoeffizienten (r) des Halsumfangs waren mit dem Taillenumfang 0,69 für Männer und 0,73 für Frauen, und mit dem BMI 0,68 für Männer und 0,69 für Frauen. In der Studie von Sarah R. Preis, die den Halsumfang im Rahmen der *Framingham Heart Study* untersuchte, betragen die Pearson Korrelationskoeffizienten des Halsumfangs mit Taillenumfang 0,75 für Männer und 0,78 für Frauen, und mit BMI 0,79 für Männer und 0,80 für Frauen.⁴ Ferner erwähnenswert in der hier vorgelegten Arbeit sind Spearman's Korrelationskoeffizienten mit HbA1c, diese waren 0,3 für Männer und 0,41 für Frauen, mit HDL-Cholesterin (Spearman's Korrelationskoeffizient -0,28 für Männer, -0,37 für Frauen) mit Triglyzeriden (Spearman's Korrelationskoeffizient 0,26 für Männer, 0,31 für Frauen) und mit CRP (Spearman's Korrelationskoeffizient 0,25 für Männer, 0,36 für Frauen).

Zwischen den Geschlechtern fallen hierbei unterschiedlich große Korrelationskoeffizienten (Effektstärken) auf. Bei Frauen waren in dieser Arbeit die Koeffizienten für CRP, HbA1c, HDL-Cholesterin und Triglyzeride größer als bei Männern. Die Assoziation des Halsumfangs mit Dysglykämie und Dyslipidämie war in der hier untersuchten Kohorte mit chronischer Niereninsuffizienz ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung^{4,93} und wurde auch bei Patienten mit Nierenversagen unter Dialysebehandlung beschrieben.¹⁹⁰ Diese Assoziation ist ferner im Einklang mit einer Metaanalyse von 21 Studien.¹⁹¹

Durch die Assoziation des Halsumfangs zu kardiometabolischen Risikofaktoren ist es denkbar, dass der Halsumfang ebenfalls mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen

zusammenhängt. Hierbei zeigen sich divergierende Studienergebnisse. Beispielsweise zeigten 2 longitudinale chinesische Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei größerem Halsumfang.^{192,193} Ferner waren in einer longitudinalen, koreanischen Studie höhere Halsumfangwerte signifikant mit einem erhöhtem Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert.¹⁹⁴ Im Vergleich zu diesen Ergebnissen konnte in der *Jackson Heart Study*, in welche ausschließlich Afroamerikaner eingeschlossen wurden, und in einer Studie der *Framingham Heart Study* keine signifikante Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden.^{111,195} Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit sind im Einklang mit dem zuletzt Erwähnten. Obwohl in den Basismodellen in der hier vorgelegten Arbeit der Halsumfang ein signifikanter Prädiktor von 4P-MACE war, verschwand die Signifikanz nach Adjustierung für Confounder. Die o.g. Studien, die den Zusammenhang des Halsumfangs mit kardiovaskulären Ereignissen untersuchten, weisen eine hohe Heterogenität auf – sie variieren in der Dauer der Beobachtungszeit, in den verwendeten Confoundern, der geographischen Region und Ethnie. Eine generalisierte Aussage über den Zusammenhang des Halsumfangs mit kardiovaskulären Erkrankungen ist somit kaum möglich. In asiatischen Kohorten zeigt sich der Halsumfang jedoch prognostisch bedeutsamer als in europäischen und US-amerikanischen Kohorten. Möglicherweise spiegelt sich hier wider, dass Asiaten mit steigender Adiposität ein größeres kardiometabolisches Risiko als Kaukasier entwickeln.¹⁵²

In der hier vorgelegten Arbeit war der Halsumfang mit einem erhöhten Risiko für Tod jeglicher Ursache bei Frauen signifikant assoziiert. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit wurde so eine Assoziation in einer kaukasischen Kohorte mit chronischer Niereninsuffizienz meines besten Wissens noch nicht beschrieben. Es eröffnet sich hiermit die Frage, durch welche Todesursachen dieser Befund getrieben wird. Gegeben, dass keine signifikante Assoziation zum kombinierten Endpunkt 4P-MACE, der den kardiovaskulären Tod beinhaltet, in der hiesigen Analyse nachweisbar war, ist es denkbar, dass andere als kardiovaskuläre Todesursachen eine Rolle spielen. Obwohl kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache bei chronischer Niereninsuffizienz darstellen, spielen Infektionen und Krebserkrankungen ebenfalls eine bedeutende Rolle.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Es wird geschätzt, dass bei chronischer Niereninsuffizienz Infektionen 21% der Hospitalisierungen ausmachen, das Risiko für Infektionen steigt 3- bis 4-fach im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.^{5,40} Zudem ist das Risiko für Infektionen bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bei Frauen höher als bei Männern.¹⁹⁹ Ähnlich gibt es Evidenz dafür, dass die malignombedingte Mortalität bei chronischer

Niereninsuffizienz erhöht ist. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko an einer malignen Erkrankung zu sterben bei Patienten mit einer eGFR von 45-59 ml/min/1,73 m² um den Faktor 1.27 (95% Konfidenzintervall 1.23-1.32) höher ist als bei Patienten mit einer eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m².¹⁹⁷ Ein synergistischer Effekt der Niereninsuffizienz mit Adipositas ist denkbar, zumal Adipositas an sich auch einen Risikofaktor für Infektionen und Krebserkrankungen darstellt. Hierbei wird Veränderungen des Immunsystems eine bedeutende kausale Rolle zugeschrieben.^{200,201} Höhere Halsumfangwerte implizieren jedoch hauptsächlich erhöhtes subkutanes Fett des Oberkörpers. Genaue Ursachen, wieso dieses Fettdepot bei Frauen mit schlechterer Prognose verbunden ist, sind derzeit unklar. Eine mögliche pathophysiologische Verbindung könnten erhöhte Plasmakonzentrationen von zirkulierenden freien Fettsäuren (*free fatty acids*, FFA, auch *non-esterified fatty acids*, NEFA) sein. Studien des humanen Metabolismus konnten zeigen, dass subkutanes Oberkörperfett die Hauptquelle der systemischen FFA ist. Zudem akkumulieren Frauen mehr FFA im subkutanem Oberkörperfett und haben höhere FFA-Plasmakonzentrationen als Männer.²⁰²⁻²⁰⁴ FFA wird Lipotoxizität zugeschrieben. Es liegen Hinweise darauf vor, dass FFA Insulinresistenz und Endothelschädigung verursachen.²⁰⁵⁻²⁰⁸ Zudem wurden FFA-Rezeptoren an Membranen von Tumorzellen beschrieben. Die Aktivierung dieser Rezeptoren greift in intrazelluläre Pfade, die zur Migration und Proliferation von Tumorzellen führen können, ein.²⁰⁹ FFA weisen auch eine Nephrotoxizität auf. FFA werden albumin-gebunden im Plasma transportiert und bei Albuminurie gelangen sie in den Primärharn und werden im proximalen Tubulus rückresorbiert. Es wird vermutet, dass die Überexposition von FFA im proximalen Tubulus eine Inflammation und Fibroproliferation hervorruft. Zudem wurden auch direkte Schädigungen der Podozyten durch FFA beschrieben.²¹⁰⁻²¹² Das Vorhandensein einer chronischer Niereninsuffizienz in der hier untersuchten Kohorte könnte Lipotoxizität aggravieren. Afshinnia et al. konnten zeigen, dass es mit zunehmender Abnahme der Nierenfunktion zur gestörten β -Oxidation und Akkumulation von FFA kommt.²¹³

