

Aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

Diabetische Kardiomyopathie, die Bedeutung von Strain-
Analysen und der Zusammenhang zwischen hepatozellulären
und kardialen Lipiden und dem myokardialen
Energiemetabolismus

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sophie Albermann
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolai Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Julia Szendrödi

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Jung

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Scheiber D, Zweck E, Albermann S, Jelenik T, Spieker M, Bönner F, Horn P, Schultheiss HP, Aleshcheva G, Escher F, Boeken U, Akhyari P, Roden M, Kelm M, Szendroedi J, Westenfeld R.

Human myocardial mitochondrial oxidative capacity is impaired in mild acute heart transplant rejection.

ESC Heart Fail. Dezember 2021; 8(6):4674-4684. doi: 10.1002/ehf2.13607.

- Scheiber D, Zweck E, Jelenik T, Horn P, Albermann S, Masyuk M, Boeken U, Saeed D, Kelm M, Roden M, Szendroedi J, Westenfeld R.

Reduced Myocardial Mitochondrial ROS Production in Mechanically Unloaded Hearts.

J Cardiovasc Transl Res. April 2019; 12(2):107-115. doi: 10.1007/s12265-018-9803-3.

Zusammenfassung

Deutschland ist an der Spitze der von Diabetes betroffenen Länder in Europa und die Zahl, der an Diabetes Erkrankten, ist weiter steigend. Menschen mit Diabetes haben ein zweifach erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Dabei spielen nicht nur kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch das Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie eine Rolle. Die genauen Einflussfaktoren und eine frühzeitige Diagnosestellung sind weiterhin Gegenstand der Forschung.

Die Durchführung unserer Studie diente der Überprüfung der Hypothese, dass 1) ein Diabetes Mellitus einen eingeschränkten Energiemetabolismus im humanen Myokard zur Folge hat und eine kardiale Dysfunktion mit eingeschränkten Strain-Werten nach sich zieht. Zudem überprüften wir die Hypothese, dass 2) ektope Lipide in Herz und Leber in Menschen mit Diabetes mit einer reduzierten myokardialen Mitochondrienrespiration und einer kardialen Dysfunktion assoziiert sind.

Hierzu führten wir an menschlichen Herzmuskelbiopsien eine hochauflösende Respirometrie zur Untersuchung des Mitochondrienmetabolismus und der oxidativen Kapazität durch. Bei allen Teilnehmenden erfolgten Blutuntersuchungen mit Erhebung von Nüchtern glukose, C-Peptid (CP), Insulin, HbA1c und nicht veresterten Fettsäuren (NEFA). Aus diesen Parametern wurden die Insulinresistenz des Fettgewebes (Adipo-IR-Index) und der *homeostasis-model-assessment-index* (HOMA-Index) errechnet. In einer Kohorte von herztransplantierten Menschen mit und ohne Diabetes (Strain-Kohorte n=41) wurden kardiale MRT-Untersuchungen zur Erhebung der Pumpfunktion sowie Durchführung von Strain-Analysen ergänzt. In einer zweiten Kohorte von herztransplantierten Menschen und Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Lipid-Kohorte n=23) wurden Protonenmagnetresonanztomographien (¹H-MRS) durchgeführt.

In der Strain-Kohorte konnten wir in einem Vergleich der Teilnehmenden mit und ohne Diabetes eine signifikant eingeschränktere myokardiale mitochondriale Respiration ($t(34)=2.1$, $p<0.05$) und einen deutlich steiferen, wenn im Mittel auch noch normwertigen, Strain ($t(37)=-2.22$, $p<0.05$) bei Menschen mit Diabetes nachweisen. Diese Ergebnisse ließen sich in einer Einteilung der Strain-Kohorte anhand des HOMA-Index reproduzieren. In der Lipid-Kohorte war ein höherer Gehalt an kardialen Lipiden (CL) mit dem Adipo-IR-Index ($r=0.49$, $p<0.05$) und einer eingeschränkten myokardialen Mitochondrienrespiration ($r=0.51$, $p<0.05$) assoziiert. In einem Vergleich wies die Gruppe mit höheren CL auch höhere Serumkonzentrationen der NEFA ($t(20)=2.2$, $p<0.05$) auf. Diese Zusammenhänge konnten für die hepatozellulären Lipide nicht gezeigt werden.

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus zieht also im humanen Myokard eine Einschränkung des mitochondrialen Energiemetabolismus nach sich und eine diabetische Kardiomyopathie kann dabei vielleicht frühzeitig durch eingeschränkte Strain-Werte diagnostiziert werden. Auch CL scheinen in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie eine Rolle zu spielen und sind mit eingeschränkter Mitochondrienrespiration assoziiert.

Abstract

There are more humans with diabetes living in Germany than anywhere else in Europe and the numbers are rising. Humans with diabetes have a two-fold higher risk to develop heart failure resulting from cardiovascular disease or diabetic cardiomyopathy. However, underlying mechanisms are not fully understood yet and studies analyzing human cardiac tissue are scarce.

We hypothesized that 1) diabetes relates to an impaired mitochondrial energy metabolism and cardiac dysfunction, measured by strain analyses. Secondly, we hypothesized that 2) ectopic lipids in heart and liver are associated with reduced mitochondrial oxidative capacity and cardiac dysfunction in humans with diabetes.

We applied high resolution respirometry to quantify mitochondrial respiration in transcatheter ventricle biopsies. We assessed fasting blood glucose, non-esterified fatty acids (NEFA), c-peptide (CP), HbA1c and insulin. Adipose tissue insulin resistance (Adipo-IR-Index) and homeostasis-model-assessment-index (HOMA-Index) were calculated. In one cohort consisting of heart transplant recipients (strain-cohort n=41) we performed cardiac magnetic resonance imaging and conducted strain-analyses. In the second cohort consisting of heart transplant recipients and patients suffering from heart failure (lipid-cohort n=23), participants underwent proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$).

In the strain-cohort we found significant impairment of mitochondrial respiration ($t(34)=2.1$, $p<0.05$) and higher cardiac stiffness ($t(37)=-2.22$, $p<0.05$) in humans with diabetes compared to glucose tolerant humans. We were able to reproduce these results dividing the strain-cohort using HOMA-Index. In our lipid-cohort higher cardiac lipids (CL) were associated with Adipo-IR-Index ($r=0.49$, $p<0.05$) and impaired mitochondrial respiration ($r=0.51$, $p<0.05$). In a comparison we found higher concentrations of NEFA in the group with more cardiac lipids ($t(20)=2.2$, $p<0.05$). We were not able to show these correlations for hepatocellular lipids.

In conclusion, a diabetic metabolism relates to an impaired mitochondrial function in the human heart. An early detection of diabetic cardiomyopathy might be possible by assessing strain-analyses. CL seem to play a role in the development of diabetic cardiomyopathy and are related to an impaired mitochondrial energy metabolism.

Abkürzungen

aP	alkalische Phosphatase	Gadolinium-DTPA	Gadolinium-Diethylen-triaminpentaessigsäure
Adipo-IR	<i>Adipose tissue insulin resistance</i>	gGT	Gamma-Glutamyltransferase
ADP	Adenosindiphosphat	GLS	<i>global longitudinal strain</i>
Ca²⁺	Calcium-Ion	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ChE	Cholinesterase	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
CI	<i>Cardiac Index</i>	Hb	Hämoglobin
CK	Creatinkinase	HbA1c	Hämoglobin A 1c
Cl⁻	Chlorid-Ion	HCL	<i>hepatocellular lipids</i>
CL	<i>cardiac lipids</i>	HDL	<i>high density lipoprotein</i>
Con	Kontrollgruppe	HF/HFrEF/HFpEF	<i>heart failure with reduced or preserved ejection fraction</i>
CP	C-Peptid	Hkt	Hämatokrit
CRP	C-reaktives-Protein	HOMA	<i>homeostasis model assessment</i>
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung	hsTropT	<i>High sensitivity Troponin T</i>
DTNB	5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure	HTX	Herztransplantation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	INR	<i>international normalized ratio</i>
FCCP	Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon	ISHLT	<i>International society for heart and lung</i>
Fe²⁺	Eisen-Ion	K⁺	Kalium-Ion
ft4	Freies Tetrajodthyronin	LA	Linkes Atrium

LDH	Lactat-Dehydrogenase	Omy	Oligomycin
LDL	<i>low density lipoprotein</i>	OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
LVAD	<i>left ventricular artificial device</i>	postHTX	Kontrollbiopsie nach Herztransplantation
LVEDD	<i>Leftventricular enddiastolic diameter</i>	PTT	Partielle Thromboplastinzeit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	RA	Rechtes Atrium
M	Mittelwert	ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
Mal	Malat	RV	Rechter Ventrikel
MCH	<i>mean corpuscular hemoglobin</i>	SD	<i>Standard deviation</i>
MCHC	<i>mean cellular hemoglobin concentration</i>	SSFP	<i>steady-state free precession</i>
MCV	<i>mean corpuscular volume</i>	Succ	Succinat
Mg²⁺	Magnesium-Ion	T1DM	Diabetes Mellitus Typ 1
Na⁺	Natrium-Ion	T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
NADH	Nicotinamidadenindinukleotidhydrid	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
NAFL(D)	<i>non-alcoholic fatty liver (disease)</i>	TTE	Transthorakale Echokardiographie
NEFA	<i>non-esterified fatty acids</i>	4CH	4-Kammer
NTproB NP	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i>	¹H-MRS	<i>proton magnetic resonance spectroscopy</i>
O₂	Sauerstoff		
OGIS	<i>oral glucose insulin sensitivity</i>		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Relevanz der Thematik.....	1
1.2	Diabetes Mellitus.....	2
1.2.1	Definition.....	2
1.2.2	Diagnostik.....	3
1.2.3	Berechnung von Indizes	4
1.2.4	Insulinwirkung.....	5
1.2.5	Pathophysiologie	5
1.2.6	Kurzfristige Folgen.....	6
1.2.7	Langzeitfolgen	6
1.3	Fettgewebe.....	7
1.3.1	Pathophysiologie der Insulinresistenz im Fettgewebe.....	7
1.3.2	Index für die Insulinresistenz im Fettgewebe.....	8
1.3.3	Body-Mass-Index	8
1.3.4	Messung ektooper Lipide via Magnetresonanztomographie.....	9
1.3.5	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	9
1.3.6	Kardiale Lipide	10
1.4	Diabetische Kardiomyopathie	10
1.4.1	Definition.....	10
1.4.2	Diagnostik.....	12
1.5	Mitochondrien	13
1.5.1	Aufbau	13
1.5.2	Oxidative Phosphorylierung.....	13
1.5.3	Mitochondrienfunktion und Diabetes.....	14
1.5.4	Messung der Mitochondrienfunktion	15

1.6	Ziele und Hypothesen der Arbeit	15
2	Material und Methode	16
2.1	Material.....	16
2.1.1	Chemikalien und Arzneimittel.....	16
2.1.2	Verbrauchsmaterialien.....	19
2.1.3	Geräte.....	22
2.1.4	Software.....	24
2.2	Methoden.....	24
2.2.1	Studiendesign	24
2.2.2	Rekrutierung und Patientenkollektiv	25
2.2.3	Oraler Glukosetoleranztest	26
2.2.4	Bestimmung der Screening-Laborparameter.....	28
2.2.5	Berechnete Indizes.....	30
2.2.6	Transthorakale Echokardiographie.....	31
2.2.7	Kardiale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel	31
2.2.8	Protonenmagnetresonanzspektroskopie von Leber und Herz	33
2.2.9	Respirometrieanalyse.....	33
2.2.10	Datenerhebung und statistische Auswertung.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Stichprobenbeschreibung Strain-Kohorte.....	37
3.1.1	Vergleich von Personen mit und ohne Diabetesdiagnose	38
3.1.2	Vergleich von Personen verschiedener HOMA-Indices	40
3.1.3	Vergleich von Personen verschiedener 4-Kammer-Strains.....	42
3.1.4	Korrelationsanalysen mit dem 4-Kammer-Strain.....	42
3.1.5	Korrelationsanalysen mit dem globalen longitudinalen Strain.....	44

3.1.6	Weitere Korrelationsanalysen mit der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen	45
3.1.7	Weitere Korrelationsanalysen mit den Diabetesparametern	46
3.2	Stichprobenbeschreibung Lipid-Kohorte	48
3.2.1	Vergleich von Personen verschiedener Behandlungsanlässe	49
3.2.2	Vergleich von Gruppen hinsichtlich des Gehalts an kardialen Lipiden	50
3.2.3	Korrelationsanalysen mit dem kardialen Lipidgehalt.....	52
3.2.4	Korrelationsanalyse mit dem hepatozellulären Lipidgehalt	53
3.2.5	Korrelationsanalysen mit der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen.	53
3.2.6	Korrelationsanalysen mit dem Gewicht, Diabetesparametern und Herzfunktionsparametern	54
4	Diskussion	56
4.1	Strain-Kohorte – Vergleich von Menschen mit und ohne Diabetesdiagnose.....	56
4.2	Strain Kohorte – Vergleich anhand des HOMA-Index	57
4.3	Strain-Kohorte – Vergleiche und Assoziationen mit 4-Kammer-Strain und globalem longitudinalem Strain.....	59
4.4	Strain-Kohorte – Weiterführende Korrelationsanalysen	60
4.5	Lipid-Kohorte – Vergleich von Behandlungsanlässen.....	61
4.6	Lipid-Kohorte – Vergleiche und Korrelationen anhand der kardialen Lipide	62
4.7	Lipid-Kohorte – Weiterführende Korrelationsanalysen	64
4.8	Limitationen	65
5	Schlussfolgerungen und Ausblick	67
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	68

1 Einleitung

1.1 Relevanz der Thematik

Weltweit waren im Jahr 2019 etwa 463 Millionen Menschen im Alter von 20 – 79 Jahren von Diabetes betroffen. [1] In dieser Altersklasse sind das 9,3 % der gesamten Weltbevölkerung. Allein in Deutschland lebten 9,5 Millionen Menschen mit Diabetes, womit es den achten Platz der am stärksten von Diabetes betroffenen Länder weltweit und sogar den ersten Platz innerhalb der Länder Europas belegte. Schätzungen zufolge soll die weltweite Zahl der Menschen mit Diabetes in dieser Altersgruppe weltweit bis zum Jahr 2040 sogar auf 578 Millionen Menschen steigen. [1] In all diesen Zahlen und Prognosen sind Menschen mit noch nicht diagnostiziertem Diabetes sowie Menschen mit bereits eingeschränkter Glukosetoleranz, 2019 waren es 374 Millionen, noch nicht enthalten. [1] Die in den letzten Jahrzehnten stetig steigende Prävalenz von Übergewicht (Body-Mass-Index, $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bis hin zu pandemischen Ausmaßen ist als ein Hauptrisikofaktor des Diabetes Mellitus Typ 2 einer der Gründe für die wachsende Zahl der Diabetesdiagnosen. [2] [3] In Deutschland beispielsweise ist jeder fünfte Erwachsene adipös. [4] Ein weiterer Grund für die Entwicklung der Diabeteszahlen ist unsere alternde Bevölkerung, da die Prävalenz für Diabetes stark mit dem Alter ansteigt, neben der Mehrung der Diabetesdiagnosen in jüngeren Jahren. [1] Einige weitere Risikofaktoren zur Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 sind eine familiäre Veranlagung und ein niedriger sozioökonomischer Status, ethnische Minderheiten sind ebenfalls häufiger betroffen. [5] Die globalen durch Diabetes verursachten Kosten lagen im Jahr 2019 bei rund 760 Millionen US-Dollar, die Zahl der Tode aufgrund einer Diabeteserkrankung oder ihrer Folgen wird auf 4,2 Millionen weltweit geschätzt. [1] Etwa die Hälfte, der von Diabetes Betroffenen verstirbt dabei aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen, die auch für die Gesamtbevölkerung weltweit an der Spitze der häufigsten Todesursachen stehen. [6] [7] Menschen mit Diabetes haben ein mindestens zweimal größeres Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln als Gesunde und bereits das Vorliegen einer prädiabetischen Stoffwechsellage erhöht das kardiovaskuläre Risiko. [8] [9] Eine diabetische Stoffwechsellage trägt auch isoliert, ohne Einfluss von Gefäßveränderungen oder Hypertonie, zu diesen Risiken bei. [10] Weitere Ursachen für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Diabetes sind unter anderem ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen, Infektionskrankheiten, chronische Wunden und für spezifische Krebserkrankungen. [11] Und auch für das Vorkommen von

Fettlebererkrankungen, ektopen Lipidspeichern und, zum Teil damit einhergehend, weitreichenden Einschränkungen im Energiemetabolismus in verschiedenen Organen ist ein Diabetes häufig verantwortlich. [12][13] Es gibt bislang wenige Studien, die menschliches Herzgewebe *ex vivo* in diesem Kontext untersuchen. [14], [15]

Aufgrund der immensen Auswirkungen des Diabetes Mellitus auf die Weltbevölkerung, die dadurch weltweit verursachten Kosten, aber vor allem das gesteigerte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko der Betroffenen, ist es wichtig die genauen zugrundeliegenden Pathomechanismen und Prozesse bis auf zelluläre Ebene zu verstehen. Diese Arbeit soll helfen durch ein besseres Verständnis mögliche zukünftige Therapiemöglichkeiten aufzuzeigen.

1.2 Diabetes Mellitus

1.2.1 Definition

Diabetes Mellitus ist eine Erkrankung des Glukosestoffwechsels mit Unterformen, deren Gemeinsamkeit die chronische Hyperglykämie ist. Zugrunde liegen eine periphere Insulinresistenz, eine gestörte Insulinsekretion oder beides. [16] Es lassen sich aufgrund von Pathophysiologie und Verlauf verschiedene Formen des Diabetes unterscheiden. Beim Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM), auch genannt Autoimmundiabetes, kommt es durch immunologische Prozesse zu einer Zerstörung der β -Zellen des Pankreas. Dies hat im Verlauf einen absoluten Insulinmangel zur Folge. [17] Eine Sonderform des T1DM ist dabei der *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA), der mit einer langsam fortschreitenden Zerstörung der β -Zellen bei > 25-Jährigen einhergeht. [16], [18] Man unterscheidet außerdem noch den Gestationsdiabetes, eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals während der Schwangerschaft auftritt, und weitere Diabetes-Typen, die als Diabetes Mellitus Typ 3 zusammengefasst werden. Ein Diabetes Mellitus Typ 3 kann unter anderem durch weitere Endokrinopathien wie beispielweise das Cushing-Syndrom, durch Infektionen, durch Störungen des exokrinen Pankreas wie zum Beispiel bei einer Pankreatitis, durch genetische Defekte, die die β -Zellfunktion oder Insulinwirkung beeinträchtigen, oder auch durch Einnahme bestimmter Medikamente, wie Glukokortikoide, entstehen. [17] Der Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM), ist durch eine periphere Insulinresistenz mit resultierendem relativem Insulinmangel gekennzeichnet, wobei zusätzlich ein progredienter Verlust der Insulinsekretion durch die β -Zellen bestehen kann. [16], [17] Die Gruppe der an Typ-2-Diabetes Erkrankten macht 90 % aller Diabetesdiagnosen aus. [19] Ein großer Teil der Fälle des T2DM entsteht aus dem

sogenannten metabolischen Syndrom heraus. [16] Dieses ist laut *International Diabetes Federation* gekennzeichnet durch Vorliegen einer Adipositas gepaart mit mindestens zwei der folgenden Faktoren: Triglyzeride > 150 mg/dl, HDL-Cholesterin < 50 mg/dl bei Frauen und < 40 mg/dl bei Männern, Blutdruck $> 130/85$ mmHg und Nüchtern glukose im Plasma > 100 mg/dl oder diagnostizierter T2DM. [1] Neuere Studien suggerieren zudem eine alternative Einteilung des Diabetes Mellitus in fünf Untergruppen anhand der Kriterien: Alter bei Diagnose, Vorhandensein von Glutamatdecarboxylase Antikörpern, BMI, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), β -Zellfunktion und Insulinresistenz. [18][20] Es lassen sich ein *severe autoimmune diabetes*, entsprechend dem T1DM und LADA, mit Nachweis von Glutamatdecarboxylase Antikörpern, sowie vier Subtypen ohne Nachweis von Antikörpern, zusammenfassend dem T2DM entsprechend, unterscheiden. Innerhalb des T2DM werden der *severe insulin-deficient diabetes*, gekennzeichnet von eingeschränkter Insulinsekretion, der *severe insulin-resistant diabetes*, gekennzeichnet von Insulinresistenz in übergewichtigen älteren Menschen, der *mild obesity related diabetes*, vor allem jüngere stark übergewichtige Menschen betreffend, sowie der *mild age related diabetes*, der vor allem in älteren eher normgewichtigen Menschen auftritt, unterschieden. [18], [20] Ein Prädiabetes, als Vorstufe und Risikofaktor für einen T2DM, liegt vor, wenn die Nüchtern glukosewerte und/oder die Glukosetoleranz bereits gestört sind, aber noch nicht den Diagnosekriterien des Diabetes entsprechen. [17] Wagner et al. untersuchten kürzlich eine mögliche Unterteilung von sechs Subtypen des Prädiabetes mit unterschiedlichen Risiken u.a. für die Entwicklung eines T2DM, aber auch für die Entwicklung von Komplikationen unabhängig von der Manifestation eines T2DM. [21] Zur Einteilung in die verschiedenen Cluster wurden Kriterien wie HDL, Verteilung und Menge von subkutanem und viszeralem Fettgewebe, Leberfettgehalt, OGTT-Parameter und ein polygenetischer Risikoscore herangezogen. [21]

1.2.2 Diagnostik

Laut *American Diabetes Association (ADA)* und Deutscher Diabetes Gesellschaft existieren folgende Kriterien zur Diagnostik eines Diabetes: Nüchtern glukose im Plasma ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L), nüchtern heißt dabei keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden, oder OGTT-2-h-Wert, durchgeführt nach WHO Standard mit einem Äquivalent von 75 mg oraler Glukoseaufnahme, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) oder HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol) oder Gelegenheits-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) bei einer Person mit Symptomen einer Hyperglykämie oder hyperglykämischer Krise. [17], [22] Bei uneindeutigen Ergebnis-

sen sind zur Diagnose zwei abnormale Ergebnisse desselben Tests oder zweier unterschiedlicher Tests notwendig. Sind die Testergebnisse grenzwertig, sollten die Tests, bei Beobachtung der betreffenden Person in der Zwischenzeit, nach 3 Monaten wiederholt werden. [17] Ein Prädiabetes liegt vor, wenn folgende Kriterien zutreffen: Nüchternglukose im Plasma 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/L) oder OGTT-2-h-Wert zwischen 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/L). Verglichen mit dem Nüchternglukosewert und dem HbA1c, diagnostiziert der OGTT-2-h-Wert mehr Menschen mit Diabetes und Prädiabetes. [16], [17]

Eine Abklärung sollte bei klinischem Verdacht, labormedizinischen Zufallsbefunden oder Risikoprofil erfolgen. Die klinische Präsentation und auch Erkrankungsprogression der verschiedenen Diabetestypen unterscheiden sich deutlich. Ein T2DM entwickelt sich häufig eher schleichend und wird durch zunächst fehlende oder milde Symptome gegebenenfalls spät diagnostiziert, was eine hohe Dunkelziffer zur Folge hat. [17] Die typische Symptomatik mit Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Leistungsknick, Gewichtsverlust und Infektanfälligkeit zeigt sich vor allem bei Menschen mit Typ-1-Diabetes. Schwere Hyperglykämien können zu einer Ketoazidose oder auch zum hyperosmolaren Koma führen. [23]

1.2.3 Berechnung von Indizes

Eine weitere Methode, um die β -Zellfunktion und/oder den Grad der Insulinresistenz einzuschätzen, ist die Berechnung von Indizes auf Basis von Laborparametern. Eine Möglichkeit ist die Berechnung des *Homeostasis model assessment index* (HOMA-Index). Der HOMA-Index wird auf Basis der Nüchternglukose sowie der Insulinkonzentration oder alternativ der C-Peptid-Konzentration im Serum kalkuliert. Er überzeugt durch seine Einfachheit und ist im klinischen Gebrauch mittlerweile weit verbreitet. Allerdings sind Einschränkungen hinsichtlich der alleinigen Beurteilung der β -Zellfunktion zu beachten. [24] Der *oral glucose insulin sensitivity index* (OGIS-Index) ist ein weiteres Maß für die Insulinsensitivität bzw. -resistenz bei Menschen mit Diabetes. Errechnet aus den Daten eines OGTT über 2 Stunden (2h-OGIS) oder 3 Stunden (3h-OGIS), ist der OGIS vor allem zum Vergleich von Gruppen und generell in Studien zur Untersuchung der Insulinsensitivität gut geeignet, auch, da er einfach zu erheben ist. [25] In unserer Studie fand vor allem der 2h-OGIS Verwendung. Es existieren weitere Indizes und Methoden zur Untersuchung einer Insulinsensitivität, die hier nicht weiter behandelt werden sollen.

1.2.4 Insulinwirkung

Das Hormon Insulin spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fett und Proteinen. Es ist das einzige die Blutglukose senkende Hormon und wird in den β -Zellen des Pankreas zunächst in Form seiner Vorstufe, dem Proinsulin, gebildet. Das Proinsulin wird dann durch Abspaltung des Zwischensegments C-Peptid zu aktivem Insulin. Aufgrund dieses Prozesses kann anhand der Konzentration des C-Peptids im Blut auch auf die Menge an Insulin im Blut zurückgeschlossen werden. Die Insulinausschüttung erfolgt proportional zum steigenden Blutglukosespiegel. Verschiedene Hormone, beispielsweise das bei Nahrungsaufnahme ausgeschüttete Gastrin sowie die Inkretine, können diesen Prozess bei erhöhter Blutglukose durch Verstärkung der Glukosewirkung auf die β -Zellen noch verstärken. Die Blutglukose selbst ist also der wichtigste Regulator der Insulinkonzentration. Glukokortikoide können diesen Effekt an den β -Zellen hemmen. Ein gewisses Reservekontingent an mit Insulin gefüllten Vesikeln steht stets zur Exozytose in den β -Zellen bereit, sodass bei Glukosezufuhr eine starke und schnelle Ausschüttung möglich ist. Bei länger anhaltend hoher Blutglukose kommt es zu einer zweiten, verzögerten Ausschüttungsphase. Das Insulin fördert dann die Aufnahme von Glukose und Fettsäuren in die Zellen, was zur erwünschten Senkung der Blutglukose führt. Es regt zusätzlich die Bildung von Energiereserven in Form von Glykogen, der Speicherform von Glukose, in Leber und Skelettmuskel sowie in Form von Triglyzeriden im Fettgewebe mit Bildung von Depotfett an. Weiterhin aktiviert Insulin die Glykolyse, den Prozess der Energiegewinnung aus Glukose, und bewirkt eine Verschiebung von Kalium-Ionen in den Intrazellularraum. Der Gegenspieler des Insulins ist das Glukagon, das in vielerlei Hinsicht antagonistisch wirkt. [26] [19]

1.2.5 Pathophysiologie

Beim T1DM bzw. *severe autoimmune diabetes* werden die β -Zellen des Pankreas durch größtenteils immunologische Prozesse zerstört, mit resultierender fehlender Ausschüttung von Insulin und einem absoluten Insulinmangel. [18], [20] Bei der Entstehung des T2DM spielen verschiedene pathophysiologische Prozesse eine Rolle, die recht individuell zu sein scheinen und wiederum zu verschiedenen Phänotypen führen können. [27] Eine Störung der β -Zellfunktion und eine Reduktion der β -Zellmasse mit einhergehender reduzierter Insulinsekretion, eine periphere Insulinresistenz, die regelhaft mit einem erhöhten BMI vergesellschaftet ist, eine unkontrollierte hepatische Glukoneogenese, eine gestörte Glukoseauf-

nahme der Gewebe, eine gestörte Glukagonsynthese und Veränderungen im Fettstoffwechsel spielen in verschiedenen Ausprägungen eine Rolle bei der Entwicklung von T2DM. [28][29] Eine Einteilung der verschiedenen Typen von T2DM anhand unterschiedlicher Pathophysiologie und damit einhergehend unterschiedlicher optimaler therapeutischer Behandlung und möglichen Neigungen zu Komplikationen wurde von Ahlqvist et al., wie bereits beschrieben, vorgenommen. Weitere Studien sind zur Stützung der Einteilung vor einer breiten klinischen Anwendung jedoch noch notwendig. [20][18]

1.2.6 Kurzfristige Folgen

Sowohl ein absoluter als auch ein relativer Insulinmangel haben zur Folge, dass mehr Glukose im Blut verbleibt, und ohne therapeutische Intervention entsteht eine chronische Hyperglykämie. Wegen des Fehlens oder der Ineffektivität des Insulins kommt es zu einem verminderten Aufbau und vermehrten Abbau von Glykogen, zur Glukoseneubildung sowie zur verminderten Aufnahme von Glukose in die Zellen. Auch die Speicherung von Fett- und Aminosäuren wird gehemmt, mehr freie Fettsäuren werden zusätzlich durch gesteigerte Lipolyse frei und ihre Konzentration im Blut steigt. [26] Bei Akkumulation von Fettsäuren im Blut und vermehrter Bildung von Ketonkörpern kann es zur Entstehung einer metabolischen Azidose mit klinischer Präsentation in Form von Erbrechen und Übelkeit bis hin zu Koma und Tod kommen. [30] Durch die gesteigerte Bildung und den verzögerten Abbau entsteht auch eine Hyperlipoproteinämie. Liegt eine chronische Hyperglykämie vor, wird auf Dauer die Kapazität der tubulären Rückresorption in der Niere überstiegen, was eine Glukosurie mit einhergehender osmotischer Diurese zur Folge hat. Die verstärkte Ausscheidung wiederum führt zu einem weiteren Diabetes-typischen Symptom, der Polydipsie. [26] [19] [30]

