

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Der Zusammenhang zwischen endogenen Erythropoietin-Spiegeln und  
Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten mit Typ 2-Diabetes**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Angelika Koljaja-Batzner

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2015



Referent: Prof. Dr. med. L. Schramm

Koreferent: Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2015

Die Promovendin ist Ärztin.

**Für Isabella**

**und**

**Johanna**

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Einleitung	1
1.1 Diabetesprävalenz weltweit	1
1.2 Diabetes und Niereninsuffizienz	2
1.3 Niereninsuffizienz und Anämie	4
1.4 Zielsetzung	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Patientenkollektiv	7
2.2 Ausgangsuntersuchung	7
2.2.1 Datenerhebung	8
2.2.2 Laborparameter	8
2.3 Nachuntersuchung	10
2.4 Laborparameter	10
2.5 Statistische Auswertung	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Studienpopulation	11
3.2 Determinanten endogener EPO-Spiegel	15
3.3 Nachverfolgung der Patienten und Todesursachen	17
3.4 EPO-Spiegel und Mortalität	17
3.5 Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit	18
4 Diskussion	20
5 Zusammenfassung	24
6 Literaturverzeichnis	25
7 Danksagung	
8 Curriculum vitae	

## **Abkürzungsverzeichnis**

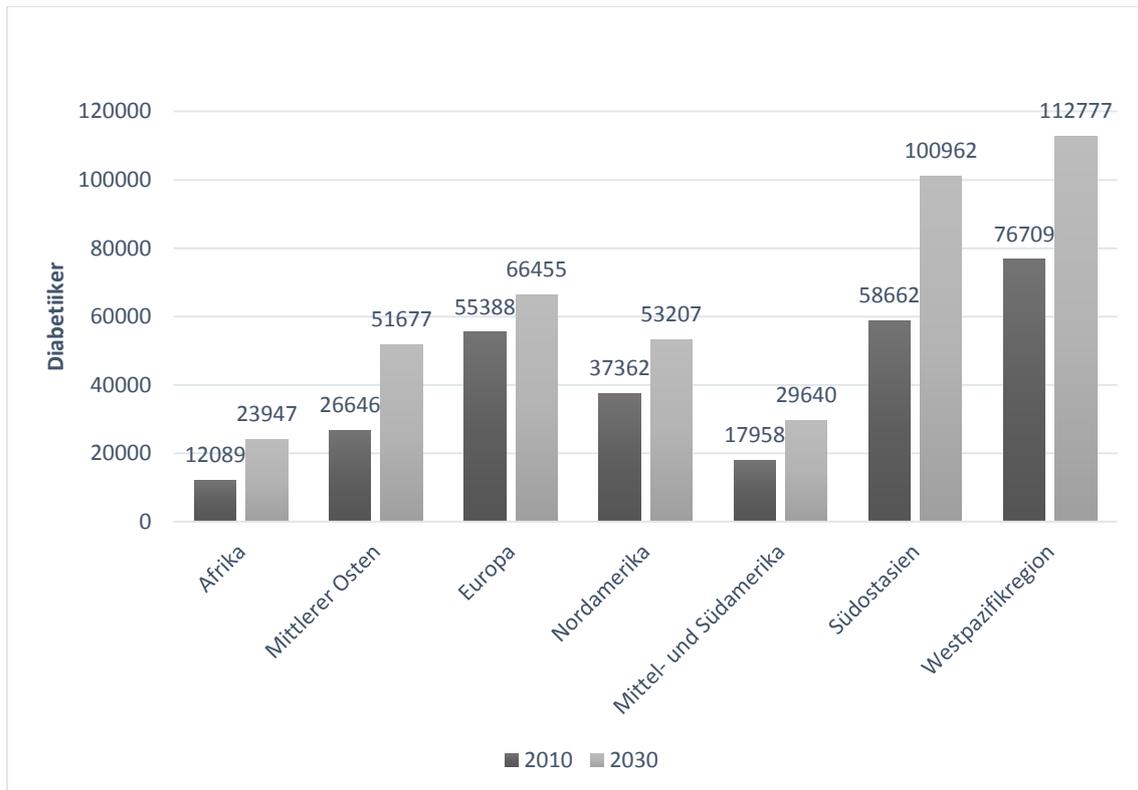
ANOVA	Analysis of variance
BMI	Body-Mass-Index
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives-Protein
EPO	Erythropoietin
ESA	Erythropoiesis Stimulating Agents
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IDF	International Diabetes Federation
MDRD	Modification of Diet in renal Disease
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Diabetesprävalenz weltweit

Laut einer Studie der Internationalen Diabetes Föderation (International Diabetes Federation, IDF) aus dem Jahr 2010 leiden derzeit weltweit schätzungsweise 285 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes mellitus. Dies entspricht 6,6 % der Weltbevölkerung [1]. Damit versiebenfachte sich die Anzahl der an Diabetes erkrankten Menschen innerhalb von 20 Jahren. Die Organisation rechnet mit 439 Millionen Betroffenen im Jahr 2030 [1].

Den höchsten regionalen Anteil an erwachsenen Diabetikern zwischen 20 und 79 Jahren (nach Standardisierung auf die Weltbevölkerung) findet man mit 10,2 % in Nordamerika. Insbesondere in Afrika wird mit der höchsten Zunahme der Diabetesprävalenz unter den Erwachsenen zwischen 20 und 79 Jahren gerechnet (98,1 %) gefolgt vom Mittleren Osten (93,9 %) (Abbildung 1) [1].



**Abbildung 1:**

Geschätzte Entwicklung der weltweiten Diabetesprävalenz von 2010 bis 2030 bei Erwachsenen zwischen 20 und 79 Jahren, standardisiert auf die weltweite Altersverteilung des jeweiligen Bezugsjahres [nach 1]

Laut WHO (World Health Organisation) sterben jedes Jahr 3,2 Millionen Menschen an den Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus. Damit sind dies genauso viele Todesfälle wie bei HIV-Infektionen bzw. AIDS. Alle 10 Sekunden stirbt ein Mensch an den Folgen seiner Diabeteserkrankung [1].

In Deutschland leiden nach aktuellen Zahlen des Deutschen Gesundheitssurveys aus dem Jahr 2012 5,6 % der Frauen und 4,7 % der Männer an bekanntem Diabetes. Dazu kommen noch etwa 1 % mit einem laborchemischen Hinweis auf eine bis zu diesem Zeitpunkt unentdeckte Diabeteserkrankung. Diese Zahl basiert auf einer repräsentativen nationalen Bevölkerungsstichprobe bei Menschen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren [2, 3, 4].

Berechnungen bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) und Hochrechnungen auf ganz Deutschland erbrachten 8 Millionen behandelte Diabetesfälle im Jahr 2007. Dies entspricht 9,7 % der Bevölkerung. Vergleicht man nun diese Zahlen mit denen aus dem Jahr 2000, so verzeichnet man einen Anstieg um 49 %! Dabei sind die über 60-Jährigen besonders betroffen [5].

Die Neuerkrankungsrate in Deutschland liegt in der Altersgruppe zwischen 55 und 74 Jahren bei 15,5 Fällen pro 1 000 Personenjahren. Dabei ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern zu verzeichnen (20,2 bei den Männern und 11,3 bei den Frauen pro 1 000 Personenjahre). Dies entspricht ca. 270 000 Neuerkrankungen pro Jahr in dieser Altersgruppe [6].

## ***1.2 Diabetes und Niereninsuffizienz***

Die diabetische Nephropathie war im Jahr 2005 mit einem Anteil von 35 % die häufigste Ursache einer neu aufgetretenen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz in Deutschland [7]. Besonders bei langjähriger schlechter glykämischer Kontrolle kann es unter anderem zur Schädigung der Niere kommen. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und eines gleichzeitig längeren Überleben trotz Diabetes mellitus kommt es allgemein auch zu einer höheren Inzidenz der diabetischen Nephropathie [8].

Bei dauerhaft zu hohen Blutzuckerwerten wird die Wand der Blutgefäße geschädigt. Daraus resultiert eine Wandverdickung, die den Blutfluss und den Nährstofftransport zu den Körperzellen behindert. Dies führt dann wiederum zu einer Mangel durchblutung und Unterversorgung der Organe [9]. Man spricht von diabetischer Makroangiopathie, wenn die

großen Gefäße von den Veränderungen betroffen sind. Folge hiervon ist die Arteriosklerose mit all ihren möglichen Komplikationen wie apoplektischem Insult, Myokardinfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Aber auch die kleinen Gefäße sind von der Schädigung betroffen. Dies wird dann diabetische Mikroangiopathie genannt. Die Organe, die darunter frühzeitig leiden, sind die Augen, die Nerven und die Nieren [9].