Tatsächlich finden sich Verbindungen des Halsumfangs zur Nierenfunktion auch in klinischen Studien. Eine taiwanesischen Studie konnte zeigen, dass der Halsumfang ein Prädiktor von Albuminurie war. In dieser Querschnittstudie war die Assoziation stärker bei Frauen als bei Männern. Die Varianzaufklärung der Albuminurie durch den Halsumfang ($R^2 = 0,27$) war bei Frauen sogar höher als die Varianzaufklärung durch Taillenumfang ($R^2 = 0,19$) und BMI ($R^2 = 0,17$).²¹⁴ In einer anderen prospektiven taiwanesischen Studie wurde die Assoziation des Halsumfangs mit der Inzidenz der

chronischen Niereninsuffizienz untersucht. Eingeschlossen wurden 2268 übergewichtige und adipöse Patienten aus der Allgemeinbevölkerung ohne chronische Niereninsuffizienz, die Nachbeobachtungsdauer betrug 8 Jahre. Das Auftreten der chronischen Niereninsuffizienz war definiert als das Auftreten einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder das Auftreten von Proteinurie. In adjustierten Cox-Modellen war größerer Halsumfang ein signifikanter Prädiktor des Auftretens der chronischen Niereninsuffizienz nur bei Frauen, Hazard Ratio 1,16 (95% Konfidenzintervall 1,02–1,31), jedoch nicht bei Männern, Hazard Ratio 0,99 (95% Konfidenzintervall 0,89–1,1).¹⁰² Obwohl die Ergebnisse dieser Studien auf einen prognostischen Wert des Halsumfangs auf renale klinische Endpunkte hindeuten, konnte in der hier vorgelegten Arbeit kein signifikanter Effekt des Halsumfangs auf den kombinierten Endpunkt Nierenversagen, der sich aus der Einleitung der Dialyse oder Nierentransplantation zusammensetzt, nachgewiesen werden. Das gilt sowohl für die hier untersuchten Basismodelle, als auch für die voll-adjustierten Modelle. Aus dieser Datenlage lässt sich zusammenfassend schließen, dass, obwohl größerer Halsumfang bei Nierengesunden prädiktiv für inzidente Niereninsuffizienz zu sein scheint, ist der prognostische Effekt bei bereits vorliegender Niereninsuffizienz in Bezug auf harte renale klinische Endpunkte (Dialyse, Transplantation) nicht nachweisbar. Eine Generalisierung bezüglich des Effekts auf die Abnahme der Nierenfunktion ist aktuell nicht möglich, da es sich um einzelne, zudem ethnisch unterschiedliche Studien handelt und es werden weitere wissenschaftliche Arbeiten benötigt, um diese Befunde zu reproduzieren bzw. weiter zu beleuchten.

Praxisbezogen hat die Messung des Halsumfangs einige Vorteile im Vergleich zur Messung des BMI oder Taillenumfangs. Die Halsumfangmessung ist insgesamt einfach, schnell und günstig. Für die Erfassung von Größe und Gewicht werden Stadiometer und Waage benötigt, für die Messung von Hals- und Taillenumfang genügt ein Maßband. Bei der Taillenumfangmessung gibt es keinen breit anerkannten methodologischen Standard. Es gibt wissenschaftliche Untersuchungen dazu, dass die Taillenumfangmessung in Abhängigkeit der gewählten Höhe, der Tageszeit, Atmung und Darmfüllung variiert.¹¹¹⁻¹¹⁴ Andererseits gibt es auch bei der Halsumfangmessung spezifische Limitationen. Jegliche Umstände, die zu Veränderungen der Halsmorphologie führen, e.g., Metastasen, Struma, Zustand nach Trauma / Operationen, können einen Messbias einbringen. Zentral bei der Ableitung des Oberkörperfetts ist die Annahme, dass der Halsumfang durch Fettgewebiszunahme größer wird, et vice versa. Beispielsweise könnte ein größerer Halsumfang durch Metastasen eines HNO-Karzinoms bedingt sein. In diesem Fall würde der Halsumfang

das tatsächliche Oberkörperfett deutlich überschätzen. In solchen Spezialfällen ist also eine vorsichtige Interpretation geboten.

4.2 Taillenumfang

In der hier vorgelegten Arbeit waren höhere Werte des Taillenumfangs in voll-adjustierten Modellen mit einem erhöhten proportionalen Hazard für Tod jeglicher Ursache signifikant assoziiert - Hazard Ratio 1,014 pro cm (95% Konfidenzintervall 1,005–1,024). In voll-adjustierten Modellen war kein signifikanter Effekt auf die Endpunkte 4P-MACE, Hazard Ratio 1,002 pro cm (95% Konfidenzintervall 0,994–1,010), und Nierenversagen, Hazard Ratio 1,006 pro cm (95% Konfidenzintervall 0,996–1,016), nachweisbar. Interaktionsterme mit Geschlecht hatten keinen signifikanten Effekt auf alle untersuchten Endpunkte.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einer sekundären Analyse der prospektiven REGARDS Studie. Kramer et al. untersuchten den prognostischen Wert von BMI und Taillenumfang bei 5805 Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz Grad 1-4, definiert als UACR ≥ 30 mg/g oder eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Der Taillenumfang wurde in 4 Kategorien aufgeteilt, die Referenzkategorie war < 80 cm bei Frauen und < 94 cm bei Männern. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4 Jahre, während dieser Zeit sind 686 (11,8%) Studienteilnehmer verstorben. Die höchste Taillenumfangskategorie, i.e., ≥ 108 cm bei Frauen und ≥ 122 cm bei Männern, war mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod jeglicher Ursache verbunden, Hazard Ratio 1,57 (95% Konfidenzintervall 1,12–2,21) assoziiert.¹⁰⁷ Die Taillenumfangdifferenz zwischen den Kategorien betrug 28 cm. Gegeben die Effektstärke in der hier vorgelegten Arbeit (Hazard Ratio 1,014 pro cm), würde eine Zunahme von 28 cm Taillenumfang in der GKCD Kohorte einer relativ ähnlichen Hazard Ratio von 1,48 (= $1,014^{28}$) entsprechen. Zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen jedoch Navaneethan et al. Sie untersuchten 2153 Studienteilnehmer mit chronischer Niereninsuffizienz Grad 1 bis 4 aus dem *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)* Programm. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 54 Personenmonate. Der Taillenumfang wurde für die Analyse ebenfalls kategorisiert (dichotomisiert) – die höhere Kategorie war bei Männern > 102 cm und bei Frauen > 88 cm. Im Vergleich zur niedrigeren Kategorie zeigte sich keine signifikante Assoziation mit Tod jeglicher Ursache, Hazard Ratio 1.04 (95% Konfidenzintervall (0,74–1.45)).¹³³ Die analysierte Kohorte von Navaneethan et al. hatte

bei Baseline eine deutlich bessere Nierenfunktion (mittlere eGFR 73 ml/min/1,73 m², mittlere UACR 154 mg/g) im Vergleich zu der in dieser Arbeit analysierten Kohorte (mittlere eGFR 50 ml/min/1,73 m²), was für ein insgesamt niedrigeres niereninsuffizienzbedingtes Mortalitätsrisiko spricht. Bei der detaillierten Betrachtung der vorgenannten Studien fallen weitere Kerndifferenzen zu dieser Arbeit auf, die ihren additiven Evidenzwert darstellen. Beide der vorher erwähnten Studien (REGARDS, NHANES) inkludierten wesentlich breitere eGFR Spektren (CKD 1-4), waren ethnisch divers (45% Afroamerikaner in REGARDS, 28% Nicht-Kaukasier in NHANES) und kategorisierten den Taillenumfang in der Analyse.^{107,133} Eine Kategorisierung von Variablen kann statistische Probleme nach sich ziehen, weswegen die Superposition der Studienergebnisse mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit, in der alle Fettgewebesurrogate als kontinuierliche Variablen analysiert wurden, nur eingeschränkt möglich ist. Erwähnt werden sollen 1) die Annahme der homogenen Risikoverteilung über die verschiedenen Kategorien und 2) das Erzwingen von multiplem Testen durch Kategorisierung (multiple paarweise Vergleiche). Beide Aspekte können statistische Inferenzen aus Hypothesentests verzerren.²¹⁵

Taillenumfang ist ein etabliertes Surrogat von viszeralem Fett und der damit verbundenen kardiometabolischen Risikofaktoren, was ausführlich im *Kapitel 1 Einleitung Teil 1.1.2.2 Modifikatoren und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs (Seite 12)* beschrieben wurde. Sanches et. al. lieferten in ihrer Studie Evidenz dafür, dass der Taillenumfang diese Assoziationen auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beibehält. Die Autoren untersuchten 122 Patienten mit einer mittleren eGFR von 35 ml/min/1,73 m², bei denen viszerales Fett computertomographisch gemessen wurde. Der Pearson-Korrelationskoeffizient mit viszeralem Fett betrug 0,75 bei Männern und 0,81 bei Frauen, ferner korrelierte der Taillenumfang signifikant mit Blutfetten und Markern der Insulinresistenz bei beiden Geschlechtern, wobei größere Taillenumfangswerte ein schlechteres Risikoprofil abbildeten.⁷¹ Diese Assoziationen übertragen sich gemäß klinischer Studien mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aber nicht in ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In der hier vorgelegten Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss des Taillenumfangs auf kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, was kohärent mit den Ergebnissen von Elsayed et al. ist. Die Arbeitsgruppe aus Boston untersuchte den prognostischen Einfluss von Fettgewebesurrogaten bei 1669 Patienten mit einer eGFR zwischen 15-60 ml/min/1,73 m². Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,3 Jahren konnte ebenfalls, ähnlich wie in der hier vorgelegten Arbeit, keine signifikante Assoziation des