1.2.7 Langzeitfolgen

Von Diabetes Betroffene können langfristig multiple Komplikationen entwickeln. Diese Komplikationen sind neben den Akutpathologien hauptsächlich für die Morbidität und Mortalität des Diabetes Mellitus verantwortlich. [30] Zunächst einmal kann es zu akuten Stoffwechselentgleisungen in Form einer diabetischen Ketoazidose oder eines hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands kommen. [23] Ein relativer oder absoluter Insulinmangel mit ausgeprägter Hyperglykämie und einhergehender Hyperosmolalität des Bluts mit osmotischer Diurese kennzeichnet beide Komplikationen. Eine diabetische Ketoazidose ist dazu von einer resultierenden Ketonkörperproduktion mit metabolischer Azidose und Ketonurie geprägt, die vor allem beim T1DM vorkommt. Aufgrund einer häufig erhaltenen oder lediglich eingeschränkten Insulinproduktion kommt es beim T2DM eher zur Entwicklung eines

hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands, welcher sich klinisch oftmals milder äußert als die diabetische Ketoazidose. [23], [31] Die weiteren Folgeerkrankungen können in Mikroangiopathien und Makroangiopathien eingeteilt werden, wobei beispielsweise eine Glykierung von Proteinen zur Verdickung der Basalmembran der Gefäße und damit einhergehend zu pathologischen Veränderungen wie einer Endotheldysfunktion und der Störung der glatten Muskelzellen führen kann. [32][33] Eine erhöhte Fettsäure- und Lipoprotein-konzentration im Blut trägt ebenfalls zu einer pathologischen Entwicklung der Gefäße mit Bildung atherosklerotischer Plaques bei. [34] Auf Basis der mikrovasculären Gefäßveränderungen können Menschen mit Diabetes durch eine resultierende Retinopathie erblinden, Nierenschäden in Form einer Nephropathie erleiden und chronische Wund-Syndrome der Füße entwickeln. Durch eine Makroangiopathie, als einer von mehreren Faktoren, erhöht sich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und eine periphere arterielle Verschlusskrankung stark. [32][33] Unabhängig von einer vaskulären Genese wird aber auch ein möglicher Einfluss des Diabetes selbst auf die Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion, die diabetische Kardiomyopathie, erwogen. [34] Eine diabetische Neuropathie, unter anderem verursacht von in Sorbit umgewandelter Glukose, die zu Schwann-Zell-Schwellungen führt, mündet bei Entstehen häufig in autonomen Regulationsstörungen oder Schmerzsyndromen. (Brandes et al., 2019; Harreiter and Roden, 2019; Huppelsberg and Walter, 2013) Es wird weiterhin ein Zusammenhang von Diabetes und einem erhöhten Risiko zur Entwicklung dementieller Erkrankungen auf Basis entzündlicher und vaskulärer Prozesse diskutiert. [35] Auf dem Boden multipler immunmodulierender Effekte eines Diabetes erleiden Betroffene zudem häufiger und schwerer Infektionen als Gesunde. [30] Aber die Effekte einer diabetischen Stoffwechsellage auf den Körper sind vielfältig und es sind noch nicht alle bis ins Detail bekannt. [34]

1.3 Fettgewebe

1.3.1 Pathophysiologie der Insulinresistenz im Fettgewebe

Wurde Fettgewebe vor einigen Jahrzehnten noch als reiner Speicher für Fettsäuren, als Wärmepolster und Stoßdämpfer gesehen, ist heute seine zentrale Rolle im Lipid- und auch Glukosestoffwechsel, unter anderem als Produzent von Hormonen und Zytokinen, allgemein bekannt. [36] In den meisten Fällen kommt es durch eine fehlerhafte Ernährung und resultierendes Übergewicht sukzessiv zu einer Vergrößerung der Adipozyten im Fettgewebe. Diese können dann im Sinne einer funktionellen Lipodystrophie vermehrt freie Fettsäuren

abgeben. [37] In den meisten übergewichtigen Menschen ist durch proinflammatorische Prozesse eine höhere Zahl an Makrophagen im Fettgewebe festzustellen, welche die freien Fettsäuren binden und als eine Reaktion darauf mehr TNF-alpha produzieren. Ein erhöhtes Vorkommen von TNF-alpha im Fettgewebe führt zu einer Hemmung der Genexpression von Adiponektin, das unter physiologischen Umständen einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität hat. Ein Mangel an Adiponektin hat also eine fortschreitende Insulinresistenz zum Effekt. Das Insulin spielt, wie bereits erwähnt, in der Regulation von Aufnahme und Speicherung von Fettsäuren eine entscheidende Rolle, ein Wirkungsverlust führt zu einer gesteigerten Lipolyse und noch mehr freien Fettsäuren. [36], [37] Ein Teufelskreislauf, der im metabolisch aktiveren viszeralen Fettgewebe noch gravierender stattfindet als im subkutanen Fett. [38]

1.3.2 Index für die Insulinresistenz im Fettgewebe

Der *adipose tissue insulin resistance index* (Adipo-IR-Index) ist ein Maß für die Insulinsensitivität bzw. -resistenz im Fettgewebe. Er errechnet sich aus der Konzentration von Nüchtern-Plasmainsulin (oder alternativ dem Spaltprodukt C-Peptid) multipliziert mit der Konzentration der Nüchtern-Plasma-NEFA (*non-esterified fatty acids*, NEFA). [39] Dabei kann die Qualität des Adipo-IR-Index nicht mit der einer direkten Messung der Insulinwirkung im Fettgewebe gleichgesetzt werden. Allerdings zeigen Ergebnisanalysen, dass eine Anwendung, vor allem in größeren Stichproben, durchaus zu empfehlen ist. [40] Die simple Berechnung, eine Vergleichbarkeit mit aufwendigeren Techniken zur Erhebung der Insulinsensitivität des Fettgewebes sowie akzeptable Sensitivität und Spezifität machen den Adipo-IR-Index zu einem guten Parameter zur Einschätzung der Insulinsensitivität im Fettgewebe. [39], [40]

1.3.3 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) ist eine Maßeinheit zur Einschätzung des Ernährungsstatus eines Menschen, berechnet aus dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Größe in Metern. Je nach Punktzahl wird unterschieden zwischen untergewichtig, normalgewichtig, präadipös sowie Adipositas Grad I – III. [41] Zu beachten ist, dass sowohl die Ethnie als auch das Alter eine wichtige Rolle spielen. So gibt es für Kleinkinder, Kinder oder auch für Menschen aus dem asiatischen Raum leicht angepasste Klassifikationen. [41] Problematisch ist, dass sich nicht immer rein durch das Gewicht auf den Ernährungsstatus eines Menschen schließen lässt, beispielsweise bei Personen mit einem sehr hohen Anteil an

Muskelmasse. Es muss stets das Individuum in Zusammenhang mit der Punktzahl betrachtet werden. [41], [42]

1.3.4 Messung ektooper Lipide via Magnetresonanztomographie

Zur Messung von ektooper Lipiden im Menschen stehen grundsätzlich verschiedene Methoden zur Verfügung. [43] Semi-quantitative, nicht-invasive Methoden wie Computertomographien oder Ultraschall-Untersuchungen können durchgeführt werden. Da eine quantitative, nicht-invasive Untersuchung mit Möglichkeit der kompletten Organbetrachtung und wiederholten Messungen innerhalb eines Vorgangs gewünscht war, wurden Magnetresonanztomographien durchgeführt. [43] Zur Untersuchung der ektooper Lipiden wurden zudem Protonenmagnetresonanztomographien (^1H -MRS) durchgeführt. Als Ergebnis dieser speziellen Untersuchung erhält die untersuchende Person kein Bild, sondern Signalintensitäten, welche im Rahmen von definierten Intensitätsspektren dann den Gehalt verschiedener Gewebe oder Metabolite darstellen. Unter anderem ist es so möglich, den ektooper Lipidgehalt in Skelettmuskel, Herzmuskel, Leber und Pankreas zu quantifizieren. [43]–[45]

1.3.5 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Eine Fettakkumulation in der Leber mit erhöhtem Gehalt an hepatozellulären Lipiden (HCL) ohne Einfluss von Alkoholkonsum, also Konsum von weniger als 20 – 40 g Alkohol pro Tag, oder anderen spezifischen Umständen (z.B. Medikamentenintoxikationen, extremer Gewichtsverlust oder Dünndarmdivertikulitiden) wird als nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) bezeichnet. [46] Von einem erhöhten Gehalt an hepatozellulären Lipiden kann man bei Werten ab $>5\%$ Signalintensität sprechen. [47], [48] Eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer NAFL spielen Übergewicht und damit einhergehend Diabetes, beide weltweit auf dem Vormarsch. [46][1] Bei übergewichtigen Menschen mit vermehrter Fettgewebsmasse gelangen, wie oben beschrieben, größere Konzentrationen freier Fettsäuren in das Blut. [49] Über den Blutkreislauf gelangen diese dann in die Pfortader und die Leber, was als eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang von Übergewicht und nicht-alkoholischer Leberverfettung gesehen wird. [45] Eine Dysfunktion des Fettgewebes, einhergehend mit einem Ungleichgewicht der Adipokinsekretion, ist vermutlich ein weiterer Faktor auch in der Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettleber im Rahmen von Adipositas und Diabetes. [50] Eine NAFL ist mit einer hepatischen Insulinresistenz und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) assoziiert. [51][52]

1.3.6 Kardiale Lipide

Übergewicht mit einhergehender Fettgewebsvermehrung, sowohl im Fettgewebe selbst als auch in anderen Organen in Form von ektopen Lipidspeichern, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von CVD. [49][53] Ektoper Lipidspeicher bezeichnet genauer das Vorkommen von Triglyzeriden in Zellen, die nicht Teil des Fettgewebes sind, sondern zu einem Gewebe bzw. Organ gehören, das physiologisch nur wenig Fett enthält. Dieses Phänomen wird auch als Lipotoxizität bezeichnet. [54] [55] Eine hypothetische Ursache dafür könnte eine Überschreitung der Kapazität des subkutanen Fettspeichers bei sehr hohen Konzentrationen freier Fettsäuren im Blut sein, was wiederum zu einer Speicherung dieser in viszeralen und ektopen Lipiddepots führen könnte. [56] Ein erhöhtes Vorkommen kardialer Lipide (CL) ist neben Übergewicht und Diabetes auch mit dem Alter und der Konzentration freier Fettsäuren im Blut assoziiert. CL und Einschränkungen im myokardialen Energiemetabolismus tragen vermutlich zu einer Entwicklung von Funktionsstörungen des Herzmuskels bei. [12][57][56] [58][59], [60] Dabei könnte allein die Lipidakkumulation im Herzen schon zu einer Einschränkung im Metabolismus der Mitochondrien und kardialer Dysfunktion führen, wie im Mausmodell gezeigt werden konnte. [61] Es wird in dem Kontext diskutiert, ob die diabetische Kardiomyopathie, resultierend in einer ventrikulären Dysfunktion auch ohne Vorliegen einer CVD oder weiterer klassischer Risikofaktoren, ein eigenständiges Krankheitsbild ist. [12]

1.4 Diabetische Kardiomyopathie

1.4.1 Definition

Schon vor über 50 Jahren wurde die diabetische Kardiomyopathie als mögliches eigenständiges Krankheitsbild erwähnt. [62] Ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Myokardschäden, unabhängig von Gefäßpathologien und Hypertension, ist die gängige Definition der diabetischen Kardiomyopathie. [34] Eine standardisierte, einheitliche Definition gibt es noch nicht. Viele Studien haben einen Zusammenhang untermauert, die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind aber noch nicht abschließend geklärt.

Es gibt mehrere mögliche Manifestationen der diabetischen Kardiomyopathie: eine diastolische Dysfunktion, eine systolische Dysfunktion und meist in Kombination kommt es zu einem Umbau des linken Ventrikels, entweder konzentrisch hypertroph oder exzentrisch dilatiert. [63] Dabei entsteht möglicherweise zunächst eine frühe diastolische Dysfunktion, die

im Verlauf in eine systolische Dysfunktion übergeht. [64][34] Ein konzentrischer hypertropher Umbau des Ventrikelmyokards als Anpassung an Gewebeschäden und resultierende Einschränkungen dient dem Generieren von mehr Kraft und Druck, ein exzentrischer Umbau des Herzmuskelgewebes mit Dilatation des Ventrikels dem Generieren von mehr auszuwerfendem Blutvolumen. Beide Umbauvarianten kommen in der diabetischen Kardiomyopathie vor, erstere meist ohne Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), letztere meist mit. [65] [66]

In vielen, auch asymptomatischen, an Diabetes Erkrankten wird eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion gefunden. [67] [68] Der Zusammenhang von Glukosemetabolismus und diastolischer Dysfunktion konnte mehrfach belegt werden, sowohl im Menschen, als auch im Mausmodell. [69][70] Eine diastolische Dysfunktion ist zusätzlich neben einer Fibrose und linksventrikulärer Hypertrophie auch mit diabetisch bedingten neuronalen Veränderungen, wie autonomen Regulationsstörungen, assoziiert. [34] In der Literatur werden auch kardiale Lipide immer wieder als einflussnehmender Faktor in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie genannt, vor allem im Kontext einer systolischen Dysfunktion. [58] [66] Eine negative Assoziation zwischen CL und dem systolischen Strain in Menschen mit Diabetes ist vorbeschrieben. [66]

Der generelle zugrundeliegende Pathomechanismus zur Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie jeglicher Art ist multifaktoriell. Ein Faktor ist eine Mikroangiopathie der Koronarien, einhergehend mit der oben erwähnten Dysfunktion von Endothel und glatten Muskelzellen und im weiteren Verlauf mit der Entwicklung einer Vasokonstriktion. Über eine Minderperfusion des Myokards führt die Mikroangiopathie zu einer Hemmung des Energiemetabolismus und gesteigerter Apoptose der Kardiomyozyten, mündend in verringerter myokardialer Kontraktilität. [71] Weiterhin ist ein erhöhtes Vorkommen von freien Sauerstoffradikalen (ROS) in Herzen mit diabetischer Kardiomyopathie vorbeschrieben. [67] Die chronische Hyperglykämie, die dem Diabetes zu eigen ist, führt über verschiedene Wege zu Mitochondriopathien und daraus resultierend zu Einschränkungen im Energiemetabolismus und der übermäßigen Bildung von ROS. [65] [66][72] Ein eingeschränkter Energiemetabolismus an sich ist zudem mit einer Herzinsuffizienz assoziiert. [73], [74] Der oxidative Stress wiederum führt im Herzmuskelgewebe ebenfalls zur Apoptose von Kardiomyozyten und fördert so die Entwicklung einer Fibrose und kardialen Dysfunktion. [75] Eine Fibrose-Entwicklung entsteht auch durch vermehrte Kollageneinlagerung und Veränderungen in der extrazellulären Matrix. Die genauen Ursachen und Ausmaße sind noch umstritten,

Veränderungen in der Genexpression durch die diabetische Stoffwechsellage sind jedoch ein möglicher Faktor. Auch die Myofibrillen der Kardiomyozyten werden durch eine diabetische Stoffwechsellage geschädigt. [65] Ein Effekt der chronischen Inflammation, die mit Diabetes einhergeht, ist ebenfalls als Einflussfaktor denkbar. [76] Generell verschlechtert das Vorhandensein einer diabetischen Stoffwechsellage jedwede Form der Herzinsuffizienz. [77]

1.4.2 Diagnostik

Die LVEF ist ein Marker für die systolische Funktion des Herzens und ein Maß für den Schweregrad von Kardiomyopathien. Eine Herzinsuffizienz wird dabei in die Variante mit mittelgradig reduzierter LVEF (HFmrEF), mit höhergradig reduzierter LVEF (HFpEF) und diejenige mit erhaltener LVEF (HFpEF), die schwerer zu therapieren ist, eingeteilt. [77], [78] Ein zusätzlicher Parameter, um die Herzfunktion und genauer die Kontraktilität des Herzmuskels zu untersuchen und einzuschätzen, ist der globale longitudinale Strain (GLS). Vor allem hinsichtlich der präklinischen Einschätzung einer systolischen Dysfunktion ist der GLS der LVEF überlegen. [79][80] Es wurde vermehrt ein eingeschränkter GLS in asymptomatischen Menschen mit Diabetes mit einer inversen Assoziation von GLS und HbA1c gefunden. Der GLS hat sich als guter unabhängiger Marker für eine Herzinsuffizienz (HF) und Mortalität bei an Diabetes Erkrankten gezeigt. [63]

„Strain“ ist Englisch und bedeutet etwa Anspannung oder Dehnung. In drei Achsen, longitudinal, radial und zirkumferenziell werden die Verkürzungen und Verlängerungen des Herzmuskels während der Herzaktion gemessen. Der gemessene Wert wird letztlich als Anteil der Deformation von der Ursprungslänge (meist diastolisch vs. systolisch) in Prozent angegeben. [81] Durch den Strain wird ausgedrückt, um wie viel sich der Muskel in Relation zu seinem Ausgangsmaß ausgedehnt bzw. verkürzt hat. Ein positiver Wert steht dabei für eine Verlängerung, ein negativer für eine Verkürzung des Muskels. [80] Zur Bildgebung können eine Echokardiographie mithilfe von farbkodierter Doppler-Untersuchung oder *speckle-tracking* oder auch eine MRT-Untersuchung des Herzens mit *feature tracking imaging* benutzt werden. Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden scheinen vergleichbar zu sein. [82] Der GLS wird als Durchschnitt aller Segmente in der longitudinalen Achse errechnet. Dabei werden als Standard im apikalen Blick 2-, 3- und 4-Kammer-Schnitte benutzt. Normwertbereiche variieren aufgrund von unterschiedlichen Methoden oder Programmen, es mangelt noch an allgemeingültigen Angaben. [81] Orientierend an den Empfehlun-

gen der *American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging* und Smiseth et al. wurde für diese Arbeit ein Normwertbereich für den GLS zwischen -18 und -25% gewählt. [80] [83] Longitudinale *Strain*-Werte gelten als am besten vergleichbar, da radialer und zirkumferenzieller Strain aufgrund von technischen und geometrischen Faktoren schwieriger zu interpretieren sind. [80]

1.5 Mitochondrien

1.5.1 Aufbau

Mitochondrien sind Zellorganellen und der wichtigste Produzent des Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP). Eine durchschnittliche eukaryotische Zelle enthält etwa 2000 von ihnen. Die Mitochondrien besitzen eine Doppelmembran, wobei die äußere der beiden glatt und die innere stark aufgefaltet ist. Die entstehenden Falten werden auch Cristae, die entstehenden Wülste auch Tubuli genannt. Der zwischen den Membranen bestehende Raum nennt sich Intermembranraum. Die innere Membran grenzt die Matrix im Kern des Mitochondriums mit der mitochondrialen DNA nach außen hin ab. Die Außenmembran ist mit vielen Porinen ausgestattet, die eine relativ freie Bewegung von Molekülen in den Intermembranraum ermöglichen, wohingegen die innere Membran nur über Transportsysteme zu passieren ist. In der inneren Mitochondrienmembran befinden sich zusätzlich die Komplexe der Atmungskette, die eine wichtige Rolle in der ATP-Synthese spielen. [84], [85]

1.5.2 Oxidative Phosphorylierung

Die gesammelten Mechanismen, die im Energiestoffwechsel an der Synthese von ATP beteiligt sind, werden unter dem Begriff oxidative Phosphorylierung zusammengefasst. Die Schlüsselreaktionen der oxidativen Phosphorylierung finden in den Mitochondrien statt.

Mithilfe der Atmungskette, deren Komplexe in der inneren Mitochondrienmembran liegen, wird über den Aufbau eines Protonengradienten Energie gespeichert. Die Komplexe I, III und IV der Atmungskette fungieren mit Unterstützung der Proteine Cytochrom C und Ubichinon dabei als Protonenpumpen. Die Energie, um die Protonen zu transportieren, wird von Elektronen geliefert, die hauptsächlich über Nicotinamidadenindinukleotidhydrid (NADH) eingespeist werden. Das NADH wiederum entsteht bei Abbauprozessen von Kohlenhydraten (Glykolyse oder Glykogenolyse), von Fettsäuren (β -Oxidation) und Proteinen. Ein zentraler Knotenpunkt ist dabei auch der Citratzyklus. Der durch die Komplexe der Atmungskette aufgebaute Protonengradient bestimmt dann die protonenmotorische Kraft, die den Rotor des Enzymkomplex ATP-Synthase dreht. Durch diese Drehbewegung werden

in den drei katalytischen Zentren des Enzymkomplex Konformationsveränderungen herbeigeführt, welche die Umwandlung von ADP in ATP bewirken. Das ATP kann dann aus den Mitochondrien heraus im ganzen Körper als Energielieferant Reaktionen ermöglichen. [84], [85]

1.5.3 Mitochondrienfunktion und Diabetes

Bei diabetischer Stoffwechsellage führen verschiedenen Mechanismen zu einer Einschränkung bzw. Fehlfunktion des Energiemetabolismus in den Mitochondrien.

Zum einen führen unterschiedliche Prozesse zu einer vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Bei Hyperglykämie, auch durch Fehlernährung, entsteht zu Beginn ein Überfluss von Glukose und einhergehend Elektronendonatoren an der Atmungskette, welche den Aufbau eines immer stärkeren Protonengradienten begünstigen. Kommt es ab einem gewissen Grad zu einer Überforderung, wird der Protonentransfer über Komplex III geblockt und die Elektronen an Coenzym Q weitergeleitet, welches sie auf molekularen Sauerstoff überträgt. Es entstehen ROS. [86][13] Es kommt gleichzeitig zu einer Hemmung der ROS bekämpfenden Enzyme (Peroxidasen) und Coenzyme. [87] Im Verlauf führt der Glukoseüberfluss möglicherweise zu einer reduzierten Expression oder vermindertem Transfer von Glukosetransportern zur Zellmembran, eine sich entwickelnde eingeschränkte Insulinwirkung könnte einen ähnlichen Effekt haben. [88] Der dann entstehende Glukosemangel führt zu einem Substratwechsel im Energiemetabolismus hin zu freien Fettsäuren. Die mitochondriale Lipidoxidation wird gesteigert, woraus ebenfalls eine Überproduktion von ROS und dazu Lipidperoxiden folgt. Langfristige Konsequenz ist eine Schädigung mitochondrialer Proteine und DNA. [89][34] Ein eingeschränkter Energiemetabolismus der Mitochondrien führt auch zu einer Einschränkung der Kalzium-Homöostase, was beispielsweise eine verminderte kardiale Kontraktilität begünstigt. [10][55]

Zum anderen ist die Struktur der Mitochondrien verändert. Der Einbau von unspezifischen Porinen in die innere Mitochondrienmembran wird durch erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen, ROS und niedrige ATP-Level gefördert. Durch den darauffolgenden gesteigerten Einstrom von Molekülen kann es zur Schwellung bis hin zur Apoptose der Mitochondrien und Gefährdung des Membranpotentials kommen. [13] Geschwollen und in verringerter Anzahl ist die Mitochondrienfunktion eingeschränkt, nicht nur im Herzen, sondern zum Beispiel auch in der Leber. [65][90][91]

Insgesamt münden die fortschreitende Schädigung der Mitochondrien, die Einschränkungen im Energiemetabolismus und der Überschuss an ROS in einem Untergang von Zellen und weiterhin dem sukzessiven Funktionsverlust des zugehörigen Gewebes. [88]

1.5.4 Messung der Mitochondrienfunktion

Die Mitochondrienfunktion kann unter anderem *ex vivo* oder *in vitro* in Zellen und Gewebeproben untersucht werden. Durch die Notwendigkeit der Gewebeentnahme beschränken sich diese Techniken weitestgehend auf Analysen der muskulären Mitochondrien und erschweren somit die Darstellung von Änderungen der Mitochondrienaktivität im Zeitverlauf. [55] Eine Möglichkeit zur Messung der Mitochondrienfunktion ist die hochauflösende Respirometrie. Im Kontext dieser Arbeit wurden permeabilisierte Herzmuskelgewebeproben untersucht, mithilfe dieser Methoden können jedoch auch andere permeabilisierte Gewebe oder intakte Zellen untersucht werden. Anhand von multiplen Titrations-Protokollen werden verschiedene koppelnde oder entkoppelnde Substrate genutzt, um die Kapazität und Funktion der oxidativen Phosphorylierung und einhergehend der Atmungskette zu analysieren. In einem gewissen Maß ist eine regulierte Entkopplung der Atmungskette Teil der oxidativen Phosphorylierung, wobei pathologische oder toxikologisch bedingte Steigerungen dessen als Defekte gelten. Ein entkoppeltes Stadium von maximaler Respiration mit kollabiertem Protonengradienten wird experimentell über ein Entkoppler-Substrat (Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon, FCCP) genutzt, um die Gesamtkapazität der Atmungskette zu messen. Über Zugabe spezifischer Substrate kann die Kapazität der Komplexe der Atmungskette zum Teil isoliert betrachtet werden. Die Zugabe von Pyruvat, Malat und/oder Glutamat lässt dabei Rückschlüsse auf Komplex I, die Zugabe von Succinat lässt Rückschlüsse auf Komplex II zu. Die Sauerstoffmenge wird konstant überwacht, um eine durch Sauerstoffmangel limitierte Respiration zu vermeiden. Die standardisierte Kalibrierung von Sauerstoffsensoren und Messen der Sensorresonanz tragen dabei zu einer hohen Messgenauigkeit bei. [92]

1.6 Ziele und Hypothesen der Arbeit

Es ergaben sich folgende Ziele für unsere Studie:

- 1) Messung der myokardialen Mitochondrienfunktion, der Insulinsensitivität und der Herzfunktion, u.a. anhand von Strain-Analysen, bei Patienten und Patientinnen mit und ohne T2DM.

- 2) Bestimmung der ektopen Lipidspeicher in Herz und Leber bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder nach erfolgter Herztransplantation mit und ohne T2DM. Auch hier soll die myokardiale Mitochondrienfunktion bestimmt werden.

Es sollen jeweils mögliche Zusammenhänge untersucht werden, die Hinweise auf Kausalitäten geben könnten.

Folgende Hypothesen sollten dabei überprüft werden:

- I. Eine diabetische Stoffwechsellage ist im humanen Myokard mit einem eingeschränkten Energiemetabolismus und einer kardialen Dysfunktion mit steiferem Strain assoziiert.
- II. Ektope Lipidspeicher im Herzen und in der Leber sind mit einem Diabetes Mellitus, einer eingeschränkten Herzfunktion und gestörtem Energiemetabolismus assoziiert.