Um eine Frühschädigung der Niere zu erkennen, die diabetische Nephropathie, ist der Nachweis einer zu hohen Albumin-Ausscheidung im Urin ein sehr sensitives Zeichen [10]. Bei einem Gesunden scheiden die Niere in 24 Stunden weniger als 20 mg Albumin aus. Liegt die Ausscheidung zwischen 30 und 300 mg Albumin pro Tag, wird dies als Mikroalbuminurie bezeichnet. Eine größere Albuminausscheidung wird Makroalbuminurie oder der Proteinurie genannt. Je höher die Albuminausscheidung ist, desto stärker ist die Niere geschädigt.

Orientiert an der Stadieneinteilung nach KDOQI von 2002 [11], lässt sich die chronische Nierenerkrankung anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in 5 Stadien einteilen:

Stadium	GFR ml/min	
I	≥90	Keine Nierenfunktionsstörung und Proteinurie
II	89-60	Leichtgradige Nierenfunktions-einschränkung
III	59-30	Mäßiggradige Nierenfunktions-einschränkung
IV	29-15	Hochgradige Nierenfunktions-einschränkung
V	<15	Terminale Niereninsuffizienz

**Tabelle 1:**

Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz [nach 12]

Es gibt Risikofaktoren, die die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie begünstigen: eine zusätzlich vorliegende arterielle Hypertonie, eine schlechte Blutzuckereinstellung und das Ausmaß der Proteinurie. Wenn man diese Faktoren optimal behandelt und sie

gegebenenfalls wieder normalisiert, lässt sich die Entwicklung der Nephropathie verzögern, aber nicht aufhalten [13].

### ***1.3 Niereninsuffizienz und Anämie***

Patienten mit Typ 2-Diabetes und Nephropathie weisen häufig eine Anämie auf. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein niedriger Hämoglobinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Nephropathie ist [13, 14, 15, 16].

In der Literatur finden sich verschiedene Ursachen für die Ausbildung einer renalen Anämie. Es wurde bereits 1836 eine Korrelation zwischen Nierenerkrankung und Anämie gezeigt [17]. Später ging man davon aus, dass der Abfall des Hämoglobinwertes im Blut durch einen EPO-Mangel verursacht wird [18]. Als mögliche Ursache hierfür wurde eine interstitielle Fibrose der Niere diskutiert [19]. Dadurch bedingt sei die Niere in ihrer inkretorischen Funktion gestört, EPO zu synthetisieren und eine ausreichende Blutbildung zu gewährleisten.

Bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) sind auch andere Ursachen der Anämie zu diskutieren:

Das Ansteigen harnpflichtiger Substanzen, im Sinne einer Urämie, bei fortschreitender Nierenerkrankung kann eine Knochenmarksdepression hervorrufen und so die Bildung der Erythrozyten beeinträchtigen. Dies konnte auch *in vitro* nachvollzogen werden [20, 21].

Umgekehrt findet sich bei Patienten, die dialysepflichtig sind, durch Erhöhung der Intensität der Hämodialyse und damit einer effektiveren Senkung der Nierenretentionsparameter eine verbesserte Knochenmarksfunktion. Hierbei muss einschränkend erwähnt werden, dass in der genannten Studie dieser Effekt zumindest teilweise auch auf dem Wechsel des Filtersystems bei der Dialyse beruhen könnte [22].

Die Versorgung des Körpers mit ausreichend Eisen und damit eine gute Eisenhämostase ist von vielen Faktoren abhängig. Zum einen spielen eine ausreichende Versorgung über die Nahrung, eine effektive Aufnahme aus dem Duodenum und auch die Wiederverwertung aus abgestorbenen Zellen eine Rolle. Zum anderen ist der Eisentransport und –speicher von entscheidender Bedeutung. So lässt sich zeigen [23], dass Transferrinwerte bei

CNI auf 33 % - 50 % der Werte von Gesunden reduziert sind. Damit verschlechtert sich der Transport von Eisen im Körper. Dann sind erniedrigte Tranferrinsättigungswerte und erhöhte Ferritinwerte das laborchemische Korrelat [23].

Ein ähnlicher Effekt findet sich bei Patienten mit einer chronischen Entzündung und Anämie. Hierzu gehören auch Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [24].

Die Anämie bei chronischer Erkrankung zeichnet sich durch eine Fehlverteilung von Eisen aus. Wie auch im Maus-Modell bestätigt wurde, verursachen die Entzündungsmediatoren wie TNF  $\alpha$  und Interleukin 1 und 6 eine Hypoferrämie und Anämie durch Verschiebung der Eisenspeicher in das retikuloendotheliale System, aus welchem sie vom Körper dann nicht mehr mobilisiert werden können. Messbar ist dies anhand des erhöhten Ferritins [26].

Eine zentrale Rolle bei der Eisenregulation spielt hierbei das Heparin, da es bei der Eisenabsorption im Duodenum und beim Eisentransport aus den Makrophagen von Bedeutung ist. Beide Vorgänge sind bei chronischen Erkrankungen gestört. Heparin selbst wird durch Lipopolysaccharide und Interleukin 6 induziert und durch TNF  $\alpha$  inhibiert [27].

Ein weiterer Grund für die Entwicklung der Anämie ist die verkürzte Lebensdauer der Zellen durch die durch Zytokine induzierte Apoptose. Der Effekt findet sich bereits bei der gestörten Heranreifung der erythroiden Vorläuferzellen unter Einfluss von Entzündungsmediatoren [28, 29, 30].

Auch die inkretorische Funktion der Niere ist durch die Nephropathie beeinträchtigt [25]. Man macht dafür unter anderem eine nachlassende EPO-Produktion verantwortlich [31]. EPO ist ein Hormon, das normalerweise bei Gewebhypoxie für die adäquate Blutbildung im Knochenmark verantwortlich ist. Es wird nicht gespeichert und nur bei Bedarf produziert [32]. Die Serum-EPO-Konzentration bestimmt somit die Neubildungsrate roter Blutzellen. Prinzipiell muss man einen relativen von einem absoluten EPO-Mangel unterscheiden. Bei einem absoluten Mangel wird zu wenig EPO produziert. Bei einem relativen Mangel sind entweder „normale“ Spiegel (sogenannte „blunted EPO-response“) oder „zu hohe“ EPO-Spiegel vorhanden, aber eine adäquate Antwort bleibt aus und es besteht dennoch eine manifeste Anämie [33]. Ein Beispiel hierfür ist, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fünffach erhöhte EPO-Spiegel verglichen mit der Normalbevölkerung messbar waren [34].

Es gibt auch die Theorie, dass es bei chronischer Nierenerkrankung deshalb zu einem relativen EPO-Mangel kommt, weil es unter der eingeschränkten Funktion der Nieren zu keiner lokalen Hypoxämie mehr an den EPO produzierenden Zellen kommt und damit der Stimulus fehlt [35].

Physiologisch besteht zwischen den EPO-Spiegeln im Blut und dem Grad der Anämie eine semilogarithmische Beziehung. Es zeigte sich jedoch, dass bei Patienten mit schwerwiegender chronischer Grunderkrankung (wie dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, systemischer Inflammation) höhere Dosen rekombinanten Erythropoietins nötig sind, um die Anämie zu behandeln, als bei Patienten ohne Entzündungskonstellation [17, 24, 36]. Dieses Phänomen ist als entzündungsvermittelte EPO-Resistenz zu sehen [18, 34, 37].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die schlechter auf das rekombinante EPO ansprechen und deshalb höhere Dosen benötigen, eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen [37].

Ob dies allerdings durch die hohen EPO-Dosen bedingt ist oder durch die zugrunde liegenden Erkrankungen, die zu hohen EPO-Dosen führen, ist noch unklar.