Taillenumfangs mit dem kombinierten Endpunkt (Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) nachgewiesen werden.¹⁰⁸

Des Weiteren konnte in der hier vorgelegten Arbeit kein signifikanter Einfluss des Taillenumfangs auf den kombinierten renalen Endpunkt (Dialyse, Nierentransplantation) nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zu Niereninsuffizienz eröffnen sich hier parallelen zum Halsumfang. Obwohl bei Nierengesunden größere Taillenumfangswerte, bzw. auch die Zunahme des Taillenumfangs, prädiktiv für die Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz sind,²¹⁶⁻²¹⁹ schwindet dieser Effekt, ähnlich wie beim Halsumfang, wenn sich eine chronische Niereninsuffizienz eingestellt hat. Konsistent mit den hier vorgelegten Ergebnissen sind die Daten einer retrospektiven australischen Studie. Davis et al. untersuchten den Impact des Taillenumfangs auf klinische renale Ereignisse. Eingeschlossen wurden 903 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einer eGFR 15-60 ml/min/1,73 m² (mittlere eGFR 38 ml/min/1,73 m²). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 3,3 Jahre. Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich aus 1) Serum-Kreatininverdopplung 2) Nierenersatzverfahren 3) Tod jeglicher Ursache zusammen. In Cox-Regressionsmodellen konnte keine signifikante Assoziation des Taillenumfangs mit dem kombinierten renalen Endpunkt nachgewiesen werden.²²⁰

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass aus der Summe der geschilderten Evidenzlage und der Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit schon eine prognostische Bedeutung des Taillenumfangs anzunehmen ist. Es gibt zudem Parallelen zwischen den Effekten des Halsumfangs und Taillenumfangs. Beide korrelieren stark mit einem Fettgewebekompartiment, welches mit kardiometabolischem Risiko einhergeht. Beide haben einen prognostischen Einfluss. Der Halsumfang ist bei Frauen mit einer schlechteren Prognose assoziiert, der Taillenumfang bei beiden Geschlechtern. Die schlechte Prognose wird in beiden Fällen etwas kontraintuitiv nicht durch erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern durch ein erhöhtes Risiko für Tod jeglicher Ursache getrieben. Größere Werte beider Surrogate implizieren eine erhöhte Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz bei nierengesunden Menschen. Bei bereits etablierter Niereninsuffizienz liegt jedoch kein bedeutender klinischer renaler Effekt vor, da sowohl Hals- als auch Taillenumfang keine Verbindung zu harten klinischen renalen Endpunkten wie Nierenversagen haben.

4.3 Body Mass Index

In der hier vorgelegten Arbeit hatte der BMI keinen relevanten Einfluss auf die untersuchten Endpunkte. Zwar zeigte sich in den Basismodellen ein signifikanter Effekt auf die Endpunkte 4P-MACE, Hazard Ratio 1,027 pro kg/m^2 (95% Konfidenzintervall 1,008–1,046), und Tod, Hazard Ratio 1,041 pro kg/m^2 (95% Konfidenzintervall 1,019–1,063), in den voll-adjustierten Modellen war jedoch kein signifikanter Effekt auf alle untersuchten Endpunkte mehr nachweisbar. Interaktionsterme des BMI mit dem Geschlecht hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf untersuchte Endpunkte.

Der prognostische Einfluss des BMI wird offensichtlich durch das Vorliegen chronischer Erkrankungen modifiziert. In der Allgemeinbevölkerung gehen Werte oberhalb und unterhalb des BMI-Normbereichs 20-25 kg/m^2 (s.g. U bzw. J-förmige Assoziation) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Tod jeglicher Ursache und Abnahme der Nierenfunktion einher.^{10,72,81,221} Bei fortgeschrittenen, bzw. terminalen, Stadien chronischer Erkrankungen, z.B., Herzinsuffizienz oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz, verändert sich der prognostische Effekt – Übergewicht und Adipositas haben in solchen Fällen entweder einen neutralen oder sogar protektiven Effekt auf das Überleben. Dies ist als „*BMI/obesity-paradox*“ bekannt und wissenschaftlich gut belegt.^{134,136,137,222}

Mittelgradige Stadien chronisch-systemischer Erkrankungen bilden somit einen „Übergangsbereich“, in welchem der ursprünglich gesundheitlich negative Effekt höherer BMI-Kategorien, z.B., 25-35 kg/m^2 , entsprechend Übergewicht und Anfangsstadien der Adipositas, neutralisiert wird. Die in der hier vorgelegten Arbeit untersuchte GCKD Kohorte könnte als ein gutes Beispiel eines mittelgradigen Krankheitsstadiums der chronischen Niereninsuffizienz angesehen werden, die mittlere eGFR betrug 50 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, die mediane UACR war 49 (10-374) mg/g , Patienten mit Nierenversagen, Herzinsuffizienz (NYHA IV) und Malignität wurden ausgeschlossen.¹⁸⁵ Kein signifikanter BMI-Effekt auf harte klinische Endpunkte konnte auch in anderen prospektiven Studien von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz gezeigt werden. Madero et al. untersuchten den prognostischen Wert des BMI in einer post-hoc Analyse der MDRD Studie. Analysiert wurden 1759 Patienten mit einer mittleren mGFR 39 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ und mittlerem BMI 27,1 kg/m^2 (in der hier untersuchten GCKD Kohorte betrug der mittlere BMI 29,7 kg/m^2), die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 10 Jahre. In nicht-adjustierten, univariaten Überlebensanalysen waren höhere BMI-Werte signifikant mit einem höheren Risiko für

kardiovaskulären Tod und Tod jeglicher Ursache assoziiert. Nach Adjustierung für konventionelle Confounder war jedoch kein signifikanter Effekt mehr nachweisbar.¹³² Nahezu das gleiche Phänomen ist den in der hier vorgelegten Arbeit durchgeführten Überlebensanalysen zu entnehmen - in Basismodellen war größerer BMI mit einem signifikant erhöhten proportionalen Hazard für kardiovaskuläre Ereignisse (4P-MACE) und Tod jeglicher Ursache assoziiert. Nach Adjustierung für Confounder waren keine signifikanten BMI-Effekte mehr nachweisbar. Die meisten prospektiven Studien, die sich mit der prognostischen Auswirkung des BMI bei nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz befassten, liefern ähnliche Ergebnisse.^{108,133} Ein von dieser Regel abweichender Befund ist in der sekundären Analyse der prospektiven REGARDS Studie zu finden. Der BMI wurde in leitliniengerechte^{81,110} Kategorien aufgeteilt, 25,0-29,9 kg/m² war die Referenzkategorie. In Cox-Regressionsmodellen war der einzige signifikante Parameterschätzer ausschließlich für die BMI-Kategorie ≥ 40 kg/m² nachweisbar, Hazard Ratio 1,58 (95% Konfidenzintervall 1,03–2,43). Allerdings muss dieser Befund kritisch betrachtet werden. Ein extrem hoher BMI trifft für die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht zu. Der signifikante Effekt lässt sich zudem in allen anderen BMI-Kategorien nicht reproduzieren. Ferner ist zu bedenken, dass die Kategorie BMI ≥ 40 kg/m² in der Studie die kleinste Subgruppe bildete - 454 (7.8%) von insgesamt 5805 untersuchten Probanden. Die Autoren berichteten nicht die Anzahl der Endpunkte innerhalb dieser Subgruppe, bei niedrigeren Endpunktzahlen wäre eine Überschätzung der Effektstärken denkbar.

Wieso es zur Neutralisierung des prognostischen BMI-Effekts während des Krankheitsverlaufs der chronischen Niereninsuffizienz kommt, verbleibt derzeit unklar. Meistens liegt in univariaten Analysen ein signifikanter BMI-Effekt vor, der jedoch nach Adjustierung verschwindet. Aus dieser Datenlage lässt sich offensichtlich entnehmen, dass Confounder, e.g., Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Albuminurie, hierbei die wichtigeren Determinanten der Prognose sind als der BMI.¹³⁷

Mehrere mögliche pathophysiologische Mechanismen des „*obesity-paradox*“ werden diskutiert. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass Adipositas langfristig mit gesundheitlichen Nachteilen, z.B. erhöhtem kardiovaskulären Risiko, verbunden ist. Im kurzfristigen Horizont könnte Adipositas in bestimmten Situationen jedoch eine Schutzwirkung bieten. Dazu gehören eine größere hämodynamische Stabilität (weniger hypotensive Phasen) und kalorische (energetische) Reserve, die insbesondere bei akuten Erkrankungen, e.g., Infektionen, und regenerativen Prozessen zum Vorteil

werden könnten.^{137,223,224} Zu den weiteren Hypothesen gehören die Sequestration urämischer Toxine im Fettgewebe und Schutz vor Endotoxinen durch Bindung an durch Adipositas bedingte erhöhte Lipoproteinkonzentrationen.¹³⁷ Möglicherweise beginnen sich manche dieser Aspekte bei mittelgradigen Stadien chronischer Erkrankungen auszuprägen.