2 Material und Methode

2.1 Material

2.1.1 Chemikalien und Arzneimittel

- 300ml Glukoselösung entsprechend einer Menge von 75g wasserfreier Glukose (ACCU-CHEK[®] Dextrose O.G-T., Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland)
- Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % (Isotonische Kochsalzlösung Fresenius, 10 ml, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland)
- Saponin aus der Rinde des Quillaja (S7900 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Ethylendiamintetraessigsäure (ED3SS Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Orlistat (Xenical[®], 120 mg, Roche, Basel, Schweiz)
- CelLytic MT Cell Lysis Reagent (C3228Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)

- Protease Inhibitor Cocktail (P8340 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Assay Buffer for Citrate Synthase (B6935 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure, DTNB (D8130 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Acetyl-Coenzym A (A2181Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Oxalessigsäure (O4126 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Citrat-Synthase (C4741 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Protein-Reagenzien A und B (Pierce™ BCA Protein Assay Reagent A/B, 23228/23224, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)
- Bovines Serum-Albumin (Pierce™ BCA Solid, 23230, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)
- Kaliumchlorid (104938, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)
- Sulfosalicylsäure (S7422 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Tetramethoxypropane (108383 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Butanol (B7906 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Pyridin (B57506 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Thiobarbitursäure (T5500 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Ethansäure (695092 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Natriumhydroxid (S8045 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)

- *BIOPS* Aufbewahrungspuffer mit den folgenden Bestandteilen:
 - CaK_2 Ethylenglycol-bis(aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EGTA) (2,8 mmol/l)
 - K_2 EGTA (7,2mmol/l)
 - Na_2 ATP (5,8mmol/l)
 - $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6,6mmol/l)
 - Taurin (20mmol/l)
 - Na_2 Phosphokreatin (15mmol/l)
 - Imidazol (20mmol/l)
 - 2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure (50mmol/l)
 - Dithiothreitol (0,5mmol/l)
- *MiRO5* Oxygraph-Puffer mit den folgenden Bestandteilen:
 - EGTA (0,5mmol/l)
 - $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3mmol/l)
 - Kalium-Lactobionat (60mmol/l)
 - Taurin (20mmol/l)
 - KH_2PO_4 (10mmol/l)
 - 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure (HEPES) (20mmol/l)
 - Saccharose (110mmol/l)
 - Bovines Serum-Albumin (1g/l)
- RNAlater™ Stabilization Solution (AM7021 Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Oberhausen, Deutschland)
- Formaldehydlösung 4% (Roti®-Histofix P087.1, Carl Roth GmbH und Co. KG, Karlsruhe, Deutschland)
- Gadoteridol, Injektionslösung, 0.5 mol, (ProHance®, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland)

2.1.2 Verbrauchsmaterialien

- Serum-Röhrchen 5ml (BD Vacutainer® SST™ II Advance Plus Collection Blood Tubes, REF 367955, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- Serum-Röhrchen 3,5ml (BD Vacutainer® SST™ II Advance Plus Collection Blood Tubes, REF 367957, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- EDTA Blutbild-Röhrchen (BD Vacutainer® K2E 5,4 mg, Plus Blood Collection Tubes, REF 368499, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- Citrat-Röhrchen (BD Vacutainer® 9NC 0.129M, REF 363079, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- Blutentnahmeset mit Halter (BD Vacutainer® Safety-Lok™ 21G (0,8 x 19 mm), 305 mm Schlauch, Luer Adapter, REF 367286, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- Einmalhalter aus Kunststoff (BD Vacutainer® Einmalhalter, REF 364815, BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)
- Probengefäß 1,3ml mit Schraubverschluss, Fluorid-Heparin/Glukose (Sarstedt® Probengefäß 1,3ml FH, Bestellnummer 41.1394.005)
- Probengefäß 2ml mit grünem Cap-Insert (BiozymCryovials® Außengewinde und Silikon-Dichtungsring, Art. Nr. 710533; Biozym Cap-Inserts für Cryovials®, Art. Nr. 710533; Biozym Scientific GmbH, Wien, Österreich)
- Einmalspritze 2ml (B. BRAUN Injekt® Luer Solo 2ml, REF 4606027V B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)
- Einmalspritze 5ml (B. BRAUN Injekt® Luer Solo 5ml, REF 4606051V B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)
- Einmalspritze 10ml (B. BRAUN Injekt® Luer Solo 10ml, REF 4606108V B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)
- Einmalspritze 20ml (B. BRAUN Injekt® Luer Solo 20ml, REF 4606205V B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)
- Sicherheitsvenenverweilkanülen (Vasofix® Safety, 18G, REF 4268130S-01, B. Braun AG Melsungen, Melsungen, Deutschland)

- Transparenter i.v. Filmverband (3M™ Tegaderm™ I.V., REF 1633, 3M Deutschland GmbH Neuss, Deutschland)
- Dreiwegehahn (B. Braun Discifix® C-3, blau, arzneimittelbeständig, REF 16494C, B. Braun AG Melsungen, Melsungen, Deutschland)
- Combistopper Verschlusskonen (B. Braun Combi-Stopper Verschlusskonen, blau, REF 4495152, B. Braun AG Melsungen, Melsungen, Deutschland)
- Verbindungsleitung (B. Braun ProSet, REF 17K29F0000, Art.-Nr.:4092929, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)
- Pflasterrolle (3M™ Transpore™, REF 1527-1; 2,5cm x 9,1m, 3M Deutschland GmbH Health Care Business, Neuss, Deutschland)
- Venenstauer (Roeser Standard Venenstauer, Art.-Nr.: 40.718160, Roeser Medical GmbH, Essen, Deutschland)
- Hautantiseptikum (kodan® Tinktur forte farblos, Art.-Nr.: 204012, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland)
- Hände-Desinfektionsmittel (Sterillium® classic pure, REF 975512, Bode Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland)
- Medizinische Untersuchungshandschuhe (Abena® Classic Nitrile | Powder-Free, REF 290420, Abena GmbH, Zörbig, Deutschland)
- Zellstofftupfer (L&R Zelletten®, 5 x 4 cm, REF 13356, Lohmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf, Deutschland)
- Nierenschale aus Pappe (Abena® Nierenschale aus Pappe, REF 431009, Abena GmbH, Zörbig, Deutschland)
- Glukose-Teststreifen (StatStrip® GLU Test Strips, REF 42214, Nova Biomedical UK, Runcorn, UK)
- Glas (Arcoroc® Campus, 29cl Wasser-, Saftbecher, Art. Nr.: GAR.04085, Gastro Inn GmbH, Erftstadt, Deutschland)
- Pipettenspitzen (epT.I.P.S.® Reloads 2-200µl, LOT: F168959O; epT.I.P.S.® Reloads 50-1000µl, LOT: F168847O; epT.I.P.S.® Standard/Bulk 100-5000µl, LOT: F168993O, Eppendorf AH, Hamburg, Deutschland)

- 6-Well-Zellkulturplatten (VWR® Tissue Culture Plates: 6 wells, sterile, REF: 7342323, VWR International, LLC, Radnor, USA)
- Präzisionspinzette gerade (Dumont-Pinzette aus Dumoxel®, grade, Art.-Nr.: 0304-5-CO, Electron Microscopy Sciences, Hatfield, England)
- Präzisionspinzette gebogen (Dumont-Pinzette aus Dumoxel®, gebogen 90°, Art.-Nr.: 0302-5/90-PO, Electron Microscopy Sciences, Hatfield, England)
- Mikro Federschere (Iridektomieschere, NOYES, spitz, REF: 60.73.01, RUDOLF Medical GmbH + Co. KG, Fridingen an der Donau, Deutschland)
- Mikroreaktionsgefäß 1,5ml (Eppendorf® Safe-Lock Tubes 1.5 mL, LOT F169519P, Eppendorf AG, 22331, Hamburg, Deutschland)
- Mikro-Schraubröhre 1,5ml (PP, ohne Verschluss, 72.607 Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland)
- Schraubverschluss (rot, PP, Art.-Nr.: 65.716.721, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland)
- Mikro-Schraubröhre 1,5ml (PP, mit Verschluss, Art.-Nr.: 72.692.100, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland)
- Konisches Röhrchen 15ml (Falcon® 15 mL High-Clarity Polypropylene Conical Tube, REF: 352096, Corning Science México, Reynosa, Tarnaulipas, Mexiko)
- Konisches Röhrchen 50ml (Falcon® 50 mL Polypropylene Conical Tube, REF 352098, Corning Science México, Reynosa, Tarnaulipas, Mexiko)
- Substratspritzen (Hamilton® Microsyringe 10/25/50mm³, Hamilton Central Europe S.R.L, Ghiroda, Rumänien)
- Filterpapier (VWR® Qualitative filterpaper, 410, REF: 516-0804, VWR International, Leuven, Belgien)
- Vernichtungsbeutel (oehmen® Vernichtungsbeutel 300x200x0,05mm, Art.Nr.: VB20, Oehmen Labortechnik, Essen, Deutschland)
- Sterile Skalpellklinge (BAYHA® Klinge Nr. 11, Art. Nr.: 311, Bayha GmbH, Tuttlingen, Deutschland)

- 96 Well Platte (Greiner CELLSTAR® 96 well plate, Nr. 655180, M0812 Sigma, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Papier-Handtücher (zetRoll®, Midi Premium 2, 2-lagig, perforiert, Natur, Art.-Nr.:115-2780, ZVG Zellstoff-Vertriebs-GmbH & Co. KG, Troisdorf, Deutschland)
- Einweg-Wägeschalen (VWR Collection, PS, quadratisch, Art.-Nr.: 611-9175, VWR International GmbH, Langenfeld, Deutschland)
- Einwegpistille (VWR Collection, 1,5 ml, Art.-Nr.: 431-0094, VWR International GmbH, Langenfeld, Deutschland)
- Einweg-Spatel (Smart Spatula, blau, 210 mm, Art.-Nr.: GZ-06265-18, LevGo Inc. smartSpatula, Berkeley, USA)
- Wund- und Blasenspritze (BD Plastipak™, 50/60 ml, Best.-Nr.: 300867, BD, Heidelberg, Deutschland)
- Feindosierungsspritze (B. Braun Injekt®-F, 1 ml, Art.-Nr.: 9166017V, B. Braun AG Melsungen, Melsungen, Deutschland)
- Eiswanne (Diversified Biotech Glacierbrand, Styropor, blau, 4 l, Art.-Nr.: IPAN-2000, Diversified Biotech, Dedham, USA)

2.1.3 Geräte

- Point-Of-Care Glukose Monitoring System (StatStrip® GLU Meter-Remanufactured, REF 51707, Nova Biomedical UK, Runcorn, UK)
- Zeitmesser (LGG® Short PeriodTimerwithalarm, Kat. Nr. 38.2022.02, Wertheim, Deutschland)
- Oxygraph (Oroboros® O2K, Oroboros Instruments, Innsbruck, Österreich)
- Schüttelmaschine/Schüttler (VWR® Standard Analog Shaker, STD 3500, SN: 100831001, Model-Nummer: 980302EU, VWR International, Leuven, Belgien)
- Pipetten 2,5/10/100/1000/5000µl (Eppendorf Research® plus, Einkanal, Katalog-Nr. 3120000011/3120000020/3120000046/3121000120/3120000070, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)

- Zentrifuge (Heraeus™ Fresco™ 17 Microcentrifuge, 75002420, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)
- Waage (ME-T Analysenwaage XP205, Mettler Toledo, Columbus, Ohio, USA)
- Reagenzglasschüttler (Reax™ top, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland)
- Inkubator (Incubator Classic-Line, BINDER GmbH, Tuttlingen, Deutschland)
- Multi-Detektionsplattenleser (Biotek Synergy 2®, BioTek Instruments, Inc., Winooski, USA)
- Fluoreszenzplattenleser (Biotek Flx800, BioTek Instruments, Inc., Winooski, USA)
- Thermoschüttler (Thermomixer compact, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
- pH-Meter (PHM 220, MeterLab, Hach Lange GmbH, Düsseldorf, Deutschland)
- RedoxSYS® System inclusive Redoxpotential-Sensoren (Aytu Bioscience, Englewood, USA)
- Homogenisator (Motor mit Pistillenadapter, VWR Collection, Art.-Nr.: 431-0100, VWR International GmbH, Langenfeld, Deutschland)
- Flockeneisbereiter (Scotsman AF80, AF series, HiBU Eismaschinen GMBH & Co. KG, BUSCH Professional Cookware GmbH & Co. KG, Sprockhövel, Deutschland)
- 1.5 Tesla MR-Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)
- 3.0 Tesla X-Series MRI-Scanner (Achieva, Philips GmbH Market DACH, Health Systems, Hamburg, Deutschland)
- Cobas c311 Analyzer (cobas® 4000 Analyzerserie, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
- IMMULITE® 2000 XPi Immunoassay-System (Siemens Healthcare Diagnostics, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland)

- XP-300™ Hämatologie-Analysesystem (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland)
- VARIANT™ II Hämoglobin Test-System (270-2000, Bio-Rad Laboratories Ltd., Hertfordshire, UK)

2.1.4 Software

- DatLab® Version 6.1.0.7 (Oroboros Instruments Corp, Innsbruck, Österreich)
- GraphPadPrism® Version 7.03 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA)
- IBM® SPSS® Version 24.0.0.2 (International Business Machines Corporation, Armonk, USA)
- Microsoft Office® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- Gen 5® (BioTek Instruments, Inc., Winooski, USA)
- Image-Arena™ 4.6 (TOMTEC Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany)
- jMRUI 6.0 (EC Human Capital and Mobility Networks, France)

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Am 21.12.2015 erteilte die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität der DI-CARDI-Studie ein positives Votum zur Durchführbarkeit (Referenznummer 5263R). Es handelte sich um eine Querschnittsstudie zur nicht-therapeutischen Beobachtung am Menschen, Methodenetablierung sowie Grundlagenforschung. Folgende Zentren waren an der Durchführung beteiligt: Die Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie sowie die Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Uniklinik Düsseldorf und das Deutsche Diabetes-Zentrum Düsseldorf. Die für diese Arbeit relevanten Daten wurden im Zeitraum von September 2016 bis Oktober 2020 erhoben.

2.2.2 Rekrutierung und Patientenkollektiv

Für die DICARDI-Studie wurden volljährige Patienten und Patientinnen bis 80 Jahre, die eine klinisch indizierte Herzmuskelbiopsie, LVAD-Operation oder Herztransplantation erhielten, eingeschlossen. Sofern die Patienten und Patientinnen keine Ausschlusskriterien (s. Tabelle 1) erfüllten, wurden diese über eine optionale Studienteilnahme informiert und umfangreich über Ziele, Ablauf und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Zudem erhielten sie eine Aufklärung über die Pseudonymisierung, Speicherung und Weiterverarbeitung ihrer Daten und wurden über ihre Rechte unterrichtet. Bei Einwilligung unterschrieben die Teilnehmenden jeweils Einverständniserklärungen für die Studie generell, für die experimentelle Weiterverarbeitung ihres Herzmuskelgewebes und bei Interesse auch für die Durchführung eines OGTTs und/oder einer MRT-Untersuchung. Für die Durchführung eines OGTTs und einer zusätzlichen MRT-Untersuchung erhielten teilnehmenden Personen eine Aufwandsentschädigung von je 50 Euro.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Alter \geq 18 Jahre- Klinisch indizierte Herzmuskelbiopsie- Klinisch indizierte LVAD-Operation- Herztransplantation
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Akute Infektionserkrankungen innerhalb der letzten 2 Wochen vor Untersuchung- Aktive Krebserkrankung- Schwangerschaft- Alkohol-/Drogenabusus (Suchterkrankung), psychiatrische Erkrankung- Risiko für/oder manifestes AIDS, Infektion mit Hepatitis B oder C- Lebererkrankung, die nicht auf das Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis zurückgeführt wird- Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit- Mangelnde Kooperation und/oder Non-Compliance

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien. AIDS: *acquired immune deficiency syndrome*, LVAD: *leftventricular artificial device*.

Das resultierende Patientenkollektiv ließ sich in vier Untergruppen gliedern:

Patienten und Patientinnen aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Uniklinik Düsseldorf.

1. Personen, die aus klinischer Indikation zur weiterführenden Diagnostik eine Myokardbiopsie erhalten haben (HF).
2. Personen mit einem Herztransplantat, die im ersten Jahr nach Transplantation in regelmäßigen Zeitabständen, anschließend je nach klinischem Verlauf in größeren Intervallen myokardbiopsiert wurden, um eine Transplantatabstoßungsreaktion auszuschließen (postHTX).

Im Rahmen der klinisch indizierten Herzmuskelbiopsie wurden 1-2 stecknadelkopfgroße Myokardbiopsate, zusätzlich zur durchgeführten diagnostischen Routine, entnommen und für Studienzwecke unmittelbar in eine Pufferlösung (*BIOPS*) überführt.

Patienten und Patientinnen aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Uniklinik Düsseldorf.

3. Personen, die als *bridge-to-transplant* oder als *destination therapy* ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) erhielten. Hierbei wurde nicht benötigtes Gewebe, das zur Implantation des Unterstützungssystems aus der linksventrikulären Herzspitze ausgestanzt wurde, unmittelbar in *BIOPS* überführt.
4. Personen, denen im Rahmen einer terminalen Herzinsuffizienz und einhergehender Transplantationslistung ein Spenderherz transplantiert werden konnte. Aus dem nicht mehr benötigten explantierten Herz sind Myokardproben aus rechtem Vorhof, rechtem interventrikulärem Septum und linkem Ventrikel entnommen und jeweils in *BIOPS* überführt worden.

2.2.3 Orale Glukosetoleranztest

Zur Bestimmung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz wurde bei möglichst vielen Teilnehmenden (Untersuchungsausschlusskriterien s. Tabelle 3) ohne Diabetes Mellitus oder nicht insulinpflichtigen Menschen mit Diabetes ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

durchgeführt. Für den OGTT blieben die jeweiligen Personen mindestens 8h nüchtern. Sie erhielten morgens 300ml Glukoselösung entsprechend einer Menge von 75g wasserfreier Glukose als Getränk. Einmalig 10 Minuten vor und zusätzlich nach der Verabreichung der Glukoselösung zu Minute 30, 60, 90, 120, 150 und 180 wurden den Teilnehmenden Blutproben entnommen und darin Blutglukose, Insulin, Fettsäuregehalt (*Non-esterified fatty acids*, NEFA) und C-Peptid bestimmt (s. Tabelle 2). [93], [94] Für die Blutabnahmen wurde ein venöser Zugang angelegt, vorzugsweise in eine Vene der Ellenbeuge, der im Anschluss an jede Abnahme mit 0,9%iger isotonischer Kochsalzlösung gespült wurde.

	Insulin+ C-Peptid	NEFA	Glukose
Einheit	µU/ml+ng/ml	µmol/l	mg/dl
Volumen	2 ml	1 ml	1ml
Stabilisator	Serum	Vollblut+ 20 µl EDTA+ 40 µl Orlistat	Vollblut+ 3,6 mg EDTA

Tabelle 2: Blutentnahmeprotokoll je Blutentnahme im oralen Glukosetoleranztest. dl: Deziliter, EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure, NEFA: *non-esterified fatty acids*, mg: Milligramm, ml: Milliliter, mmol: Millimol, ng: Nanogramm, µl: Mikroliter, µU: Mikrounit.

OGTT	<ul style="list-style-type: none"> - Insulintherapie - Nüchternglukose >125 mg/dl - Akute Infektion - Abbruch und Gegenmaßnahmen bei Blutglukose >300 mg/dl während des OGTTs - Abbruch bei Non-Compliance - Ablehnung durch Studienteilnehmende
------	--

MRT	<ul style="list-style-type: none"> - Platzangst - Bauchumfang >160 cm - Metallische Implantate - Respiratorische Insuffizienz - Eingeschränkte Beweglichkeit - Ablehnung durch Studienteilnehmende
MRT mit Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA)	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrastmittelallergie - Schwere Niereninsuffizienz - Kein venöser Zugang

Tabelle 3: Ausschlusskriterien klinischer Untersuchungen. cm: Zentimeter, dl: Deziliter, Gadolinium-DTPA: Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure, OGTT: oraler Glukosetoleranztest, mg: Milligramm, MRT: Magnetresonanztomographie.

2.2.4 Bestimmung der Screening-Laborparameter

Zur Ermittlung der Standardlaborparameter wurde allen Probanden und Probandinnen etwa 25 ml Blut entnommen. Nach Stauung der Venen am Arm, Detektion und Desinfektion einer passenden Entnahmestelle erfolgte die Punktion der Vene via Butterfly-Kanüle. Es wurden sechs Röhrchen befüllt, zwei Serumröhrchen mit 5 ml, zwei Serumröhrchen mit 3,5 ml, ein EDTA-Röhrchen mit 3 ml sowie ein Citrat Röhrchen mit 3ml, die unmittelbar nach Entnahme kurz um 180° geschwenkt wurden. Nach Entnahme wurde der Arm entstaut, die Nadel ordnungsgemäß gesichert und entfernt sowie die Einstichstelle verbunden. Anschließend erfolgte der Transfer der Blutröhrchen bei Raumtemperatur in das Studienlabor des Deutschen Diabetes-Zentrums innerhalb von maximal 2 Stunden. Im Studienlabor erfolgte die Bestimmung der Laborparameter aus den Proben (s. Tabelle 4). Zusätzlich wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf aus 3,5 ml Serumröhrchen das hsTropT sowie NTproBNP bestimmt.

Stabilisator	Zahl der Röhrchen x ml	Klinisch-chemische Laborparameter	Gerät

Serum	2 x 5 2x 3,5	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ , Mg ²⁺ , Creatinin, Cystatin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, gGT, aP, Bilirubin, ChE, Amylase, Pankreas- Amylase, Lipase, Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, CRP, LDH, CK, Protein, Albumin, Ferritin, Fe ²⁺	Cobas c311 Analyzer (cobas [®] 4000 Analyzerserie, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland)
		ft4, TSH	IMMULITE [®] 2000 XPi Immunoassay-System (Siemens Healthcare Diagnostics, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland)
EDTA	1 x 3	Hb, Hkt, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten	XP-300 [™] Hämatologie-Analysesystem (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland)
		HbA1c	VARIANT [™] II Hämoglobin Test-System (270-2000, Bio-Rad Laboratories Ltd., Hertfordshire, UK)
Citrat	1 x 3	Quick, INR, PTT	Sysmex CA-560 Gerinnungsanalyzer (SYS-MEX-CA-560, Siemens)

			Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland)
--	--	--	---

Tabelle 4: Blutentnahme zur Bestimmung der Screening-Laborparameter. aP: alkalische Phosphatase, Ca²⁺: Calcium-Ionen, ChE: Cholinesterase, CK: Creatinkinase, Cl⁻: Chlorid-Ionen, CRP: C-reaktives Protein, Fe²⁺: Eisen-Ionen, fT4: freies Tetrajodthyronin, gGT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Hb: Hämoglobin, HDL: *high density lipoprotein*, Hkt: Hämatokrit, INR: *international normalized ratio*, K⁺: Kalium-Ionen, LDH: Lactatdehydrogenase, LDL: *low density lipoprotein*, MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin, MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, Mg²⁺: Magnesium-Ionen, ml: Milliliter, Na⁺: Natrium-Ionen, PTT: partielle Thromboplastinzeit, TSH: Thyreoidea stimulierendes Hormon.

2.2.5 Berechnete Indizes

Body-Mass-Index (BMI)

Aus dem Gewicht (kg) und der Größe (m) der Teilnehmenden wurde der BMI errechnet. [41]

$$\text{BMI} = \text{kg/m}^2$$

2h-OGIS

Bei Durchführung eines OGTT konnte der 2h-OGIS berechnet werden.

$$\text{OGIS} = f(G_0, G_{90}, G_{120}, I_0, I_{90}, D)$$

f: Funktion, G: Glukose zu den Zeitpunkten 0, 90 und 120 Minuten, I: Insulin zu den Zeitpunkten 0 und 90 Minuten, D: Dosierung der Glukose in mg

Die genaue komplexe Funktion ist unter dem Link <http://webmet.pd.cnr.it/ogis/ogis.php> zu finden. [25]

HOMA-Index

$$\text{HOMA} = f(I_0, G_0)$$

F: Funktion, I: Insulin zum Zeitpunkt 0, G: Glukose zum Zeitpunkt 0

Die genaue Funktion ist unter dem Link <https://www.mdapp.co/homa-ir-calculator-for-insulin-resistance-482/> zu finden. [24]

Adipo-IR

Der Adipo-IR wurde aus dem nüchtern C-Peptid (ng/ml) und nüchtern NEFA ($\mu\text{mol/l}$) berechnet. [95], [96]

$$\text{Adipo-IR} = \text{ng/ml} \times \mu\text{mol/l}$$

2.2.6 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) als nicht invasive Untersuchung diente der Bestimmung von Kammervolumina, ventrikulärer systolischer und diastolischer Funktion, Wanddicke, Klappenfunktion und Pulmonalarteriendruck. Dies geschah mit Hilfe verschiedener Techniken. Zunächst wurde der Schallkopf mit Schallgel parasternal, apikal oder subkostal auf den Brustkorb des Patienten oder der Patientin aufgesetzt. Im zweidimensionalen Bild konnte man im Zwei- und Vier-Kammer-Blick die Größe der vier Herzkammern bestimmen. Die LVEF errechnete sich dabei biplan aus dem enddiastolischen Volumen und dem endsystolischen Volumen des LV. Auch Größe und Funktion von RV, RA und LA wurden bestimmt. Zusätzlich konnten die Wandbewegungen der Herzkammern dargestellt werden. Im M-Mode wurden von parasternal vor allem der linke Ventrikel mit Aortenklappe und Mitralklappe dargestellt. Doppler-Techniken erlaubten die Beurteilung von hämodynamischen Variablen wie Auswurfleistung des LV, aber auch Strömungsgeschwindigkeiten über den Herzklappen und damit die Beurteilung, ob diese Stenosen oder Insuffizienzen unterliegen. Einflussfaktoren von Qualität und Umfang der Untersuchungsergebnisse waren dabei Erfahrung der untersuchenden Person und Bildqualität während der Untersuchung. [83], [97]

2.2.7 Kardiale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel

Zur Darstellung der kardialen anatomischen Verhältnisse, kardialer Funktion sowie Gewebeschaffenheit wurden kardiale Magnetresonanztomographien (MRT) mit Kontrastmittel durchgeführt. Die Untersuchung war entweder zur klinischen Diagnosestellung indiziert oder mit Einverständnis der Patienten und Patientinnen zu Studienzwecken durchgeführt worden. Bei einigen Personen konnte aufgrund von verschiedener Ausschlusskriterien (Tabelle

2) keine MRT-Untersuchung stattfinden. Für die MRT-Untersuchungen wurde ein klinischer 15 Tesla Ganzkörper-MR-Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit einer speziellen, durch die Herzaktion gesteuerten Induktionsspule verwendet. Daher wurde zur Aufzeichnung der elektrischen Herzaktion bei allen Teilnehmenden für die Dauer der Untersuchung eine Elektrokardiographie durchgeführt. Zusätzlich war für die Gabe des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA das Legen eines venösen Zugangs notwendig. Die Untersuchung dauerte etwa 45 Minuten und fand ausschließlich in Rückenlage statt. Einige Aufnahmen bedurften Atemkommandos mit Anhalten des Atems zwischen fünf und zehn Sekunden. Der initiale Teil der Untersuchung diente in der Regel der Beurteilung von Herzkammervolumina, Masse und Funktion des Herzens mit Hilfe der *steady-state free precession* (SSFP) Bildgebung. Die Aufnahmen wurden sowohl in einer kurzen Achse orientiert, den gesamten LV von Apex bis Basis erfassend, als auch in einer langen Achse orientiert, im 2-, 3- und 4-Kammerblick, aufgenommen. Anschließend wurde unter Gabe von Gadolinium-DTPA und Beobachtung seiner frühen und auch späten Anreicherung im Myokard das Vorhandensein von Mehrdurchblutung (früh), Narben oder Fibrosen (spät) beurteilt. Eine Inversion-Rückgewinnungssequenz wurde in Kombination mit der Inversionszeit genutzt, um bestimmte Gewebesignale zu unterdrücken und den Kontrast zwischen normalem Myokard und Narben oder Fibrosen zu verstärken. Die späte Kontrastmittelanreicherung im Myokard konnte zusätzlich auch der Differenzierung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien, wie auch zwischen verschiedenen nicht-ischämischen Kardiomyopathien dienen. [98], [99]

Strain-Analyse

Die Strain-Analyse des linken Ventrikels wurde auf Basis der oben beschriebenen kardialen MRT-Untersuchung unter Verwendung der Software Image-Arena™ 4.6 (TOMTEC Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany) durchgeführt. Die Software enthielt ein Programm zur Analyse der Aufnahmen anhand von Merkmalsverfolgung (*feature tracking*) auf Basis eines Algorithmus. Dieses Programm ermöglichte unter anderem die Messung des longitudinalen und zirkumferenziellen Strain des Ventrikelmyokards entlang von nutzerdefinierten endokardialen und epikardialen Grenzen im Rahmen des Herzzyklus. Die Grenzen wurden sowohl in enddiastolischen SSFP-Bildern der kurzen Achse als auch der langen Achse gesetzt. Der Software-Algorithmus berechnete dann automatisch die Gewebeeigenschaften des Myokards des gesamten Herzzyklus. Die Werte entstanden durch das Vergleichen der Bewegung des Myokards mit der initial gesetzten Grenze durch die Software. Die

vordere Mündung des rechten Ventrikels im Kurzachsenblick wurde benutzt, um die Segmente nach dem 16-Segment-Modell zu definieren. Die Qualität der Merkmalsverfolgung konnte in einem Bildmodus überprüft werden, in dem die epikardiale bzw. endokardiale Grenzsetzung innerhalb der gesamten Herzaktion, sowie die resultierenden Strain-Kurven zu sehen waren. Eine Korrektur der Grenzsetzung war auch nach anfänglicher Einzeichnung jederzeit möglich. Segmente, für die keine verlässliche Berechnung der Gewebeeigenschaften des Myokards möglich war, wurden von der Analyse ausgeschlossen. In unserer Studie verwendeten wir vorwiegend den 4-Kammer-Strain (4CH-Strain) sowie den globalen longitudinalen Strain (GLS), errechnet als Mittelwert aus 2-, 3- und 4-Kammer-Strain anhand der Markierung der endokardialen Grenzen. [98]

2.2.8 Protonenmagnetresonanztomographie von Leber und Herz

Zur Quantifizierung von HCL und CL führten wir bei einigen Freiwilligen (n=23) am Entlassungstag oder auch an einem gesondert vereinbarten Termin zu Studienzwecken eine Protonenmagnetresonanztomographie (^1H -MRS) von Leber und Herz durch. Waren die Personen zu dieser Untersuchung bereit, erhielten sie eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro. Vor der Untersuchung erhielten die Teilnehmenden zunächst einen Fragebogen, um mögliche Ausschlusskriterien, wie beispielsweise Einliegen magnetischer Implantate, abzufragen (s. Tabelle 3, s. Anhang). Für die Untersuchung wurden die Menschen in Rückenlage in Basislinie in den 3-Tesla MR Scanner (Achieva 3T Philips, Best, Niederlande) positioniert. Die eingebaute ^1H whole body coil sowie eine 12 array torso coil wurden für genaue Lokalisation von Strukturen und die Protonenspektroskopie benutzt wie vorbeschrieben. Da Respirations- und Herzbewegungen die Messungen beeinflussen können, wurde der Einfluss durch einen EKG- und Respirationstrigger minimiert. Den Teilnehmenden war es, außer in dringenden Fällen, nicht erlaubt den Scanner zwischen den Messungen zu verlassen. Die Untersuchung dauerte im Schnitt etwa 100 Minuten. [100], [101] Die Verarbeitung und anschließende Analysen wurden mit der Software jMRUI 6.0 (EC Human Capital and Mobility Networks, France) durchgeführt. [102], [103]

2.2.9 Respirometrieanalyse

Die myokardiale oxidative Kapazität wurde *in vitro* durch hochauflösende Respirometrie von Herzmuskelgewebe analysiert. Nach vorbereitender Inkubation wurde die maximale Mitochondrienfunktion durch die Messung des O_2 -Verbrauches *ex vivo* polarographisch in

Oxygraphen (Oroboros Instruments Corp, Innsbruck, Österreich) gemessen. Zur Bestimmung der oxidativen Kapazität des untersuchten Gewebes wurden verschiedene Substrate wie Lipide oder glykolytische Metabolite und Komplex-Inhibitoren verwendet. [92]

Um mit der messungsvorbereitenden Inkubation zu starten, wurde das in *BIOPS* befindliche Herzmuskelgewebe zunächst in ein Well mit 2,5 ml *BIOPS* überführt. Optimal für die Inkubation und anschließende Messung war dabei eine Probengröße um 1 mg, auf die das vorhandene Herzmuskelgewebe ggf. zugeschnitten werden musste. Mit Einbringen von 25 µl Saponin in das Well mit *BIOPS* und Herzmuskelgewebeprobe begann der erste 30-minütige Abschnitt der Inkubation. Das Saponin diente der Permeabilisierung der Zellwände der Herzmuskelzellen, um die Mitochondrien für die anschließende Messung zugänglich zu machen. Im zweiten und dritten Abschnitt der Inkubation lag das Herzmuskelgewebe jeweils zehn Minuten zur Waschung im Oxygraphenpuffer *MiRO5* ein (s. Abbildung 1).

