

AUS DER KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN IV - NIEREN- UND
HOCHDRUCKKRANKHEITEN
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS DES SAARLANDES, HOMBURG

DIREKTOR: UNIV.-PROFESSOR DR. MED. DANILO FLISER

CHARAKTERISIERUNG DES PHOSPHATURISCHEN HORMONS
FGF-23 ALS KARDIALER RISIKOMARKER UND REFLEKTOR
DER PHOSPHATHOMÖOSTASE

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

VORGELEGT VON

PHILIPP ULRICH EGE

GEBOREN AM 01.04.1982 IN LINDAU AM BODENSEE

Tag der Promotion:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abstract.....	3
Zusammenfassung.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1. Struktur und Funktion von FGF-23	8
1.2. Chronische Nierenerkrankung und FGF-23.....	10
1.3. Prognostische Bedeutung von FGF-23 bei CKD.....	11
1.4. FGF-23 und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	12
1.5. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie	13
1.6. Diuretika und FGF-23.....	14
1.7. FGF-23 als Phosphat-Langzeitmarker	14
1.8. Hypothesen	15
2. Material und Methoden.....	17
2.1. HOM SWEET HOME Studie.....	17
2.1.1. Studiendesign und -population	17
2.1.2. Erfassung von Patientendaten	17
2.1.3. Probengewinnung und -archivierung	18
2.1.4. Bestimmung von FGF-23.....	19
2.1.5. Elektrokardiographie.....	19
2.2. DIAL HOME Studie.....	20
2.2.1. Studiendesign und -population.....	20
2.2.2. Erfassung von Patientendaten	21
2.2.3. Probengewinnung und -archivierung	22
2.2.4. Labormethoden	22
2.3. Statistische Auswertung.....	23
3. Ergebnisse	24
3.1. HOM SWEET HOME Studie.....	24
3.1.1. Baselinecharakteristika	24
3.1.2. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie.....	26
3.1.3. FGF-23 und Vorhofflimmern.....	31
3.1.4. FGF-23 und Diuretika.....	36

3.2. DIAL HOME Studie	42
3.2.1. Baselinecharakteristika	42
3.2.2. Stabilität der CKD-MBD-Parameter	45
3.2.3. FGF-23 als Marker des Phosphatgedächtnisses	50
4. Diskussion	54
4.1. HOM SWEET HOME Studie	54
4.1.1. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie.....	54
4.1.2. FGF-23 und Vorhofflimmern.....	58
4.1.3. FGF-23 und Diuretika.....	59
4.2. DIAL HOME Studie	62
4.2.1. FGF-23 - HbA _{1c} des Phosphathaushaltes	62
4.2.2. Intraindividuelle Variabilität von FGF-23.....	62
4.2.3. Korrelation zwischen FGF-23 und den durchschnittlichen Phosphatspiegeln....	64
4.3. Schlussfolgerung	66
5. Anhang	68
5.1. HOM SWEET HOME Studie	68
5.1.1. Patientenfragebogen	68
5.2. DIAL HOME Studie	73
5.2.1. Einverständniserklärung.....	73
5.2.2. Datenschutzerklärung.....	74
5.2.3. Patientenfragebogen	75
6. Literaturverzeichnis	78
7. Tabellenverzeichnis	92
8. Abbildungsverzeichnis	93
9. Abkürzungsverzeichnis	94
10. Publikationen	97
11. Kongressvorstellungen	98
12. Danksagung	99

Abstract

“CHARACTERIZATION OF FGF-23 AS A CARDIAC RISK MARKER AND AS A REFLECTOR OF PHOSPHATE HOMEOSTASIS”

High phosphate levels are linked to cardiovascular morbidity and mortality. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a central phosphate-regulating hormone, potentially better reflecting phosphate load than a single phosphate measurement.

In chronic kidney disease (CKD), FGF-23 plasma levels rise while renal function declines. High FGF-23 levels predict progression of chronic kidney disease and end-stage renal disease (ESRD). Furthermore, present reports suggest that high FGF-23 levels associate with cardiovascular diseases, such as vascular calcification and left ventricular hypertrophy, particularly in the presence of CKD. However little is known about FGF-23 and cardiovascular disease in non-CKD patients.