Der BMI hat inhärente Limitationen, die seiner Definition durch Größe und Gewicht entstammen, und die bei seiner Anwendung im klinischen Alltag in Betracht gezogen werden müssen. Im Erwachsenenalter ändert sich die Größe im Wesentlichen nicht. Das Gewicht dahingegen obliegt Schwankungen, da sich die Körpermasse und -zusammensetzung ändern können. Der BMI inkorporiert per se diskordante prognostische Subeffekte, weil er nicht die Relation zwischen Fettgewebe, Muskelgewebe und Körperwasser abbilden kann. Diese Kompartimente haben aber einen ungleichartigen Einfluss auf die Gesundheit. Größere Muskelmasse ist grundsätzlich mit guter Prognose und Gesundheit assoziiert, die exzessive Akkumulation von Fettgewebe und Körperwasser haben im Vergleich dazu eine tendenziell negative gesundheitliche Auswirkung.^{133,137} Auch das könnte ein weiterer Grund sein, wieso in dieser Arbeit kein signifikanter prognostischer BMI-Effekt nachgewiesen werden konnte. Insbesondere bei Erkrankungen, die mit Kongestion einhergehen und bei denen es zu Muskelabbau kommt, z.B., Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz,^{5,177,225-228} ist dies zu berücksichtigen und bei solchen Patienten sollte der BMI mit Vorsicht angewendet werden. Manche Autoren argumentieren deswegen dafür, den Taillenumfang zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dem BMI vorzuziehen.⁷² Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit bekräftigen diese These.

4.4 Limitationen

Die hier vorgelegte Arbeit hat einige Limitationen. Die Ergebnisse sind nur begrenzt generalisierbar. Es wurde eine ethnisch singuläre Kohorte gut phänotypisierter Patienten mit leicht bis stark verminderter glomerulärer Filtrationsrate, überwiegend im Stadium G3 nach KDIGO,⁵ untersucht. Eine Übertragung auf Nicht-Kaukasier und auf Anfangs- oder präterminale Stadien der chronischen Niereninsuffizienz ist nicht möglich.

Ferner sind analytische Limitationen zu bedenken. Fehlende Halsumfangwerte bei Baseline wurden durch den Mittelwert wiederholter Messungen während der

Nachbeobachtungszeit und durch die Daten gestützte Annahme der Mittelwertkonstanz substituiert. Dieses Vorgehen hat zudem den Vorteil der Messfehlerreduktion. Es wurden allerdings auch alternative analytische Herangehensweisen erwogen. Beispielsweise könnte die Kohorte erst ab dem 2. Jahr der Nachbeobachtung, bei welcher der Halsumfang bei den meisten Probanden erfasst wurde, untersucht werden. Dabei würde sich jedoch die Beobachtungszeit, in welcher sich der prognostische Effekt der Fettgewebesurrogate ausprägen kann, deutlich verkürzen. Endpunkte, die zwischen Baseline und dem 2. Jahr aufgetreten waren, würde man verlieren und letztendlich käme es zum Verlust der statistischen Power. Zudem hätte sich dabei die Struktur der GCKD Kohorte geändert. Nicht nur entwickeln Studienteilnehmer Endpunkte, sondern möglicherweise auch Qualitäten, die sie von der ursprünglichen Teilnahme an der Studie disqualifizieren würden, e.g., Malignitäten, Progression der Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA IV usw. Statistische Inferenzen würden sich hierbei auf ein möglicherweise wesentlich unterschiedliches Kollektiv, als es die GCKD Kohorte bei Einschluss war, beziehen. Eine andere Möglichkeit wäre, Taillenumfang und BMI ab Baseline zu analysieren, und Halsumfang, gemessen ab dem 2. Jahr der Nachbeobachtung, als zeitabhängige Kovariate zu analysieren. Hierbei würden sich jedoch die Endpunktereigniszahlen ungleich zwischen den Fettgewebesurrogaten verteilen – bei Halsumfang als zeitabhängige Kovariate würden Endpunktereignisse, die zwischen Baseline und dem 2. Jahr der Nachbeobachtung aufgetreten sind, zensiert, was einen fairen Vergleich der Effekte der unterschiedlichen Fettgewebesurrogate nicht ermöglichen würde. Ein weiterer analytischer Aspekt ist die Tatsache, dass wir die Effekte jedes Surrogats einzeln untersuchten. Bei der Modellierung wurde bewusst auf den gleichzeitigen Einschluss mehrerer Fettgewebesurrogate in Regressionsanalysen, um Kollinearität und dadurch mögliche Effektstärkenverzerrung vorzubeugen, verzichtet. Über die integrative prognostische Auswirkung der Fettgewebesurrogate kann somit keine Aussage getroffen werden.

Ferner ist zu beachten, dass beim BMI nicht die korrespondierenden Muskelmasse und Körperwasser berücksichtigt werden können und dadurch ein möglicher Bias entsteht. Bei Messungen des Halsumfangs muss eine mögliche Biasquelle ebenfalls erwähnt werden. In bestimmten Fällen, wie Struma, Schilddrüsenvergrößerung, Halstumoren, oder Stiernacken durch Hyperkortisolismus, könnte die Halsumfangmessung verzerrt sein. Eine systematische Erfassung von Halsdeformitäten wurde in der GCKD Studie nicht durchgeführt, weswegen diese mögliche Biasquelle nicht berücksichtigt werden konnte.

4.5 Klinische Relevanz

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit deuten darauf hin, dass bei kaukasischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Fettgewebesurrogate Taillenumfang und möglicherweise Halsumfang bei Frauen informativ über das Sterberisiko sind. Bei der Prognoseeinschätzung können Taillen- und Halsumfang in Betracht gezogen werden. Dahingegen scheint bei solchen Patienten der BMI prognostisch nicht relevant zu sein.

5 Zusammenfassung

In dieser Dissertationsschrift wurde der prognostische Einfluss der Fettgewebesurrogate Halsumfang, Taillenumfang und BMI bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz ist eine systemische Erkrankung, die mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtmortalität und Progression der Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen. Fettgewebe ist ein wichtiger Einflussfaktor des Krankheitsverlaufs und lässt sich durch unterschiedliche anthropometrische Surrogate abbilden, wobei die unterschiedliche Verteilung des Fettgewebes zwischen den Geschlechtern jeweils zu berücksichtigen ist. Der differenzielle Einfluss dieser Fettgewebesurrogate ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bislang nicht gut beforscht.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden Halsumfang als Surrogat für subkutanes Oberkörperfett, Taillenumfang als Surrogat für viszerales Fett sowie BMI als Surrogat für Gesamtkörperfett, in der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie untersucht. Hierbei handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie von erwachsenen Kaukasiern mit einer eGFR 30-60 ml/min/1,73 m², oder eGFR >60 ml/min/1,73 m² mit Proteinurie. Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien gehören Malignome, terminale Herzinsuffizienz und Organtransplantation. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 6,5 Jahren wurden die Assoziationen des Halsumfangs, Taillenumfangs und BMI auf ihre prognostische Wertigkeit mittels Cox-Regressionen analysiert. Als Endpunkte waren gewählt: 1) 4P-MACE, ein kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und peripher-vaskulärem Ereignis; 2) Tod jeglicher Ursache; und 3) Nierenversagen, ein kombinierter Endpunkt aus Dialyse oder Nierentransplantation. Für jedes Surrogat wurden Basismodelle, adjustiert für Alter und Geschlecht, erstellt. Im nächsten Schritt wurden die Regressionsmodelle um weitere potenzielle Confounder, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und arterielle Hypertonie, erweitert. In alle Regressionsmodelle wurden zusätzlich zu diesen Haupteffekten auch Interaktionsterme des jeweiligen Surrogats mit dem Geschlecht einbezogen.