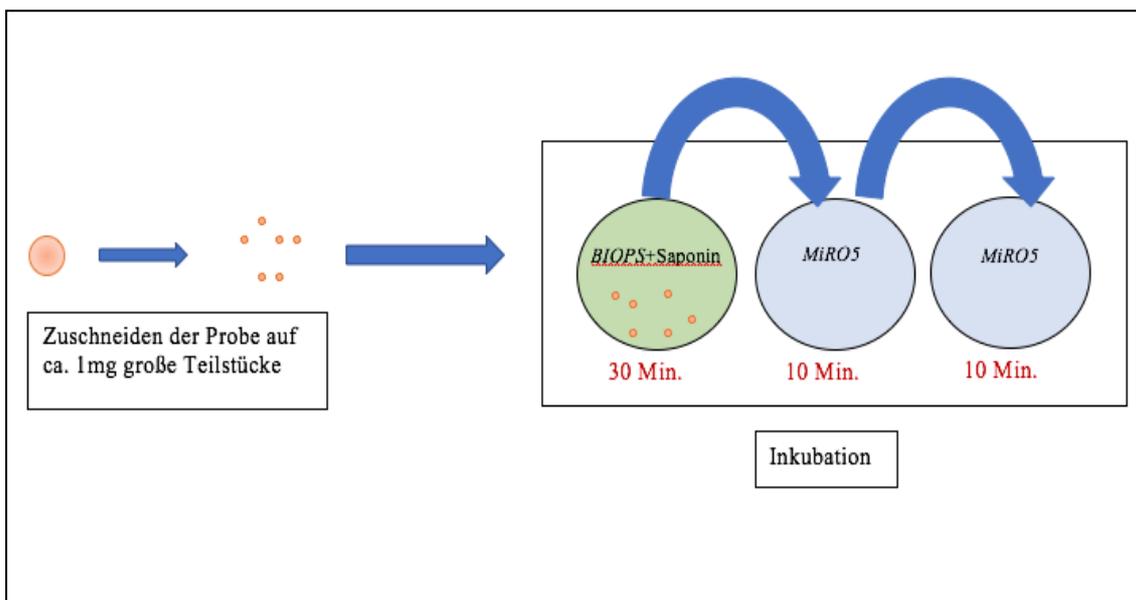


Abb. 1: Inkubation der Herzmuskelgewebeprobe. mg: Milligramm, Min.: Minuten.

Zur Vorbereitung der Messung wurden die Oxygraphen und der zugehörige Computer gestartet und die Oxygraphenkammern mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Jede der beiden Oxygraphenkammern war dann mit 2,3 ml *MiRO5* zu befüllen und unter Belassen einer Luftblase mit den zugehörigen Stopfen zu schließen. Vor Beginn der Messung musste für jede Oxygraphenkammer im Messprogramm DatLab®Version 6.1.0.7 (Oroboros Instruments Corp, Innsbruck, Österreich) eine Kalibrierung erfolgen.

Im Anschluss an die Inkubation wurde das Herzmuskelgewebe auf Filterpapier kurz getrocknet und dann gewogen.

Um die Messung zu starten, wurde dann je ein ca. 1 mg schweres Herzmuskelgewebestück in die Oxygraphenkammern zum *MiRO5* gegeben. Je nach Protokoll wurden dann noch reiner Sauerstoff und ein Substrat zum Start der Messung eingebracht.

In Abhängigkeit des Kurvenverlaufs wurden dann weitere Substrate nach Protokoll zugegeben. Es wurde während der Messung vor allem der Verlauf von zwei Parametern beobachtet: die Sauerstoffkonzentration in den Oxygraphenkammern [nmol/ml] und der Sauerstoffverbrauch pro Zellmasse [$\text{pmol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$]. Für optimale Messbedingungen war bei aeroben Bedingungen auf eine Sauerstoffkonzentration von mindestens 180 nmol/ml zu achten. Die Zugabe der jeweiligen Substrate erfolgte, wenn der Sauerstoffverbrauch des vorherigen Substrats um einen Mittelwert pendelte und somit im Kurvenverlauf ein Plateau bildete. [92], [104]

Bei den Oxygraphenkammern handelte es sich um geschlossene Reaktionsräume, in denen kein Austausch durch Begrenzungen oder Wände mit der Umgebung stattfinden konnte. Innerhalb der Oxygraphenkammer sank die Sauerstoffkonzentration mit der Zeit nur aufgrund der stattfindenden respiratorischen Prozesse. War der Sauerstoffverbrauch durch stattfindende Prozesse aktiviert, sank die Sauerstoffkonzentration stärker. Fanden keine den Sauerstoff verbrauchenden Prozesse statt, blieb die Sauerstoffkonzentration konstant. So konnte unter anderem im Falle des Herzmuskelgewebes unter Zugabe der Substrate des Energiemetabolismus durch den Sauerstoffverbrauch auf die oxidative Kapazität der Mitochondrien rückgeschlossen werden. [104]

Im Anschluss an die Messung wurden die Oxygraphen nach Waschprotokoll gewaschen und heruntergefahren.

Es wurden Messungen nach zwei verschiedenen Protokollen durchgeführt (beispielhaftes Protokoll s. Anhang). In Messungen mit wenig Probenmasse, wie bei den Gewebeproben aus Herzmuskelbiopsien, wurde primär das Fettsäure-Protokoll verwendet.

- Fettsäure-Protokoll

Bestimmung des O₂-Verbrauchs der Mitochondrien im Herzmuskelgewebe unter Aktivierung von Glykolyse und Fettsäurestoffwechsel durch spezifische Substrate

(Malat, Octanoyl-Carnitin, ADP, Glutamat, Succinat, Cytochrom C, Oligomycin FCCP Titration, Antimycin A).

- Glykolytisches Protokoll

Bestimmung des O₂-Verbrauchs der Mitochondrien im Herzmuskelgewebe unter alleiniger Aktivierung der Glykolyse (Malat, Glutamat, ADP, Succinat, Cytochrom C, Oligomycin, FCCP-Titration, Antimycin A).

2.2.10 Datenerhebung und statistische Auswertung

Zur Datenerhebung und -verwaltung wurde hauptsächlich Excel von Microsoft Office® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) benutzt. In einer Studiendatenbank wurden unter anderem Informationen zu Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Medikamenten, Vorerkrankungen, Herzfunktionsparametern, Laborparametern, Ergebnissen der MRT-Untersuchungen und -Analysen, Respirometriedaten sowie zu Ergebnissen der histologischen Probenuntersuchungen der Teilnehmenden gespeichert.

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS von IBM (Version 24.0.0.2, International Business Machines Corporation, Armonk, USA) genutzt. Zunächst wurden alle Daten mittels Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung und mittels deskriptiver Statistik auf Ausreißer geprüft. Extremwerte wurden von den Berechnungen ausgeschlossen oder bei der Ergebnispräsentation explizit aufgezeigt. Nicht normalverteilte Parameter wurden auf die Möglichkeit einer Transformation via Logarithmieren auf Basis von e oder 10 oder via Errechnen der Inverse überprüft und transformierte Daten erneut auf Normalverteilung getestet. Aufgrund von erfolgreicher Transformation der nicht normalverteilten Parameter in unserer Stichprobe, konnten alle Korrelationen auf Basis des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet werden. Gruppenvergleiche wurden via t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei allen Berechnungen wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant und <0,1 als Tendenz bewertet. Die p- und r-Werte wurden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet. Die Darstellung der Stichprobencharakteristika erfolgte als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD).

Alle Abbildungen wurden mithilfe der Software GraphPad Prism® Version 8 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung Strain-Kohorte

Insgesamt verzeichnete unsere Studie 773 Visits. Um eine homogene Gruppe zu untersuchen, wurden nur die Daten der 385 Patienten und Patientinnen postHTX ausgewählt. Bei 209 Personen war es aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich MRT-Untersuchungen durchzuführen, beispielsweise wegen Platzangst (s. Tabelle 3). Von den 176 Teilnehmenden postHTX mit erfolgter MRT-Untersuchung wurden diejenigen ohne Abstoßung mit einem ISHLT 0 ausgewählt, um eine negative Beeinflussung der Untersuchung durch den Faktor Abstoßung zu vermeiden. Patienten und Patientinnen mit einer Cortisonstoßtherapie aufgrund einer akuten Abstoßungsreaktion in der Vorgeschichte wurden ebenfalls ausgeschlossen. Bei 58 der verbliebenen 110 Visits waren Strain-Analysen durchgeführt worden, von denen wiederum jeweils der erste Visit der teilnehmenden Person ausgewählt wurde. Es ergab sich eine Stichprobe von n=41 (Strain-Kohorte, s. Abbildung 2).

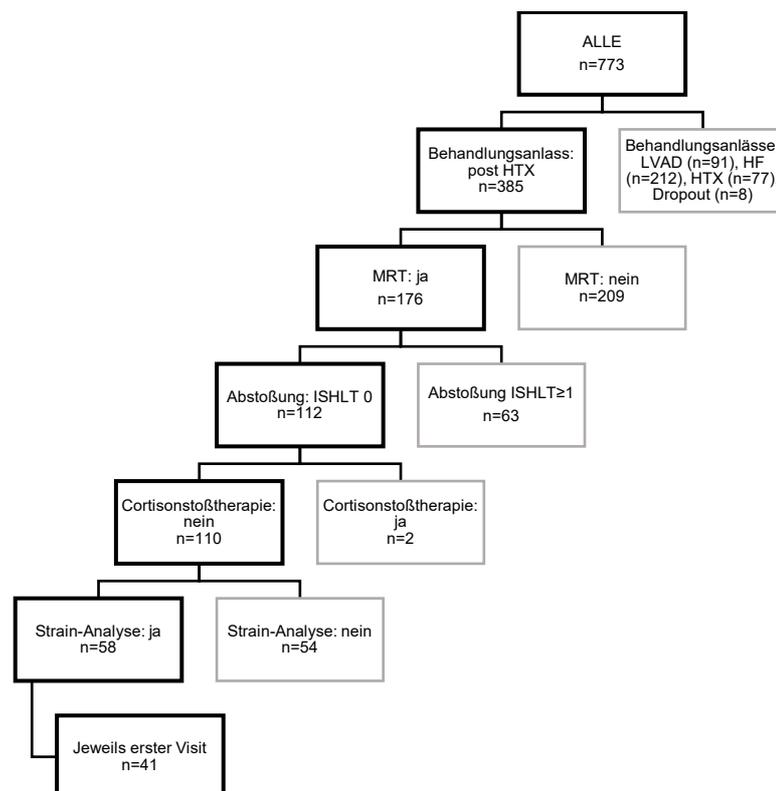


Abb. 2: Baumdiagramm zur Stichprobenauswahl der Strain-Kohorte. HF: diagnostische Biopsie bei Herzinsuffizienz, HTX: Herztransplantation, ISHLT: *International society for heart and lung*, LVAD: *leftventricular artificial device*, MRT: Magnetresonanztomographie, n: Anzahl, postHTX: Kontrollbiopsie nach Herztransplantation.

Von den Teilnehmenden der Strain-Kohorte waren 17% weiblich und 83% männlich. 34% hatten einen diagnostizierten T2DM, 66% nicht (Con). Die Personen waren durchschnittlich 55±14 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,2±3,8, was laut WHO einer Prädisposition entspricht. [41] Die Herztransplantation der Versuchspersonen lag im Schnitt 1008±1485 Tage zurück.

T2DM ja/nein (n)	14/27
Geschlecht f/m (n)	7/34
Alter (Jahre)	55 ± 14
Zeit seit HTX (Tage)	1008 ± 1485
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 3,8
CI (ml*min ⁻¹ *m ⁻²)	2,69 ± 0,57
LVEF (%)	68,48 ± 6,75
HbA1c LG10(%)	0,85 ± 0,06
NEFA LG10(μmol/l)	2,73 ± 0,24

Tabelle 5: Basischarakteristika. Werte sind angegeben als Mittelwert ± SD. BMI: Body-Mass-Index, CI: *Cardiac Index*, f: weiblich, HbA1c: Hämoglobin A 1c, HTX: Herztransplantation, kg: Kilogramm, l: Liter, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, m: Meter, m²: Quadratmeter, min: Minute, ml: Milliliter, mmol: Millimol, n: Anzahl, m: männlich, NEFA: *Non-esterified fatty acids*, SD: *Standard deviation*, T2DM: Diabetes Mellitus Typ 2.

3.1.1 Vergleich von Personen mit und ohne Diabetesdiagnose

Zwischen den Gruppen der Teilnehmenden mit (n=14) und ohne (n=27) diagnostiziertem T2DM zeigten sich einige Unterschiede.

Dabei war die LVEF der Menschen ohne Diabetesdiagnose um etwa 8,3 % höher als die derjenigen mit Diabetesdiagnose, wenn auch beide Mittelwerte sich im physiologischen

Rahmen bewegten. [105] Der GLS der Menschen ohne Diabetes war 8,9 % negativer als der Menschen mit Diabetes, mit beiden Mittelwerten ebenfalls im physiologischen Bereich. [98] Menschen ohne Diabetes hatten eine 27,4 % bessere Respiration, gemessen am Mittelwert der Respiration nach Zugabe von ADP im Fettsäure-Protokoll, als Personen mit T2DM. Zudem waren Menschen ohne Diabetes im Schnitt um drei BMI-Punkte schlanker, wobei der Mittelwert des BMI der Menschen ohne Diabetes im normalgewichtigen und derjenigen mit Diabetes im präadipösen Bereich ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) lag (s. Abbildung 7). [41]

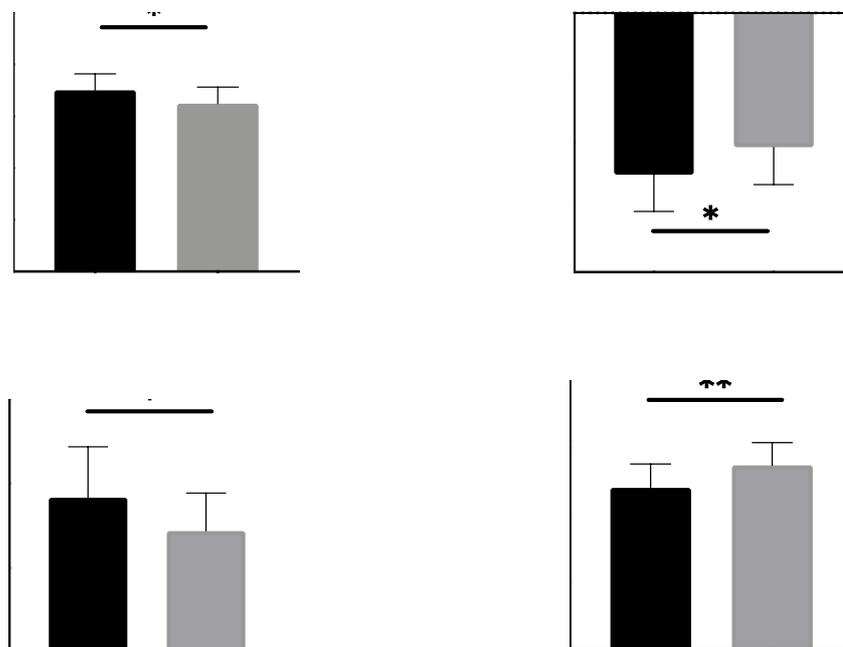


Abb. 3: Angegeben sind die Mittelwerte mit SD und Signifikanzniveau. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. a) LVEF in Con und T2DM, T2DM: $M = 64,85 \pm 6,43\%$, Con: $M = 70,23 \pm 6,29\%$, $t(38) = 2,51$, $p = 0,016$. b) GLS in Con und T2DM, T2DM: $M = -20,73 \pm 5,74\%$, Con: $M = -24,94 \pm 5,68\%$, $t(37) = -2,22$, $p = 0,033$. c) Respiration nach Zugabe ADP in Con und T2DM, T2DM: $M = 71,95 \pm 22,52 \text{ pmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, Con: $M = 91,65 \pm 30,2 \text{ pmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, $t(34) = 2,1$, $p = 0,044$. d) BMI in Con und T2DM, T2DM: $M = 27,4 \pm 3,34 \text{ kg/m}^2$, Con: $M = 24,05 \pm 3,52 \text{ kg/m}^2$, $t(39) = -2,93$, $p = 0,006$. ADP: Adenosindiphosphat, BMI: Body-Mass-Index, Con: Kontrollgruppe, GLS: Globaler longitudinaler Strain, kg: Kilogramm, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M: Mittelwert, m²: Quadratmeter, mg: Milligramm, pmol: Pikomol, s: Sekunde, SD: *Standard deviation*, T2DM: Diabetes Mellitus Typ 2.

3.1.2 Vergleich von Personen verschiedener HOMA-Indices

In einem weiteren Gruppenvergleich, diesmal zwischen Menschen mit einem HOMA-Index <2 ($n=19$) und >2 ($n=22$), zeigten sich ebenfalls mehrere Unterschiede. Auch hier zeigte sich für die Personen ohne Insulinresistenz, einhergehend mit einem HOMA-Index <2 , ein im Schnitt 15 % negativerer GLS, sowie in diesem Gruppenvergleich auch ein 17,4 % negativerer 4CH-Strain (s. Abbildung 8).

Die Konzentration des logarithmierten hsTropT war in der Gruppe der Teilnehmenden mit einem HOMA-Index >2 um 18,8 % höher (s. Abbildung 8).

Die oxidative Kapazität, gemessen an der Mitochondrienrespiration nach Zugabe von ADP im Fettsäure-Protokoll, unterschied sich auch in diesem Gruppenvergleich, wobei Menschen mit einem HOMA-Index <2 eine 30,6 % bessere Respiration aufwiesen als die Vergleichsgruppe. Gemessen an der Respiration nach Zugabe des Substrats FCCP wiesen dieselben Menschen zusätzlich eine 28,3 % bessere Respiration als die Gruppe der Patienten und Patientinnen mit einem HOMA-Index >2 auf. Die insulinresistenteren Personen der Gruppe mit einem HOMA-Index >2 waren zudem im Schnitt um etwa 3,5 BMI-Punkte schwerer und lagen damit im Vergleich zur anderen Gruppe im präadipösen Bereich laut WHO. [41] Alle signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Abbildung 8 dargestellt.

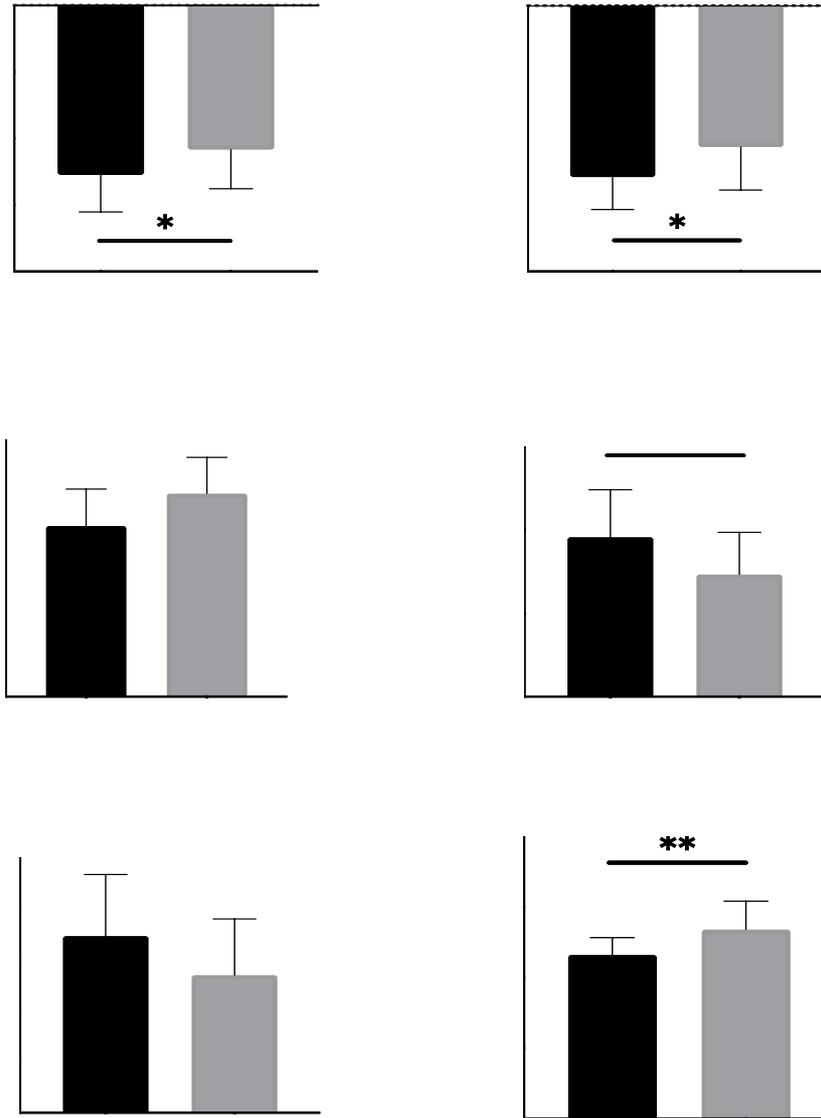


Abb. 4: Angegeben sind die Mittelwerte mit SD und Signifikanzniveau. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. a) GLS in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = -25,48 \pm 5,58\%$, HOMA ≥ 2 : $M = -21,67 \pm 5,89\%$, $t(37) = -2,06$, $p = 0,046$. b) 4CH-Strain in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = -25,8 \pm 4,87\%$, HOMA ≥ 2 : $M = -21,3 \pm 6,44\%$, $t(37) = -2,43$, $p = 0,02$. c) hsTropT in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = 1,33 \pm 0,29$ LG10[ng/L], HOMA ≥ 2 : $M = 1,58 \pm 0,28$ LG10[ng/L], $t(23) = -2,19$, $p = 0,039$. d) Respiration nach Zugabe ADP in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = 95,83 \pm 28,5$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, HOMA ≥ 2 : $M = 73,4 \pm 25,35$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, $t(34) = 2,5$, $p = 0,017$. e) Respiration nach Zugabe FCCP in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = 173,18 \pm 60,32$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, HOMA ≥ 2 : $M = 135 \pm 54,89$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, $t(36) = 2,04$, $p = 0,049$. f) BMI in HOMA-Index < 2 und ≥ 2 , HOMA < 2 : $M = 23,26 \pm 2,41$ kg/m², HOMA ≥ 2 : $M = 26,87 \pm 3,99$ kg/m², $t(39) = -3,43$, $p = 0,001$. ADP: Adenosindiphosphat, BMI: Body-Mass-Index, GLS: Globaler longitudinaler Strain, HOMA: *Homeostasis model assessment*, hsTropT: *High sensitivity Troponin T*, kg: Kilogramm, l: Liter, M: Mittelwert, m²: Quadratmeter, mg: Milligramm, ng: Nanogramm, pmol: Pikomol, s: Sekunde, SD: *Standard deviation*, 4CH: 4-Kammer.

3.1.3 Vergleich von Personen verschiedener 4-Kammer-Strains

In einem Vergleich von Patienten und Patientinnen mit einem 4CH-Strain $< -18\%$ ($n=32$) und $> -18\%$ ($n=9$) gab es Unterschiede hinsichtlich der mitochondrialen Respiration sowie der LVEF. Personen mit einem 4CH-Strain $< -18\%$ hatten eine um 54,2 % bessere Respiration nach Zugabe von ADP im Fettsäure-Protokoll im Kontrast zur Vergleichsgruppe, wie in Abbildung 9 dargestellt.

Bezüglich der LVEF hatten die Teilnehmenden mit einem 4CH-Strain $< -18\%$ eine 8,4 % bessere Auswurfleistung als die andere Gruppe (s. Abbildung 9).

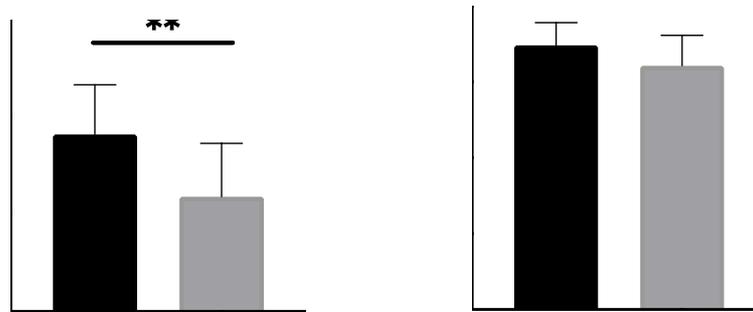


Abb. 5: Angegeben sind die Mittelwerte mit SD und Signifikanzniveau. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. a) Respiration nach Zugabe ADP in 4CH-Strain $\leq -18\%$ und $> -18\%$, 4CH $\leq -18\%$: $M=91,11 \pm 25,43$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, 4CH $> -18\%$: $M=59,07 \pm 27,33$ pmol*s⁻¹*mg⁻¹, $t(34)=3,09$, $p=0,004$. b) LVEF in 4CH-Strain $\leq -18\%$ und $> -18\%$, 4CH $\leq -18\%$: $M=69,7 \pm 6\%$, 4CH $> -18\%$: $M=64,29 \pm 8\%$, $t(38)=2,22$, $p=0,032$. ADP: Adenosindiphosphat, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M: Mittelwert, mg: Milligramm, pmol: Pikomol, s: Sekunde, SD: Standard deviation, 4CH: 4-Kammer.

3.1.4 Korrelationsanalysen mit dem 4-Kammer-Strain

Es wurde zunächst analysiert, welche der erhobenen Daten mit dem 4CH-Strain korrelieren. Dabei zeigte sich eine negative Assoziation mit der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen, sowohl gemessen an der Respiration nach Zugabe von ADP als auch an der Respiration nach Zugabe des FCCPs im Fettsäureprotokoll. Dabei bestand die stärkste Korrelation mit der Respiration nach Zugabe von ADP, zu sehen in Abbildung 3.

In Korrelationsanalysen mit den Diabetesparametern zeigten sich, wie ebenfalls in Abbildung 3 zu sehen, positive Zusammenhänge mit der Konzentration von C-Peptid und etwas schwächer mit dem HOMA-Index. Beide Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels gingen dabei zwecks Normalverteilung als Inverse in die Analyse ein.

Wie zu erwarten, korrelierte der 4-Kammer-Strain negativ mit der LVEF. Mit dem hsTropT zeigte sich eine positive, etwas schwächere Assoziation (s. Abbildung 3).

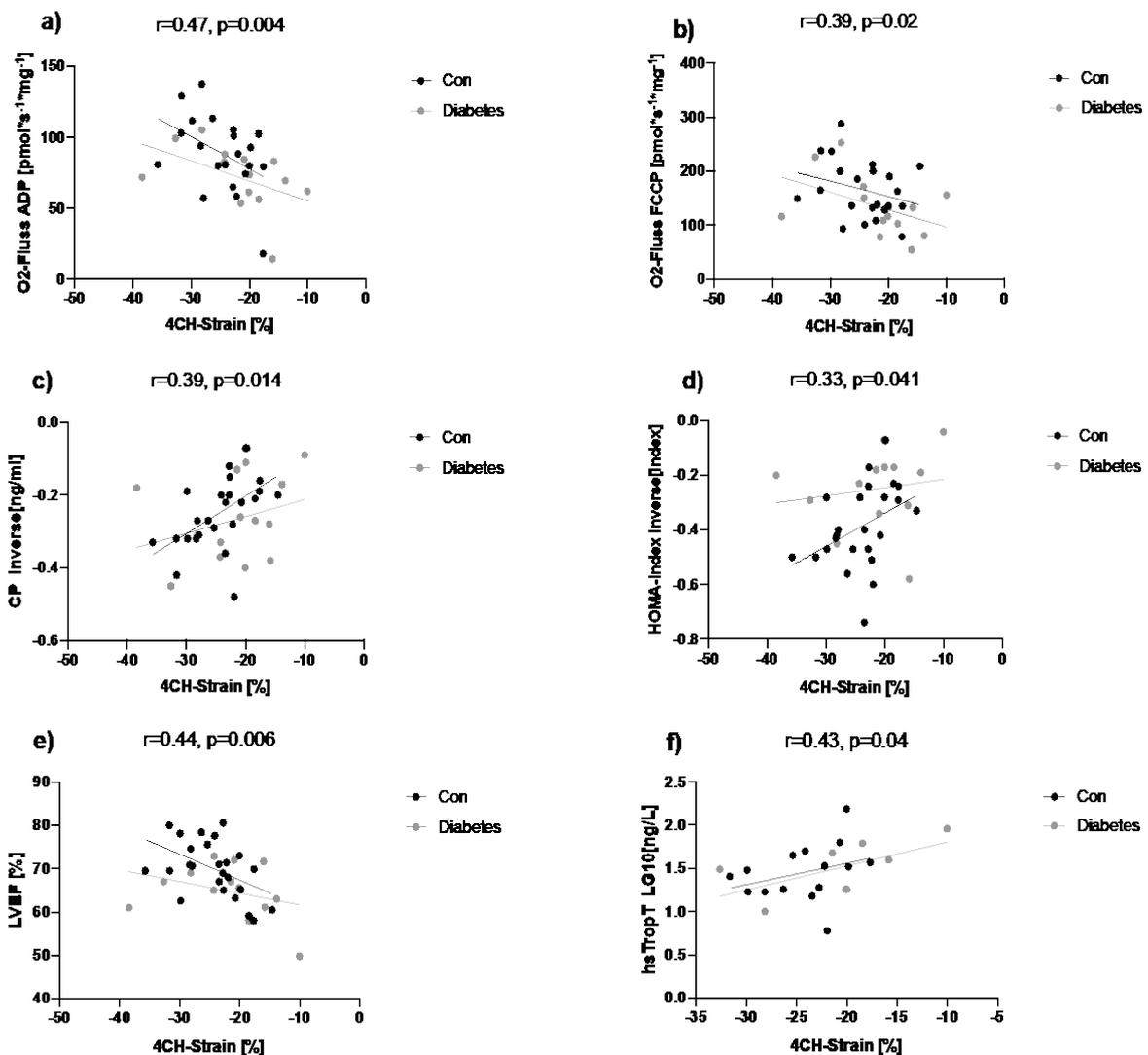


Abb. 6: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe ADP und 4CH-Strain, b) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe FCCP und 4CH-Strain, c) Assoziation zwischen CP und 4CH-Strain, d) Assoziation zwischen HOMA-Index und 4CH-Strain, e) Assoziation zwischen LVEF und 4CH-Strain, f) Assoziation zwischen hsTropT und 4CH-Strain. ADP: Adenosindiphosphat, Con: Kontrollgruppe, CP: C-Peptid, FCCP: Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon, HOMA: *Homeostasis Model Assessment*, hsTropT: *High sensitivity Troponin T*, l:

Liter, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ml: Milliliter, ng: Nanogramm, pmol: Pikomol, s: Sekunde, T2DM: Diabetes Mellitus Typ 2, 4CH: 4-Kammer-Strain.