In our HOM SWEET HOME study (Heterogeneity of Monocytes in Subjects Who Undergo Elective Coronary Angiography – The Homburg Evaluation study), a cohort of 1309 patients admitted for elective coronary angiography at the Department for Internal Medicine III - Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine at the Saarland University Medical Center, we analyzed FGF-23 plasma levels, diuretic intake and prevalent cardiovascular disease (i.e. left ventricular hypertrophy and prevalent atrial fibrillation).

We found that high FGF-23 plasma levels are independently associated with loop diuretic intake. Moreover, FGF-23 was linked to the presence of left ventricular hypertrophy and to atrial fibrillation.

In our DIAL HOME study (DIALysis in HOMburg study) we investigated a cohort of 40 ESRD patients in our outpatient dialysis center at the Department for Internal Medicine IV - Nephrology and Hypertension at the Saarland University Medical Center. We performed serial measurements of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD) parameters over a study period of four weeks, assessing plasma phosphate and calcium before each dialysis session and plasma FGF-23, parathyroid hormone and alkaline phosphatase at the end of each study week. We tested the hypotheses that FGF-23 has a lower intraindividual variability than conventional CKD-MBD parameters and that FGF-23 is a reflector of the time-averaged plasma phosphate levels of the preceding four weeks.

Against our expectations, variability of FGF-23 was higher than variability of conventional CKD-MBD parameters. Moreover, the correlation between FGF-23 and time-averaged plasma phosphate did not surpass the correlation between FGF-23 and a single plasma phosphate value.

In conclusion, we firstly confirm a strong association between elevated FGF-23 plasma levels and prevalent cardiac disease even in the absence of CKD. Secondly, we describe an association between FGF-23 plasma levels and loop diuretic intake. Further investigations should aim to identify the pathophysiological pathways behind these associations.

Finally, we reject the hypothesis that, in CKD patients, FGF-23 may serve as a stable CKD-MBD parameter reflecting time-averaged phosphate plasma levels. Thus, FGF-23 should not be used in clinical practice as an indicator of persistent hyperphosphatemia.

Zusammenfassung

Hohe Phosphatspiegel gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) ist ein zentraler Regulator der Phosphathomöostase und reflektiert die Phosphatbelastung eines Organismus womöglich besser als eine einzelne Messung des Plasma-Phosphatspiegels.

Bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) steigt die Konzentration des phosphaturischen Hormons im Plasma invers zur abnehmenden Nierenfunktion. Hohe Plasmaspiegel von FGF-23 prognostizieren die Progression der chronischen Nierenerkrankung sowie das Eintreten einer terminalen Nierenerkrankung (ESRD). Neuere Studien implizieren zudem insbesondere bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine Assoziation von FGF-23 mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Gefäßverkalkung und linksventrikulärer Hypertrophie. Über einen Zusammenhang zwischen FGF-23 und kardiovaskulären Erkrankungen bei Menschen ohne chronische Nierenerkrankung ist jedoch nur wenig bekannt.

In unserer HOM SWEET HOME Studie (Heterogeneity of Monocytes in Subjects Who Undergo Elective Coronary Angiography – The Homburg Evaluation study), einem Kollektiv von 1309 Patienten vor elektiver Koronarangiographie an der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, untersuchten wir FGF-23 Plasmaspiegel in Abhängigkeit von einer etablierten Diuretikamedikation und von prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen (linksventrikuläre Hypertrophie und prävalentes Vorhofflimmern).

Höhere FGF-23 Plasmaspiegel waren unabhängig mit der Einnahme von Schleifendiuretika assoziiert. Zudem fanden wir einen Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln, linksventrikulärer Hypertrophie und prävalentem Vorhofflimmern.

In unserer DIAL HOME Studie (DIALysis in HOMburg study) untersuchten wir eine Kohorte von 40 Patienten unseres teilstationären Dialysezentrums an der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes. Wir führten über vier Wochen serielle Messungen von Laborparametern durch, welche den gestörten Mineral- und Knochenstoffwechsel bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease - mineral and bone disorder [CKD-MBD]) reflektieren. Plasma-Phosphat- und Kalziumspiegel wurden vor jeder Dialysebehandlung, Plasmaspiegel von FGF-23, Parathormon und Alkalischer Phosphatase einmal pro Woche bestimmt. Wir verglichen die intraindividuelle Variabilität der einzelnen CKD-MBD-Parameter und überprüften eine Assoziation zwischen den Plasmaspiegeln von FGF-23 und den durchschnittlichen Plasma-Phosphatspiegeln der vorherigen vier Wochen.