#### ***1.4 Zielsetzung***

In früheren Untersuchungen konnte unsere Arbeitsgruppe in der Querschnittsanalyse einen Zusammenhang von endogenen EPO-Spiegeln mit Inflammationsmarkern und der Nierenfunktion nachweisen. Basierend auf diesen Erkenntnissen und der beschriebenen Assoziation von EPO mit der Mortalität stellt sich somit die Frage, ob bei unserem Kollektiv von niereninsuffizienten Diabetikern ein erhöhter endogener EPO-Spiegel im Blut ein Biomarker für erhöhte Mortalität sein könnte.

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer Längsschnittstudie Daten bei niereninsuffizienten Typ 2-Diabetikern zu erheben und hierdurch den Zusammenhang zwischen dem EPO-Spiegel und der Mortalität bei Typ 2-Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung zu untersuchen. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei auch einer möglichen Korrelation zwischen systemischer Inflammation, EPO und Mortalität.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Patientenkollektiv***

Insgesamt umfasst die Studienpopulation 255 Typ 2-Diabetiker, von denen Längsschnittdaten erhoben wurden. Es war von 215 Patienten ein gemessener EPO-Spiegel bei der Ausgangsuntersuchung verfügbar.

Die Studie wurde nach den Kriterien der Helsinki-Deklaration durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt.

Alle Teilnehmer gaben nach ärztlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zum Einschluss in die Studie.

### ***2.2 Ausgangsuntersuchung***

Dieser Studie ging eine Querschnittsuntersuchung zur Assoziation von EPO-Spiegeln und Anämie bei niereninsuffizienten Patienten voraus. Diese Erhebung war in zwei Rekrutierungsphasen unterteilt (in eine Gruppe von Patienten mit einem Kreatinin-Spiegel über und eine Gruppe mit einem Kreatinin-Spiegel unter 1,5 mg/dl). Ein Schwerpunkt dieser Untersuchungen war die Assoziation von autonomer Neuropathie mit renaler Anämie. Im Verlauf wurden diese beiden Datensätze kombiniert [38, 39]

Der Datensatz und die bisherigen Ergebnisse aus der Querschnittsanalyse bildeten die Grundlage, um in der aktuellen Studie Follow-Up-Informationen der Studienteilnehmer zu erheben, so dass nun eine Kohortenstudie aufgelegt wurde. Es wurden insbesondere „harte“ klinische Endpunkte wie Tod, Dialysepflichtigkeit und Progression der Nierenerkrankung erhoben. Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Zusammenhang zwischen endogenen EPO-Spiegeln und der Mortalität.

Die Ausgangsdaten wurden vom Dezember 2003 bis Februar 2005 in den folgenden vier nephrologischen Ambulanzen erhoben:

- Internistische Praxis und Dialysezentrum Würzburg, Prof. Dr. Schramm, Dr. Zimmermann, PD Dr. Netzer, Dr. Heyd-Schramm
- Nephrologische Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg, Prof. Dr. Wanner

- Internistische Praxis und Dialysezentrum Marktheidenfeld, Dr. Kulzer, Dr. War-sitz, Dr. Naujoks
- Internistische Praxis und Dialysezentrum Schweinfurt, Dr. Harlos, Dr. Berweck, PD Dr. Schwedler

Es gingen nur Typ 2-Diabetiker in allen Stadien der Niereninsuffizienz in die Analyse ein, die nach ärztlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis erklärten.

Patienten mit behandelter Anämie (Vitamin B 12-, Folsäure- oder ESA-Substitution), of-fensichtlichem (Ferritinwert <30 µg/l [40]) oder behandeltem Eisenmangel, dialyse-pflichtiger Niereninsuffizienz und Nierentransplantierte wurden von der Studie ausge-schlossen. Wenn die Teilnehmer zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung in den vorangehenden drei Wochen ein Erythrozytenkonzentrat erhalten hatten, bedeutete dies ebenfalls einen Ausschluss von der Studie. Patienten mit einer Infektion, welche antibiotisch behandelt wurde, schlossen wir nicht in die Studie ein.

### ***2.2.1 Datenerhebung***

Im Rahmen der Ausgangsuntersuchung wurden verschiedene Vitalparameter erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Man asservierte Blutproben und er-stellte eine Datenbank, in die die Ergebnisse dieser Untersuchungen eingingen. Außer-dem wurden unter anderem berücksichtigt: das Alter der Teilnehmer, die Medikation, kardiale Ereignisse, cerebrale Ereignisse und diabetische Begleiterkrankungen.

### ***2.2.2 Laborparameter***

Die Messung der EPO-Spiegel aus den Serumproben mittels Quantikine® IVD® (Human EPO Immunoassay, ELISA) wurde im Molekularbiologischen Forschungslabor des Uni-versitätsklinikums der Humboldt-Universität Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. med. J. Gross durchgeführt. Der Messbereich des Tests befindet sich zwischen 2,5 und 200 U/L Erythropoietin (Quantifizierungsgrenzen) bei einer Intra-Assay-Varianz von 2,7-7,1 % und einer Inter-Assay-Varianz von 1,9-8,3 %. Die untere Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0,24 U/L (Quantikine® IVD®, Human EPO Immunoassay, DEP00).

Die weiteren Laborparameter wurden nicht zentral, sondern in dem an die jeweilige Praxis angeschlossenen Labor erhoben.

Die GFR wurde aus der im Sammelurin ermittelten Kreatinin- und Harnstoffclearance berechnet [39]. Wenn kein Sammelurin vorhanden war, wurde die „estimated GFR“ nach der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) verwendet [41].

Folgende Formeln wurden zur Berechnung der Werte verwendet:

*Kreatininclearance:*

$$\frac{\text{KreaUrin} \times \text{Volumen[Liter]} \times 1,73 \times 10000}{\text{KreaSerum} \times 167,2 \times \text{Sammelzeit[Stunden]} \times \text{Gewicht[kg]} \times 0,5 \times \text{Größe[m]} \times 0,5}$$

*Harnstoffclearance:*

$$\frac{\text{HarnstoffUrin} \times \text{Volumen[Liter]} \times 100000}{\text{HarnstoffUrin} \times \text{Sammelzeit[Stunden]} \times 60}$$

*GFR(ml / min / 1,73m<sup>2</sup>):*

$$\frac{\text{Kreatininclearance} - \text{Harnstoffclearance}}{2}$$

Die estimated GFR (eGFR nach MDRD) wurde folgendermaßen berechnet:

*GFR(ml/min/1,73m<sup>2</sup>):*

$$186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \\ \times (1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$$

Anhand von GFR und Proteinurie wurden die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz festgelegt. Eine Anämie lag vor, wenn der Hämoglobin-Spiegel im Blut unter 120 g/l bei Frauen und unter 135 g/l bei Männern lag. Diese orientierten sich an den KDOQI-Richtlinien [11].

### ***2.3 Nachuntersuchung***

Die Studienteilnehmer hatten in der Einverständniserklärung zur initialen Querschnittsuntersuchung ihre Bereitschaft erklärt, zu einer Nachverfolgung kontaktiert zu werden. Zur Erhebung dieser Daten wurden die Patientenakteien der oben genannten Zentren herangezogen. Da diese zum Teil unvollständig waren, kontaktierten wir die Hausärzte oder andere überweisende Fachärzte. Dies erfolgte durch persönliche Besuche in der jeweiligen Praxis, durch telefonische Anfrage oder per Faxanfrage. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von Juli 2008 bis Juli 2010.

Für unsere Follow-Up-Studie wurden neben Todesart und -datum auch Informationen über eine mögliche Dialysepflichtigkeit oder Transplantation erhoben. Daneben erfragten wir verschiedene Blutwerte wie Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Albumin und Kreatinin. Aus dem letzten verfügbaren Kreatininwert bzw. der Information über Dialysepflichtigkeit/Transplantation wurde ein Endpunkt „Progression der Niereninsuffizienz“ definiert: Verdoppelung des Kreatinins oder Beginn einer Nierenersatztherapie. Es gingen nicht alle diese erhobenen Parameter in die aktuelle Studie ein, werden aber Grundlage weiterer Studien auf diesem Gebiet sein.

### ***2.4 Laborparameter***

Die erhobenen Laborwerte wurden nicht zentral, sondern in den angeschlossenen Labors der jeweiligen Praxis ermittelt.