3.1.5 Korrelationsanalysen mit dem globalen longitudinalen Strain

Auch zwischen dem globalen longitudinalen Strain (GLS) und der oxidativen Kapazität der Kardiomyozyten, gemessen an der Respiration nach Zugabe von ADP, zeigte sich eine negative Assoziation, welche für die Respiration nach Zugabe von FCCP hier allerdings nicht gezeigt werden konnte (s. Abbildung 4).

Positive Assoziationen mit Diabetesparametern bestanden zwischen dem GLS und der logarithmierten Insulinkonzentration sowie zwischen dem GLS und der Inverse des HOMA-Index (s. Abbildung 4).

Am stärksten korrelierte in dieser Analyse die LVEF mit dem GLS, wie auch Abbildung 4 zeigt.

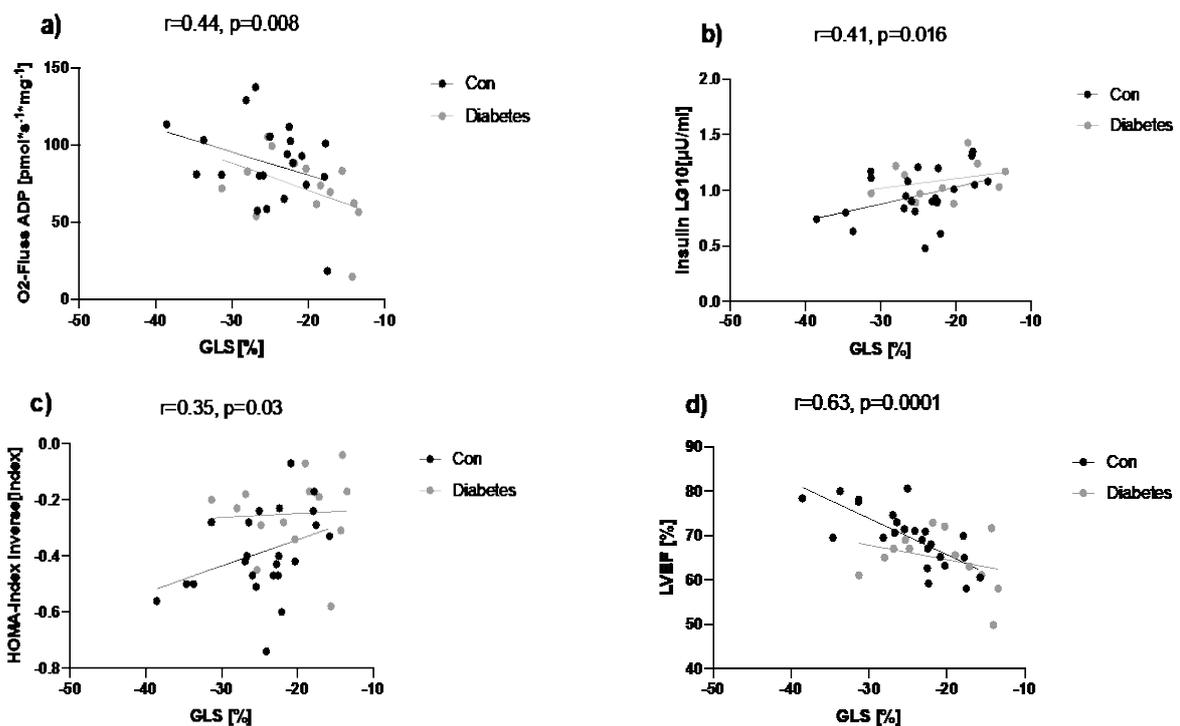


Abb. 7: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe ADP und GLS, b) Assoziation zwischen Insulin und GLS, c) Assoziation zwischen HOMA-Index und GLS, d) Assoziation zwischen LVEF und GLS. ADP: Adenosindiphosphat, Con: Kontrollgruppe, GLS: Globaler longitudinaler Strain, HOMA: *Homeostasis Model Assessment*, mg: Milligramm, ml: Milliliter, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pmol: Pikomol, s: Sekunde, µU: Mikrounit.

3.1.6 Weitere Korrelationsanalysen mit der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen

Als nächstes wurde analysiert, ob weitere Zusammenhänge mit der kardialen oxidativen Kapazität bestehen. Dabei fand sich eine schwache negative Assoziation zwischen der Respiration nach Zugabe von ADP und der Inverse des HOMA-Index. Auch zwischen dem logarithmierten Adipo-IR und der Substratrespiration nach Zugabe des Succinats, wie auch der Substratrespiration nach Zugabe des FCCPs, zeigte sich ein moderater negativer Zusammenhang (s. Abbildung 5).

Eine Korrelationsanalyse mit den Herzfunktionsparametern ergab eine moderate positive Assoziation zwischen dem CI und der Respiration nach Zugabe des Substrats Succinat sowie zwischen dem logarithmierten NTproBNP und der Substratrespiration nach Zugabe des Succinats, wie in Abbildung 5 zu sehen ist.

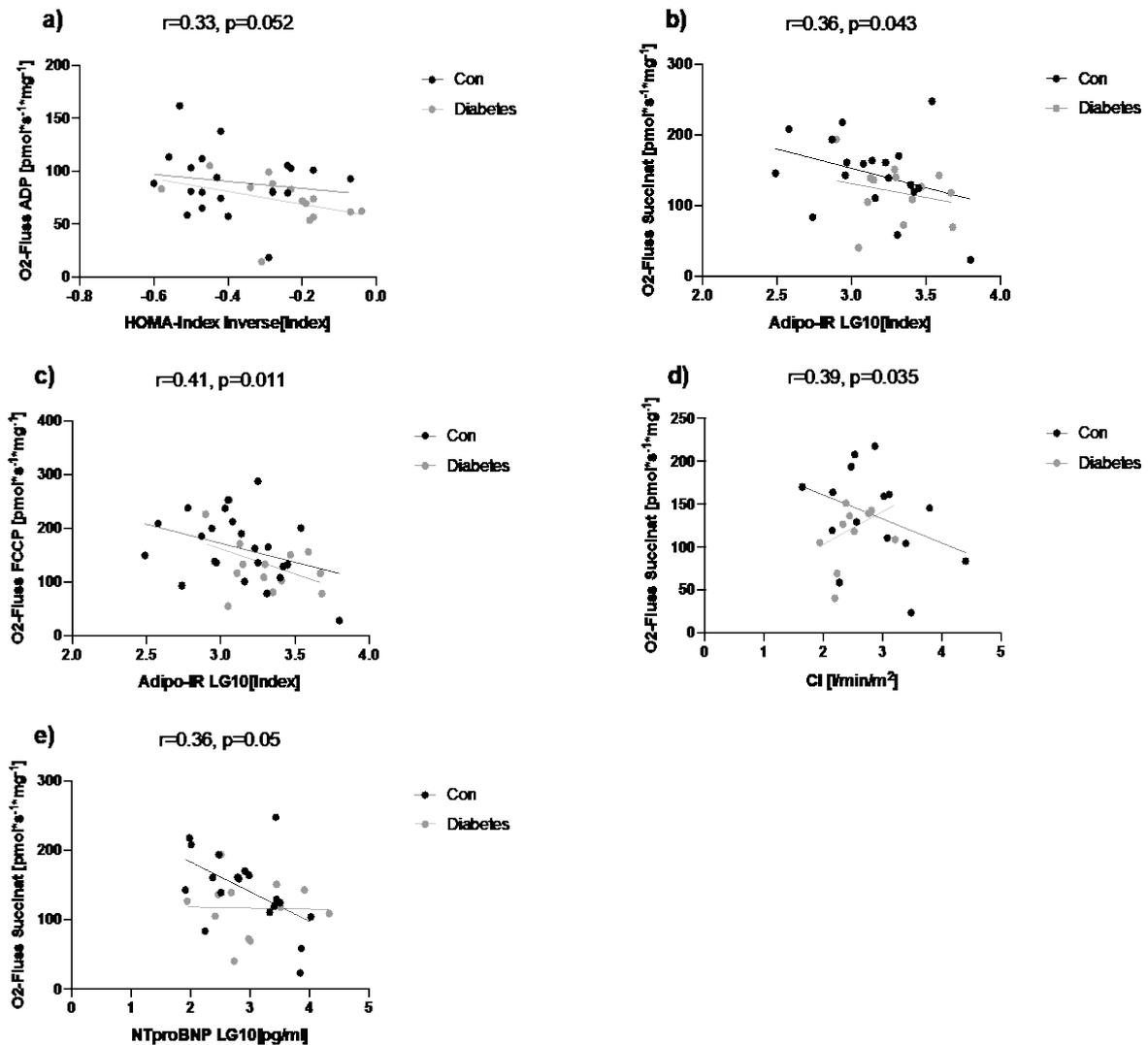


Abb. 8: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe ADP und HOMA-Index, b) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe Succinat und Adipo-IR-Index, c) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe FCCP und Adipo-IR-Index, d) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe Succinat und CI, e) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe Succinat und NTproBNP. Adipo-IR: *Adipose tissue insulin resistance*, ADP: Adenosindiphosphat, CI: *Cardiac index*, Con: Kontrollgruppe, FCCP: Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon, HOMA: *Homeostasis model assessment*, l: Liter, m²: Quadratmeter, mg: Milligramm, min: Minute, ml: Milliliter, NTproBNP: *N-terminal pro brain natriuretic peptide*, pg: Pikogramm, pmol: Pikomol, s: Sekunde, μ U: Mikrounit.

3.1.7 Weitere Korrelationsanalysen mit den Diabetesparametern

Durch zusätzliche Korrelationsanalysen fanden sich weitere Assoziationen im Zusammenhang mit Diabetesparametern.

Der bekannte starke Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und Diabetes zeigte sich in unserer Strain-Stichprobe als starke positive Assoziation zwischen dem BMI und der Inversen des HOMA-Index sowie des logarithmierten HbA1c und als starke negative Assoziation zwischen OGIS und dem BMI, wie in Abbildung 6 zu sehen.

Positive Korrelationen bestanden außerdem als starker Zusammenhang zwischen der Konzentration des logarithmierten NTproBNP und dem logarithmierten Adipo-IR-Index und als schwacher Zusammenhang zwischen der Konzentration von hsTropT und der Inversen des HOMA-Index. Ein moderater negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen der Inversen des HOMA-Index und dem Herzfunktionsparameter LVEF, alle drei dargestellt in Abbildung 6.

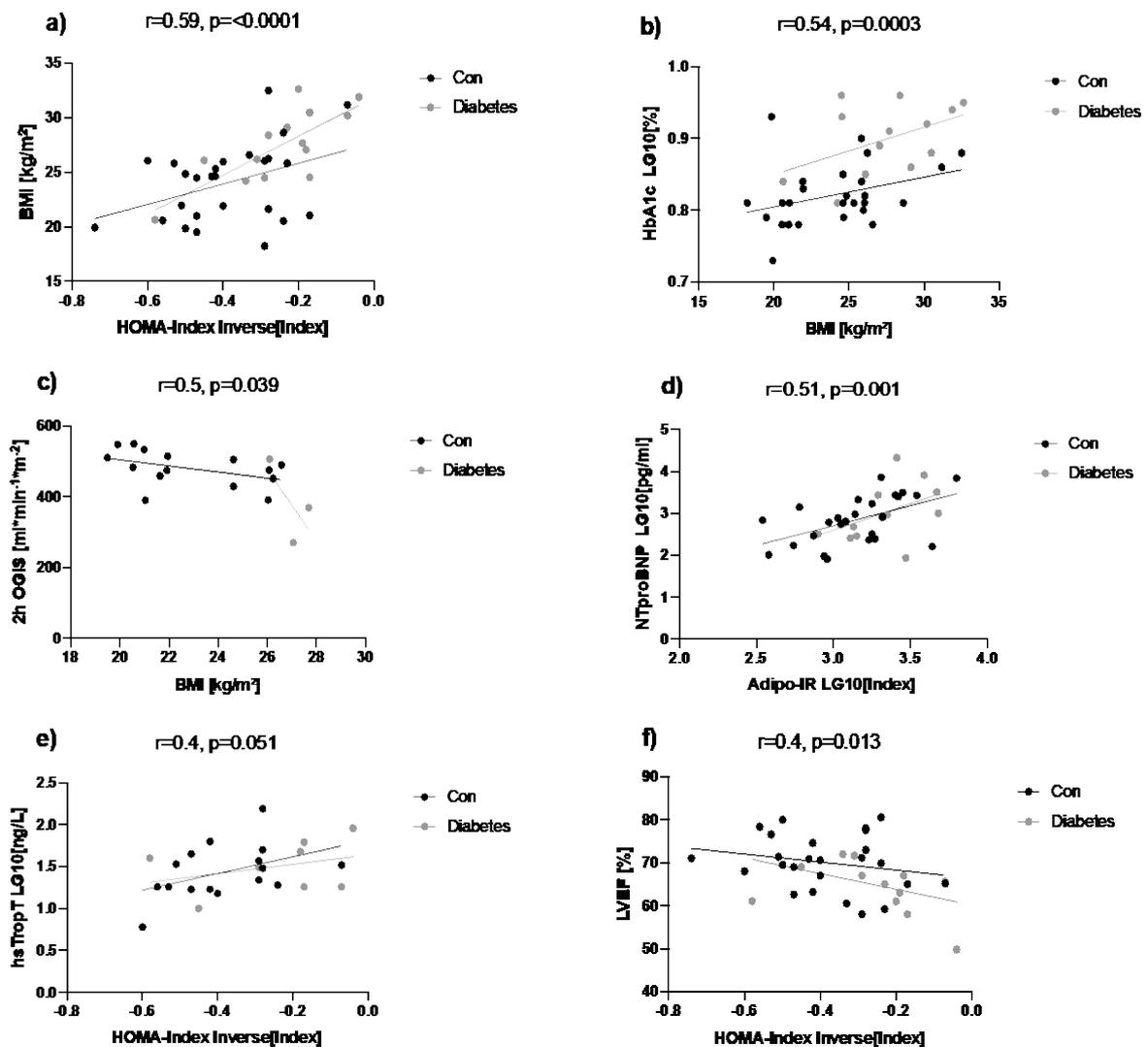


Abb. 9: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p-Wert. a) Assoziation zwischen BMI und HOMA-Index, b) Assoziation zwischen HbA1c und BMI, c) Assoziation zwischen OGIS und

BMI, d) Assoziation zwischen NTproBNP und Adipo-IR-Index, e) Assoziation zwischen hsTropT und HOMA-Index, f) Assoziation zwischen LVEF und HOMA-Index. Adipo-IR: *Adipose tissue insulin resistance*, BMI: Body-Mass-Index, Con: Kontrollgruppe, HOMA: *Homeostasis model assessment*, hsTropT: *High sensitivity Troponin T*, kg: Kilogramm, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, l: Liter, m²: Quadratmeter, mg: Milligramm, min: Minute, ml: Milliliter, ng: Nanogramm, NTproBNP: *N-terminal pro brain natriuretic peptide*, OGIS: *Oral glucose insulin sensitivity*, pg: Pikogramm.

3.2 Stichprobenbeschreibung Lipid-Kohorte

In einer weiteren Stichprobe wurden die jeweils ersten Visits der teilnehmenden Personen mit ¹H-MRS Untersuchung unter Ausschluss des Patienten mit T1DM n=23 betrachtet (Lipid-Kohorte, s. Abbildung 10).

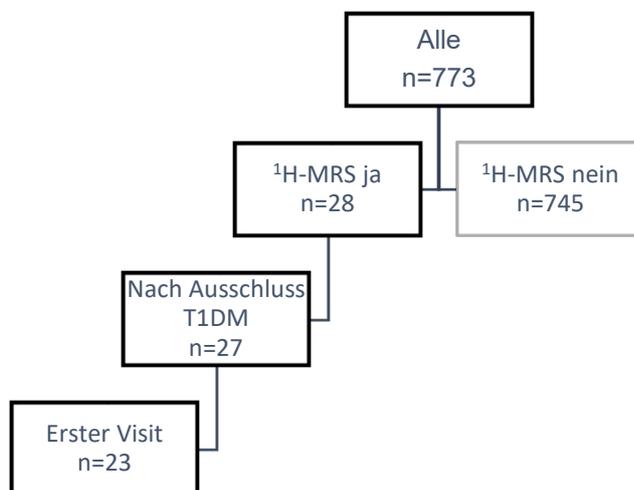


Abb. 10: Baumdiagramm zur Stichprobenauswahl der Lipid-Kohorte. n: Anzahl, T1DM: Diabetes Mellitus Typ 1, ¹H-MRS: *proton magnetic resonance spectroscopy*.

Die Menschen der Lipid-Kohorte waren im Schnitt 52 ± 15 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von $24,9 \pm 3$. In dieser Stichprobe waren 22 % Frauen und ebenfalls 22 % Menschen mit Diabetes. 83 % der Personen erhielten nach Herztransplantation (HTX) eine Kontrollbiopsie, wobei die HTX im Schnitt 531 ± 357 Tage zurücklag, die Übrigen wurden bei Herzinsuffizienz zu diagnostischen Zwecken biopsiert (s. Tabelle 6).

T2DM ja/nein (n)	5/18
------------------	------

Geschlecht f/m (n)	5/18
Behandlungsanlass postHTX/HF (n)	19/4
Alter (Jahre)	52 ± 15
Zeit seit HTX (Tage)	531 ± 357
BMI (kg/m ²)	24,9 ± 3
CI (ml*min ⁻¹ *m ⁻²)	2,81 ± 0,63
LVEF (%)	58,24 ± 10,61
HbA1c Inverse (%)	-0,15 ± 0,02
NEFA LG10(μmol/l)	2,76 ± 0,3

Tabelle 6: Basischarakteristika. Werte sind angegeben als Mittelwert ± SD. BMI: Body-Mass-Index, CI: *Cardiac Index*, f: weiblich, HbA1c: Hämoglobin A 1c, HTX: Herztransplantation, kg: Kilogramm, l: Liter, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, m: Meter, m²: Quadratmeter, min: Minute, ml: Milliliter, mmol: Millimol, n: Anzahl, m: männlich, NEFA: *Non-esterified fatty acids*, SD: *Standard deviation*, T2DM: Diabetes Mellitus Typ 2.

3.2.1 Vergleich von Personen verschiedener Behandlungsanlässe

Zunächst wurde berechnet, ob Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen verschiedener Behandlungsanlässe bestehen. Dabei wurde die Gruppe der Personen, die eine Myokardbiopsie als Verlaufskontrolle nach Herztransplantation erhielten (postHTX, n=19), mit der Gruppe der Personen, die eine diagnostische Biopsie bei Herzinsuffizienz unbekannter Genese erhielten (HF, n=4), verglichen.

Wie zu erwarten, unterschieden sich die Gruppen stark hinsichtlich der LVEF. Die Auswurfleistung der postHTX Teilnehmenden war dabei im Schnitt 50,6 % besser als die derjenigen in der HF-Gruppe, wobei der Mittelwert in der postHTX-Gruppe im Normbereich und in der HF-Gruppe im Bereich der leichten Einschränkung lag. [105]

Weitere Unterschiede wurden im Bereich der logarithmierten kardialen Lipide festgestellt, mit HF Teilnehmenden mit einem 72,4 % geringeren Anteil als in der postHTX Gruppe,

sowie im Bereich der logarithmierten NEFA-Konzentration, wieder mit HF Studienteilnehmenden mit einer im Schnitt 11,7 % geringeren Konzentration als in der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Abbildung 11 dargestellt.

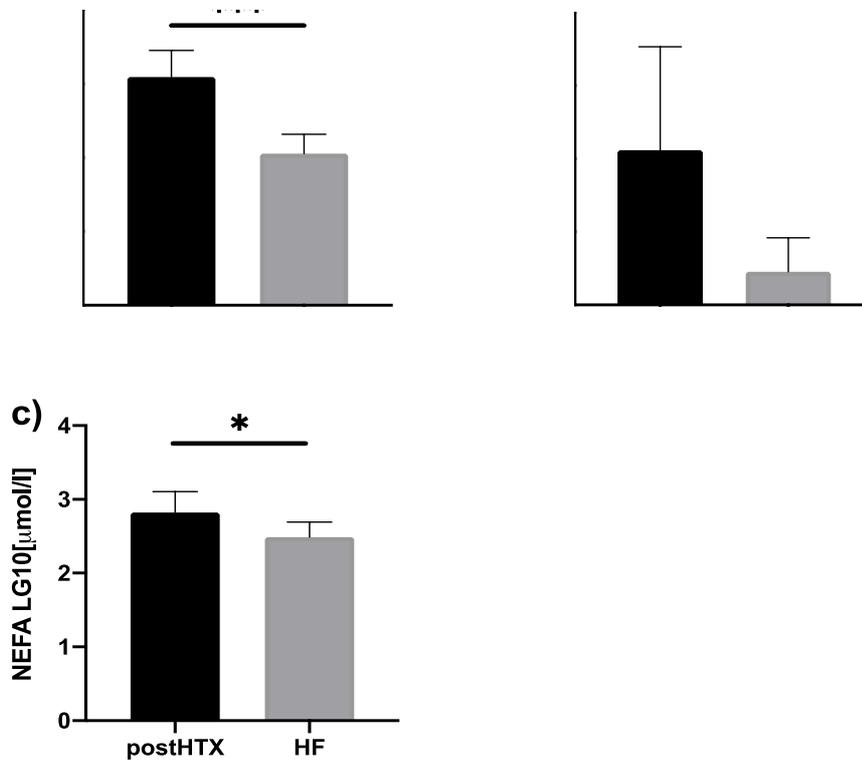


Abb. 2: Angegeben sind die Mittelwerte mit SD und Signifikanzniveau. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. a) LVEF in postHTX und HF, postHTX: $M = 61,91 \pm 7,21\%$, HF: $M = 41,1 \pm 5,24\%$, $t(15) = 4,68$, $p = 0,0003$. b) CL in postHTX und HF, postHTX: $M = 0,29 \pm 0,16\%$, HF: $M = 0,08 \pm 0,68\%$, $t(20) = 2,39$, $p = 0,03$. c) NEFA in postHTX und HF, postHTX: $M = 2,82 \pm 0,28$ LG10(ng/ml), HF: $M = 2,49 \pm 0,2$ LG10(ng/ml), $t(20) = 2,2$, $p = 0,039$. CL: *cardiac lipids*, HF: *heart failure*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M: Mittelwert, ml: Milliliter, NEFA: *Non-esterified fatty acids*, ng: Nanogramm, SD: *Standard deviation*, postHTX: Kontrollbiopsie nach Herztransplantation.

3.2.2 Vergleich von Gruppen hinsichtlich des Gehalts an kardialen Lipiden

In einem nächsten Schritt wurden Unterschiede zwischen einer Personengruppe mit CL-Werten $< 0,7$ LG10(%) ($n = 12$) und einer Gruppe mit CL-Werten $\geq 0,7$ LG10(%) ($n = 11$) berechnet.

Hierbei unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der durchschnittlichen logarithmierten NEFA-Konzentration. Patienten und Patientinnen mit niedrigeren CL-Werten hatten im Schnitt auch eine 9 % niedrigere NEFA-Konzentration als die Vergleichsgruppe, dargestellt in Abbildung 13.

Es zeigte sich zudem ein Unterschied des logarithmierten Adipo-IR-Index zwischen den beiden Gruppen, wobei Menschen mit $CL \geq 0,7$ LG10(%) auch einen im Schnitt 12,3 % höheren Adipo-IR-Index hatten (s. Abbildung 13).

Teilnehmende mit $CL < 0,7$ LG10(%) hatten einen um 11,3 % größeren LVEDD (s. Abbildung 13).

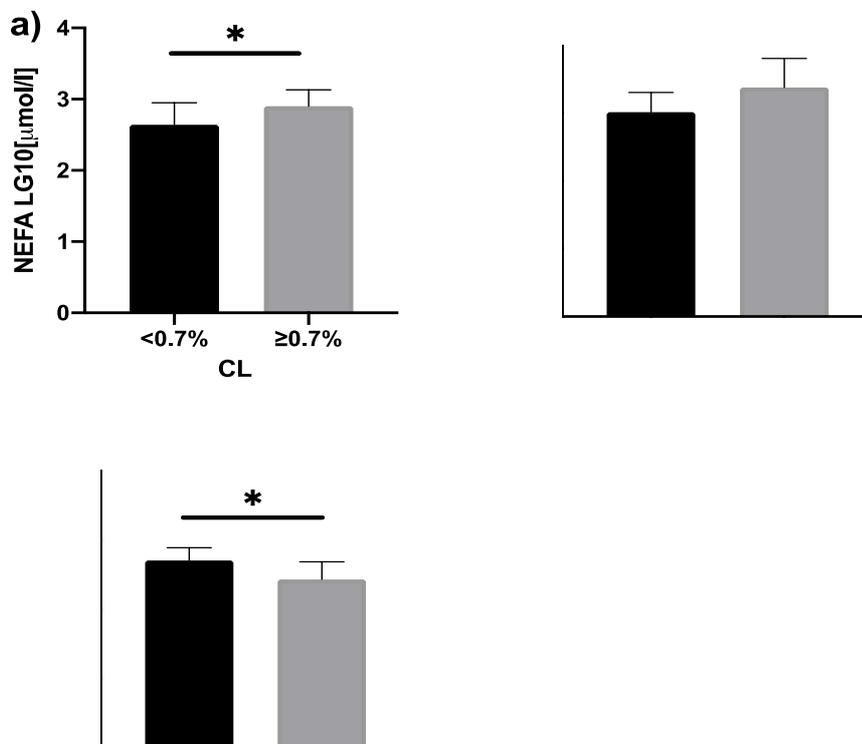


Abb. 12: Angegeben sind die Mittelwerte mit SD und Signifikanzniveau. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. a) NEFA in CL $< 0,7$ % und $\geq 0,7$ %, $< 0,7$ %: $M = 2,64 \pm 0,31$ LG10(ng/ml), $\geq 0,7$ %: $M = 2,9 \pm 0,23$ LG10(ng/ml), $t(20) = -2,24$, $p = 0,036$. b) Adipo-IR-Index in CL $< 0,7$ % und $\geq 0,7$ %, $< 0,7$ %: $M = 3,01 \pm 0,29$ LG10(Index), $\geq 0,7$ %: $M = 3,38 \pm 0,42$ LG10(Index), $t(17) = -2,17$, $p = 0,045$. c) LVEDD in CL $< 0,7$ % und $\geq 0,7$ %, $< 0,7$ %: $M = 54,13 \pm 3,6$ mm, $\geq 0,7$ %: $M = 48,65 \pm 5,08$ mm, $t(16) = 2,68$, $p = 0,016$. Adipo-IR: *Adipose tissue insulin resistance*, CL: *cardiac lipids*, LVEDD: *left ventricular enddiastolic diameter*, M: Mittelwert, ml: Milliliter, mm: Millimeter, NEFA: *Non-esterified fatty acids*, ng: Nanogramm, SD: *Standard deviation*.

3.2.3 Korrelationsanalysen mit dem kardialen Lipidgehalt

Als nächstes wurde analysiert, welche Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von CL bestehen.

Es zeigte sich eine starke negative Assoziation zwischen den logarithmierten CL und der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen, gemessen an der Respiration nach Zugabe des Substrats FCCP, zusätzlich eine mögliche negative Assoziation zwischen den logarithmierten CL und der Respiration nach Zugabe des Substrats Omy (s. Abbildung 12).

Eine moderate positive Assoziation bestand zwischen dem Adipo-IR-Index und den CL, wie in Abbildung 12 zu sehen, wobei beide Parameter zwecks Normalverteilung logarithmiert in die Berechnung eingingen.

Zudem fand sich eine starke negative Assoziation zwischen dem LVEDD und den logarithmierten CL (s. Abbildung 12).

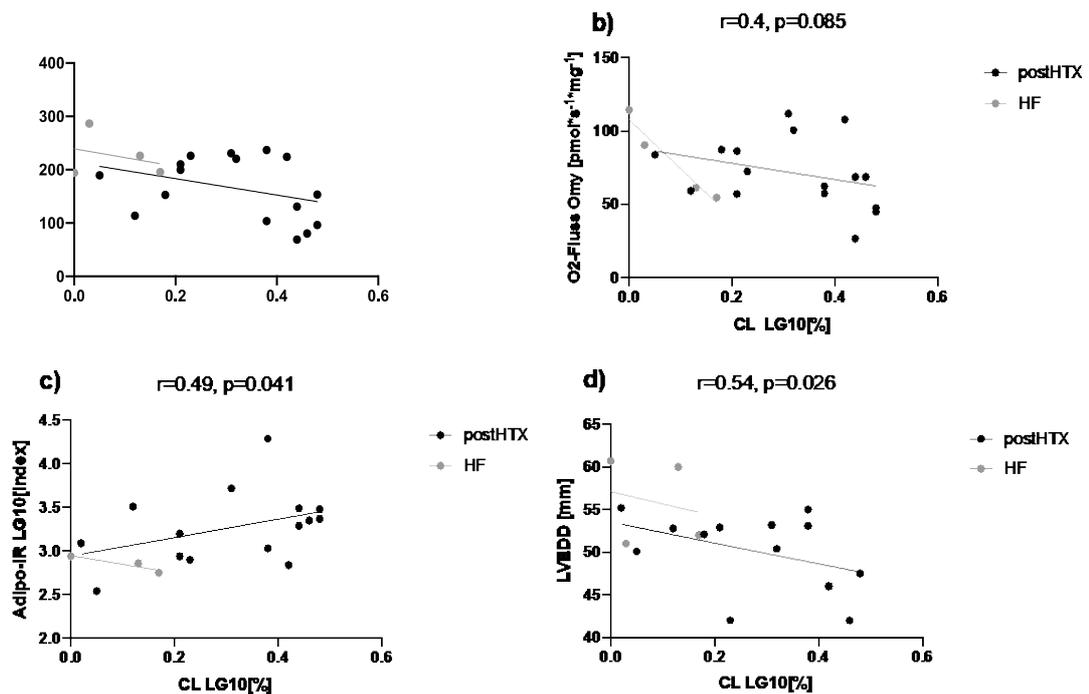


Abb. 13: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe FCCP und CL, b) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe Omy und CL, c) Assoziation zwischen Adipo-IR-Index und CL, d) Assoziation zwischen LVEDD und CL. Adipo-IR: *Adipose tissue insulin resistance*, CL: *cardiac lipids*, FCCP: Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon, HF: *heart failure*, LVEDD: *leftventricular enddiastolic diameter*, mg: Milligramm, mm: Millimeter, Omy: Oligomycin, pmol: Pikomol, postHTX: Kontrollbiopsie nach Herztransplantation, s: Sekunde.