Entgegen unserer Erwartungen war die Variabilität der FGF-23 Plasmaspiegel höher als die Variabilität der etablierten CKD-MBD-Parameter. Zudem übertraf die Korrelation zwischen FGF-23 und den durchschnittlichen Plasma-Phosphatsiegeln der vorherigen vier Wochen nicht die Korrelation zwischen FGF-23 und einer einzelnen Messung des Plasma-Phosphatspiegels.

Somit konnten wir einerseits bestätigen, dass auch bei nierengesunden Menschen erhöhte FGF-23 Plasmaspiegel mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert sind. Zudem konnten wir erstmals eine Assoziation zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika und den FGF-23 Plasmaspiegeln aufzeigen. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen gilt es in zukünftigen Studien zu charakterisieren.

Andererseits konnten wir die Hypothese widerlegen, dass FGF-23 ein stabilerer Parameter des gestörten Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Nierenerkrankung ist, welcher die durchschnittlichen Phosphatspiegel der vorherigen vier Wochen reflektiert. Folglich eignet sich FGF-23 nicht als Indikator einer chronischen Hyperphosphatämie bei Patienten mit dialysepflichtiger, chronischer Nierenerkrankung.

1. Einleitung

Trotz des medizinischen Fortschritts überleben aktuell nur ca. 50% der Patienten die ersten drei Jahre nach Einleitung eines künstlichen Nierenersatzverfahrens.^{1,2} Verantwortlich für die dramatisch hohe Mortalität von chronisch nierenkranken Menschen sind in erster Linie kardiovaskuläre Erkrankungen, deren Inzidenz mit dem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kontinuierlich steigt.³ Erreicht der Patient das Stadium der dialysepflichtigen, terminalen Nierenerkrankung (ESRD), ist das Risiko kardiovaskulärer Mortalität etwa neunmal höher als bei gleichaltrigen Menschen ohne chronische Nierenerkrankung.²

Neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren tragen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) auch Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels (chronic kidney disease - mineral and bone disorder [CKD-MBD]) zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei.^{4,5} Vitamin D Mangel, Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus sind charakteristische Elemente der CKD-MBD⁶ und jeweils unabhängig mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.⁷⁻¹²

Auch bei Patienten mit nur geringer Einschränkung der Nierenfunktion sowie bei nierengesunden Menschen finden sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem gestörten Kalzium-Phosphat-Metabolismus und kardiovaskulären Erkrankungen.¹³ Höhere Plasma-Phosphatspiegel, selbst noch innerhalb des präsumtiven Normalbereichs, gehen mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von vaskulären Verkalkungen,¹⁴⁻¹⁸ kardiovaskulären Ereignissen¹⁹⁻²¹ und einer gesteigerten Mortalität^{22,23} einher. Auch Vitamin D Mangel und erhöhte Parathormon Plasmaspiegel konnten bei Nierengesunden als Prädiktor für eine ungünstigere kardiovaskuläre Prognose identifiziert werden.²⁴⁻²⁶

Das Verständnis des Mineral- und Knochenstoffwechsels wurde durch die Entdeckung des Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) grundlegend erweitert. Als Phosphatonin ist FGF-23 in Zusammenspiel mit Parathormon der zentrale Regulator der Phosphathomöostase.²⁷ Bei CKD-Patienten steigt FGF-23 parallel mit dem Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung und erreicht bis zu 10.000fach erhöhte Plasmakonzentrationen bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung.²⁸

Als Induktor der Sekretion von FGF-23 wird insbesondere eine chronische Phosphatbelastung des Körpers postuliert, obgleich die genauen (patho)physiologischen Zusammenhänge zwischen einer Phosphatüberladung und steigenden FGF-23 Plasmaspiegeln noch unklar sind. Gemeinhin wird angenommen, dass FGF-23 eine chronische Hyperphosphatämie widerspiegelt und FGF-23 somit als „Langzeitmarker“ des Phosphathaushaltes die mittleren Plasma-Phosphatspiegel reflektiert,²⁹ ähnlich wie HbA_{1c} Reflektor der Glukosehomöostase in den Vorwochen ist.