### ***2.5 Statistische Auswertung***

Zur Durchführung der statistischen Analyse wurde SAS 9.1 verwendet. P-Werte von  $<0,05$  (zweiseitig) galten als statistisch signifikant. Für die deskriptive Auswertung wurde, in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Variablenform und -verteilung, der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder der Median (50. Perzentile) mit Interquartilen-Abstand (25. und 75. Perzentile) verwendet. Kategorische und binäre Ergebnisse wurden in Prozent angegeben. Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Höhe des EPO-

Spiegels und der Mortalität mittels Kaplan Meier-Überlebenskurve teilten wir die Patienten in drei gleich große Gruppen (Tertile) ein: niedrig  $\leq 10,6$  U/l, mittel 10,7 - 15,9 U/l, hoch  $\geq 16$  U/l. Um die Merkmale über die EPO-Tertile zu vergleichen, wurde bei normal verteilten kontinuierlichen Variablen die ANOVA, bei nicht normal verteilten Variablen der Kruskal-Wallis-Test und bei binären/kategorischen Variablen der  $\chi^2$ -Test oder Fisher's Exact-Test angewendet. Zur Darstellung der Anämieprävalenz, tabellarisch angeordnet nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, wurde, zur Prüfung der Signifikanz, der Cochran-Armitage-Trend-Test zu Hilfe genommen.

Mittels der Cox-Regressions-Analyse wurde der Zusammenhang von verschiedenen Variablen und dem Zeitraum bis zum Tod beziehungsweise bis zur Zensierung (d.h. der letzten verfügbaren Zeitspanne bei lebenden Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung) analysiert. Hierbei gingen EPO-Spiegel als kontinuierliche Variable ein. In weiteren univariaten Analysen wurden diejenigen Variablen hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Mortalität getestet, die in der Regressionsanalyse mit EPO-Spiegeln in Verbindung standen. In der multivariaten Analyse wurden dann diese Variablen in einem Modell zusammengefasst und es wurde geprüft, ob EPO einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellt.

### **3 Ergebnisse**

#### ***3.1 Studienpopulation***

Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch aufgeteilt nach EPO-Tertilen finden sich in Tabelle 2.

53 % der Studienteilnehmer (n = 215) waren männlich, und das mediane Alter betrug 67 Jahre. Die von den Patienten erfragte mittlere Dauer ihrer Zuckerkrankheit lag bei der Ausgangsuntersuchung bei zehn Jahren. Der mediane HbA1c lag bei 6,9 %. 34 % hatten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte. Das CRP als Maß der Inflammation betrug durchschnittlich 3,7 mg/l.

	Gesamt	EPO-Tertile			
		≤10.6 U/L	10.7 bis 15.9 U/L	≥16.0 U/L	p
Alter in Jahren	66.9 (58.9 bis 74.1)	65.5 (55.5 bis 72.9)	66.6 (57.2 bis 73.3)	69.2 (63.9 bis 76.1)	0.04
Männlich	53.0 %	52.1 %	55.6 %	51.4 %	0.87
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29.8 (27.3 bis 34.0)	29.9 (26.9 bis 33.1)	29.2 (27.2 bis 33.5)	30.1 (27.5 bis 36.0)	0.53
Dauer des Diabetes, Jahre	10 (4 bis 19)	10 (3 bis 19)	10 (4 bis 16)	11 (5 bis 20)	0.44
Orale Antidiabetika	63.7 %	67.6 %	62.5 %	61.1 %	0.70
Insulin	65.6 %	64.8 %	63.9 %	68.1 %	0.86
HbA1c, %	6.9 (6.4 bis 8.0)	6.8 (6.4 bis 8.0)	7.2 (6.4 bis 8.2)	7.1 (6.5 bis 7.9)	0.52
Kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte	34.9 %	25.4 %	27.8 %	51.4 %	0.01
Diabetische Retinopathie	30.2 %	31.0 %	33.3 %	26.4 %	0.65
Raucher	29.6 %	22.4 %	35.7 %	30.4 %	0.23
Bluthochdruck	85.1 %	81.7 %	81.9 %	91.7 %	0.16
• Systolischer Blutdruck, mmHg	144 ± 22	144 ± 24	144 ± 22	143 ± 20	0.95
• Diastolischer Blutdruck, mmHg	81 ± 14	82 ± 14	82 ± 13	78 ± 15	0.21
Hyperlipidämie	40.9 %	35.2 %	43.1 %	44.4 %	0.48
• Gesamtcholesterin, mmol/L	5.1 (4.5 bis 5.8)	5.2 (4.6 bis 6.1)	5.0 (4.5 bis 5.8)	4.9 (4.2 bis 5.6)	0.14
Anämie	40.9 %	36.2 %	40.9 %	45.7 %	0.52
• Hämoglobin, g/L	131 ± 29	130 ± 20	133 ± 18	130 ± 20	0.72
GFR, ml/min pro 1.73 m <sup>2</sup>	50 (32 bis 72)	57 (33 bis 76)	58 (34 bis 76)	41 (27 bis 65)	0.04
Proteinurie, mg/Tag	183 (109 bis 1295)	193 (114 bis 850)	177 (101 bis 838)	180 (119 bis 1951)	0.77
C-reaktives Protein, mg/L	3.7 (1.5 bis 8.6)	2.5 (1.1 bis 5.8)	3.3 (1.4 bis 6.0)	6.3 (2.3 bis 14.5)	<0.01
Albumin, g/L	41 (38 bis 44)	42 (39 bis 47)	41 (39 bis 44)	40 (37 bis 43)	0.02
Ferritin, µg/L	151 (87.5 bis 240.0)	166 (109 bis 280)	165 (107 bis 241)	118 (66 bis 190)	0.02

### **Tabelle 2:**

Patientencharakteristika bei Studienbeginn

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung, Mediane oder in Prozenten

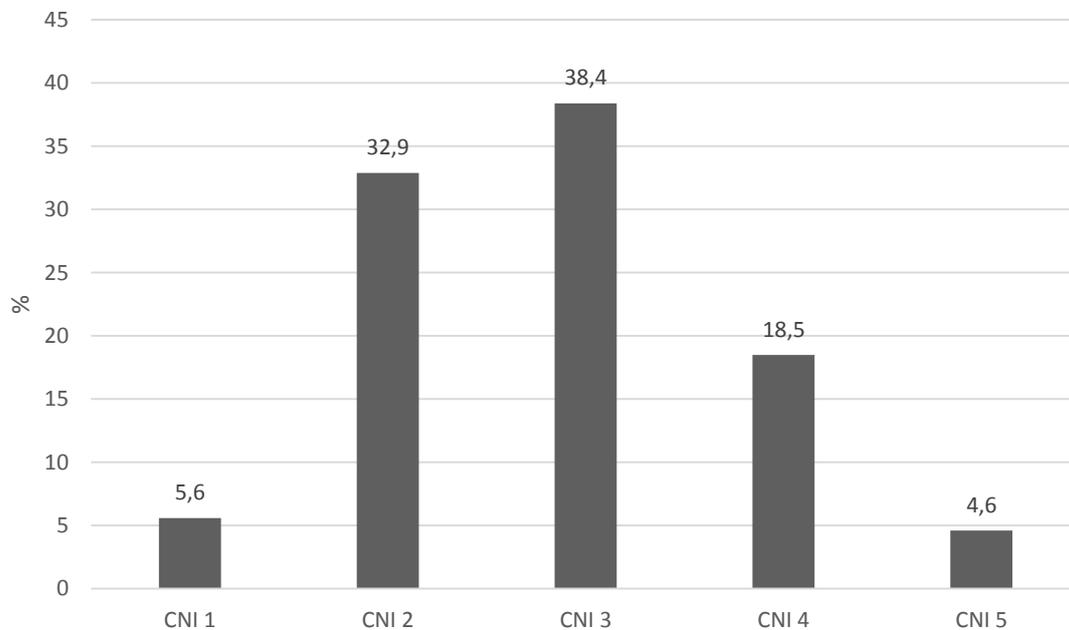
Vergleich der Daten zwischen den EPO-Tertilen (IQR) mit ANOVA, Kruskal-Wallis-Test,  $\chi^2$ -Test oder Fisher's Exact-Test

Kardiovaskuläre Ereignisse: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Transiente Ischämische Attacke (anamnestisch oder aus Patientenakte erhoben)

Raucher: auch bei Abstinenz <5 Jahre

Anämiedefinition: Hämoglobin-Spiegel von <120g/l bei Frauen und <135 g/l bei Männern

Die Nierenfunktion der meisten Studienteilnehmer war mild bis mäßig eingeschränkt, im Durchschnitt betrug die GFR 50 ml/min. Dies ergab folgende Verteilung auf die CNI-Stadien: Stadium 1: 5,6 %, Stadium 2: 32,9 %, Stadium 3: 38,4 %, Stadium 4: 18,5 %, Stadium 5: 4,6 % (Abbildung 2).