3.2.4 Korrelationsanalyse mit dem hepatozellulären Lipidgehalt

Weiterhin wurden Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von HCL untersucht. Es zeigte sich eine angedeutete negative Assoziation zwischen dem CI und den HCL, wie in Abbildung 14 zu sehen ist.

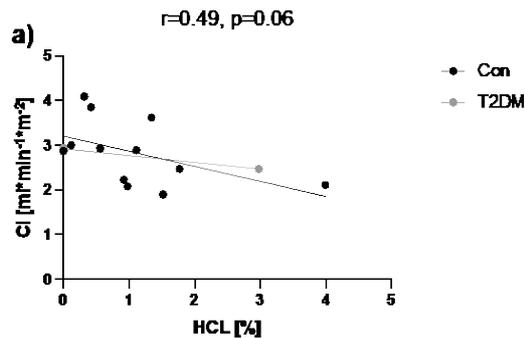


Abb. 3: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation von CI und HCL. CI: *Cardiac Index*, HCL: *hepatocellular lipids*, HF: *heart failure*, m^2 : Quadratmeter, min: Minute, ml: Milliliter, postHTX: Kontrollbiopsie nach Herztransplantation.

3.2.5 Korrelationsanalysen mit der oxidativen Kapazität der Herzmuskelzellen

Eine weitere Korrelationsanalyse ergab einen starken Zusammenhang zwischen der myokardialen oxidativen Kapazität, gemessen an der Respiration nach Zugabe des Substrats FCCP, und der logarithmierten Konzentration der NEFA, abgebildet in Abbildung 15.

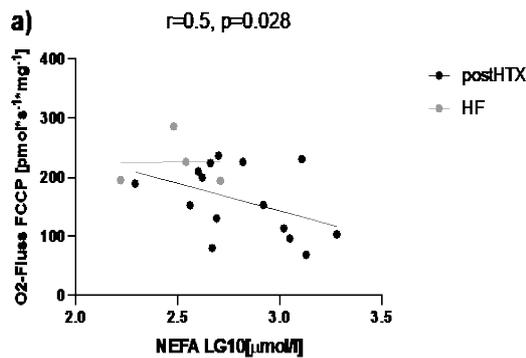


Abb. 4: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen Respiration nach Zugabe FCCP und NEFA. FCCP: Carbonyl Cyanid 4-(trifluoromethoxy) Phenylhydrazon, HF: *heart failure*, mg: Milligramm, NEFA: *Non-esterified fatty acids*, pmol: Pikomol, postHTX: Kontrollbiopsie nach Herztransplantation, s: Sekunde.

3.2.6 Korrelationsanalysen mit dem Gewicht, Diabetesparametern und Herzfunktionsparametern

Durch zusätzliche Korrelationsanalysen wurden weitere Zusammenhänge bezogen auf das Körpergewicht und Diabetesparameter ermittelt. Es bestätigte sich in unserer Stichprobe der Zusammenhang zwischen Diabetes und dem Körpergewicht durch eine starke positive Assoziation zwischen dem HOMA-Index und dem BMI und einer moderaten positiven Assoziation zwischen der Inversen des HbA1c und dem BMI. Beide Zusammenhänge sind dargestellt in Abbildung 16.

Es bestand zudem eine positive Assoziation zwischen dem GLS und dem BMI (s. Abbildung 16).

Es zeigte sich außerdem eine starke positive Assoziation zwischen dem HOMA-Index und der logarithmierten Konzentration von NTproBNP sowie auch zwischen dem Adipo-IR-Index und NTproBNP, beide logarithmiert (s. Abbildung 16).

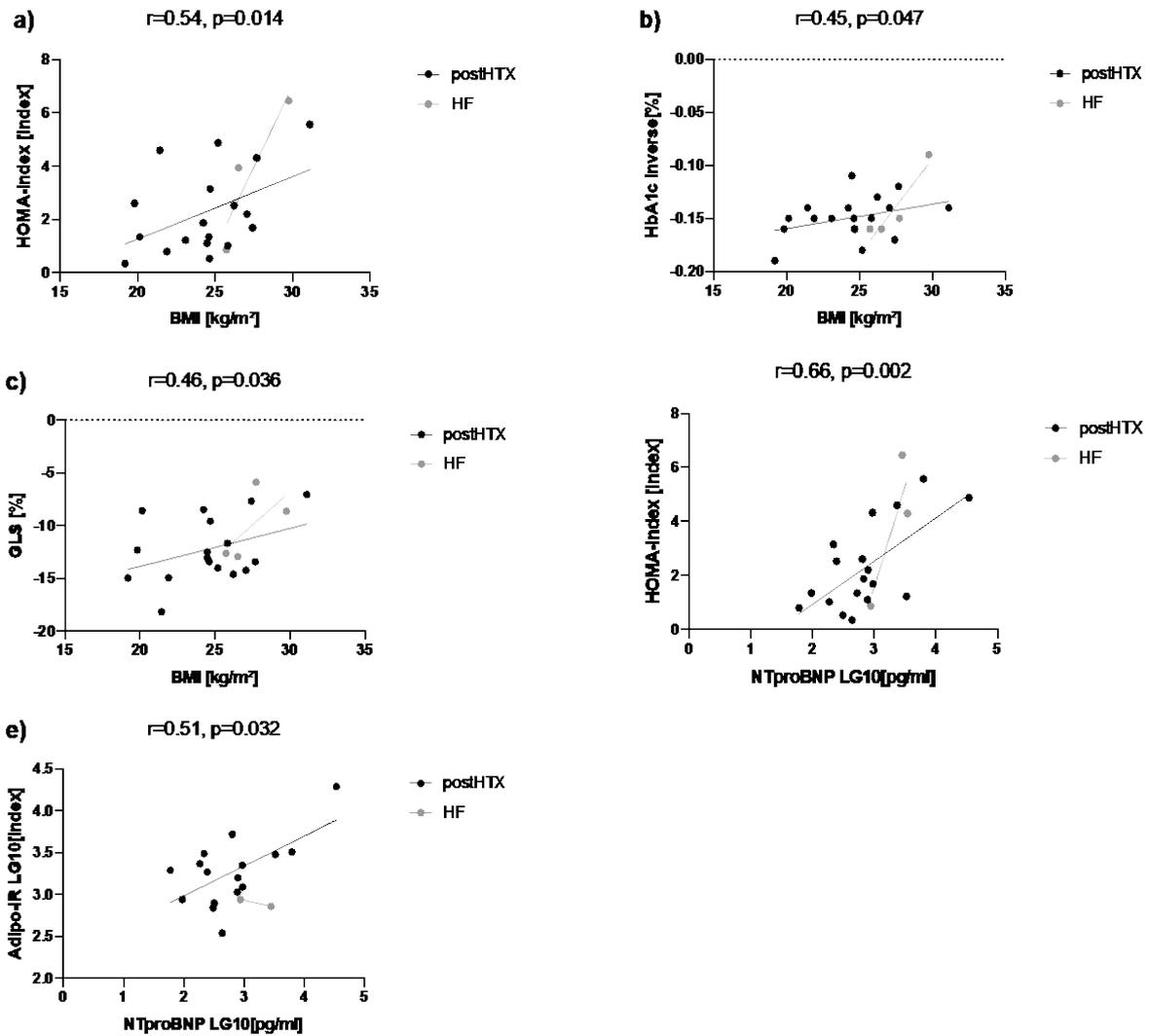


Abb. 5: Angegeben ist der Pearson Korrelationskoeffizient r mit zugehörigem p -Wert. a) Assoziation zwischen HOMA-Index und BMI, b) Assoziation zwischen HbA1c und BMI, c) Assoziation zwischen GLS und BMI, d) Assoziation zwischen HOMA-Index und NTproBNP, e) Assoziation zwischen Adipo-IR-Index und NTproBNP. Adipo-IR: *Adipose tissue insulin resistance*, BMI: *Body-mass-index*, GLS: *Globaler longitudinaler Strain*, HF: *heart failure*, HOMA: *Homeostasis model assessment*, NTproBNP: *N-terminal pro brain natriuretic peptide*, postHTX: *Kontrollbiopsie nach Herztransplantation*.

4 Diskussion

Auf Basis der in unserer Studie erhobenen Daten können entsprechend der Ausgangshypothesen folgende Aussagen getroffen werden:

- I. Eine diabetische Stoffwechsellage ist mit Übergewicht, einer eingeschränkten mitochondrialen Kapazität, erhöhten Biomarkern und steiferem Strain assoziiert.
- II. Ektope kardiale Lipide sind mit peripherer Insulinresistenz und einem eingeschränkten Mitochondrienmetabolismus assoziiert. Die Zusammenhänge konnten für hepatozelluläre Lipide nicht gezeigt werden.

4.1 Strain-Kohorte – Vergleich von Menschen mit und ohne Diabetesdiagnose

In unserer Strain-Kohorte konnten wir zwischen Menschen mit diabetischer Stoffwechsellage und diesbezüglich Gesunden Unterschiede in Herzfunktion, BMI und myokardialer mitochondrialer Respiration aufzeigen. Im Vergleich zwischen Menschen mit bestehender Diabetesdiagnose und Menschen ohne war das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus mit einer reduzierten LVEF und einem schlechteren GLS verknüpft. Jedoch zeigten sich trotz signifikant reduzierten Werten die Mittelwerte der diabetischen Gruppe noch im Rahmen des Normbereichs. [105], [106] In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Herzfunktion und Diabetes Mellitus mehrfach unter dem Begriff der diabetischen Kardiomyopathie vorbeschrieben. [14] Dabei wurde der GLS auch mehrfach als möglicher frühzeitiger Marker einer beginnenden diabetischen Kardiomyopathie noch vor Entwicklung einer reduzierten LVEF in Abgrenzung zu Menschen ohne Diabetes beschrieben. [107]–[112] Das Vorkommen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) ist in Menschen mit Diabetes erhöht im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen. [14], [113]

Der Unterschied in unserer Strain-Kohorte von Menschen mit Diabetes und Menschen ohne Diabetes hinsichtlich des Körpergewichts stützt den vielfach in der Literatur beschriebenen Zusammenhang von Diabetes Mellitus und Übergewicht. Adipositas und Präadipositas gelten als die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM. [114], [115] Ursächlich hierfür ist eine mit zunehmendem Fettgewebe fortschreitende Insulinresistenz, die jedoch in einzelnen Individuen unterschiedlich ausgeprägt sein kann.[53] Der BMI kann auch zur Risikoabschätzung zur Entwicklung eines T2DM angewandt werden. [116]

Die Einschränkung der myokardialen mitochondrialen Respiration bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zu gesunden Menschen unterstützt ebenfalls die existierende Literatur. Ein Untergang bzw. eine relevante Schädigung der Mitochondrien im diabetischen Herz u.a. durch ROS und alternative Substratverstoffwechslung (β -Oxidation) mit einhergehender Entkopplung der Atmungskette, die zu einer mitochondrialen Dysfunktion führt, ist mehrfach vorbeschrieben. Diese mitochondriale Dysfunktion kann letztlich auch zu Apoptose und Zelluntergang führen. [117] Dabei ist die mitochondriale Dysfunktion nur einer von vielen Faktoren, die zum Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie führen. [14], [113], [118] Neben multiplen Studien am Mausmodell gibt es auch eine wachsende Zahl an Studien, die an menschlichem Herzgewebe durchgeführt wurden. Diese sind insgesamt jedoch weiterhin seltener und gehen oft mit geringer Probandenzahl einher. [73], [119]–[121]

4.2 Strain Kohorte – Vergleich anhand des HOMA-Index

In einer Einteilung der Strain-Kohorte anhand des HOMA-Index konnten wir in einem Vergleich der Gruppen Unterschiede bezüglich des GLS sowie 4CH-Strains, des hsTropT, zudem der mitochondrialen Respiration und des BMI feststellen. Der HOMA-Index, wie zuvor beschrieben errechnet aus einer Formel basierend auf der Plasma-Nüchtern glukose sowie der nüchternen Plasma-Insulinkonzentration, ist ein Parameter zur Einschätzung der Insulinresistenz eines Individuums. [24], [122] Es gibt keine allgemein gültigen Cut-off-Werte, weshalb wir in unserer Studie, schwedischen Studien entsprechend, den Wert 2 nutzten. [122], [123] Lag ein Wert >2 vor, wurde dabei der Literatur folgend ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Diabetes Mellitus, ein Prädiabetes oder das Vorliegen eines Diabetes Mellitus angenommen. [124] Dabei wurden anhand des HOMA-Index mehr Menschen in die Gruppe mit diabetischer Stoffwechsellage eingeordnet ($n=22$) als tatsächlich bereits eine bestehende Diabetesdiagnose hatten ($n=14$).

In der Gruppe der Menschen mit HOMA-Index >2 zeigten sich ein eingeschränkter GLS sowie 4CH-Strain im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch ein eingeschränkter 4CH-Strain ist Ausdruck einer zunehmenden Fibrosierung des Myokards, jedoch wird in der Literatur der GLS als robuster als regionale Parameter beschrieben mit einer geringeren *inter-observer* Variabilität. [106] Unterschiede in der LVEF zwischen den Gruppen zeigten sich nicht. Wie aber mehrfach vorbeschrieben und oben bereits erwähnt, kann der Strain eingeschränkt sein, während die LVEF noch normal ist. [109], [111] Eingeschränkte Strain-Werte könnten

künftig also helfen, eine subklinische diabetische Kardiomyopathie im Sinne eines HFpEF frühzeitig zu diagnostizieren. [112] Lorenzo-Almorós et al. sowie Liu et al. sprechen dem GLS dabei sogar eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie sowie auch kardiovaskulärer Ereignisse zu. [107], [108]

Im Vergleich der Gruppen zeigte sich bei Menschen mit diabetischer Stoffwechsellage ein erhöhtes hsTropT. Das hsTropT ist als Regulator der Muskelaktion eng mit der myokardialen Kontraktilität sowie auch mit myokardialen Zelluntergang, beispielsweise im Rahmen einer Nekrose, verknüpft. [107] In der Literatur werden Erhöhungen des Troponins auch immer wieder im Kontext eines Diabetes Mellitus beschrieben. Sowohl im Rattenmodell als auch bei Neugeborenen von Müttern mit T1DM wurden entsprechende Troponinerhöhungen ohne kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. [125], [126] Swoboda et al. fanden ein erhöhtes hsTropT in Menschen mit T2DM mit subklinischer diabetischer Kardiomyopathie bei Nachweis einer beginnenden kardialen Fibrosierung sowie diastolischen Dysfunktion. [127] Unseren Daten könnten eine Erhöhung des hsTropT als Zeichen einer subklinischen diabetischen Kardiomyopathie schon vor Einschränkung der kardialen Pumpfunktion stützen. Janssen et al. wiederum vermuten eine Troponinerhöhung nicht nur als Marker, sondern auch als Ursache einer diabetischen Kardiomyopathie. Eine Glykierung von Troponin könnte demnach zur Bildung einer myokardialen Relaxationsstörung beitragen. [128]

In der Gruppe mit diabetischer Stoffwechsellage bei HOMA-Index >2 sahen wir ebenfalls eine Einschränkung der mitochondrialen Respiration anhand verschiedener Substrate. Eine mitochondriale Schädigung ist als ein Teil der Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie in der Literatur vielfach vorbeschrieben. [65], [118] Auch die Mechanismen wie ein T2DM mit Hyperlipidämie, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zu einem alternativen Metabolismus durch Lipolyse und somit zu ROS-Bildung, Inflammation und Ödem mit Schädigung der Mitochondrien führt, sind mehrfach vorbeschrieben. [14], [129] Zweck et al. konnten dabei auch bereits bei Menschen mit Prädiabetes ohne jegliche Zeichen einer Herzinsuffizienz eine mitochondriale Einschränkung zeigen. [59] Die genaue Abfolge der Ereignisse in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch scheint eine mitochondriale Schädigung schon frühzeitig und ggf. sogar ganz zu Beginn zu entstehen. Zweck et al. konnten auch in gesunden menschlichen Herzen nach nur 3 Jahren in diabetischer Stoffwechsellage myokardiale mitochondriale Einschränkungen zeigen. [119]

Auch in der Unterteilung anhand des HOMA-Index zeigte sich in der diabetischen Gruppe mit einem Wert >2 ein höherer BMI, im Durchschnitt einer Präadipositas entsprechend. [41] Wie zuvor beschrieben ist eine Präadipositas bzw. Adipositas der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM und ein starker Zusammenhang, wie wir ihn in unseren Daten ebenfalls sehen, ist bekannt. [114]

4.3 Strain-Kohorte – Vergleiche und Assoziationen mit 4-Kammer-Strain und globalem longitudinalem Strain

In unserer Strain-Kohorte führten wir auch einen Vergleich von Menschen mit einem normwertigen 4CH-Strain sowie Menschen mit einem eingeschränkten 4CH-Strain durch. Die zweite Gruppe wies eine signifikant schlechtere LVEF auf, wobei sich die jeweiligen Mittelwerte im Normbereich zeigten. [98], [106], [130] Der 4CH-Strain und dieser wiederum als Teil des GLS sind Marker für die Kontraktilität des Herzmuskels. Sie können somit eine zunehmende Steifigkeit des Herzmuskels beispielsweise durch Zelluntergang, Vernarbung und Fibrose detektieren. [106] Eine linksventrikuläre Fibrose oder anderweitige Myokard-Steifigkeit geht dabei nicht nur mit einem eingeschränkten Strain, sondern im Verlauf auch mit einer reduzierten LVEF im Sinne eines HFrEF einher. [131]

Zudem zeigte sich in der Gruppe mit eingeschränktem 4CH-Strain auch eine schlechtere mitochondriale Respiration. Auch in HFpEF und HFrEF unabhängig von der Diagnose Diabetes Mellitus spielt eine eingeschränkte mitochondriale Funktion laut der existierenden Literatur eine wichtige Rolle. Durch Umbauprozesse im Herzen entsteht ein *mismatch* an Energiebedarf und Energieangebot, die Substratnutzung wird umgestellt, es kommt zur ROS-Produktion und Aktivierung von Zelltodmechanismen durch die Mitochondrien selbst. Durch die Produktion von ATP sind die Mitochondrien mit der Muskelkontraktilität eng verknüpft, bei Entkopplung dieses Mechanismus kommt es zu Zelluntergang und Kontraktilitätsverlust. [132], [133]

Der dargestellte Zusammenhang von 4CH-Strain und auch GLS mit der LVEF zeigte sich auch in Korrelationsanalysen als starke Verknüpfung. Zudem konnten wir auch die zunehmende Einschränkung der mitochondrialen Respiration mit steiferem 4CH-Strain und GLS in unseren Korrelationsanalysen sehen. Ein schwacher Zusammenhang konnte auch bei steigendem 4CH-Strain mit steigendem hsTropT gezeigt werden. In der Literatur werden hsTropT und der Strain wiederholt, auch in der Kombination, als Marker zur Detektion einer

noch subklinischen kardialen Schädigung mit Gewebeumbau beschrieben. Sowohl im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie, jedoch auch bei anderweitigen kardialen Schädigungen wie der hypertrophen Kardiomyopathie. [127], [134] In den Korrelationsanalysen unserer Strain-Kohorte zeigte sich zudem das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellaage, bemessen anhand des HOMA-Index oder der Serumkonzentration von C-Peptid und Insulin, erneut mit einer zunehmenden Steifigkeit der Herzmuskulatur assoziiert.

4.4 Strain-Kohorte – Weiterführende Korrelationsanalysen

In weiterführenden Korrelationsanalysen bestätigten sich viele der in den Gruppenvergleichen bereits detektierten Zusammenhänge. Das Körpergewicht bemessen durch den BMI war stark mit einer diabetischen Stoffwechsellaage, dargestellt durch 2h-OGIS, HbA1c oder HOMA-Index, assoziiert. Die pandemischen Ausmaße des Diabetes Mellitus basieren stark auf der zunehmend adipösen menschlichen Gesellschaft. [1] Wie bereits dargestellt war eine diabetische Stoffwechsellaage mit einem elevierten hsTropT und einer reduzierten LVEF verknüpft. [65], [127] Die anhand verschiedener Substrate gemessene mitochondriale Respiration zeigte sich mit den Diabetesparametern Adipo-IR und HOMA-Index assoziiert. Der Zusammenhang ist erneut hinweisend auf die diabetische Kardiomyopathie charakterisierende Veränderung des kardialen Energiestoffwechsels hin zur β -Oxidation mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch, ROS-Bildung mit Schädigung der Mitochondrien und schließlich Zellerntgang im Myokard. [14], [118], [129]

Wir fanden eine Korrelation von NTproBNP mit der mitochondrialen myokardialen Respiration. Im Kontext der diabetischen Kardiomyopathie kann NTproBNP, wie im Rahmen anderer Herzinsuffizienzen, eine fortschreitende Hypertrophie und diastolische Dysfunktion anzeigen. [107] Einer fortschreitenden Entwicklung kardialer Einschränkungen wurde mehrfach in der Literatur eine mitochondriale Einschränkung zugrunde gelegt. [118], [119] Ein Zusammenhang von NTproBNP und der Mitochondrienrespiration im Myokard erscheint daher sinnig. Einen Zusammenhang konnten auch Sabbah et al. zeigen. Ein die Mitochondrienfunktion verbesserndes Medikament wurde auf herzinsuffiziente Hunde angewandt mit u.a. resultierender Reduktion des NTproBNP. [135]

In einer Korrelation von NTproBNP und Adipo-IR-Index zeigte sich in unserer Strain-Kohorte ein positiver Zusammenhang. Obwohl dies zunächst sinnvoll erscheint, finden sich in der Literatur eher gegensätzliche Aussagen. So wurde in adipösen Menschen in mehreren

Studien eher ein erniedrigtes NTproBNP nachgewiesen. [136] In einer großen Studie konnten Walford et al. sogar eher eine Korrelation von NTproBNP und gesteigerter Insulinsensitivität zeigen. [137] Es bleibt offen, ob unsere Ergebnisse die Eindeutigkeit der Studienlage eher in Zweifel ziehen oder ein falscher Zusammenhang durch Beeinflussung anderer Faktoren unserer Studie anzunehmen ist.

Es konnte ein Zusammenhang von mitochondrialer Respiration und dem kardialen Index (CI) dargestellt werden. Markiert nach Menschen mit und ohne Diabetes, zeigte sich jedoch ein negativer Zusammenhang für Menschen ohne Diabetes und ein positiver Zusammenhang für Menschen mit Diabetes. In der Literatur gibt es wenig Daten speziell zum Zusammenhang von mitochondrialer Funktion und dem CI. Am Tiermodell haben Regueira et al. sowie Utsonomiya et al. im Kontext einer Sepsis bei Verbesserung des CI eine Verbesserung der mitochondrialen Respiration festgestellt. [138], [139] Dies würde dem Verhalten der Messungen bei Menschen mit Diabetes in unseren Ergebnissen entsprechen, nicht jedoch dem bei Menschen ohne Diabetes. Eine Verschlechterung der Respiration unter Verbesserung der kardialen Leistung ist nicht vorbeschrieben, eine Erklärung für das Ergebnis könnten Ausreißer oder Kontextfaktoren sein.

4.5 Lipid-Kohorte – Vergleich von Behandlungsanlässen

In der Lipid-Kohorte wurden Proben von Studienteilnehmenden verschiedener Behandlungsanlässe untersucht. Die Personen erhielten eine Myokardbiopsie zur Verlaufskontrolle postHTX oder zur diagnostischen Abklärung bei HF unklarer Genese. In einem Vergleich der beiden Gruppen untereinander zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der LVEF, der CL sowie der NEFA. Im Vergleich ergab sich wie zu erwarten in der Gruppe der Menschen mit HF eine im Mittel leichtgradig reduzierte LVEF, wobei die postHTX Gruppe eine erhaltene LVEF aufwies. Ähnliche Unterschiede hinsichtlich der LVEF in einem Vergleich dieser Gruppen haben auch Scheiber et al. festgestellt. [140]

Im Vergleich der beiden Gruppen wiesen die Menschen postHTX eine höhere Konzentration NEFA im Serum auf. In Menschen postHTX ist wiederholt eine multifaktorielle Hyperlipidämie festgestellt worden. Unter anderem kann die immunsuppressive Medikation, die nach erfolgter Transplantation obligat ist, diesen Effekt haben. [141], [142] In den genannten Studien wurden jedoch vorwiegend Lipoproteine, Cholesterin und Triglyceride untersucht. Eine diabetische Stoffwechsellage erhöht die Konzentration von NEFA im Blut und ca. 20% der

Menschen postHTX entwickeln im Verlauf einen Diabetes Mellitus. [143], [144] Zudem wurde ein erhöhtes Vorkommen von freien Fettsäuren auch schon ab milder Transplantatabstoßung beobachtet, wobei wir Menschen mit Abstoßung aus unserer Studie ausschlossen. [145]

Zudem verzeichneten wir in der postHTX Gruppe im Vergleich auch ein höheres Vorkommen an CL. Insgesamt gibt es zum Vorkommen von ektopen Lipiden bei Menschen postHTX noch wenig Daten. In einem Paper von Marfella et al. konnte eine frühzeitige Bildung von CL im kürzlich transplantierten Herzen in Menschen postHTX mit Diabetes Mellitus, jedoch nicht in Menschen ohne Diabetes Mellitus gezeigt werden. [146] In unserer postHTX Gruppe (n=19) waren vier Menschen mit Diabetes (entsprechend 4,75%) und in unserer HF Gruppe (n=4) gab es einen Menschen mit Diabetes (entsprechend 25%). Eine Beeinflussung durch eine diabetische Stoffwechsellage ist möglich, jedoch auch eine Beeinflussung durch Abstoßung oder immunsuppressive Medikation. Insgesamt scheint es mehr Forschungsbedarf in diesem Feld zu geben.

4.6 Lipid-Kohorte – Vergleiche und Korrelationen anhand der kardialen Lipide

Wir verglichen in unserer Lipid-Kohorte eine Gruppe mit normalem Gehalt an CL und erhöhten CL. [147] Hierbei zeigten sich Unterschiede in der NEFA-Konzentration, dem Adipo-IR sowie dem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD).

Eine erhöhte Konzentration an NEFA oder anderen freien Fettsäuren wird im Kontext von CL in der Literatur immer wieder erwähnt. Es kommt im Rahmen von Übergewicht oder auch einer zunehmenden Insulinresistenz zu einer höheren Konzentration an Fettsäuren im Blut. Nutzt das Herz im physiologischen Zustand freie Fettsäuren im Energiemetabolismus, kann ein übermäßiges Vorkommen den Bedarf übersteigen und zu Bildung von ektopen Lipidspeichern am Herzen führen. [148], [149] Ein erhöhtes Vorkommen von NEFA ist dabei besonders mit einem T2DM und mit einem erhöhten Lipidvorkommen in Muskelgewebe assoziiert. [150]–[152] Die Lipolyse von Triglyceriden im Fettgewebe führt zu einer erhöhten Konzentration an NEFA und freien Fettsäuren im Blut. Ein Prozess, der normalerweise durch Insulin gehemmt wird, kann bei fortschreitender Insulinresistenz immer ungebremster stattfinden. [96]

Dies zeigt sich auch anhand eines erhöhten Adipo-IR-Index in der Gruppe mit erhöhten CL. Der Adipo-IR-Index ist ein Parameter zur Beschreibung des Ausmaßes der Insulinresistenz im Fettgewebe. [96] Dabei kann der Adipo-IR-Index auch durchaus zur Einteilung hinsichtlich einer diabetischen Stoffwechsellaage herangezogen werden. [153] Ein relevant erhöhter Adipo-IR-Index lässt also auf eine Insulinresistenz im Fettgewebe und damit einhergehend zunehmend bestehende diabetische Stoffwechsellaage schließen. [96] Marfella et al. konnten in Menschen mit Diabetes postHTX, die ein Spenderherz von Menschen ohne Diabetes erhalten hatten, bei initial normalem Gehalt an CL innerhalb von Monaten eine zunehmende Lipidakkumulation am Herzen zeigen. [146] McGavock et al. konnten einen zunehmenden Gehalt an kardialen Lipiden nicht nur bei Menschen mit Diabetes, sondern schon bei prädiabetischer Stoffwechsellaage zeigen. [154] Eine fehlende Korrelation mit anderen Diabetesparametern in unserer Lipid-Kohorte könnte auf eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen sein.

