

Lorenz Ehm

Dr. med.

## **Erythropoietin und kardiovaskuläre Komorbidität bei Typ 2-Diabetikern mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Hasslacher

Die vorliegende Studie sollte drei Fragen beantworten. Deren erste lautete: Gibt es einen Zusammenhang zwischen endogenen EPO-Spiegeln und Hb, Kreatinin-Clearance, Hb1Ac, hsCRP sowie NT-pro-BNP? Im Einklang mit bisherigen wissenschaftlichen Ergebnissen konnte ein inverser Zusammenhang zwischen EPO- und Hb-Spiegeln gezeigt werden, welcher erst bei einer CCL < 60 ml/min nicht mehr signifikant war. Dies lässt vermuten, dass bei höhergradiger Niereninsuffizienz aufgrund struktureller Parenchymveränderungen mit Verlust der EPO-produzierenden Perizyten keine suffiziente EPO-Synthese mehr vorliegt. Des Weiteren war eine starke positive Korrelation zwischen hsCRP und EPO-Spiegeln zu beobachten, was auf ein inflammatorisch getriggertes Geschehen hinweist. Eine Korrelation zwischen EPO und HbA1c ließ sich nicht zeigen. Allerdings fand sich eine positive Beziehung zwischen EPO-Spiegeln und NT-pro-BNP. Diese hängt möglicherweise mit der ebenfalls nachweisbaren inversen Korrelation zwischen Hb-Spiegeln und NT-pro-BNP zusammen. Als Erklärungsansätze für diese Ergebnisse kommen pathophysiologische Zusammenhänge zwischen erniedrigten Hb-Spiegeln respektive Anämie und kardialen Erkrankungen in Betracht, sowie der Regelkreis der Hämatopoese bzw. eine inverse Korrelation zwischen EPO- und Hb-Spiegeln.

Die zweite Frage betraf einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen EPO-Spiegeln und der Einnahme ausgewählter antihypertensiver (ACE-Hemmer/AT1-Blocker,  $\beta$ -Blocker, Diuretika) oder antidiabetischer (Human- und Analoginsulin, orale Antidiabetika) Medikamente. Wie aufgrund der Ergebnisse anderer Studien zu erwarten, fanden sich bei Einnahme von ACE-Hemmern/AT1-Blockern niedrigere Hb-Spiegel, hervorgerufen in erster Linie durch die Blockade einer stimulierenden Wirkung von Angiotensin II auf die Hämatopoese. Insgesamt ließ sich allerdings kein direkter Zusammenhang zwischen der Gabe

von ACE-Hemmern/AT1-Blockern und EPO-Spiegeln zeigen, ebenso wenig bei Betrachtung von  $\beta$ -Blockern oder Diuretika. Auch bei Untersuchung von Human-/Analog-Insulin oder der Gabe von OAD ließ sich kein signifikanter Einfluss auf den EPO-Spiegel beobachten.

Die dritte Frage schließlich lautete: Gibt es einen Zusammenhang zwischen endogenen EPO-Spiegeln und dem Vorliegen kardiovaskulärer Begleiterkrankungen? Statistisch ist diese Frage mit „ja“ zu beantworten. Zum einen fand sich eine positive Korrelation zwischen EPO-Spiegeln und Prävalenzen kardiovaskulärer Komorbiditäten, welche erwartungsgemäß mit längerer Diabetesdauer zunahm. Zum anderen konnte mit Hilfe multivariater Analysen ein Einfluss des EPO auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Begleiterkrankungen gezeigt werden, und zwar unabhängig vom Hb. Unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min hatte allerdings der Hb den stärkeren, mit sinkender CCL stetig zunehmenden Einfluss. Diese Resultate passen zu den Ergebnissen zahlreicher Studien, die eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Therapie mit ESA zur Korrektur einer Anämie beschrieben. Eine Zunahme der kardiovaskulären Morbidität mit dem EPO-Spiegel war auch bei Patienten ohne ESA-Therapie zu beobachten. Pathophysiologisch ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Dieses wird einerseits durch unerwünschte extrahämatopoetische Wirkungen des EPO vermittelt, und manifestiert sich andererseits in der starken positiven Korrelation zwischen EPO und hsCRP, wobei hsCRP selbst einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Allerdings darf die Tatsache nicht unerwähnt bleiben, dass es weiterhin nur Erklärungsansätze für diese Beobachtungen gibt und es ob der klinischen Bedeutung weiterer Studien bedarf. Das Resultat einer sukzessiven Zunahme des Hb-Einflusses bei sinkender CCL ist wohl in erster Linie auf Störungen der EPO-Synthese sowie die Entstehung einer EPO-Resistenz zurückzuführen.

Ob diesen Korrelationen ein fortschreitendes inflammatorisches Geschehen mit sekundärem Anstieg der endogenen EPO-Spiegel zugrunde liegt, oder ob EPO als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor bei Diabetikern anzusehen ist, bleibt weiterhin ungeklärt. Das Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Zusammenhänge ist aufgrund der steigenden Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf eine Optimierung prophylaktischer, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen von großem Interesse.