Eine vermehrte Sekretion von FGF-23 bewirkt eine verminderte tubuläre Rückresorption von Phosphat, wodurch einer schon früh im Verlauf der CKD einsetzenden Phosphatretention entgegengewirkt und die Entwicklung einer Hyperphosphatämie im Frühstadium der chronischen Nierenerkrankung verhindert wird.^{27,28} Trotz dieser vermeintlich protektiven regulierenden Wirkung auf die Phosphathomöostase zeigten sich in epidemiologischen Studien Assoziationen zwischen erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln und einer ungünstigen kardiovaskulären Prognose³⁰⁻³² sowie zwischen erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln und einer erhöhten Gesamtmortalität.³²⁻³⁶ Auch bei Menschen ohne chronische Nierenerkrankung prognostizieren hohe FGF-23 Plasmaspiegel kardiovaskuläre Ereignisse und eine vermehrte Sterblichkeit.^{13,37,38}

1.1. Struktur und Funktion von FGF-23

Dreiundzwanzig Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) konnten bisher identifiziert werden.³⁹ Ihr jüngster Vertreter ist FGF-23, erstmalig beschrieben von Yamashita et al. im Jahre 2000.⁴⁰ Das intakte Protein besteht aus 251 Aminosäuren, die eine N-terminale Signalsequenz, eine „FGF-like Sequenz“ und die FGF-23-spezifische C-terminale Region bilden.⁴¹ Das zugehörige Gen befindet sich gemeinsam mit dem Gen von FGF-6 auf Chromosom 12p13.³⁹ Phylogenetisch besitzt FGF-23 jedoch die engste Verwandtschaft zu den Genen von FGF-21 und FGF-19 (24% bzw. 22% Übereinstimmung).⁴⁰ Wie alle Mitglieder der FGF-19-Subfamilie wird FGF-23 endokrin sezerniert,^{42,43} in seiner Hauptfunktion als Regulator der Kalzium-Phosphat-Homöostase unterscheidet sich das Hormon jedoch deutlich von den übrigen Mitgliedern der FGF-Familie.^{44,45}

Das FGF-23 Gen wird im Wesentlichen von Osteozyten im Knochen exprimiert,⁴⁶ in abnehmender Intensität auch von Zellen in Thymus, Gehirn, Skelettmuskel, Milz, Haut, Lunge, Hoden, Niere und Leber.⁴⁷ Der jeweilige Beitrag der genannten Gewebe zur Gesamtaktivität von FGF-23 konnte bisher nicht genauer quantifiziert werden. Allerdings deutet die hohe Expressionsrate in Osteozyten und deren quantitativ reichliches Vorkommen im Organismus auf den Knochen als Hauptquelle des im Plasma zirkulierenden FGF-23 hin.⁴⁸

Vier FGF-Rezeptoren (FGFR 1 - 4), allesamt transmembranäre Rezeptor-Tyrosinkinasen mit extrazellulärer Ligandenbindungsstelle aus 2-3 (Immunglobulin [Ig])-like Domänen und einer Bindungsstelle für Heparin, konnten bisher identifiziert werden.⁴⁹ Alternatives Splicing der Ig-Domäne III führt zu unterschiedlicher Aktivierungsspezifität der FGFR und einer Einteilung in Isoformen, welche ein gewebespezifisches Expressionsmuster aufweisen.⁵⁰

Das primäre Zielorgan von FGF-23 ist die Niere, FGF-Rezeptoren werden zusätzlich aber auch in vielen anderen Organen exprimiert, wodurch zunächst keine hohe Organspezifität resultiert.⁵¹ Für die FGF-23-vermittelte Rezeptoraktivierung in seinen Zielorganen ist daher das kürzlich entdeckte Transmembranprotein α -Klotho als Korezeptor nötig, welches vor allem in renalen Tubuluszellen und in der Nebenschilddrüse exprimiert wird.⁵² Der Komplex aus FGFR und α -Klotho bindet FGF-23 mit wesentlich höherer Affinität als α -Klotho oder FGFR alleine.⁵³ Entsprechend gleicht der Phänotyp α -Klotho-defizienter Mäuse dem Phänotyp der FGF-23 knock-out Maus und präsentiert sich mit Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und einem beschleunigten Alterungsprozess als Resultat einer erhöhten Aktivität der 1α -Hydroxylase und konsekutiv erhöhten Konzentrationen von $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 im Plasma.⁵⁴