Zwischen den Gruppen stellte sich zusätzlich ein Unterschied hinsichtlich des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) dar. Zeigten sich die Mittelwerte beider Gruppen zwar noch im Normbereich, war der LVEDD der Gruppe mit erhöhten kardialen Lipiden im Vergleich wiederum relevant reduziert. Der LVEDD geht sowohl in die Berechnung der relativen Wanddicke des Myokards sowie in die Berechnung der Masse des linken Ventrikels ein. [155], [156] Ein reduzierter LVEDD hat in den Berechnungen hierbei eine vermehrte Masse bzw. größere Wanddicke zur Folge. Ein reduzierter LVEDD in der Gruppe der Menschen mit erhöhten CL könnte hinweisend auf eine myokardiale Hypertrophie sein. In der Literatur gibt es wenig Daten zu einem Zusammenhang von CL und dem LVEDD. Szczepaniak et al. fanden eine Korrelation myokardialer Lipide mit einer konzentrischen Hypertrophie. [157] Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen einem unbehandelten Diabetes Mellitus und einer erhöhten linksventrikulären Masse sowie relativen Wanddicke beschrieben. [158] In Menschen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie war ein reduzierter LVEDD direkt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. [159] Insgesamt sind zu dem Zusammenhang des LVEDD allein und dem Gehalt an CL sowie ggf. einem Diabetes Mellitus weitere Untersuchungen notwendig.

Wir führten weiterhin Korrelationsanalysen mit den CL durch. Hierbei bestätigte sich nochmals der zuvor ausgeführte Zusammenhang mit dem Adipo-IR sowie dem LVEDD.

Wir konnten außerdem eine Korrelation der CL mit der mitochondrialen myokardialen Respiration aufzeigen. Ähnliche Zusammenhänge sind in der Literatur vielfach vorbeschrieben. Ektope Lipide entstehen durch ein Überangebot an Fettsäuren im Blut, ein Überschuss von Fettsäuren im Herzen wiederum kann zur Entstehung von lipotoxischen Metaboliten, Inflammation und ROS-Bildung führen. [12] Dies kann dann durch Änderung des Energiemetabolismus im Herzen zur Einschränkung der Mitochondrienfunktion sowie der zahlenmäßigen Reduktion an Mitochondrien führen. [12], [150], [151]

4.7 Lipid-Kohorte – Weiterführende Korrelationsanalysen

Auch in unserer Lipid-Kohorte sahen wir die bereits oben beschriebene und in der Literatur vielfach gezeigte Korrelation von Übergewicht und einer diabetischen Stoffwechsellage, hier bemessen durch den HOMA-Index oder HbA1c. [1], [114], [116] In der Lipid-Kohorte zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht, bemessen am BMI, und dem GLS. Es gibt bereits mehrere Studien, die eine zunehmende Einschränkung des Strains bei fortschreitendem Übergewicht aufzeigen. Šileikienė et al. sowie Kibar et al. konnten diesen Effekt bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen zeigen. [160], [161] Shen et al. konnten eine zunehmende Steifigkeit des Myokards bei zunehmendem Übergewicht beim Erwachsenen zeigen, wobei sie eine Verstärkung dieses Effekts beim gleichzeitigen Vorliegen eines T2DM feststellten. [162] Der GLS wurde auch als unabhängiger Prädiktor einer diastolischen Dysfunktion in übergewichtigen Menschen aufgezeigt. [163]

Es zeigte sich zudem ein deutlicher Zusammenhang des HOMA-Index mit einem steigenden NTproBNP. Eine Erhöhung des NTproBNP ist bei auch nur beginnend symptomatischen Menschen mit Diabetes Mellitus hinsichtlich einer Herzinsuffizienz in der Literatur mehrfach vorbeschrieben. [164], [165] Jedoch ist der Parameter nicht Diabetes-spezifisch und auch bei vielen weiteren eine Herzinsuffizienz induzierenden Erkrankungen (z.B. Myokarditis) oder im Rahmen kardialer Dekompensationen erhöht. [107], [164] In asymptomatischen Menschen konnte NTproBNP eine diabetische Kardiomyopathie nicht nachweisen, auch wenn echokardiographisch die Diagnose gestellt werden konnte. [166] Eine prognostische Aussagekraft, auch hinsichtlich der diabetischen Kardiomyopathie, wird dem NTproBNP jedoch durchaus zugesprochen. [165], [166]

Wie schon in der Strain-Kohorte korrelierte auch in unserer Lipid-Kohorte das NTproBNP positiv mit dem Adipo-IR-Index. Wie bereits ausgeführt sind in der Literatur eher Daten zu

einer mit dem NTproBNP steigenden Insulinsensitivität und ein erniedrigtes Vorkommen in übergewichtigen Menschen zu finden, im Gegensatz zu dem positiven Zusammenhang, den wir in unserer Kohorte fanden. [136], [137]

Es konnte eine angedeutete negative Korrelation von HCL und dem kardialen Index (CI) dargestellt werden. Ein Zusammenhang exakt dieser Parameter ist in der Literatur nicht vorbeschrieben. Eine Assoziation von erhöhten HCL mit einer diastolischen Dysfunktion ist allerdings mehrfach vorbeschrieben. [167], [168] Hallsworth et al. konnten durch eine Reduktion der HCL durch sportliche Aktivität eine Verbesserung der kardialen diastolischen Funktion zeigen. [169] Zur weiteren Untersuchung eines Zusammenhangs von HCL und dem CI sind Studien mit einer größeren Stichprobe erforderlich.

Wir sahen abschließend eine negative Korrelation der Serum-Konzentration an NEFA und der myokardialen mitochondrialen Respiration. Der Zusammenhang ist auf Basis der existierenden Literatur gut erklärbar. Eine erhöhte Konzentration an NEFA im Blut führt auch zu einer erhöhten Lipidkonzentration in (Herz-)Muskelzellen. [152] Durch einen Überschuss an freien Fettsäuren am Herzen kann es zur Bildung toxischer Metabolite kommen, die eine erhöhtes ROS-Vorkommen und eine mitochondriale Dysfunktion provozieren können. [12], [150], [151] Es kann zudem zur Inflammation und Reduktion der Mitochondrienzahl kommen. [12] Allerdings besteht möglicherweise kein direkter, sondern eher ein indirekter Zusammenhang, da Phielix et al. in ihrer Studie unter reduzierter NEFA-Konzentration zwar eine Erholung der Insulinsensitivität, jedoch nicht der Mitochondrienfunktion zeigen konnten. [170]

4.8 Limitationen

Es gibt mehrere mögliche Limitationen dieser Arbeit. Einerseits wurden primär europäische Menschen untersucht, eine Übertragung der Aussage auf andere ethnische Gruppen könnte nur eingeschränkt möglich sein. [171]–[173] Ein Großteil der Studienteilnehmenden war zudem männlich. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden hinsichtlich des kleinen Anteils an Frauen nicht untersucht, mögliche bestehende Unterschiede sind jedoch denkbar und in der Literatur beschrieben. [171] Bekannte geringfügige, allerdings signifikante, Unterschiede in den Strain-Normwerten von Frauen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. [106] Zudem wurde wiederholt ein möglicher *inter-observer-bias* hinsichtlich der Strain-Analysen festgestellt. [174] Die Stichprobengröße der zwei Kohorten, besonders der

Lipid-Kohorte (n=12), ist mit der eher kleinen Zahl zudem anfällig für Fehler wie beispielsweise den *selection bias*. In unserer Studie wurden teils vorerkrankte Menschen untersucht, eine mögliche negative Beeinflussung der Daten durch den Faktor Komorbidität ist nicht auszuschließen. Bezogen auf die Untersuchung des humanen Myokards muss erwähnt werden, dass von Messungen des endokardialen Myokards aus dem interventrikulären Septum auf die Mitochondrienfunktion im ganzen Herzen rückgeschlossen wurde. In der Literatur suggerieren Studien jedoch mögliche Unterschiede im Metabolismus an verschiedenen Teilen des Herzens. [121], [140] Die Untersuchung der Mitochondrien erfolgte aufgrund von begrenztem Material nach Permeabilisierung der Herzmuskelzellen, statt die Mitochondrien selbst zu isolieren, eine Beeinflussung der Ergebnisse dadurch ist ebenfalls nicht auszuschließen.

5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich auf Basis unserer erhobenen Daten sagen, dass eingeschränkte Strain-Werte das erste Zeichen einer kardialen Dysfunktion bei vorliegender diabetischer Kardiomyopathie sein können. Ein diabetischer Stoffwechsel hatte eine eingeschränkte myokardiale Mitochondrienfunktion zur Folge. Kardiale ektope Lipidspeicher waren mit einer hohen Serumkonzentration an NEFA, einer Insulinresistenz im Fettgewebe und einem eingeschränkten myokardialen Energiemetabolismus assoziiert. Auf einen genauen zugrundeliegenden Pathomechanismus oder eine genaue Abfolge der Ereignisse lassen unsere Ergebnisse keine Rückschlüsse zu. Die genaue Chronologie der Prozesse und exakte Zusammenhänge sind weiterhin nicht abschließend geklärt und müssen Gegenstand zukünftiger Forschung bleiben.

Auf Basis der in unserer Studie ebenfalls gezeigten Zusammenhänge wurden bereits weiterführende Studien bezüglich therapeutischer Ansatzpunkte durchgeführt. Im Rahmen einer Verbesserung des Lebensstils konnte eine vermehrte sportliche Betätigung die Oxidation von Fettsäuren sowie die Insulinsensitivität verbessern. [175] Eine Anpassung der Ernährung konnte den myokardialen Fettgehalt senken, sodass künftig weiterhin auch nicht-medikamentöse Maßnahmen als Ansatzpunkt betrachtet werden sollten. [177] Es wurden auch Diabetesmedikamente mit nicht nur positiven Effekten hinsichtlich der Blutglukosekontrolle, sondern auch Reduktion von HCL und CL getestet. [176] Zudem befinden sich bereits Medikamente mit den Mitochondrien als direkten Ansatzpunkt in der Testung am Tiermodell, mit positiven Effekten auf die kardiale Mitochondrienfunktion und die Pumpfunktion sowie einem Rückgang von NTproBNP. [135] Dies sind nur Beispiele diverser ähnlicher Studien.

Weitere Studien zur Untersuchung des Mitochondrienmetabolismus sowie der ektope Lipide als therapeutischen Ansatzpunkt in der Behandlung der diabetischen Kardiomyopathie sind notwendig und auf Basis unserer Studie sowie der existierenden Daten als vielversprechend zu betrachten.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] International Diabetes Federation, „IDF Diabetes Atlas, 9th edition“, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 9th Edition, 2019. Zugegriffen: 15. Oktober 2021. [Online]. Verfügbar unter: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
- [2] M. Blüher, „Obesity: global epidemiology and pathogenesis“, *Nat. Rev. Endocrinol.*, Bd. 15, Nr. 5, S. 288–298, Mai 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- [3] C. A. Maggio und F. X. Pi-Sunyer, „Obesity and type 2 diabetes“, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Bd. 32, Nr. 4, S. 805–822, Dez. 2003, doi: 10.1016/S0889-8529(03)00071-9.
- [4] Robert Koch-Institut, „Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland“, 2017, doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-025.
- [5] B. Fletcher, M. Gulanick, und C. Lamendola, „Risk factors for type 2 diabetes mellitus“, *J. Cardiovasc. Nurs.*, Bd. 16, Nr. 2, S. 17–23, Jan. 2002, doi: 10.1097/00005082-200201000-00003.
- [6] T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, und U. H. Panton, „Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017“, *Cardiovasc. Diabetol.*, Bd. 17, Juni 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
- [7] Geneva, World Health Organisation, „WHO | Disease burden and mortality estimates“, *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*, 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ (zugegriffen 21. Oktober 2020).
- [8] D. Aune u. a., „Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies“, *1091*, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.numecd.2018.07.005.
- [9] Y. Huang, X. Cai, W. Mai, M. Li, und Y. Hu, „Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis“, *The BMJ*, Bd. 355, Nov. 2016, doi: 10.1136/bmj.i5953.
- [10] W.-S. Lee und J. Kim, „Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going“, *Korean J. Intern. Med.*, Bd. 32, Nr. 3, S. 404–421, Mai 2017, doi: 10.3904/kjim.2016.208.
- [11] S. Rao Kondapally Seshasai u. a., „Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 364, Nr. 9, S. 829–841, März 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
- [12] J. Szendroedi und M. Roden, „Ectopic lipids and organ function“, *Curr. Opin. Lipidol.*, Bd. 20, Nr. 1, S. 50–56, Feb. 2009, doi: 10.1097/mol.0b013e328321b3a8.
- [13] R. Stark und M. Roden, „ESCI Award 2006. Mitochondrial function and endocrine diseases“, *Eur. J. Clin. Invest.*, Bd. 37, Nr. 4, S. 236–248, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01773.x.
- [14] G. Jia, A. Whaley-Connell, und J. R. Sowers, „Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease“, *Diabetologia*, Bd. 61, Nr. 1, S. 21–28, Jan. 2018, doi: 10.1007/s00125-017-4390-4.

- [15] S. Boudina und E. D. Abel, „Diabetic cardiomyopathy, causes and effects“, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 31–39, März 2010, doi: 10.1007/s11154-010-9131-7.
- [16] A. Petersmann u. a., „Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus“, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.*, Bd. 127, Nr. S 01, S. S1–S7, Dez. 2019, doi: 10.1055/a-1018-9078.
- [17] American Diabetes Association, „2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*“, *Diabetes Care*, Bd. 42, Nr. Supplement_1, S. S13–S28, Jan. 2019, doi: 10.2337/dc19-S002.
- [18] O. P. Zaharia u. a., „Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study“, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, Bd. 7, Nr. 9, S. 684–694, Sep. 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1.
- [19] J. Huppelsberg und K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie: + campus.thieme.de*, 4., Aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2013.
- [20] E. Ahlqvist, R. B. Prasad, und L. Groop, „100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus“, *J. Endocrinol.*, Bd. 252, Nr. 3, S. R59–R70, Dez. 2021, doi: 10.1530/JOE-20-0596.
- [21] R. Wagner u. a., „Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes“, *Nat. Med.*, Bd. 27, Nr. 1, S. 49–57, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41591-020-1116-9.
- [22] A. Bahrman u. a., „S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: 2. Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr. 057-017“, *Diabetol. Stoffwechs.*, Bd. 13, Nr. 05, S. 423–489, Okt. 2018, doi: 10.1055/a-0666-0820.
- [23] M. Fayfman, F. J. Pasquel, und G. E. Umpierrez, „Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state“, *Med. Clin. North Am.*, Bd. 101, Nr. 3, S. 587–606, Mai 2017, doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011.
- [24] T. M. Wallace, J. C. Levy, und D. R. Matthews, „Use and Abuse of HOMA Modeling“, *Diabetes Care*, Bd. 27, Nr. 6, S. 1487–1495, Juni 2004, doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
- [25] A. Mari, G. Pacini, E. Murphy, B. Ludvik, und J. J. Nolan, „A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test“, *Diabetes Care*, Bd. 24, Nr. 3, S. 539–548, März 2001, doi: 10.2337/diacare.24.3.539.
- [26] R. Brandes, F. Lang, R. F. Schmidt, und Springer-Verlag GmbH, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 2019.
- [27] E. R. Pearson, „Type 2 diabetes: a multifaceted disease“, *Diabetologia*, Bd. 62, Nr. 7, S. 1107–1112, 2019, doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.
- [28] R. A. DeFronzo, R. C. Bonadonna, und E. Ferrannini, „Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview“, *Diabetes Care*, Bd. 15, Nr. 3, S. 318–368, März 1992, doi: 10.2337/diacare.15.3.318.
- [29] H. Mizukami und K. Kudoh, „Diversity of pathophysiology in type2 diabetes shown by islet pathology“, *J. Diabetes Investig.*, Bd. 13, Nr. 1, S. 6–13, Jan. 2022, doi: 10.1111/jdi.13679.

- [30] B. K. Tripathi und A. K. Srivastava, „Diabetes mellitus: complications and therapeutics“, *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, Bd. 12, Nr. 7, S. RA130-147, Juli 2006.
- [31] Dr. Gerd Herold, *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2020.
- [32] D. Kirpichnikov und J. R. Sowers, „Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease“, *Trends Endocrinol. Metab. TEM*, Bd. 12, Nr. 5, S. 225–230, Juli 2001, doi: 10.1016/s1043-2760(01)00391-5.
- [33] K. Papatheodorou, M. Banach, E. Bekiari, M. Rizzo, und M. Edmonds, „Complications of Diabetes 2017“, *J. Diabetes Res.*, Bd. 2018, März 2018, doi: 10.1155/2018/3086167.
- [34] J. M. Forbes und M. E. Cooper, „Mechanisms of Diabetic Complications“, *Physiol. Rev.*, Bd. 93, Nr. 1, S. 137–188, Jan. 2013, doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
- [35] M. Reincke und H. Lehnert, „Diabetes und seine Komplikationen“, *Internist*, Bd. 56, Nr. 5, S. 473–474, Mai 2015, doi: 10.1007/s00108-014-3625-4.
- [36] G. R. Hajer, T. W. van Haefen, und F. L. J. Visseren, „Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases“, *Eur. Heart J.*, Bd. 29, Nr. 24, S. 2959–2971, Dez. 2008, doi: 10.1093/eurheartj/ehn387.
- [37] A. Guilherme, J. V. Virbasius, V. Puri, und M. P. Czech, „Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes“, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 367–377, Mai 2008, doi: 10.1038/nrm2391.
- [38] H. E. Lebovitz und M. A. Banerji, „Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance“, *Diabetes Care*, Bd. 28, Nr. 9, S. 2322–2325, Sep. 2005, doi: 10.2337/diacare.28.9.2322.
- [39] K. W. Ter Horst *u. a.*, „Methods for quantifying adipose tissue insulin resistance in overweight/obese humans“, *Int. J. Obes. 2005*, Bd. 41, Nr. 8, S. 1288–1294, Aug. 2017, doi: 10.1038/ijo.2017.110.
- [40] E. Søndergaard, A. E. Espinosa De Ycaza, M. Morgan-Bathke, und M. D. Jensen, „How to Measure Adipose Tissue Insulin Sensitivity“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 102, Nr. 4, S. 1193–1199, Apr. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-00047.
- [41] C. B. Weir und A. Jan, „BMI Classification Percentile And Cut Off Points“, in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [42] E. WHO, „Body mass index - BMI“, 2022. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (zugegriffen 19. Januar 2022).
- [43] E. L. Thomas, J. A. Fitzpatrick, S. J. Malik, S. D. Taylor-Robinson, und J. D. Bell, „Whole body fat: content and distribution“, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, Bd. 73, S. 56–80, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.pnmrs.2013.04.001.
- [44] H. H. Hu, H.-W. Kim, K. S. Nayak, und M. I. Goran, „Comparison of Fat–Water MRI and Single-voxel MRS in the Assessment of Hepatic and Pancreatic Fat Fractions in Humans“, *Obesity*, Bd. 18, Nr. 4, S. 841–847, 2010, doi: 10.1038/oby.2009.352.

- [45] J. Szendroedi und M. Roden, „Ectopic lipids and organ function“, *Curr. Opin. Lipidol.*, Bd. 20, Nr. 1, S. 50–56, Feb. 2009, doi: 10.1097/mol.0b013e328321b3a8.
- [46] N. Stefan, K. Kantartzis, und H.-U. Häring, „Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver“, *Endocr. Rev.*, Bd. 29, Nr. 7, S. 939–960, Dez. 2008, doi: 10.1210/er.2008-0009.
- [47] L. S. Szczepaniak u. a., „Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population“, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Bd. 288, Nr. 2, S. E462-468, Feb. 2005, doi: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
- [48] S. Park u. a., „Cutoff Values for Diagnosing Hepatic Steatosis Using Contemporary MRI-Proton Density Fat Fraction Measuring Methods“, *Korean J. Radiol.*, Bd. 23, Nr. 12, S. 1260–1268, Dez. 2022, doi: 10.3348/kjr.2022.0334.
- [49] G. R. Hajer, T. W. van Haefen, und F. L. J. Visseren, „Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases“, *Eur. Heart J.*, Bd. 29, Nr. 24, S. 2959–2971, Dez. 2008, doi: 10.1093/eurheartj/ehn387.
- [50] M. Roden, „Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance“, *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, Bd. 2, Nr. 6, Art. Nr. 6, Juni 2006, doi: 10.1038/ncpendmet0190.
- [51] T. Jelenik u. a., „Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver“, *Diabetes*, Bd. 66, Nr. 8, S. 2241–2253, Aug. 2017, doi: 10.2337/db16-1147.
- [52] G. Targher, F. Marra, und G. Marchesini, „Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?“, *Diabetologia*, Bd. 51, Nr. 11, S. 1947–1953, Nov. 2008, doi: 10.1007/s00125-008-1135-4.
- [53] A. Guilherme, J. V. Virbasius, V. Puri, und M. P. Czech, „Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes“, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 367–377, Mai 2008, doi: 10.1038/nrm2391.
- [54] J. Szendroedi u. a., „Impaired Mitochondrial Function and Insulin Resistance of Skeletal Muscle in Mitochondrial Diabetes“, *Diabetes Care*, Bd. 32, Nr. 4, S. 677–679, Apr. 2009, doi: 10.2337/dc08-2078.
- [55] J. Szendrödi und M. Roden, *Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes. Neues aus Wissenschaft und Lehre, Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2008/2009*. 2009.
- [56] K. A. Britton und C. S. Fox, „Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease“, *Circulation*, Bd. 124, Nr. 24, S. e837–e841, Dez. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602.
- [57] A. Lettner und M. Roden, „Ectopic fat and insulin resistance“, *Curr. Diab. Rep.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 185–191, Juni 2008, doi: 10.1007/s11892-008-0032-z.
- [58] J. M. McGavock u. a., „Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study“, *Circulation*, Bd. 116, Nr. 10, S. 1170–1175, Sep. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614.

- [59] E. Zweck *u. a.*, „Impaired Myocardial Mitochondrial Respiration in Humans With Prediabetes: A Footprint of Prediabetic Cardiomyopathy“, *Circulation*, Bd. 146, Nr. 15, S. 1189–1191, Okt. 2022, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058995.
- [60] E. Zweck *u. a.*, „Exposure to Type 2 Diabetes Provokes Mitochondrial Impairment in Apparently Healthy Human Hearts“, *Diabetes Care*, Bd. 44, Nr. 5, S. e82–e84, Mai 2021, doi: 10.2337/dc20-2255.
- [61] D. J. Glenn *u. a.*, „A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy“, *Hypertens. Dallas Tex 1979*, Bd. 57, Nr. 2, S. 216–222, Feb. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160655.
- [62] S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuceoglu, T. Kumral, A. W. Branwood, and A. Grishman, „New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 30, Nr. 6, S. 595–602, Nov. 1972, doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- [63] T. H. Marwick, R. Ritchie, J. E. Shaw, und D. Kaye, „Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 71, Nr. 3, S. 339–351, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
- [64] A. G. Bertoni, A. Tsai, E. K. Kasper, und F. L. Brancati, „Diabetes and Idiopathic Cardiomyopathy: A nationwide case-control study“, *Diabetes Care*, Bd. 26, Nr. 10, S. 2791–2795, Okt. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.10.2791.
- [65] E. Adeghate und J. Singh, „Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy“, *Heart Fail. Rev.*, Bd. 19, Nr. 1, S. 15–23, Jan. 2014, doi: 10.1007/s10741-013-9388-5.
- [66] E. Levelt *u. a.*, „Relationship between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodelling in Type 2 Diabetes Mellitus“, *Diabetes*, Bd. 65, Nr. 1, S. 44–52, Jan. 2016, doi: 10.2337/db15-0627.
- [67] D. S. H. Bell, „Diabetic Cardiomyopathy“, *Diabetes Care*, Bd. 26, Nr. 10, S. 2949–2951, Okt. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.10.2949.
- [68] A. M. From, C. G. Scott, und H. H. Chen, „The Development of Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus and Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population Based Study“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 55, Nr. 4, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003.
- [69] R. Stahrenberg *u. a.*, „Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum“, *Diabetologia*, Bd. 53, Nr. 7, S. 1331–1340, Juli 2010, doi: 10.1007/s00125-010-1718-8.
- [70] M. M. El-Omar, Z.-K. Yang, A. O. Phillips, und A. M. Shah, „Cardiac dysfunction in the Goto-Kakizaki rat“, *Basic Res. Cardiol.*, Bd. 99, Nr. 2, S. 133–141, März 2004, doi: 10.1007/s00395-004-0440-4.
- [71] A. Adameova und N. S. Dhalla, „Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy“, *Heart Fail. Rev.*, Bd. 19, Nr. 1, S. 25–33, Jan. 2014, doi: 10.1007/s10741-013-9378-7.

- [72] D. Scheiber *u. a.*, „Reduced Myocardial Mitochondrial ROS Production in Mechanically Unloaded Hearts“, *J Cardiovasc. Transl. Res.*, Bd. 12, Nr. 2, S. 107–115, Apr. 2019, doi: 10.1007/s12265-018-9803-3.
- [73] D. Scheiber *u. a.*, „High-resolution respirometry in human endomyocardial biopsies shows reduced ventricular oxidative capacity related to heart failure“, *Exp. Mol. Med.*, Bd. 51, Nr. 2, S. 1–10, 14 2019, doi: 10.1038/s12276-019-0214-6.
- [74] D. Scheiber *u. a.*, „Human myocardial mitochondrial oxidative capacity is impaired in mild acute heart transplant rejection“, *ESC Heart Fail.*, Bd. 8, Nr. 6, S. 4674–4684, Dez. 2021, doi: 10.1002/ehf2.13607.
- [75] L. Cai, W. Li, G. Wang, L. Guo, Y. Jiang, und Y. J. Kang, „Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway“, *Diabetes*, Bd. 51, Nr. 6, S. 1938–1948, Juni 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.6.1938.
- [76] M. Y. Donath und S. E. Shoelson, „Type 2 diabetes as an inflammatory disease“, *Nat. Rev. Immunol.*, Bd. 11, Nr. 2, S. 98–107, Feb. 2011, doi: 10.1038/nri2925.
- [77] M. Lehrke und N. Marx, „Diabetes Mellitus and Heart Failure“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 120, Nr. 1, S. S37–S47, Juli 2017, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.014.
- [78] P. Ponikowski *u. a.*, „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC“, *Eur. J. Heart Fail.*, Bd. 18, Nr. 8, S. 891–975, Aug. 2016, doi: 10.1002/ejhf.592.
- [79] A. A. Oktay *u. a.*, „Diabetes, Cardiomyopathy, and Heart Failure“, in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, H. J. Hofland, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, und D. P. Wilson, Hrsg., South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [80] O. A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl, K. H. Haugaa, und S. Urheim, „Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?“, *Eur. Heart J.*, Bd. 37, Nr. 15, S. 1196–1207, Apr. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv529.
- [81] O. A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl, K. H. Haugaa, und S. Urheim, „Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?“, *Eur. Heart J.*, Bd. 37, Nr. 15, S. 1196–1207, Apr. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv529.
- [82] T. Onishi *u. a.*, „Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking“, *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.*, Bd. 15, S. 95, Okt. 2013, doi: 10.1186/1532-429X-15-95.
- [83] R. M. Lang *u. a.*, „Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“, *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging*, Bd. 16, Nr. 3, S. 233–271, März 2015, doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- [84] J. Rassow, Hrsg., *Biochemie: 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen]*, 3., Vollst. überarb. und erw. Aufl. in Duale Reihe. Stuttgart: Thieme, 2012.