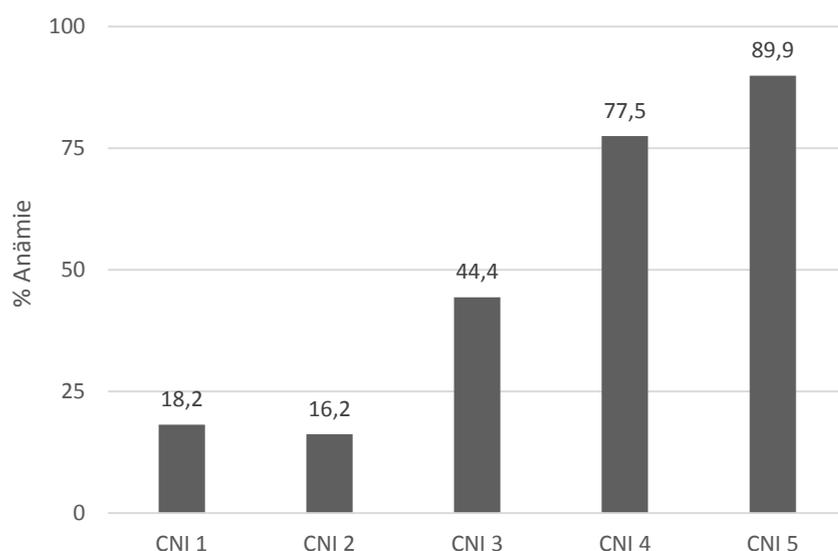


**Abbildung 2:**

Verteilung der CNI-Stadien innerhalb der Studienpopulation

CNI-Stadium 1: GFR >90 ml/min, CNI 2: 60-90 ml/min, CNI 3: 30-59 ml/min, CNI 4: 15-29 ml/min, CNI 5: <15 ml/min.

Eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 120 g/l bei Frauen und unter 135 g/l bei Männern fand sich in der Gesamtpopulation bei 41 % der Teilnehmer. Im CNI Stadium 3 hatten 44 % eine Anämie und im Stadium 5 waren es 90 % (Abbildung 3).



**Abbildung 3:**

Anämieprävalenz nach CNI-Stadien

Anämie, definiert als Hämoglobin <120 g/l für Frauen und Hämoglobin <135 g/l für Männer, bezogen auf die verschiedenen Grade der chronischen Niereninsuffizienz. Absolutzahlen: CNI 1: n = 11, CNI 2: n = 68, CNI 3: n = 81, CNI 4: n = 40, CNI 5: n = 9; p-Wert < 0,001.

In der Gruppe der Patienten im Tertil mit den höchsten EPO-Spiegeln (>16 U/l) waren die Patienten im Mittel älter (p = 0,04) und hatten mehr kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte (p = 0,01). Patienten, die sich im Tertil mit den niedrigsten endogenen EPO-Spiegeln (<10,6 U/l) befanden, hatten im Mittel eine bessere Nierenfunktion (p = 0,04). Die höchsten CRP-Werte fanden sich wiederum in der Tertile mit den EPO-Spiegeln über 16 U/L (p <0,01). Bemerkenswert war, dass in der Patientengruppe mit den höchsten EPO-Spiegeln die Anämie prozentual am häufigsten war; diese Beobachtung war allerdings nicht statistisch signifikant (p = 0,52).

### ***3.2 Determinanten endogener EPO-Spiegel***

Die Ausgangsuntersuchung [39] identifizierte Determinanten, die mit endogenen EPO-Spiegeln assoziiert waren. Dabei waren eine Reihe von klinischen Daten erhoben worden und in einer linearen Regressionsanalyse verglichen worden (Tabelle 3).

Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass folgende Variablen mit höheren EPO-Spiegeln vergesellschaftet waren: fortgeschrittenes Alter, höherer BMI, kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte und die Laborparameter: erhöhtes CRP, Ferritin und Cholesterin und erniedrigtes Albumin. Falls eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz vorlag, war dies ebenfalls mit höheren EPO-Werten assoziiert. Zwischen den Werten für das Hämoglobin und EPO hingegen fand sich interessanterweise keine signifikante Beziehung [39].

In der multivariaten Regressionsanalyse waren nach Korrektur für diese Variablen nur noch CRP, Ferritin, kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte und Hypertension mit höheren EPO-Spiegeln assoziiert. Eine Korrelation zu Albumin war gerade nicht mehr nachweisbar, während die GFR nicht mehr signifikant assoziiert war [39]. Auffallend war, dass sich selbst nach Adjustierung für diese Variablen weiterhin keine signifikante Beziehung zwischen EPO- und Hämoglobin-Werten fand.

	Univariat <sup>a</sup>		Multivariat	
	β-Koeffizient	95% KI	β-Koeffizient	95% KI
Alter (10 Jahre)	0,007	0.002 bis 0.012	0,002	-0.01 bis 0.01
Männlich	-0.03	-0.17 bis 0.12	—	—
Kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte <sup>b</sup>	0.24	0.09 bis 0.38	0.13	-0.01 bis 0.27
Bluthochdruck	0.16	-0.04 bis 0.37	0.18	0.01 bis 0.36
GFR (ml/min pro 1.73 m <sup>2</sup> )	-0.004	-0.006 bis -0.001	-0.002	-0.01 bis 0.01
Proteinurie (log [mg/d])	0.01	-0.04 bis 0.06	—	—
CRP (log [mg/L])	0.14	0.09 bis 0.20	0.13	0.08 bis 0.18
Albumin (g/L) <sup>b</sup>	-0.03	-0.04 bis -0.01	-0.01	-0.03 bis 0.01
Hämoglobin (g/L) <sup>b</sup>	-0.02	-0.07 bis 0.01	0.02	-0.02 bis 0.06
Ferritin (log [µg/L])	-0.11	-0.20 bis -0.02	-0.12	-0.20 bis -0.04
Cholesterol (1/[mmol/L])	73.1	7.2 bis 139.0	6,9	-59.9 bis 73.8

**Tabelle 3:**

Der Zusammenhang zwischen endogenen EPO-Spiegeln und demographischen und klinischen Variablen

KI: Konfidenzintervall; EPO: endogener Erythropoietin-Spiegel; CRP: C-reaktives Protein.

<sup>a</sup> Der Logarithmus der EPO-Werte wurde für alle linearen Regressionsanalysen verwendet. In die univariate Analyse gingen die Variablen mit einem  $p < 0,2$  zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung ein. In die multivariate Analyse gingen die Variablen ein, mit einem  $p < 0,1$  in der univariaten Analyse und Hämoglobin.

<sup>b</sup> Kardiovaskuläre Ereignisse: Angina Pectoris-Anfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Transiente Ischämische Attacke (anamnestisch oder aus Patientenakte entnommen)

### 3.3 Nachverfolgung der Patienten und Todesursachen

In der Nachverfolgungsstudie wurde nun ermittelt, wie viele der 215 Teilnehmer verstorben waren und was die Ursache des Todes war. Zu allen Studienteilnehmern konnten Informationen zu wenigstens einem Zeitpunkt nach der Ausgangsuntersuchung in Erfahrung gebracht werden, d.h., ob diese verstorben waren, ob sie dialysepflichtig wurden oder wie der letzte Serum-Kreatinin-Wert war. Die maximale Beobachtungszeit lag bei 2566 Tagen (7,03 Jahre). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 1499 Tage (4,10 Jahre). Im untersuchten Zeitraum sind 41 Patienten verstorben, wobei deren mediane Überlebenszeit 625 Tage betrug.