Das Wissen über die Funktionsweise von FGF-23 stammt hauptsächlich aus Versuchsreihen an Mäusen. Die Injektion von rekombinantem FGF-23 oder die Implantation von FGF-23 produzierenden Tumorzellen führen zu Phosphaturie und Hypophosphatämie.⁴⁴ Bereits nach einmaliger Injektion von FGF-23 zeigt sich eine verminderte Expressionrate des in den proximalen Tubuli der Niere lokalisierten Natrium-Phosphat-Kotransporters IIa, mit konsekutiv gesteigerter fraktioneller Phosphatexkretion.⁵⁵

Indirekt vermindert FGF-23 die intestinale Phosphataufnahme durch Hemmung der 1- α -Hydroxylase Expression und Steigerung der 24-Hydroxylase Aktivität, resultierend in einer signifikanten Reduktion von 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ im Plasma.⁵⁵ Die Eliminierung des FGF-23 Gens (fgf23^{-/-}) führt bei Versuchstieren zu gesteigerter renaler Phosphatreabsorption und konsekutiv erhöhten Plasma-Phosphatspiegeln, Wachstumsverzögerungen sowie einer deutlich verkürzten Lebenspanne.⁵⁶

1.2. Chronische Nierenerkrankung und FGF-23

Die häufigste Ursache erhöhter FGF-23 Plasmaspiegel beim Menschen ist die chronische Nierenerkrankung. Die abnehmende Nierenfunktion bei Patienten mit CKD wird von einem kontinuierlichen Anstieg des phosphaturischen Hormons im Plasma begleitet, der verglichen mit Gesunden in bis zu 10.000fach erhöhten Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD Stadium G 5 nach KDIGO gipfeln kann.⁵⁷⁻⁵⁹ Klinische Querschnittsstudien demonstrieren einen initialen Anstieg von FGF-23 schon zu Beginn der chronischen Nierenerkrankung (CKD KDIGO G 1 - G 2).⁶⁰ Auch im Tierexperiment an Ratten bestätigt sich die Annahme, dass FGF-23 vor anderen Parametern des Kalzium-Phosphat-Haushaltes einen gestörten Mineral- und Knochenstoffwechsel bei chronischer Nierenerkrankung (CKD-MBD: „chronic kidney disease - mineral and bone disorder“) anzeigt.⁶¹

Die Versuchstiere von Hasegawa et al. entwickelten nach Injektion von Antibasalmembran-Antikörpern eine Glomerulonephritis, die sich in einer Verdopplung des Serumkreatinins innerhalb der ersten vier Wochen nach Antikörpergabe manifestierte. Die Serum-Phosphatspiegel blieben während des gesamten vierwöchigen Zeitraumes konstant, während sowohl ein signifikanter Abfall der 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ Serumspiegel als auch ein signifikanter Anstieg der Parathormon Serumspiegel am 20. Tag nach der Antikörper-Injektion belegt werden konnten. Bereits am 10. Tag nach Injektion der Antikörper erreichte der Anstieg der FGF-23 Serumspiegel statistische Signifikanz. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein dezenter Anstieg des Serumkreatinins und ein nicht-progressiver Abfall der Serum-Kalziumspiegel beobachtet, während keine signifikanten Änderungen in den Serumkonzentrationen von 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃, Parathormon oder Phosphat messbar waren. Diese Beobachtung bekräftigt die Annahme, dass FGF-23 den sensitivsten Biomarker der CKD-MBD im Frühstadium der chronischen Nierenerkrankung darstellt.⁶²

1.3. Prognostische Bedeutung von FGF-23 bei CKD

In der MMKD Studie (The Mild to Moderate Kidney Disease study), einer Kohortenstudie an 227 nicht-diabetischen CKD-Patienten, wurde FGF-23 2007 erstmalig als Risikofaktor für die Progression der chronischen Nierenerkrankung identifiziert.⁶³ Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 53 Monate, untersucht wurden die Endpunkte Dialysepflichtigkeit und / oder Verdopplung des Serumkreatinins. Unter den gemessenen CKD-MBD-Parametern war allein FGF-23 unabhängiger Prädiktor für die Progression der chronischen Nierenerkrankung.

Zum größer werdenden wissenschaftlichen Interesse an FGF-23 trugen auch die Ergebnisse der prospektiven Untersuchungen an Probanden des ArMORR Kollektivs (The Accelerated Mortality on Renal Replacement study) bei.³³ Unter 400 inzidenten Dialysepatienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23 Spiegeln und der Mortalität nach einem Jahr, unabhängig von Plasmaphosphat und anderen bekannten Risikofaktoren.