In Basismodellen waren höhere Fettgewebesurrogatwerte mit erhöhtem Risiko für die meisten untersuchten Endpunkte assoziiert (Hazard Ratios > 1,0). Unter Berücksichtigung potenzieller Confounder konnten die im Rahmen dieser

Dissertationsschrift durchgeführten Analysen einen unabhängigen, signifikanten Einfluss von Hals- und Taillenumfang auf das Mortalitätsrisiko aufzeigen. Der Einfluss des Taillenumfangs auf Tod jeglicher Ursache war unabhängig vom Geschlecht, Hazard Ratio von 1,014 pro cm (95% Konfidenzintervall 1,005–1,024; $p = 0,003$). Der Einfluss des Halsumfangs war nur bei Frauen nachweisbar, Interaktionsterm Hazard Ratio von 1,080 pro cm (95% Konfidenzintervall 1,009–1,155; $p = 0,026$). Es konnte keine signifikante Assoziation des Hals- und Taillenumfangs mit den Endpunkten Nierenversagen und 4P-MACE nachgewiesen werden. Der BMI hatte nach Adjustierung für Confounder keinen signifikanten Einfluss auf irgendeinen der untersuchten Endpunkte.

Zusammengefasst zeigte die hier vorgelegte Arbeit, dass erhöhte Fettgewebesurrogate grundsätzlich mit einer schlechteren klinischen Prognose bei niereninsuffizienten Patienten verbunden waren, wobei ein substanzieller Anteil dieser Assoziation durch Confounding (z. B. durch Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) erklärt war. Lediglich Halsumfang bei Frauen sowie Taillenumfang bei beiden Geschlechtern zeigten einen unabhängigen prognostischen Einfluss hinsichtlich der Gesamtmortalität.

6 Literaturverzeichnis

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. Nov 7 2007;298(17):2038-47. doi:10.1001/jama.298.17.2038
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. Jul 13 2013;382(9887):158-69. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
3. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. May 2015;24(3):268-75. doi:10.1097/MNH.0000000000000120
4. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2010;95(8):3701-10. doi:10.1210/jc.2009-1779
5. Group KDIGOKCW. Abstract. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.76
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. Jul 20 2013;382(9888):260-72. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
7. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2532-9. doi:10.1001/jama.2011.861
8. System USRD. *2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. , 2020. <https://adr.usrds.org/2020>
9. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. May 2017;91(5):1224-1235. doi:10.1016/j.kint.2016.12.013
10. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173515. doi:10.1371/journal.pone.0173515
11. System USRD. *2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. , 2021. <https://adr.usrds.org/2021>

12. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* Feb 2017;13(2):104-114. doi:10.1038/nrneph.2016.163
13. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J.* Oct 2016;9(5):682-99. doi:10.1093/ckj/sfw070
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* Jul 5 2012;367(1):20-9. doi:10.1056/NEJMoa1114248
15. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* Nov 4 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* Mar 16 1999;130(6):461-70. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* May 5 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Beck GJ, Berg RL, Coggins CH, et al. Design and statistical issues of the Modification of Diet in Renal Disease Trial. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Control Clin Trials.* Oct 1991;12(5):566-86. doi:10.1016/0197-2456(91)90069-x
19. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* Mar 31 1994;330(13):877-84. doi:10.1056/NEJM199403313301301
20. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J, Macias-Nunez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol.* Jul 2016;48(7):1105-10. doi:10.1007/s11255-016-1276-1
21. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate-An Overview. *J Ren Nutr.* Nov 2017;27(6):375-380. doi:10.1053/j.jrn.2017.07.005

22. Pottel H, Bjork J, Rule AD, et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med*. Jan 26 2023;388(4):333-343. doi:10.1056/NEJMoa2203769
23. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 1 2017;32(6):997-1005. doi:10.1093/ndt/gfw079
24. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol*. Aug 15 2009;170(4):414-24. doi:10.1093/aje/kwp151
25. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. Apr 10 2010;375(9722):1296-309. doi:10.1016/S0140-6736(09)62004-3
26. Eckardt KU, Binet I, de Groot K, et al. [Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]. Nomenclature for kidney function and kidney diseases – Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility. *Dtsch Med Wochenschr*. Oct 2022;147(21):1398-1406. Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenkrankheiten - Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose. doi:10.1055/a-1908-5163
27. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013/07/20/ 2013;382(9888):260-272. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
28. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. Jan 14 2012;379(9811):165-80. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5
29. Peralta CA, Katz R, DeBoer I, et al. Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. Jul 2011;22(7):1327-34. doi:10.1681/ASN.2010090960
30. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Mickley H, Wolff DL, Brandt F. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC Nephrol*. Jan 19 2023;24(1):17. doi:10.1186/s12882-023-03056-x
31. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, et al. A health policy model of CKD: 1. Model construction, assumptions, and validation of health consequences. *Am J Kidney Dis*. Mar 2010;55(3):452-62. doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.016

32. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* Jan 1997;51(1):2-15. doi:10.1038/ki.1997.2
33. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med.* Oct 19 1989;321(16):1074-9. doi:10.1056/NEJM198910193211603
34. Orlandi PF, Xie D, Yang W, et al. Slope of Kidney Function and Its Association with Longitudinal Mortality and Cardiovascular Disease among Individuals with CKD. *J Am Soc Nephrol.* Dec 2020;31(12):2912-2923. doi:10.1681/ASN.2020040476
35. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* Jul 27 2013;382(9889):339-52. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
36. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
37. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* Feb 2005;16(2):489-95. doi:10.1681/ASN.2004030203
38. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* Sep 23 2004;351(13):1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031
39. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* Oct 2003;42(4):677-84. doi:10.1016/s0272-6386(03)00916-8
40. Ishigami J, Matsushita K. Correction to: Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* May 2019;23(5):723. doi:10.1007/s10157-019-01708-7
41. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* Sep 2012;82(5):516-24. doi:10.1038/ki.2012.208

42. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* Jun 2011;79(12):1331-40. doi:10.1038/ki.2010.550
43. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2006;17(8):2275-84. doi:10.1681/ASN.2005121273
44. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* Feb 18 2014;4(2):e004251. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251
45. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* Nov 10 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
46. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* Nov 10 2012;380(9854):1649-61. doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0
47. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney International.* 2011/06/02/ 2011;79(12):1331-1340. doi:<https://doi.org/10.1038/ki.2010.550>
48. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* Feb 13 2021;13(2)doi:10.3390/toxins13020142
49. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med.* Jan 7 2010;362(1):56-65. doi:10.1056/NEJMcp0906797
50. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDMBDUWG. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011).* Jul 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001

51. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* Nov-Dec 2015;28(6):564-77. doi:10.1111/sdi.12411
52. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* Mar 2020;31(3):456-468. doi:10.1681/ASN.2019020213
53. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* Jun 12 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
54. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant.* Aug 2012;27(8):3182-6. doi:10.1093/ndt/gfs052
55. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Proteinuria and life expectancy. *Am J Kidney Dis.* Apr 2013;61(4):646-8. doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.030
56. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* Jun 28 2008;371(9631):2173-82. doi:10.1016/S0140-6736(08)60952-6
57. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):718-728. doi:10.1016/S2213-8587(17)30183-3
58. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet.* 2012/09/01/ 2012;380(9844):807-814. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
59. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* Jun 2011;79(12):1341-52. doi:10.1038/ki.2010.536
60. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* Oct 2016;180:46-53. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.004

61. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int.* Oct 2020;98(4):849-859. doi:10.1016/j.kint.2020.07.013
62. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* Oct 8 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Aug 17 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
64. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of Serum Uromodulin With ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* Oct 2019;74(4):501-509. doi:10.1053/j.ajkd.2019.02.024
65. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* Oct 7 2016;6(10):e012062. doi:10.1136/bmjopen-2016-012062
66. Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, et al. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *Am J Manag Care.* Jun 2017;23(10 Suppl):S163-S172.
67. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity (Silver Spring).* Jan 2012;20(1):30-9. doi:10.1038/oby.2011.211
68. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* Jan 1 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
69. St-Onge MP, Wang J, Shen W, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry-measured lean soft tissue mass: differing relation to body cell mass across the adult life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Aug 2004;59(8):796-800. doi:10.1093/gerona/59.8.b796
70. Lin TY, Peng CH, Hung SC, Tarng DC. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* Mar 2018;93(3):733-740. doi:10.1016/j.kint.2017.08.025

71. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. Jul 2008;52(1):66-73. doi:10.1053/j.ajkd.2008.02.004
72. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. Jan 10 2019;364:k5301. doi:10.1136/bmj.k5301
73. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. Feb 1 1996;143(3):228-39. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008733
74. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. May 31 2012;3(1):13. doi:10.1186/2042-6410-3-13
75. Schosserer M, Grillari J, Wolfrum C, Scheideler M. Age-Induced Changes in White, Brite, and Brown Adipose Depots: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(3):229-236. doi:10.1159/000485183
76. Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications*. Jun 2019;33(6):451-459. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007
77. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. Mar 2014;1842(3):377-92. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.006
78. Jensen MD. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. *J R Soc Med*. 2002;95 Suppl 42(Suppl 42):3-7.
79. Gavin KM, Bessesen DH. Sex Differences in Adipose Tissue Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2020;49(2):215-228. doi:10.1016/j.ecl.2020.02.008
80. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. Sep 2012;5(5):588-94. doi:10.1242/dmm.009662
81. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. Jul 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL
82. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. Aug 30 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
83. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, et al. Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. Dec 2015;6(1):37-49. doi:10.1159/000437277
 84. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int*. Aug 2017;92(2):313-323. doi:10.1016/j.kint.2016.12.034
 85. Ward ZJ, Bleich SN, Long MW, Gortmaker SL. Association of body mass index with health care expenditures in the United States by age and sex. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247307. doi:10.1371/journal.pone.0247307
 86. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. Jan 2010;11(1):11-8. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
 87. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. May 2015;125(5):1790-2. doi:10.1172/JCI81507
 88. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. Jul 3 2007;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
 89. Grunfeld C, Rimland D, Gibert CL, et al. Association of upper trunk and visceral adipose tissue volume with insulin resistance in control and HIV-infected subjects in the FRAM study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Nov 1 2007;46(3):283-90. doi:10.1097/qai.0b013e31814b94e2
 90. Wohl D, Scherzer R, Heymsfield S, et al. The associations of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. May 1 2008;48(1):44-52. doi:10.1097/QAI.0b013e31816d9ba1
 91. Sjostrom CD, Hakangard AC, Lissner L, Sjostrom L. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution--risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res*. Jan 1995;3(1):9-22. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00116.x
 92. Sjostrom CD, Lissner L, Sjostrom L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects. *Obes Res*. Nov 1997;5(6):519-30. doi:10.1002/j.1550-8528.1997.tb00572.x

93. Ben-Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes Res.* Feb 2003;11(2):226-31. doi:10.1038/oby.2003.35
94. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res.* Aug 2001;9(8):470-7. doi:10.1038/oby.2001.61
95. Koppad AK, Kaulgud RS, Arun BS. A Study of Correlation of Neck Circumference with Framingham Risk Score as a Predictor of Coronary Artery Disease. *J Clin Diagn Res.* Sep 2017;11(9):OC17-OC20. doi:10.7860/JCDR/2017/25710.10609
96. Ben-Noun LL, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol.* Spring 2006;11(1):14-20.
97. Laakso M, Matilainen V, Keinanen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Jun 2002;26(6):873-5. doi:10.1038/sj.ijo.0802002
98. Preis SR, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Meigs JB, Vasani RS, Fox CS. Neck circumference and the development of cardiovascular disease risk factors in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* Jan 2013;36(1):e3. doi:10.2337/dc12-0738
99. Zhou JY, Ge H, Zhu MF, et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* May 16 2013;12:76. doi:10.1186/1475-2840-12-76
100. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* Jun 2013;78(6):874-81. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04487.x
101. Hsiao PJ, Lin HC, Chang ST, et al. Albuminuria and neck circumference are determinate factors of successful accurate estimation of glomerular filtration rate in high cardiovascular risk patients. *PLoS One.* 2018;13(2):e0185693. doi:10.1371/journal.pone.0185693
102. Yoon CY, Park JT, Jhee JH, et al. Neck circumference predicts renal function decline in overweight women: A community-based prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* Sep 2016;95(36):e4844. doi:10.1097/MD.0000000000004844
103. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral

- adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* Mar 1 1994;73(7):460-8. doi:10.1016/0002-9149(94)90676-9
104. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jun 2008;28(6):1039-49. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228
 105. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* May 2006;23(5):469-80. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
 106. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Group CW. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* Apr 14 2009;53(15):1265-72. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.040
 107. Kramer H, Shoham D, McClure LA, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* Aug 2011;58(2):177-85. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.390
 108. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis.* Jul 2008;52(1):49-57. doi:10.1053/j.ajkd.2008.04.002
 109. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc.* Mar 2014;89(3):335-45. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.011
 110. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi:10.1159/000442721
 111. Pumill CA, Bush CG, Greiner MA, et al. Neck circumference and cardiovascular outcomes: Insights from the Jackson Heart Study. *Am Heart J.* Jun 2019;212:72-79. doi:10.1016/j.ahj.2019.03.001
 112. Arnold TJ, Schweitzer A, Hoffman HJ, et al. Neck and waist circumference biomarkers of cardiovascular risk in a cohort of predominantly African-American college students: a preliminary study. *J Acad Nutr Diet.* Jan 2014;114(1):107-16. doi:10.1016/j.jand.2013.07.005
 113. Wang J, Thornton JC, Bari S, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr.* Feb 2003;77(2):379-84. doi:10.1093/ajcn/77.2.379

114. Bernritter JA, Johnson JL, Woodard SL. Validation of a novel method for measuring waist circumference. *Plast Surg Nurs*. Jan-Mar 2011;31(1):9-13; quiz 14-5. doi:10.1097/PSN.0b013e3182066c87
115. Zoccali C, Mallamaci F. The location of adipose tissue is important: epicardial fat in patients with chronic kidney disease. *J Intern Med*. Jul 2015;278(1):88-91. doi:10.1111/joim.12356
116. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. Sep 7 2016;11(9):1546-56. doi:10.2215/CJN.13121215
117. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. Dec 2012;7(12):1938-46. doi:10.2215/CJN.03500412
118. Bazeley J, Bieber B, Li Y, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. Oct 2011;6(10):2452-61. doi:10.2215/CJN.00710111
119. Use WHOECOPSt, Interpretation of A, World Health O. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1995.
120. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. Sep 2000;72(3):694-701. doi:10.1093/ajcn/72.3.694
121. Gray DS, Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991/01/01/ 1991;44(6):545-50. doi:10.1016/0895-4356(91)90218-x
122. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. Dec 2014;7(12):1221-35. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.017
123. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. Sep 2010;89(3):309-19. doi:10.1016/j.diabres.2010.04.012
124. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. Oct 27 1999;282(16):1523-9. doi:10.1001/jama.282.16.1523

125. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. Nov 2010;23(11):1170-8. doi:10.1038/ajh.2010.172
126. Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. Oct 2006;13(4):325-35. doi:10.1053/j.ackd.2006.07.012
127. Yang S, Cao C, Deng T, Zhou Z. Obesity-Related Glomerulopathy: A Latent Change in Obesity Requiring More Attention. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):510-522. doi:10.1159/000507784
128. Sarathy H, Henriquez G, Abramowitz MK, et al. Abdominal Obesity, Race and Chronic Kidney Disease in Young Adults: Results from NHANES 1999-2010. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153588. doi:10.1371/journal.pone.0153588
129. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2211-2219. doi:10.1056/NEJMoa1000367
130. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. Sep 2014;25(9):2088-96. doi:10.1681/ASN.2013070754
131. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical Association Between Body Mass Index and Mortality in Men With CKD Not Yet on Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007/05/01/ 2007;49(5):581-591. doi:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.02.277>
132. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Body mass index and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. Sep 2007;50(3):404-11. doi:10.1053/j.ajkd.2007.06.004
133. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schold JD. Adiposity measures, lean body mass, physical activity and mortality: NHANES 1999-2004. *BMC Nephrol*. Jul 8 2014;15:108. doi:10.1186/1471-2369-15-108
134. Park J, Ahmadi SF, Streja E, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. Jan-Feb 2014;56(4):415-25. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.005
135. Doshi M, Streja E, Rhee CM, et al. Examining the robustness of the obesity paradox in maintenance hemodialysis patients: a marginal structural model analysis. *Nephrol Dial Transplant*. Aug 2016;31(8):1310-9. doi:10.1093/ndt/gfv379

136. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* Jan 10 2005;165(1):55-61. doi:10.1001/archinte.165.1.55
137. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* Mar 2017;2(2):271-281. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.009
138. Titze S, Schmid M, Kottgen A, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* Mar 2015;30(3):441-51. doi:10.1093/ndt/gfu294
139. Lee JY, Han SH. Blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* Jul 2021;36(4):780-794. doi:10.3904/kjim.2021.181
140. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* Mar 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
141. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J.* Nov 2013;34(42):3259-67. doi:10.1093/eurheartj/eh352
142. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* Jan 2007;71(2):159-66. doi:10.1038/sj.ki.5002017
143. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* Nov 2003;14(11):2934-41. doi:10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
144. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* Aug 1 2006;164(3):263-71. doi:10.1093/aje/kwj173
145. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* Sep 2011;80(5):516-23. doi:10.1038/ki.2011.157
146. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* Aug 7 2017;12(8):1366-1373. doi:10.2215/CJN.11111016

147. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* Nov 2021;17(11):740-750. doi:10.1038/s41581-021-00462-y
148. Shen Y, Cai R, Sun J, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* Jan 2017;55(1):66-76. doi:10.1007/s12020-016-1014-6
149. Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med.* Jun 2010;267(6):612-20. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02197.x
150. Chang YT, Wu JL, Hsu CC, Wang JD, Sung JM. Diabetes and end-stage renal disease synergistically contribute to increased incidence of cardiovascular events: a nationwide follow-up study during 1998-2009. *Diabetes Care.* 2014;37(1):277-85. doi:10.2337/dc13-0781
151. Nag S, Bilous R, Kelly W, Jones S, Roper N, Connolly V. All-cause and cardiovascular mortality in diabetic subjects increases significantly with reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR): 10 years' data from the South Tees Diabetes Mortality study. *Diabet Med.* Jan 2007;24(1):10-7. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02023.x
152. Yaghoobkar H, Whitcher B, Bell JD, Thomas EL. Ethnic differences in adiposity and diabetes risk - insights from genetic studies. *J Intern Med.* Sep 2020;288(3):271-283. doi:10.1111/joim.13082
153. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* Jan 2013;93(1):359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011
154. Heo M, Faith MS, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999-2004. *Am J Clin Nutr.* Mar 2012;95(3):594-602. doi:10.3945/ajcn.111.025171
155. Goedecke JH, Olsson T. Pathogenesis of type 2 diabetes risk in black Africans: a South African perspective. *J Intern Med.* Sep 2020;288(3):284-294. doi:10.1111/joim.13083
156. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* Dec 5 2013;369(23):2183-96. doi:10.1056/NEJMoa1310345

157. Kleine CE, Moradi H, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Racial and Ethnic Disparities in the Obesity Paradox. *Am J Kidney Dis.* Nov 2018;72(5 Suppl 1):S26-S32. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.024
158. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int.* Feb 2012;81(4):351-62. doi:10.1038/ki.2011.380
159. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs.* Jun 2020;80(8):797-811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3
160. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis.* May 2016;67(5):728-41. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
161. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* Jan 12 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
162. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* Dec 1 2022;387(22):2021-2032. doi:10.1056/NEJMoa2210639
163. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Nov 26 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720
164. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Jul 28 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920
165. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Aug 17 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
166. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Sep 2018;6(9):691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4

167. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. Jun 30 2018;19(2):41-49. doi:10.31083/j.rcm.2018.02.907
168. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. Aug 2021;44(8):1805-1815. doi:10.2337/dc21-0076
169. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Aug 2019;7(8):606-617. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
170. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Jan 24 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
171. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. Sep 19 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
172. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Nov 21 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
173. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. Oct 19 2021;144(16):1284-1294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
174. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Oct 14 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
175. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. Oct 8 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
176. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Sep 22 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286

177. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. Sep 21 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
178. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022/11/01/ 2022;102(5, Supplement):S1-S127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
179. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep*. Sep 10 2020;22(11):140. doi:10.1007/s11886-020-01399-7
180. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Dec 3 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
181. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Dec 9 2021;385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
182. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. Feb 10 2022;43(6):474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777
183. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. Jun 2014;85(6):1303-9. doi:10.1038/ki.2014.31
184. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Jun 25 2011;377(9784):2181-92. doi:10.1016/s0140-6736(11)60739-3
185. Eckardt KU, Barthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant*. Apr 2012;27(4):1454-60. doi:10.1093/ndt/gfr456
186. Peralta CA, Vittinghoff E, Bansal N, et al. Trajectories of kidney function decline in young black and white adults with preserved GFR: results from the Coronary

- Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis.* Aug 2013;62(2):261-6. doi:10.1053/j.ajkd.2013.01.012
187. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. *Am J Kidney Dis.* Aug 2013;62(2):236-44. doi:10.1053/j.ajkd.2013.01.019
 188. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974;19(6):716-723. doi:10.1109/tac.1974.1100705
 189. Cejka V, Störk S, Nadal J, et al. Differential prognostic utility of adiposity measures in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2023/04/27/2023;doi:<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2023.04.006>
 190. Torres Medeiros L, Caldas Sales AE, da Silva ESFI, et al. Use of neck circumference as a predictor of cardiovascular risk in chronic kidney patients undergoing haemodialysis who are candidates for transplantation. *J Hum Nutr Diet.* Aug 2021;34(4):758-767. doi:10.1111/jhn.12909
 191. Saneei P, Shahdadian F, Moradi S, Ghavami A, Mohammadi H, Rouhani MH. Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetol Metab Syndr.* 2019/06/25 2019;11(1):50. doi:10.1186/s13098-019-0445-7
 192. Yang GR, Yuan MX, Wan G, et al. Neck circumference and waist circumference associated with cardiovascular events in type 2 diabetes (Beijing Community Diabetes Study 23). *Sci Rep.* May 4 2021;11(1):9491. doi:10.1038/s41598-021-88927-9
 193. Dai Y, Wan X, Li X, Jin E, Li X. Neck circumference and future cardiovascular events in a high-risk population--A prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* Mar 5 2016;15:46. doi:10.1186/s12944-016-0218-3
 194. Han JS, Kim YH. Neck circumference and incidence of cerebrovascular disease over 12 years among Korean adults. *Osong Public Health Res Perspect.* Feb 2022;13(1):71-79. doi:10.24171/j.phrp.2021.0277
 195. Rosenquist KJ, Massaro JM, Pencina KM, et al. Neck circumference, carotid wall intima-media thickness, and incident stroke. *Diabetes Care.* Sep 2013;36(9):e153-4. doi:10.2337/dc13-0379
 196. Chen DP, Davis BR, Simpson LM, et al. Association between chronic kidney disease and cancer mortality: A report from the ALLHAT. *Clin Nephrol.* Jan 2017;87 (2017)(1):11-20. doi:10.5414/CN108949

197. Kitchlu A, Reid J, Jeyakumar N, et al. Cancer Risk and Mortality in Patients With Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* Oct 2022;80(4):436-448 e1. doi:10.1053/j.ajkd.2022.02.020
198. Aune D, Sun X, Nie J, Huang W, Liao B, Wang Y. Self-reported chronic kidney disease and the risk of all-cause and cause-specific mortality: outcome-wide association study of 54 causes of death in the National Health Interview Survey. *BMC Nephrol.* Apr 30 2022;23(1):165. doi:10.1186/s12882-022-02771-1
199. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* Mar 2018;14(3):151-164. doi:10.1038/nrneph.2017.181
200. Argyrakopoulou G, Dalamaga M, Spyrou N, Kokkinos A. Gender Differences in Obesity-Related Cancers. *Curr Obes Rep.* Jun 2021;10(2):100-115. doi:10.1007/s13679-021-00426-0
201. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond).* Mar 2013;37(3):333-40. doi:10.1038/ijo.2012.62
202. Koutsari C, Snozek CL, Jensen MD. Plasma NEFA storage in adipose tissue in the postprandial state: sex-related and regional differences. *Diabetologia.* Nov 2008;51(11):2041-8. doi:10.1007/s00125-008-1126-5
203. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* Jun 2004;113(11):1582-8. doi:10.1172/JC121047
204. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia.* Mar 2020;63(3):453-461. doi:10.1007/s00125-019-05040-3
205. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of beta-Cell Lipo- and Glucolipototoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* Mar 6 2020;432(5):1514-1534. doi:10.1016/j.jmb.2019.09.016
206. Den Hartogh DJ, Vlavcheski F, Giacca A, MacPherson REK, Tsiani E. Carnosic Acid Attenuates the Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Muscle Cells and Adipocytes. *Cells.* Jan 5 2022;11(1)doi:10.3390/cells11010167
207. Henderson GC. Plasma Free Fatty Acid Concentration as a Modifiable Risk Factor for Metabolic Disease. *Nutrients.* Jul 28 2021;13(8)doi:10.3390/nu13082590
208. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci.* Jul 27 2017;24(1):50. doi:10.1186/s12929-017-0357-5