Folgende Verteilung ergab sich bei den Todesursachen:

1. n = 14 (34,2 %): Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Herzversagen
2. n = 10 (24,4 %): Sepsis/Infektion
3. n = 5 (12,2 %): Andere
4. n = 3 (7,3 %): Malignes Geschehen
5. n = 2 (4,9 %): Schlaganfall
6. n = 0 Einstellen der Dialyse, bewusster Verzicht auf Dialyse
7. n = 7 (17,1 %): Nicht bekannt

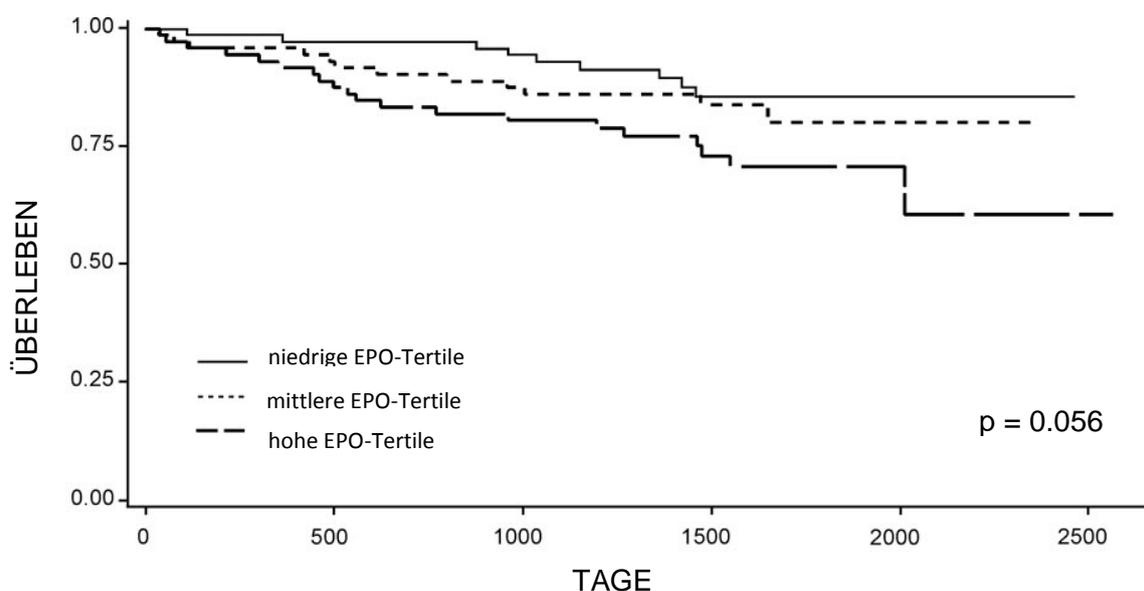
### 3.4 EPO-Spiegel und Mortalität

Es zeigte sich, dass im Tertil mit den höchsten EPO-Spiegeln die höchste Mortalität beobachtet wurde (28,2 %). In dem Drittel mit niedrigen EPO-Spiegeln starben 12,7 %, in dem mit den mittleren 16,7 %, wobei diese Ergebnisse auf dem Signifikanzniveau von 5 % nur knapp nicht statistisch signifikant waren (Tabelle 4 und Abbildung 4).

	<b>Niedriges EPO</b> <b>(≤10,6 U/l)</b>	<b>Mittelhohes EPO</b> <b>(10,7-15,9 U/l)</b>	<b>Hohes EPO</b> <b>(≥16,0 U/l)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Tod</b>	n = 12,7 %	n = 16,7 %	n = 28,2 %	0,056

**Tabelle 4:**

Steigende Mortalität bei steigenden EPO-Spiegeln



**Abbildung 4:**

Zusammenhang zwischen der Mortalität und den EPO-Tertilen in der Kaplan Meier-Analyse.

### ***3.5 Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit***

Um den Zusammenhang zwischen endogenen EPO-Spiegeln und der Mortalität nun nicht nur kategorisch, sondern auch kontinuierlich zu betrachten, wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei war eine Erhöhung des Erythropoietin-Spiegels um 1 Einheit pro Liter mit einem um 4 % erhöhten Risiko behaftet, zu versterben (Tabelle 5).

Als nächsten Schritt wollten wir herausfinden, ob die Parameter, die bei der Ausgangsuntersuchung mit hohen EPO-Spiegeln assoziiert waren, nun ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Dabei war ein um 10 Jahre fortgeschrittenes Lebensalter mit einem doppelt so hohen Versterberisiko verbunden. Wenn der Patient ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte erlitten hatte, war sein Mortalitätsrisiko fast fünfmal so hoch. Auch bei erniedrigten Albumin- und Hämoglobin-Werten war das Versterberisiko signifikant erhöht. Ebenfalls waren erhöhte CRP-Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Ein erniedrigter Ferritin-Spiegel war in der univariaten Analyse nicht signifikant mit einer erhöhten Mortalität verknüpft, sodass dies nicht in die multivariate Analyse einging (Tabelle 5).

Um herauszufinden, ob ein hoher EPO-Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ist, wurde für die signifikanten Variablen in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse adjustiert. Das Ergebnis war unverändert ein um 4 % erhöhtes Risiko zu versterben, wenn sich der EPO-Spiegel um 1 Einheit pro Liter erhöht. Weiterhin zeigte sich, dass ein erhöhtes Lebensalter, das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen und ein erniedrigter Albuminwert unabhängig mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert waren.

Eine erniedrigte GFR war zwar in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, allerdings war dieser Zusammenhang nach Adjustierung für die beschriebenen Variablen nicht mehr signifikant ( $p = 0,2$ ). Ebenso verloren CRP ( $p = 0,3$ ) und überraschenderweise auch Hämoglobin in der multivariaten Analyse die Signifikanz.

	Univariat <sup>a</sup>		Multivariat <sup>b</sup>	
	HR	95% KI	HR	95% KI
EPO (U/l)	1,04	1,02 bis 1,07	1,04	1,01 bis 1,08
Alter (10 Jahre)	2,05	1,42 bis 2,96	1,62	1,06 bis 2,48
Kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte	4,70	2,43 bis 9,09	3,23	1,53 bis 6,80
Bluthochdruck	1,12	0,47 bis 3,08	-	-
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,97	0,95 bis 0,98	0,99	0,97 bis 1,01
CRP (log mg/l)	1,52	1,17 bis 1,98	1,15	0,85 bis 1,54
Albumin (g/dl)	0,41	0,26 bis 0,52	0,38	0,20 bis 0,74
Hämoglobin (g/l)	0,8	0,68 bis 0,94	1,02	0,85 bis 1,23
Ferritin (μl)	0,99	0,99 bis 1,01	-	-

**Tabelle 5:**

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; EPO: endogener EPO-Spiegel; CRP: C-reaktives Protein.

<sup>a</sup> Variablen, die in der linearen Regressionsanalyse mit EPO assoziiert waren.

<sup>b</sup> Variablen, die in den univariaten Cox-Modellen signifikant waren ( $p < 0,05$ ), wurden in das multivariate Modell eingeschlossen.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden von 215 Typ 2-Diabetikern die endogenen EPO-Spiegel bestimmt, um zu beobachten, inwieweit deren Höhe mit der Mortalität in Zusammenhang steht. Nach einer Beobachtungszeit von bis zu 7 Jahren zeigte sich, dass die Patienten-Tertile mit den höchsten EPO-Spiegeln eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufwies zu versterben. Das Bemerkenswerte daran war, dass EPO ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität war, auch nachdem man die Analyse für etablierte Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit wie fortgeschrittenes Alter, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, erhöhtes CRP, erniedrigte GFR und Albumin adjustiert hatte. Anämie ist ein verbreitetes Problem bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung. In der älteren Bevölkerung ist ein dauerhaft zu niedriger Hämoglobin-Spiegel mit Endpunkten wie Tod und kardiovaskuläre Erkrankungen korreliert [42, 43, 44]. Das bestätigte sich auch in unserer univariaten Analyse, in der Hämoglobin und Mortalität signifikant verknüpft waren.

Es zeigte sich jedoch in der multivariaten Analyse, dass nicht mehr das niedrige Hämoglobin, sondern erhöhte EPO-Spiegel neben etablierten Risikofaktoren mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert waren.

Der erste Risikofaktor, für den in der multivariaten Analyse adjustiert wurde, ist das Alter. Ein zweiter Faktor für ein höheres Mortalitäts-Risiko sind kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte [45].

Bei dieser Patientengruppe liegen allerdings häufig Begleiterkrankungen vor, die das kardiovaskuläre Ereignis verursacht oder zumindest begünstigt haben: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Niereninsuffizienz, um die Wichtigsten zu nennen. Diese Patientengruppe zeichnet aus, dass sie chronisch leicht erhöhte Entzündungsparameter aufweisen, die meist als erhöhter CRP-Wert erfasst werden.