- [85] S. J. Annesley und P. R. Fisher, „Mitochondria in Health and Disease“, *Cells*, Bd. 8, Nr. 7, S. 680, Juli 2019, doi: 10.3390/cells8070680.
- [86] M. Brownlee, „The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism“, *Diabetes*, Bd. 54, Nr. 6, S. 1615–1625, Juni 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- [87] H. Raza, S. K. Prabu, M.-A. Robin, und N. G. Avadhani, „Elevated mitochondrial cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase A4-4 in streptozotocin-induced diabetic rats: tissue-specific variations and roles in oxidative stress“, *Diabetes*, Bd. 53, Nr. 1, S. 185–194, Jan. 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.1.185.
- [88] J. Szendroedi, E. Phielix, und M. Roden, „The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus“, *Nat. Rev. Endocrinol.*, Bd. 8, Nr. 2, S. 92–103, Sep. 2011, doi: 10.1038/nrendo.2011.138.
- [89] J. Szendroedi, E. Phielix, und M. Roden, „The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus“, *Nat. Rev. Endocrinol.*, Bd. 8, Nr. 2, S. 92–103, Feb. 2012, doi: 10.1038/nrendo.2011.138.
- [90] G. N. Pierce und N. S. Dhalla, „Heart mitochondrial function in chronic experimental diabetes in rats“, *Can. J. Cardiol.*, Bd. 1, Nr. 1, S. 48–54, Jan. 1985.
- [91] J. Szendroedi u. a., „Abnormal hepatic energy homeostasis in type 2 diabetes“, *Hepatology. Baltim. Md*, Bd. 50, Nr. 4, S. 1079–1086, Okt. 2009, doi: 10.1002/hep.23093.
- [92] D. Pesta und E. Gnaiger, „High-resolution respirometry: OXPHOS protocols for human cells and permeabilized fibers from small biopsies of human muscle“, *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, Bd. 810, S. 25–58, 2012, doi: 10.1007/978-1-61779-382-0_3.
- [93] G. F. Watts, „Clinical Diabetes Research: Methods and Techniques. Edited by Michael Roden. © 2007, John Wiley & Sons Ltd ISBN: 978 0 470 01728 9“, *Pract. Diabetes Int.*, Bd. 25, Nr. 7, S. 277–277, 2008, doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.1277>.
- [94] C. S. Choi, M. Y. Kim, K. Han, und M.-S. Lee, „Assessment of β -cell function in human patients“, *Islets*, Bd. 4, Nr. 2, S. 79–83, März 2012, doi: 10.4161/isl.19270.
- [95] E. Søndergaard, A. E. Espinosa De Ycaza, M. Morgan-Bathke, und M. D. Jensen, „How to Measure Adipose Tissue Insulin Sensitivity“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 102, Nr. 4, S. 1193–1199, Apr. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-00047.
- [96] K. W. Ter Horst u. a., „Methods for quantifying adipose tissue insulin resistance in overweight/obese humans“, *Int. J. Obes. 2005*, Bd. 41, Nr. 8, S. 1288–1294, 2017, doi: 10.1038/ijo.2017.110.
- [97] J. N. Kirkpatrick, M. A. Vannan, J. Narula, und R. M. Lang, „Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 50, Nr. 5, S. 381–396, Juli 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.048.
- [98] F. Andre u. a., „Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking“, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, Bd. 17, Nr. 1, S. 25, Dez. 2015, doi: 10.1186/s12968-015-0123-3.
- [99] J. A. Gonzalez und C. M. Kramer, „Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance“,

- Curr. Heart Fail. Rep.*, Bd. 12, Nr. 4, S. 276–283, Aug. 2015, doi: 10.1007/s11897-015-0261-9.
- [100] L. Valkovič, M. Chmelik, und M. Krssak, „In-vivo ³¹P-MRS of skeletal muscle and liver: A way for non-invasive assessment of their metabolism“, *Anal. Biochem.*, Bd. 529, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.ab.2017.01.018.
- [101] S. Gancheva *u. a.*, „Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Independent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes“, *Diabetes*, Bd. 65, Nr. 7, S. 1849–1857, Juli 2016, doi: 10.2337/db16-0162.
- [102] A. Naressi *u. a.*, „Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package“, *Magma N. Y. N.*, Bd. 12, Nr. 2–3, S. 141–152, Mai 2001, doi: 10.1007/BF02668096.
- [103] D. Stefan *u. a.*, „Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package“, *Meas. Sci. Technol.*, Bd. 20, S. 104035, Okt. 2009, doi: 10.1088/0957-0233/20/10/104035.
- [104] E. Gnaiger, „Mitochondrial Pathways and Respiratory Control“, S. 65, 2012.
- [105] A. Kosaraju, A. Goyal, Y. Grigorova, und A. N. Makaryus, „Left Ventricular Ejection Fraction“, in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Zugegriffen: 16. Oktober 2021. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
- [106] A. Scatteia, A. Baritussio, und C. Bucciarelli-Ducci, „Strain imaging using cardiac magnetic resonance“, *Heart Fail. Rev.*, Bd. 22, Nr. 4, S. 465–476, 2017, doi: 10.1007/s10741-017-9621-8.
- [107] A. Lorenzo-Almorós, J. Tuñón, M. Orejas, M. Cortés, J. Egido, und Ó. Lorenzo, „Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy“, *Cardiovasc. Diabetol.*, Bd. 16, S. 28, Feb. 2017, doi: 10.1186/s12933-017-0506-x.
- [108] J.-H. Liu *u. a.*, „Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus“, *Cardiovasc. Diabetol.*, Bd. 15, S. 22, Feb. 2016, doi: 10.1186/s12933-016-0333-5.
- [109] L. Ernande *u. a.*, „Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy?“, *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, Bd. 24, Nr. 11, S. 1268-1275.e1, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.echo.2011.07.017.
- [110] Y. Mochizuki *u. a.*, „Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes mellitus“, *Cardiovasc. Diabetol.*, Bd. 14, S. 37, Apr. 2015, doi: 10.1186/s12933-015-0201-8.
- [111] R. Flores-Ramírez *u. a.*, „Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with Gal-3 in patients with preserved ejection fraction“, *Arch. Cardiol. Mex.*, Bd. 87, Nr. 4, S. 278–285, 2017, doi: 10.1016/j.acmx.2016.06.002.
- [112] Z. Y. Fang, R. Schull-Meade, R. Leano, P. M. Mottram, J. B. Prins, und T. H. Marwick, „Screening for heart disease in diabetic subjects“, *Am. Heart J.*, Bd. 149, Nr. 2, S. 349–354, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.021.

- [113] R. H. Ritchie und E. D. Abel, „Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease“, *Circ. Res.*, Bd. 126, Nr. 11, S. 1501–1525, Mai 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.
- [114] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka, und W. Zhang, „Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention“, *Int. J. Med. Sci.*, Bd. 11, Nr. 11, S. 1185–1200, Sep. 2014, doi: 10.7150/ijms.10001.
- [115] P. Riobó Serván, „Obesity and diabetes“, *Nutr. Hosp.*, Bd. 28 Suppl 5, S. 138–143, Sep. 2013, doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6929.
- [116] J. Wei, X. Liu, H. Xue, Y. Wang, und Z. Shi, „Comparisons of Visceral Adiposity Index, Body Shape Index, Body Mass Index and Waist Circumference and Their Associations with Diabetes Mellitus in Adults“, *Nutrients*, Bd. 11, Nr. 7, S. 1580, Juli 2019, doi: 10.3390/nu11071580.
- [117] L. Cai, W. Li, G. Wang, L. Guo, Y. Jiang, und Y. J. Kang, „Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway“, *Diabetes*, Bd. 51, Nr. 6, S. 1938–1948, Juni 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.6.1938.
- [118] H. Bugger und E. D. Abel, „Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy“, *Diabetologia*, Bd. 57, Nr. 4, S. 660–671, Apr. 2014, doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.
- [119] E. Zweck u. a., „Exposure to Type 2 Diabetes Provokes Mitochondrial Impairment in Apparently Healthy Human Hearts“, *Diabetes Care*, Bd. 44, Nr. 5, S. e82–e84, Mai 2021, doi: 10.2337/dc20-2255.
- [120] E. J. Anderson, A. P. Kypson, E. Rodriguez, C. A. Anderson, E. J. Lehr, und P. D. Neuffer, „Substrate-Specific Derangements in Mitochondrial Metabolism and Redox Balance in Atrium of Type 2 Diabetic Human Heart“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 54, Nr. 20, S. 1891–1898, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.031.
- [121] H. Lemieux, S. Semsroth, H. Antretter, D. Höfer, und E. Gnaiger, „Mitochondrial respiratory control and early defects of oxidative phosphorylation in the failing human heart“, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, Bd. 43, Nr. 12, S. 1729–1738, Dez. 2011, doi: 10.1016/j.biocel.2011.08.008.
- [122] P. Gayoso-Diz u. a., „Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study“, *BMC Endocr. Disord.*, Bd. 13, S. 47, Okt. 2013, doi: 10.1186/1472-6823-13-47.
- [123] Q. Tang, X. Li, P. Song, und L. Xu, „Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future“, *Drug Discov. Ther.*, Bd. 9, Nr. 6, S. 380–385, 2015, doi: 10.5582/ddt.2015.01207.
- [124] D. Tripathy u. a., „Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study.“, *Diabetes*, Bd. 49, Nr. 6, S. 975–980, Juni 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.6.975.
- [125] S. Korkmaz-Icöz u. a., „Left ventricular pressure-volume measurements and myocardial gene expression profile in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats“, *Am. J. Physiol.*

- Heart Circ. Physiol.*, Bd. 311, Nr. 4, S. H958–H971, Okt. 2016, doi: 10.1152/ajpheart.00956.2015.
- [126] N. E. Russell, M. F. Higgins, M. Amaruso, M. Foley, und F. M. McAuliffe, „Troponin T and pro-B-type natriuretic Peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers“, *Diabetes Care*, Bd. 32, Nr. 11, S. 2050–2055, Nov. 2009, doi: 10.2337/dc09-0552.
- [127] P. P. Swoboda u. a., „Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure“, *J. Am. Heart Assoc.*, Bd. 6, Nr. 7, S. e005539, Juli 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.005539.
- [128] J. V. Janssens, B. Ma, M. A. Brimble, J. E. Van Eyk, L. M. D. Delbridge, und K. M. Mellor, „Cardiac troponins may be irreversibly modified by glycation: novel potential mechanisms of cardiac performance modulation“, *Sci. Rep.*, Bd. 8, Nr. 1, S. 16084, Okt. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-33886-x.
- [129] E. Zweck, J. Szendrödi, M. Kelm, und M. Roden, „[The Diabetic Heart and Heart Failure - Update on Mechanisms and Therapy]“, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, Bd. 144, Nr. 3, S. 175–179, Feb. 2019, doi: 10.1055/a-0646-7871.
- [130] P. Claus, A. M. S. Omar, G. Pedrizzetti, P. P. Sengupta, und E. Nagel, „Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications“, *JACC Cardiovasc. Imaging*, Bd. 8, Nr. 12, S. 1444–1460, Dez. 2015, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.001.
- [131] H. Tanaka, „Utility of strain imaging in conjunction with heart failure stage classification for heart failure patient management“, *J. Echocardiogr.*, Bd. 17, Nr. 1, S. 17–24, März 2019, doi: 10.1007/s12574-018-0408-2.
- [132] B. Zhou und R. Tian, „Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 128, Nr. 9, S. 3716–3726, 2018, doi: 10.1172/JCI120849.
- [133] J. Schwemmlein, C. Maack, und E. Bertero, „Mitochondria as Therapeutic Targets in Heart Failure“, *Curr. Heart Fail. Rep.*, Bd. 19, Nr. 2, S. 27–37, 2022, doi: 10.1007/s11897-022-00539-0.
- [134] L. Zhang, Y. Wan, B. He, L. Wang, D. Zhu, und F. Gao, „Left ventricular strain patterns and their relationships with cardiac biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved left ventricular ejection fraction“, *Front. Cardiovasc. Med.*, Bd. 9, S. 963110, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.963110.
- [135] H. N. Sabbah, R. C. Gupta, S. Kohli, M. Wang, S. Hachem, und K. Zhang, „Chronic Therapy With Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure“, *Circ. Heart Fail.*, Bd. 9, Nr. 2, S. e002206, Feb. 2016, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002206.
- [136] C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida, und M. S. Runge, „Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 176, Nr. 3, S. 611–617, Okt. 2014, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
- [137] G. A. Walford u. a., „Circulating natriuretic peptide concentrations reflect changes in insulin sensitivity over time in the Diabetes Prevention Program“, *Diabetologia*, Bd. 57, Nr. 5, S. 935–939, Mai 2014, doi: 10.1007/s00125-014-3183-2.

- [138] T. Utsunomiya, M. M. Krausz, M. Kobayashi, D. Shepro, und H. B. Hechtman, „Myocardial protection with prostacyclin after lethal endotoxemia“, *Surgery*, Bd. 92, Nr. 1, S. 101–108, Juli 1982.
- [139] T. Regueira *u. a.*, „Norepinephrine to increase blood pressure in endotoxaemic pigs is associated with improved hepatic mitochondrial respiration“, *Crit. Care*, Bd. 12, Nr. 4, S. R88, 2008, doi: 10.1186/cc6956.
- [140] D. Scheiber *u. a.*, „High-resolution respirometry in human endomyocardial biopsies shows reduced ventricular oxidative capacity related to heart failure“, *Exp. Mol. Med.*, Bd. 51, Nr. 2, S. 1–10, Feb. 2019, doi: 10.1038/s12276-019-0214-6.
- [141] K. C. Bilchick, C. A. Henrikson, D. Skojec, E. K. Kasper, und R. S. Blumenthal, „Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients“, *Am. Heart J.*, Bd. 148, Nr. 2, S. 200–210, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.050.
- [142] C. M. Ballantyne *u. a.*, „Treatment of hyperlipidemia after heart transplantation and rationale for the Heart Transplant Lipid Registry“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 78, Nr. 5, S. 532–535, Sep. 1996, doi: 10.1016/s0002-9149(96)00358-x.
- [143] J. D. Newman *u. a.*, „Post-transplant diabetes mellitus following heart transplantation“, *J. Heart Lung Transplant.*, Bd. 41, Nr. 11, S. 1537–1546, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.healun.2022.07.011.
- [144] S. Benedini *u. a.*, „Energy metabolism in diabetic and nondiabetic heart transplant recipients“, *Diabetes Care*, Bd. 25, Nr. 3, S. 530–536, März 2002, doi: 10.2337/diabetes.25.3.530.
- [145] P. Hengster *u. a.*, „Myocardial fatty acid metabolism during acute cardiac allograft rejection“, *Res. Exp. Med. Z. Gesamte Exp. Med. Einschl. Exp. Chir.*, Bd. 197, Nr. 5, S. 255–262, 1998, doi: 10.1007/s004330050074.
- [146] R. Marfella *u. a.*, „Lipid Accumulation in Hearts Transplanted From Nondiabetic Donors to Diabetic Recipients“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 75, Nr. 11, S. 1249–1262, März 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.018.
- [147] K. M. E. Faller, C. A. Lygate, S. Neubauer, und J. E. Schneider, „1H-MR spectroscopy for analysis of cardiac lipid and creatine metabolism“, *Heart Fail. Rev.*, Bd. 18, Nr. 5, S. 657–668, 2013, doi: 10.1007/s10741-012-9341-z.
- [148] J. E. Schaffer, „Lipotoxicity: when tissues overeat“, *Curr. Opin. Lipidol.*, Bd. 14, Nr. 3, S. 281–287, Juni 2003, doi: 10.1097/00041433-200306000-00008.
- [149] J. Borén, M.-R. Taskinen, S.-O. Olofsson, und M. Levin, „Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship“, *J. Intern. Med.*, Bd. 274, Nr. 1, S. 25–40, 2013, doi: 10.1111/joim.12071.
- [150] L. J. Rijzewijk *u. a.*, „Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 52, Nr. 22, S. 1793–1799, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.062.
- [151] M. Snel *u. a.*, „Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions“, *Int. J. Endocrinol.*, Bd. 2012, S. 983814, 2012, doi: 10.1155/2012/983814.

- [152] L. Zhang, W. Keung, V. Samokhvalov, W. Wang, und G. D. Lopaschuk, „Role of fatty acid uptake and fatty acid β -oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle“, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids*, Bd. 1801, Nr. 1, S. 1–22, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.bbali.2009.09.014.
- [153] I. Aloulou, J.-F. Brun, und J. Mercier, „Evaluation of insulin sensitivity and glucose effectiveness during a standardized breakfast test: comparison with the minimal model analysis of an intravenous glucose tolerance test“, *Metabolism*, Bd. 55, Nr. 5, S. 676–690, Mai 2006, doi: 10.1016/j.metabol.2006.01.002.
- [154] J. M. McGavock u. a., „Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study“, *Circulation*, Bd. 116, Nr. 10, S. 1170–1175, Sep. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614.
- [155] P. Perrone-Filardi u. a., „Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension*“, *J. Hypertens.*, Bd. 35, Nr. 9, S. 1727, Sep. 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001396.
- [156] B. Williams u. a., „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)“, *Eur. Heart J.*, Bd. 39, Nr. 33, S. 3021–3104, Sep. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [157] L. S. Szczepaniak u. a., „Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging“, *Magn. Reson. Med.*, Bd. 49, Nr. 3, S. 417–423, März 2003, doi: 10.1002/mrm.10372.
- [158] M. Pareek u. a., „Untreated diabetes mellitus, but not impaired fasting glucose, is associated with increased left ventricular mass and concentric hypertrophy in an elderly, healthy, Swedish population“, *IJC Metab. Endocr.*, Bd. 9, S. 39–47, Dez. 2015, doi: 10.1016/j.ijcme.2015.10.005.
- [159] M. Mendonca u. a., „Abstract 21050: Diminished Left Ventricular End-Diastolic Dimensions Predict an Amplified Risk of Death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease“, *Circulation*, Bd. 122, Nr. suppl_21, S. A21050–A21050, Nov. 2010, doi: 10.1161/circ.122.suppl_21.A21050.
- [160] R. Šileikienė, K. Adamonytė, A. Ziuteliene, E. Ramanauskienė, und J. J. Vaškelytė, „Atrial and Ventricular Structural and Functional Alterations in Obese Children“, *Med. Kaunas Lith.*, Bd. 57, Nr. 6, S. 562, Juni 2021, doi: 10.3390/medicina57060562.
- [161] A. E. Kibar u. a., „Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents“, *Balk. Med. J.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 56–63, Jan. 2015, doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15136.
- [162] M.-T. Shen u. a., „Impact of BMI on Left Atrial Strain and Abnormal Atrioventricular Interaction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Study“, *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, Bd. 55, Nr. 5, S. 1461–1475, Mai 2022, doi: 10.1002/jmri.27931.
- [163] F. L. Dini u. a., „Prevalence and determinants of left ventricular diastolic dysfunction in obese subjects and the role of left ventricular global longitudinal strain and mass

- normalized to height“, *Echocardiogr. Mt. Kisco N*, Bd. 35, Nr. 8, S. 1124–1131, Aug. 2018, doi: 10.1111/echo.13890.
- [164] R. Valle *u. a.*, „The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients“, *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 40–44, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.euje.2005.03.009.
- [165] S. Kiencke *u. a.*, „Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome“, *Eur. J. Heart Fail.*, Bd. 12, Nr. 9, S. 951–957, Sep. 2010, doi: 10.1093/eur-jhf/hfq110.
- [166] U. Dahlström, „Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure?“, *Eur. J. Heart Fail.*, Bd. 6, Nr. 3, S. 281–287, März 2004, doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.005.
- [167] C. Edin *u. a.*, „Ectopic fat is associated with cardiac remodeling-A comprehensive assessment of regional fat depots in type 2 diabetes using multi-parametric MRI“, *Front. Cardiovasc. Med.*, Bd. 9, S. 813427, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.813427.
- [168] M. Granér *u. a.*, „Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease“, *Circ. Cardiovasc. Imaging*, Bd. 8, Nr. 1, S. e001979, Jan. 2015, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001979.
- [169] K. Hallsworth *u. a.*, „Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial“, *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, Bd. 129, Nr. 12, S. 1097–1105, Dez. 2015, doi: 10.1042/CS20150308.
- [170] E. Phielix, T. Jelenik, P. Nowotny, J. Szendroedi, und M. Roden, „Reduction of non-esterified fatty acids improves insulin sensitivity and lowers oxidative stress, but fails to restore oxidative capacity in type 2 diabetes: a randomised clinical trial“, *Diabetologia*, Bd. 57, Nr. 3, S. 572–581, März 2014, doi: 10.1007/s00125-013-3127-2.
- [171] A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, und G. Pacini, „Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus“, *Endocr. Rev.*, Bd. 37, Nr. 3, S. 278–316, Juni 2016, doi: 10.1210/er.2015-1137.
- [172] J. S. Haw, M. Shah, S. Turbow, M. Egeolu, und G. Umpierrez, „Diabetes Complications in Racial and Ethnic Minority Populations in the USA“, *Curr. Diab. Rep.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 2, Jan. 2021, doi: 10.1007/s11892-020-01369-x.
- [173] H. Yaghoobkar, B. Whitcher, J. D. Bell, und E. L. Thomas, „Ethnic differences in adiposity and diabetes risk - insights from genetic studies“, *J. Intern. Med.*, Bd. 288, Nr. 3, S. 271–283, Sep. 2020, doi: 10.1111/joim.13082.
- [174] A. Schuster *u. a.*, „Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility“, *Clin. Radiol.*, Bd. 70, Nr. 9, S. 989–998, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.crad.2015.05.006.
- [175] T. P. J. Solomon *u. a.*, „Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults“, *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, Bd. 104, Nr. 5, S. 1313–1319, Mai 2008, doi: 10.1152/jappphysiol.00890.2007.

- [176] I. Zib *u. a.*, „Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes“, *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.*, Bd. 55, Nr. 5, S. 230–236, Juli 2007, doi: 10.2310/6650.2007.00003.
- [177] A. P. M. Viljanen *u. a.*, „Effect of caloric restriction on myocardial fatty acid uptake, left ventricular mass, and cardiac work in obese adults“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 103, Nr. 12, S. 1721–1726, Juni 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.02.025.

Anhang

Human Heart Date: _____ Notes: _____

Sample nr: _____ **Group:** _____ **Sample nr:** _____ **Group:** _____

Oxygraph chamber _____	Oxygraph chamber _____
Tissue _____ mg	Tissue _____ mg
Malate 5 ul	Malate 5 ul
hyperoxygenation	hyperoxygenation
Octanoyl carnitine 20 ul	Octanoyl carnitine 20 ul
ADP 10 ul	ADP 10 ul
Glutamate 10 ul	Glutamate 10 ul
Succinate 20 ul	Succinate 20 ul
Cytochrome c 3 ul	Cytochrome c 3 ul
Oligomycin 2 ul	Oligomycin 2 ul
FCCP titration 0.5/0.3 per step	FCCP titration 0.5/0.3 per step
Antimycin A 2 ul	Antimycin A 2 ul

FOR CSA: _____ **Tissue:** _____

Sample nr.	Tissue weight (mg)

Studienprojekt:	Probanden-ID Nr.
-----------------	------------------

Befragung zur Magnetresonanztomographie (MRT)- Untersuchung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, beim dem mit Hilfe von Magnetfeldern überlagerungsfreie Schnittbilder erzeugt werden. Die Untersuchung ist schonend, schmerzfrei und bei Beachtung der Sicherheitsbestimmungen ohne Risiko. Eine MRT-Untersuchung kann nicht durchgeführt werden, wenn Sie Träger metallischer bzw. magnetischer Implantate, Gegenstände oder Fremdkörper sind. Um dies abzuklären, bitten wir Sie, uns vorab folgende Angaben zu machen:

Nachname _____ Vorname _____

Alter _____ Jahre Größe _____ m Gewicht _____ kg

Geburtsdatum ____/____/____ Männlich Weiblich

Datum ____/____/____ Tel.nr. für Rückfragen _____

1. Wurden Sie bislang operiert bzw. haben Sie sich einem invasiven Eingriff unterzogen (Arthroskopie, Endoskopie)? Ja Nein
Wenn ja, geben Sie bitte das Datum, die Operation/ Eingriffs sowie das Krankenhaus/ die Praxis an (Bsp.: Gallenblasenentfernung 21.6.2006, EVK Düsseldorf):

Operation/Eingriff	Wann?	Datum	Wo? Klinik/Praxis	Stadt

	Funktion	Name	Datum	Unterschrift
Erstellt	MA	Link	10/08/2011	
Geprüft	MA	Nowotny B.	10/08/2011	
Freigegeben	BVL	Hwang	11/08/2011	

2. Haben Sie früher schon eine bildgebende Untersuchung (MRT, CT, Röntgen) gehabt?

Ja Nein

MRT	CT	Rön.	Körperteil	Wann? Datum	Wo? Klinik/Praxis	Stadt

3. Haben Sie im Zusammenhang mit einer früheren MRT-Untersuchung oder MR-Verfahren Probleme gehabt?

Ja Nein

Wenn ja, bitte beschreiben Sie diese (und warum?):

4. Haben Sie jemals eine Augenverletzung durch einen metallischen Gegenstand oder Fragment erlitten (z.B. Metallsplitter, Späne, Fremdkörper etc.)?

Ja Nein

Wenn ja, bitte beschreiben Sie welche:

5. Sind Sie schon einmal durch einen metallischen Gegenstand oder einen Fremdkörper (z.B. Kugel, Splitter etc.) verletzt worden?

Ja Nein

Wenn ja, bitte beschreiben Sie durch welchen:

6. Sind Sie Schmied oder arbeiten Sie in Ihrem Beruf mit Metall?

Ja Nein

7. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein oder haben Sie kürzlich welche genommen?

Ja Nein

Wenn ja, bitte listen Sie diese auf:

8. Leiden Sie an einer Suchterkrankung (Drogen, Medikamente, Alkohol)?

Ja Nein

9. Für Probandinnen: Sind Sie schwanger?

Ja Nein

10. Haben Sie feste Implantate und/oder nicht entfernbare Prothesen? Ja Nein
Wenn „Ja“, geben Sie bitte die Art des Implantats/der Prothese an und notieren wann und wo Sie das Implantat/die Prothese bekommen haben:

Art des Implantats/der Prothese	Wann bekommen?	Wo? Klinik/Praxis	Stadt

11. Ich bin damit einverstanden, dass das DDZ meine behandelnden Ärzte oder das Krankenhaus kontaktieren darf, um gegebenenfalls für die Entscheidung, ob eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden kann, weitere Informationen (z.B. OP-Berichte) einzuholen. Ja Nein

Bitte geben Sie an, ob Folgendes auf Sie zutrifft:

Ja	Nein	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aneurysmclip
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herzschrittmacher
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Implantierter Kardioverter-Defibrillator (ICD)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elektronische Implantate oder Geräte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Magnetisch-aktives Implantat oder Gerät
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Neurostimulations-System
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rückenmarkstimulator
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Interne Elektroden oder Drähte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knochenwachstums- / Knochenfusions-Stimulator
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cochlea-Implantat (Schnecke im Ohr), otologische oder andere Ohr-Implantate
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insulin- oder andere Infusionspumpe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Implantierte Medikamenten-Infusionsvorrichtungen (z.B. Port)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jegliche Art von Prothesen (Augenprothesen, Penisprothesen etc.)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herzklappenprothese
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lidfeder, Liddraht oder Lidgewicht

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Künstliche Gliedmaßen oder Prothesen
Ja	Nein	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Metallische Stents, Filter oder Spulen (Coils)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hirnwasserdrainage-Shunt (spinal oder intraventrikulär)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gefäßzugänge, Ports und/oder Katheter
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	radioaktive Implantate (z.B. zur internen Strahlentherapie)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Swan-Ganz- oder Thermodilutionskatheter
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Medikamentenpflaster (Nikotin, Nitroglycerin, Schmerzmittel)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Metallisches Fragment/Fremdkörper
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Netz (z.B. nach Leistenbruch-OP, Bauchwand-OP)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gewebe-Expander (z.B. Brust)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chirurgische Klammern, Clips oder metallische Fäden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gelenkersatz (Hüfte, Knie etc.)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knochen- / Gelenkstifte, Schrauben, Nägel, Draht, Platten etc.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Interurinpessar(IUP), Spirale, Diaphragma oder Pessare
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zahnersatz oder -teilersatz, Zahnimplantate, Brücken, Kronen (Bitte entfernen Sie Ihren Zahnersatz – falls möglich – bevor Sie den MR-Raum betreten)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tattoos oder Permanent-Make-up
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Piercing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hörgeräte (Bitte entfernen Sie Ihr Hörgerät bevor Sie den MR-Raum betreten)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Andere Implantate _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Atemprobleme oder eingeschränkte Beweglichkeit
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Platzangst

Vor Betreten der Umgebung des MR oder des MR-System-Raumes müssen alle metallischen Gegenstände wie Hörgeräte, Zahnprothesen, Teilprothesen, Schlüssel, Piepser, Handy, Brille, Haarnadeln, -spangen, Schmuck, Piercings, Uhren, Sicherheitsnadeln, Büroklammern, Geldscheinklammern, Kreditkarten, Bankkarten, Magnetstreifenkarten, Münzen, Kugelschreiber, Taschenmesser, Nagelknipser, Werkzeuge, Kleidung mit Metallverschlüssen, Zubehör und Bekleidung mit metallischen Komponenten entfernt werden.

Bitte kontaktieren Sie das MRT Personal bei Fragen hierzu **BEVOR** Sie den MR System Raum betreten.

Hinweis/Anmerkung: Sie sollten während der MR-Untersuchung Ohrstöpsel oder einen anderen Hörschutz (z.B. Kopfhörer) tragen, um mögliche Probleme oder Risiken im Zusammenhang mit dem Lärm zu verhindern.

Ich bestätige die zuvor/oben gemachten Angaben nach bestem Wissen und Gewissen getätigt zu haben. Ich habe den Inhalt dieses Fragebogens verstanden und ich hatte Gelegenheit Fragen zu den Angaben in diesem Formular sowie über die bevorstehende Untersuchung des MR-Verfahrens zu stellen.

Fragebogen ausgefüllt von: Proband Angehöriger DDZ Personal

Name des Probanden: _____

Unterschrift des Probanden : _____

Datum _____/_____/_____

MRT durchführbar Ja Nein: _____

Freigabe unterzeichnet von:

MRT Personal

Name: _____

Unterschrift: _____

Datum _____/_____/_____

DDZ Arzt

Name: _____

Unterschrift: _____

Datum _____/_____/_____

Andere

Name: _____

Unterschrift: _____

Datum _____/_____/_____

Danksagung

Ohne die Hilfe einiger Menschen wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Julia Szendrödi. Ohne ihre stetige Unterstützung, ihren schlaun und kritischen Geist und das konstruktive Feedback, hätte ich dieses Projekt nicht abschließen können. Meinem Betreuer Ralf Westenfeld danke ich für die Chance, diese Doktorarbeit schreiben zu dürfen. Elric Zweck danke ich sehr für die Anleitung in dem Projekt und die unermüdliche und freundliche Beantwortung aller berechtigten und auch dummen Fragen. Auch Daniel Scheiber danke ich für die Unterstützung in der Klinik und die Begleitung während der Datenakquise. Julius Borger, Martin Leung, Constanze Moos und Max Karschnia danke ich für die Weiterführung des Projekts. Ich bedanke mich bei Malte Kelm und Michael Roden, die Datensammlung und -auswertung in ihren Instituten ermöglicht zu haben.

Dank gebührt auch dem Team im Deutschen Diabetes Zentrum für die Unterstützung bei Messungen und die kollegiale und lustige Atmosphäre währenddessen. Tomas Jelenik, Dominik Pesta, Ilka Rokitta, Myrko Eßer und Fariba Zivehe möchte ich besonders hervorheben. Danke an Maik Rothe für die vielen MRT-Messungen und die Zeit. Danke auch an das Laborteam unter der Leitung von Daniel Markgraf.

Ich bedanke mich außerdem bei dem Team des Herzkatheterlabors, des Kardio-MRTs und der gesamten Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Danke an Patrick Horn, Florian Bönner, Maximilian Spieker, Fariba von den MTAs und Daniel vom MRT.

Ich möchte mich zudem bei der Klinik für Kardiochirurgie und besonders bei Udo Boeken, Diyar Saeed, Payam Akhyari und Artur Lichtenberg bedanken.

Last but not least möchte ich ein großes und dickes Dankeschön für die Unterstützung meiner Freunde, meiner Eltern und meiner Schwester aussprechen. Ihr habt mich aufgerichtet, wenn ich verzweifelt war. Ihr habt mich motiviert, immer weiterzumachen. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft. Hab euch lieb.

Mama und Papa, diese Arbeit ist für euch.