Diese Assoziation wurde kurz darauf zunächst von Jean et al. (2009) an einem ähnlich großen europäischen Kollektiv prävalenter Dialysepatienten bestätigt.³⁴ In den folgenden Jahren konnten mehrere große Kohortenstudien [CRIC Studie (Chronic Renal Insufficiency Cohort study): 3879 Probanden CKD KDIGO G 2 - G 4 und HOST Studie (The Homocysteine in Kidney and End Stage Renal Disease study): 1099 Probanden CKD KDIGO G 4 - G 5] FGF-23 als Prädiktor für Gesamtmortalität und für die Progression der chronischen Nierenerkrankung bestätigen.^{32,35}

In der HOST Studie wurde zusätzlich das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener CKD erfasst. Verglichen mit der niedrigsten FGF-23 Quartile beobachtete man bei den beiden höchsten FGF-23 Quartilen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer im Vorfeld publizierten kleineren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe, in welcher 149 nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten (CKD KDIGO G 1 - G 5) im Mittel knapp 5 Jahre nachbeobachtet wurden, und in der FGF-23 unabhängig das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse prognostizierte.³¹

Dass sich diese Ergebnisse auch auf Patienten nicht-kaukasischer Ethnizitäten übertragen lassen, demonstrierte die japanische OVIDS-CKD Studie (The Osaka Vitamin D Study in patients with CKD). Unter den 738 Probanden (CKD KDIGO G 1 - G 5) war FGF-23 mit dem vorgegebenen kardiovaskulären Endpunkt assoziiert, jedoch nur nach Zensur jener Patienten, bei denen während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren ein Hämodialyseverfahren begonnen wurde.⁶⁴

1.4. FGF-23 und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Erkenntnisse zu FGF-23 bei chronischer Nierenerkrankung gaben Anlass für eine Reihe prospektiver Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung des Phosphatonins FGF-23 bei Menschen ohne manifeste chronische Nierenerkrankung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren publizierten Parker et al. 2010 an 833 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit der Heart and Soul Studie,²⁹ dass Patienten in der höchsten FGF-23 Tertile im Vergleich zu Patienten der niedrigsten Tertile auch nach Korrektur für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Nierenfunktion ein verdoppeltes Risiko für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

In der HPFS Studie (Health Professionals Follow-Up Study, Fall-Kontroll Studie, 432 Probanden ohne kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte) wurde hingegen kein Zusammenhang zwischen FGF-23 und dem Auftreten von Myokardinfarkten gesehen.⁶⁵ Auch die PEACE Studie (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy study) fand keinen Zusammenhang zwischen FGF-23 und Myokardinfarkten; höhere FGF-23 Spiegel waren jedoch auch hier mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.⁶⁶

Dieser vermeintliche Widerspruch entschlüsselt sich bei selektiver Analyse der Subtypen kardiovaskulärer Ereignisse, da FGF-23 insbesondere kardiale Dekompensationen prädizierte und weniger atherosklerotische Ereignisse wie Myokardinfarkte und zerebrale Insulte. Dies wurde durch die bislang größte Kohortenstudie zu FGF-23 in der Gesamtbevölkerung bestätigt, der CHS Studie (The Cardiovascular Health Study).³⁷ Unter den 3107 Probanden, die meist über mehr als zehn Jahre nachbeobachtet wurden, war FGF-23 unabhängig von der Nierenfunktion mit der Gesamtmortalität sowie der Inzidenz von kardialen Dekompensationen, nicht jedoch mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert.

1.5. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie

Das häufigere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und die erhöhte Mortalität bei Patienten mit hohen FGF-23 Plasmaspiegeln könnte durch die Assoziation zwischen FGF-23 und der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) zumindest partiell erklärt werden. So war in mehreren echokardiographischen Querschnittstudien FGF-23 sowohl bei CKD-Patienten als auch bei gesunden Probanden mit der Prävalenz der LVH assoziiert.