Erhöhte CRP-Werte sind mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung assoziiert [46]. Insbesondere sind diese mit einer Erhöhung der allgemeinen und der kardiovaskulären Sterblichkeit verknüpft [47, 48].

Dies war als dritter Faktor auch bei unserem Kollektiv signifikant sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse nachweisbar.

Der vierte Risikofaktor ist ein erniedrigter Albumin-Wert im Serum. In zahlreichen Studien ist dieser ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. Bei Dialysepatienten ist eine Hypoalbuminämie sogar in einigen Untersuchungen der stärkste Prädiktor für Mortalität [49, 50, 51]. In Studien zur akut dekompensierten Herzerkrankung [52] und auch bei systolischer Herzinsuffizienz [53] konnte dieser Zusammenhang neben einem erhöhten Lebensalter ebenfalls beobachtet werden.

Mit dem CRP-Wert als Akut-Phase-Protein misst man einen Entzündungsparameter, dessen Erhöhung verschiedenste Ursachen haben kann. Die meisten dieser Ursachen sind nicht direkt mortalitätserhöhend. Liegt jedoch bei einem Patienten eine Hypoalbuminämie vor oder hat er bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlebt, können sich dahinter eine Reihe mortalitätserhöhender Erkrankungen verbergen.

Auch ein erhöhter endogener EPO-Spiegel, welches der fünfte Risikofaktor ist, kann ein Ausdruck verschiedener Grundkrankheiten sein. Wir konnten nachweisen, dass eine einzelne Messung von hohen endogenen EPO-Spiegeln einen besseren prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität hat als eine einmalige Messung des etablierten Parameters CRP.

Dass erhöhte EPO-Spiegel mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet sind, zeigte bereits die Leiden-85-plus-Studie [54]. Außerdem konnte eine Nachverfolgung von Nierentransplantierten dieses Phänomen bestätigen [55]. Auch bei anderen Grunderkrankungen, wie der Herzinsuffizienz, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Hier stellt ein hoher EPO-Spiegel über einen längeren Zeitraum auch einen unabhängigen prognostischen Faktor dar [56].

Die Entwicklung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz wird auch auf die nachlassende inkretorische Funktion der Niere zurückgeführt und damit verbunden auch auf eine zu geringe EPO-Produktion [31]. Dies konnten wir in unserem Kollektiv allerdings nicht nachweisen. Stattdessen war offensichtlich das Gegenteil der Fall. Wir fanden normale bis erhöhte EPO-Spiegel, trotz zum Teil manifester Anämie. Eine Erklärung hierfür wäre z.B. das Vorliegen einer EPO-Resistenz, die auch in der Literatur diskutiert wird [57, 33]. Dabei stehen verschiedene Theorien im Raum, die die Ursache für dieses Phänomen erklären könnten. Eine zentrale Rolle spielt hier wohl die chronische Inflammation im Körper. Durch sie kommt es zu einer Fehlregulation des Eisenstoffwechsels [58] und zu einer Beeinflussung der Blutbildung über eine vermehrte Bildung von Interferon- $\gamma$  und

TNF- $\alpha$ . Dieser Zusammenhang konnte in einer Studie bei Dialysepatienten, deren Anämie mit EPO behandelt wurde, bestätigt werden. Bei Vorliegen einer Entzündungskonstellation benötigten diese höhere EPO-Dosen als eine Vergleichsgruppe ohne diese Entzündungskonstellation [59]. Die TREAT-Studie konnte sogar zeigen, dass Patienten, die höhere EPO-Dosen benötigen, auch ein erhöhtes Risiko haben zu versterben [37]. Da andererseits einige Patienten von einer EPO-Behandlung profitieren, muss diese Frage Gegenstand weiterer Studien sein.

Auch in unserer Studienpopulation von Typ 2-Diabetikern mit nur mäßig eingeschränkter Nierenfunktion waren höhere endogene EPO-Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dieser Zusammenhang war sogar stärker als der etablierte Risikofaktor CRP. Es stellt sich die Frage, ob hier ein ähnlicher Mechanismus wie bei den Anämiepatienten der TREAT-Studie zugrunde liegt. Da in unserer Untersuchung und in der TREAT-Studie Typ 2-Diabetiker mit chronischer Nierenerkrankung ohne Dialysebehandlung eingingen, könnten hier die hohen endogenen EPO-Spiegel das Korrelat zu den hohen EPO-Dosen unter laufender Therapie sein. Denn in beiden Fällen zeigte sich eine erhöhte Mortalität. Ursächlich könnte eine Art EPO-Resistenz vorliegen, die durch die chronische Inflammation im Körper bedingt sein könnte. Wir vermuten jedoch nicht, dass EPO selbst die erhöhte Mortalität bedingt. Vielmehr ist der hohe EPO-Bedarf ein Ausdruck des Körpers für einen Zustand, der eine erhöhte Mortalität mit sich bringt.

Wir haben die Rolle von erhöhten EPO-Spiegeln im Serum bei Patienten, die keine medikamentöse Therapie ihrer Anämie erhalten hatten, untersucht. Dabei war es schwierig, einen Eisenmangel von einer Fehlregulation des Eisenstoffwechsels zu trennen. Den Einfluss einer bestehenden chronischen Entzündung hätte man beispielsweise mit dem Messen des löslichen Transferrinrezeptors oder des Heparinbestimmenden (Hepcidin) bestimmen können. Reticulozytenzahlen lagen nicht vor, um eine mögliche EPO-Resistenz aufgrund eines insuffizienten Knochenmarks zu zeigen. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die EPO-Spiegel tatsächlich zum Teil mit einer verminderten Eisen-Verfügbarkeit verknüpft sind, und dass eine endogene EPO-Resistenz ein hypothetisches, aber mögliches Phänomen ist. Außerdem haben wir, obwohl nur 41 Patienten verstarben, sieben Variablen in die multivariate Analyse einbezogen. Daher besteht ein erhöhtes Risiko, dass Zusammenhänge allein aufgrund der erhöhten Anzahl der eingeschlossenen Variablen zufällig beobachtet wurden.

Die Studie wurde ursprünglich nicht auf die Mortalität ausgerichtet. Diese Fragestellung ergab sich erst im Laufe der vorangegangenen Untersuchungen. Eine limitierte Aussagefähigkeit könnte auch darin begründet sein, dass CRP und GFR ihre Signifikanz durch Komorbiditäten (chronische Inflammation, erniedrigtes Albumin und kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte) verloren haben könnten. Es wurden auch keine Daten darüber erhoben, ob zwischen Ausgangs- und Nachuntersuchung eine Eisen- oder ESA-Therapie durchgeführt wurden.

Es war bemerkenswert, dass eine einzelne Messung des EPO-Spiegels eine bessere Vorhersagekraft bezüglich der Mortalität hatte, als das Messen von CRP oder GFR. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass die Signifikanz nicht bei einer höheren Fallzahl erhalten geblieben wäre.

Da es letztlich keine Kontrollgruppe gab, können wir unsere Ergebnisse auch nicht auf Nicht-Diabetiker übertragen, und die EPO-Spiegel konnten nicht als absolut „zu hoch“ oder „zu niedrig“ beurteilt werden.

Dennoch sind wir bei unserem Kollektiv von Patienten mit Typ 2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz in der Lage, alleine durch die Höhe des EPO-Spiegels eine Aussage über ein erhöhtes Versterberisiko zu machen. Die Voraussagekraft ist dabei größer als die des CRP-Wertes.