209. Hopkins MM, Meier KE. Free Fatty Acid Receptors and Cancer: From Nutrition to Pharmacology. In: Milligan G, Kimura I, eds. *Free Fatty Acid Receptors*. Springer International Publishing; 2017:233-251.
210. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int*. Nov 2002;62(5):1628-37. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00618.x
211. Rinaldi A, Lazareth H, Poindessous V, et al. Impaired fatty acid metabolism perpetuates lipotoxicity along the transition to chronic kidney injury. *JCI Insight*. Sep 22 2022;7(18)doi:10.1172/jci.insight.161783
212. Schelling JR. The Contribution of Lipotoxicity to Diabetic Kidney Disease. *Cells*. Oct 14 2022;11(20)doi:10.3390/cells11203236
213. Afshinnia F, Rajendiran TM, Soni T, et al. Impaired beta-Oxidation and Altered Complex Lipid Fatty Acid Partitioning with Advancing CKD. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2018;29(1):295-306. doi:10.1681/ASN.2017030350
214. Liu YF, Chang ST, Lin WS, et al. Neck Circumference as a Predictive Indicator of CKD for High Cardiovascular Risk Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:745410. doi:10.1155/2015/745410
215. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med Res Methodol*. Feb 29 2012;12:21. doi:10.1186/1471-2288-12-21
216. Kramer H, Gutierrez OM, Judd SE, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. Jan 2016;67(1):62-9. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.023
217. Barzin M, Hosseinpanah F, Serahati S, Salehpour M, Nassiri AA, Azizi F. Changes in waist circumference and incidence of chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. May 2014;44(5):470-6. doi:10.1111/eci.12253
218. de Boer IH, Katz R, Fried LF, et al. Obesity and change in estimated GFR among older adults. *Am J Kidney Dis*. Dec 2009;54(6):1043-51. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.018
219. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jun 7 2017;12(6):893-903. doi:10.2215/CJN.07010716
220. Davis E, Campbell K, Gobe G, Hawley C, Isbel N, Johnson DW. Association of anthropometric measures with kidney disease progression and mortality: a

- retrospective cohort study of pre-dialysis chronic kidney disease patients referred to a specialist renal service. *BMC Nephrol.* Jul 8 2016;17(1):74. doi:10.1186/s12882-016-0290-y
221. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* Aug 20 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
222. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis.* May 2007;49(5):581-91. doi:10.1053/j.ajkd.2007.02.277
223. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Sep 2001;38(3):789-95. doi:10.1016/s0735-1097(01)01448-6
224. Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* Jan 2001;37(1):169-74. doi:10.1016/s0735-1097(00)01103-7
225. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol.* Aug 2021;34(4):1347-1372. doi:10.1007/s40620-020-00840-y
226. La Porta E, Lanino L, Calatroni M, et al. Volume Balance in Chronic Kidney Disease: Evaluation Methodologies and Innovation Opportunities. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(4):396-410. doi:10.1159/000515172
227. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* Aug 2022;80(2):264-276. doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.029
228. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>. *Eur J Heart Fail.* Feb 2019;21(2):137-155. doi:10.1002/ejhf.1369

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

4P-MACE.....	4-point major adverse cardiovascular events
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme Inhibitoren
AIC	Akaike Informationskriterium
ARIC.....	Atherosclerosis Risk in Communities
BMI.....	Body Mass Index
CI.....	Konfidenzintervall
CKD.....	Chronic kidney disease
CKD-EPI.....	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm.....	Zentimeter
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Cr.....	Chrom
CRF.....	Case report form
CRP.....	C-reaktives Protein
DBP.....	Diastolischer Blutdruck
DM.....	Diabetes mellitus
DXA.....	Doppelröntgenabsorptiometrie
EDTA.....	Ethylendiamintetraacetat
eGFR.....	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FFA.....	Free fatty acids
GCKD.....	German Chronic Kidney Disease Studie
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c.....	Hämoglobin A1c
HDL.....	High-density Lipoprotein
HMG-CoA.....	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Koenzym A
HR.....	Hazard Ratio
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6.....	Interleukin-6
KDIGO.....	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg.....	Kilogramm
LDL.....	Low-density Lipoprotein

m.	Meter
MACE	Major adverse cardiovascular events
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mGFR	Gemessene glomeruläre Filtrationsrate
Mio.	Million
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
Mrd	Milliarde
MR-tomographisch	Magnetresonanztomographisch
NC	Halsumfang
NEFA	Non-esterified fatty acids
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NYHA	New York Heart Association
PP	Pulsdruck
REGARDS	The reasons for geographic and racial differences in stroke study
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standarddeviation
SGLT2	Sodium-Glucose-Cotransporter 2
SOP	Standard operating procedure
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
UACR	Urin-Albumin/Kreatinin Ratio
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WC	Taillenumfang
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Risikostratifizierung der chronischen Niereninsuffizienz in Bezug auf die Prognose nach KDIGO.....	2
Abbildung 2. Schematische Darstellung der Beziehung von Exposition, Endpunkt und Störgröße (Confounder)	13
Abbildung 3. Box-Whisker Plot des Halsumfangs während der Studienvisiten	45
Abbildung 4. Histogramm der Variable Halsumfang _m	50
Abbildung 5. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt 4P-MACE	68
Abbildung 6. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt Tod.....	69
Abbildung 7. Forest-Plots der Haupteffekte einzelner Fettgewebesurrogate für den Endpunkt Nierenversagen	70

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Assoziation der eGFR und Albuminurie mit Nierenversagen	8
Tabelle 2. Assoziation der eGFR mit Tod.....	10
Tabelle 3. Übersicht ausgewählter Methoden für die Analyse der Body Composition .	14
Tabelle 4. Klassifikation des Gewichts nach BMI	17
Tabelle 5. Schematische Darstellung der Aufteilung des Fettgewebes und der zugehörigen Fettgewebesurrogate.....	19
Tabelle 6. Einschluss- und Ausschlusskriterien der GCKD Studie	35
Tabelle 7. Halsumfang-Messungen während der Studienvisiten	44
Tabelle 8. Deskriptive Statistiken der untersuchten Studienpopulation	51
Tabelle 9. Korrelationsanalyse des Halsumfangs _m in cm mit anderen Variablen, aufgeteilt nach Geschlecht.....	53
Tabelle 10. Cox-Regressionen der Basismodelle des Halsumfangs _m	56
Tabelle 11. Cox-Regressionen der Basismodelle des Taillenumfangs	58
Tabelle 12. Cox-Regressionen der Basismodelle des BMI.....	60
Tabelle 13. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des Halsumfangs _m	62
Tabelle 14. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des Taillenumfangs	64
Tabelle 15. Cox-Regressionen der voll-adjustierten Modelle des BMI.....	66
Tabelle 16. AICs der analysierten Cox-Regressionen.....	71

IV Variablendefinitionen

BMI

BMI [kg/m^2] = Gewicht [kg] / Größe [m]², im Falle von Extremitätenamputationen erfolgte eine Anpassung des Gewichts für die BMI-Berechnung wie folgt: Gewicht (kg) x 100/100 – Korrektur. Korrekturen wurden definiert durch die Höhe der Amputation. Für Fußamputation betrug die Korrektur 1,8; für Amputation unterhalb des Kniegelenks betrug die Korrektur 7,1; für Amputation oberhalb des Kniegelenks betrug die Korrektur 18,7.

Mittlerer arterieller Druck

Mittlerer arterieller Druck (MAP) [mmHg] = $1/3$ SBP [mmHg] + $2/3$ DBP [mmHg].

Pulsdruck

Pulsdruck (PP) [mmHg] = SBP [mmHg] – DBP [mmHg].

Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin

Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin (UACR) [mg/g] = Urin-Albumin [mg] / Kreatinin [g].

Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie (binär) = Entweder SBP \geq 140 mmHg oder DBP \geq 90 mmHg oder die Einnahme antihypertensiver Medikation.

Raucher

Raucher (jemals geraucht) (binär) = Entweder aktiver Raucher oder ehemaliger Raucher.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (binär) = $\text{HbA1c} \geq 6,5 \%$ oder die Einnahme antidiabetischer Medikation.

V Danksagung

Ich danke meiner Mutter, Eva Čejková, und meinem Vater, Vladimír Čejka, für die Liebe und für die Unterstützung.

VI Lebenslauf

VII Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

Teile dieser Arbeit wurden zur Publikation im *Journal of Renal Nutrition* angenommen.

Titel: „*Differential prognostic utility of adiposity measures in chronic kidney disease*”.

Artikelreferenz: YJREN51944. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2023.04.006>.