Gutierrez et al. berichteten in einer Kohorte von 210 US Amerikanern (davon 162 CKD-Patienten), dass erhöhte FGF-23 Spiegel mit einem höheren linksventrikulären Massenindex (LVMI) assoziiert waren (5 % LVMI-Anstieg pro Standardabweichung logarithmiertem FGF-23); noch deutlicher wurde dieser Zusammenhang bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.⁶⁷

Auch in einem etwa viermal so großen europäischen Kollektiv war FGF-23 mit einem erhöhten linksventrikulären Massenindex und einem höheren Risiko für prävalente linksventrikuläre Hypertrophie assoziiert.⁶⁸ In dieser Kohorte waren die Assoziationen bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² ebenfalls stärker ausgeprägt als bei Patienten mit erhaltener exkretorischen Nierenfunktion. Daher überrascht es nicht, dass FGF-23 auch in Studien an Patienten mit ESRD unabhängig mit der linksventrikulären Hypertrophie assoziiert war.⁶⁹⁻⁷¹

Im Rahmen unserer HOM SWEET HOME Studie (Heterogeneity of Monocytes in Subjects Who Undergo Elective Coronary Angiography – The Homburg Evaluation study) konnten wir darüber hinaus eine Assoziation von FGF-23 mit der systolischen linksventrikulären Funktion demonstrieren.⁷² Probanden mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 40 % in der Laevokardiographie wiesen auch nach Korrektur für die Nierenfunktion und weitere Störvariablen signifikant höhere FGF-23 Werte auf.

Dass FGF-23 eine direkte kardiomyotoxische Wirkung besitzt und somit selbst ein Mediator der LVH sein könnte, wird in einer Arbeit von Faul et al. (2011) impliziert. In den experimentellen Versuchen an aus Rattenherzen isolierten Kardiomyozyten induzierte FGF-23 in Abwesenheit des Korezeptors α -Klotho eine pathologische linksventrikuläre Hypertrophie.⁷³

Möglicherweise bietet FGF-23 somit zukünftig einen Angriffspunkt für neuartige therapeutische Interventionen, nicht nur bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, sondern auch bei nierengesunden Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen.

1.6. Diuretika und FGF-23

Die Einnahme von Schleifendiuretika ist ein fester Bestandteil der symptomatischen Therapie bei Dyspnoe und Ödemen im Rahmen der akuten oder chronischen Herzinsuffizienz.⁷⁴ Eine Untersuchung an 3616 Patienten der CRIC Studie (CKD KDIGO G 2 - G 4) zeigte, dass die Einnahme von Schleifendiuretika mit einer erhöhten fraktionellen Kalziumausscheidung im Urin, niedrigeren Plasma-Kalziumspiegeln und einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines sekundären Hyperparathyreoidismus assoziiert ist.⁷⁵ Da Parathormon die Sekretion von FGF-23 steigert,⁷⁶ wird nachfolgend postuliert, dass Patienten unter Therapie mit Schleifendiuretika höhere FGF-23 Plasmaspiegel aufweisen.

1.7. FGF-23 als Phosphat-Langzeitmarker

Kalzium-, Phosphat- und Parathormonspiegel werden bei Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung routinemäßig bestimmt und bilden die Grundlage für Therapieentscheidungen hinsichtlich Diät, Medikation und Hämodialysebehandlung. Bekanntermaßen besteht gerade in der Messung der Plasma-Phosphatspiegel eine große Variabilität bei Dialysepatienten.⁷⁷ Die Phosphatspiegel unterliegen sowohl einer zirkadianen Rhythmik^{78,79} als auch postprandialen Schwankungen.⁸⁰ Selbst bei serieller Messung zur gleichen Tageszeit beobachtet man eine hohe intraindividuelle Variabilität.⁷⁷ Die einmal monatliche Messung der Plasma-Phosphatspiegel, wie in den aktuellen Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) empfohlen,⁸¹ erscheint daher zur Beurteilung der individuellen Phosphatspiegel von Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung suboptimal. Hier wäre ein Langzeitmarker zur Beurteilung der mittleren Phosphatspiegel, vergleichbar mit dem Glykohämoglobin HbA_{1c} im Glukosestoffwechsel, äußerst hilfreich zur besseren Steuerung von therapeutischen Entscheidungen bezüglich Diät, Gabe von Phosphatbindern und Dialysebehandlung.

Aufgrund der zentralen Rolle des phosphaturischen Hormons FGF-23 in der Regulation der Plasma-Phosphatspiegel wurde postuliert, dass FGF-23 einen solchen Reflektor der mittleren Plasma-Phosphatspiegel darstellen könnte,^{29,82} ohne dass dieses bisher belegt wurde.