## 5 Zusammenfassung

Wir haben 215 Typ 2-Diabetiker mit begleitender chronischer Nierenerkrankung, die noch keine Dialysebehandlung erhalten hatten, über maximal 7 Jahre nachverfolgt. Dabei konnten von allen Studienteilnehmern Follow-up-Daten erhoben werden. Ziel dieser Untersuchung war es, einen Zusammenhang zwischen erhöhten endogenen EPO-Spiegeln im Blut und einer erhöhten Mortalität zu eruieren. Diesen Zusammenhang konnten wir sowohl in der univariaten Analyse als auch nach Korrektur für etablierte Risikofaktoren wie Alter, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, erhöhte CRP-Spiegel und niedrige Albumin-Blutwerte zeigen. Somit ist ein erhöhter endogener EPO-Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. Unsere Untersuchungen zeigen sogar, dass eine einzelne Messung des EPO-Spiegels einen höheren prädiktiven Wert bezüglich des Risikos zu versterben besitzt als eine einzelne CRP-Messung. Somit wäre zu diskutieren, ob die Messung endogener EPO-Spiegel nicht häufiger durchgeführt werden sollte, um eine Aussage zum Mortalitätsrisiko eines Patienten mit diesem Krankheitsbild machen zu können. Hierfür sind jedoch weitere Studien notwendig, die unter anderem auch Normbereiche für endogene EPO-Spiegel definieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PC, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Prac* 87: 4-14, 2009
- 2 Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Bundesweite Quer- und Längsschnittstudie im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts. *Bundesgesundheitsbl* 55: 775-780, 2012
- 3 Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C, Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56: 668-677, 2013
- 4 Thefeld W, Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2): 85-89, 1999
- 5 Hauner H, Köster I, Schubert I, Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen. *Dtsch Arztebl* 104(41): 2799-2805, 2007
- 6 Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorland B, Giani G, Meisinger C, Incidence of type 2 diabetes in the elderly german population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. KORA S4/F4 Cohort Study. *Diab Med* 26: 1212-1219, 2009
- 7 Frei U, Schober-Halstenberg H-J, Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi - Niere Jahresbericht 2006*, 2005
- 8 Hauner H, Hanisch J, Bremlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jöckel KH, Wasem J, Moebus S, Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 116.01: 18-25, 2008.
- 9 [www.dgfn.eu/patienten/wechselwirkungen-die-rolle-der-niere-bei-anderen-erkrankungen/nierenschaedigung-durch-diabetes.html](http://www.dgfn.eu/patienten/wechselwirkungen-die-rolle-der-niere-bei-anderen-erkrankungen/nierenschaedigung-durch-diabetes.html), Wechselwirkungen - die Rolle der Niere bei anderen Erkrankungen/ Nierenschädigung durch Diabetes, 2013

- 10 Dikow R, Ritz E, Mikroalbuminurie: Frühwarnsystem für den nierenkranken Diabetiker; *Dtsch Ärztebl* 17A-1100/B-926/C-870, April 2003
- 11 National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 suppl 1): 1-266, 2002
- 12 Renz-Polster H, Krautzig S, *Basislehrbuch Innere Medizin* Elsevier. 4. Auflage: 990, 2008
- 13 Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD, Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 66(3): 1131-8, 2004
- 14 Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ, Hematocrit Level and Associated Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 10(3): 610-19, 1999
- 15 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ, Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9(12 suppl):16-23, 1998
- 16 Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE, Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 11(5): 912-6, 2000
- 17 Bright R, Cases and observations, illustratives of renal disease and accompanied with the secretion of albominous urine. *Guys Hops Rep*: 338-400, 1836
- 18 KDOQI, Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 47(5 suppl 3): 11-145, 2006
- 19 Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G und Nosadini R, Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39(12): 1569-76, 1996
- 20 Eckardt KU, Pathophysiologi of renal anemia. *Clin Nephrol* 53(1 suppl): 2-8, 2000
- 21 Eschbach JW, The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidn Int* 35: 134-148, 1989

- 22 Ifudu O, Feldmann J, Friedmann EA, The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 224: 420-425, 1996
- 23 Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C, Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 96: 823-833, 2000
- 24 Macdougall IC, Cooper AC, Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dialysis Transpl* 17(suppl 11) : 39-43, 2002
- 25 Weiss G, Goodnough, LT, Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352(10): 1011-1023, 2005
- 26 Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G, Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 101(10): 4148-4154, 2003
- 27 Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T, IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Investigation* 113(9): 1271-1276, 2004
- 28 Means Jr RT, Recent developments in the anemia of chronic disease. *Current hematology reports* 2(2): 116-121, 2003
- 29 Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA , Interferon- $\gamma$  exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cellular Physiol* 162(1): 134-138, 1995
- 30 Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB, Interferon  $\gamma$  downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood* 90(6): 2244-2252, 1997:
- 31 Renz-Polster H, Krautzig S, *Basislehrbuch Innere Medizin* Elsevier. 4. Auflage: 992, 2008
- 32 Nangaku M, Eckardt KU, Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 24(4): 261-268, 2006
- 33 Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG, Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 16: 36-41, 2001

- 34 Mason-Garcia M, Beckmann BS, Brookins JW, Powell JS, Lanham W, Blaisdell S, Keay L, Li SC, Fisher JW, Development of a new radioimmunoassay for erythropoietin using recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 38(5): 969-75, 1990
- 35 Donnelly S, Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 38(2): 415-425, 2001
- 36 Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, De Simone W, Mandalari A, Brunori G, Amato M, Ciancioruso B, Zoccali C, Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 21(4): 991/8, 2006
- 37 Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdman EA, de ZD, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA, Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2-diabetes. *N Engl J Med* 363: 1146-1155, 2010
- 38 Penka C, Einfluss von Niereninsuffizienz, Inflammation und autonomer Neuropathie auf die Ausprägung der Anämie bei Diabetikern. *Dissertation*, 2011
- 39 Rauh K, Erythropoietin und Inflammation bei diabetischer Nephropathie. *Dissertation*, 2011
- 40 Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG, Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 44: 45-51, 1998
- 41 Levey AS, Blinder 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 Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6): 461-70, 1999
- 42 Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR, Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 107(10): 3841-3846, 2006
- 42 Alan S Go, MD; Jingrong Yang, MA; Lynn M. Ackerson, PhD; Krista Lepper, BS; Sean Robbins, MS; Barry M. Massie, MD; Michael G. Shlipak, MD, MPH, Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation* 113: 2713-2723, 2006

- 44 Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM, Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 345(17): 1230-1236, 2001
- 45 Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Van de Werf F, Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Europ Heart J* 31(22): 2755-2764, 2010
- 46 Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ, C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 68(2): 766-72, 2005
- 47 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-58, 1999
- 48 Quershi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J, Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 13(suppl. 1): 28-36, 2002
- 49 Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM, The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329(14): 1001-1006, 1993
- 50 Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H Jr, Kopple JD, Greenland S, Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 20(9): 1880-1888, 2005
- 51 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE, Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 7(5): 728-736, 1996
- 52 Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, Januzzi JL Jr, Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 160(6): 1149-1155, 2010
- 53 Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC, Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 155(5):883-9, 2008

- 54 Den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, de Craen AJ, Blauw GJ, Ferrucci L, Assendelft WJ, Gussekloo J, Effect of erythropoietin levels on mortality in old age: the Leiden 85-plus Study. *Can Med A J* 182(18): 1953-1958, 2010
- 55 Sinkeler SJ, Zelle DM, Homan van der Heide JJ, Gans ROB, Navis G, Bakker SJL, Endogenous Plasma Erythropoietin, Cardiovascular Mortality and All-Cause Mortality in Renal Transplant Recipients. *Am J Transpl* 12(2): 485-491, 2012
- 56 Belonje AM, Voors AA, van der Meer P, van Gilst WH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation* 121(2): 245-251, 2010
- 57 Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA, Mechanisms of disease: Erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 4.1: 47-57, 2008
- 58 Price A, Schrier S, Unexplained Aspects of Anemia of Inflammation. *Advances in Hematology*, 2010
- 59 Means RT Jr., Krantz SB, Inhibition of human erythroid colony forming unit by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 78: 2564-2567, 1991

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Entstehung dieser Arbeit mit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. L. Schramm für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine fachkompetente und stets verständnisvolle Betreuung. Herrn Dr. med. M. Wagner sei für die Anregungen und hervorragende Betreuung gedankt, besonders für die richtigen Worte zur richtigen Zeit.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. C.-T. Germer für die Übernahme des Koreferates. Ich möchte mich ebenfalls bei dem Praxisteam des Dialysezentrums Würzburg und auch allen anderen Praxen bedanken, die mich so komplikationslos bei der Datenerhebung unterstützt haben.

Des Weiteren vielen Dank an Michael und Thorsten, dass ihr im Moment des Zweifels da wart.

Ein großes Dankeschön an Hubert für die spontane Zeit und die Ideen.

Vielen Dank auch an meine Familie, insbesondere meinem Mann Stefan, für die grenzenlose Unterstützung und die mir die Freiräume zum Arbeiten ermöglicht hat.