1.8. Hypothesen

Vor diesem Hintergrund soll in der vorgelegten Dissertationsschrift die Bedeutung von FGF-23 in der Interaktion zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen detaillierter epidemiologisch erfasst werden. Hierzu sollen einerseits Einflussfaktoren für erhöhte FGF-23 Werte näher charakterisiert werden, und andererseits soll die Bedeutung erhöhter FGF-23 Werte für kardiovaskuläre Endorganschädigungen untersucht werden.

Folgende Hypothesen sollen anhand der HOM SWEET HOME Studie überprüft werden:

- I. Patienten mit einer erhaltenen exkretorischen Nierenfunktion und positiven Elektrokardiographie-Kriterien für linksventrikuläre Hypertrophie haben höhere FGF-23 Plasmaspiegel als Patienten ohne einen Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie in der Elektrokardiographie.
- II. Patienten mit einer erhaltenen exkretorischen Nierenfunktion und prävalentem Vorhofflimmern haben höhere FGF-23 Plasmaspiegel als Patienten ohne Vorhofflimmern.
- III. Die Einnahme von Schleifendiuretika ist bei Patienten mit einer erhaltenen exkretorischen Nierenfunktion mit höheren FGF-23 Plasmaspiegeln assoziiert.

In Anbetracht der zentralen Bedeutung von FGF-23 in der Regulation der Phosphathomöostase wird gemeinhin angenommen, dass FGF-23 bei chronischer Hyperphosphatämie die durchschnittlichen Phosphatspiegel reflektiert. Da diese Annahme bisher nicht durch Studienergebnisse belegt werden konnte, soll in der vorgelegten Dissertationsschrift erstmals die Bedeutung von FGF-23 als „Langzeitmarker“ der mittleren Phosphatspiegel bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung überprüft werden.

Folgende Hypothesen sollen anhand der DIAL HOME Studie überprüft werden:

- IV. Die intraindividuelle Stabilität der seriellen Messung der FGF-23-Konzentration im Plasma ist der intraindividuellen Stabilität der seriellen Messung der Phosphat-Plasmaspiegel bei Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung überlegen.
- V. Bei Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung korreliert eine einzeitige Messung der FGF-23-Konzentration im Plasma stärker mit den mittleren Plasma-Phosphatspiegeln der vorherigen Wochen als mit einer einmaligen Plasma-Phosphatmessung zum Zeitpunkt der Bestimmung von FGF-23.

2. Material und Methoden

2.1. HOM SWEET HOME Studie

2.1.1. Studiendesign und -population

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte von Mai 2007 bis Juni 2010; in diesem Zeitraum wurden 1309 Probanden in die HOM SWEET HOME Studie eingeschlossen. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war die stationäre Aufnahme zur Durchführung einer elektiven Koronarangiographie in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg.

Jeder potentielle Studienteilnehmer wurde am Tag der stationären Aufnahme schriftlich über den Studienablauf sowie die geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Der Studieneinschluss erfolgte nur bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Nierenerkrankung sowie Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die HOM SWEET HOME Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und bewilligt.

2.1.2. Erfassung von Patientendaten

Jeder Studienteilnehmer wurde gebeten, am Tag der stationären Aufnahme einen standardisierten Fragebogen auszufüllen (siehe Anhang). Die Fragen zu den Symptomen einer arteriellen Gefäßerkrankung basieren auf der deutschen Übersetzung des 1962 von der WHO veröffentlichten Fragebogens zur Diagnostik von Angina pectoris und Claudicatio intermittens.⁸³ Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Komorbidität durch systematische Durchsicht der elektronischen Patientenakte erfasst.

Die aktuelle Medikation der Probanden wurde im Rahmen der standardisierten Patientenaufnahme vom Krankenpflegepersonal der kardiologischen Ambulanz am Tag der stationären Aufnahme in die elektronische Patientenakte des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgenommen.

Die Einnahme von Diuretika wurde untergliedert in die Einnahme von Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika und kaliumsparende Diuretika.

Der Body-Mass-Index (BMI [kg/m^2]) wurde aus dem aktuellen Körpergewicht (kg) und der aktuellen Körpergröße (m) berechnet.

Als aktive Raucher klassifiziert wurden Probanden, die innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss mindestens einmalig Nikotin konsumiert hatten.

Probanden galten als Diabetiker, wenn bei ihnen

- in der Vorgeschichte ein Diabetes mellitus ärztlich diagnostiziert wurde,
- eine Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin etabliert war, oder
- am Tage der stationären Aufnahme Plasma-Glukosewerte ≥ 126 mg/dl bei nüchternen Blutentnahme oder ≥ 200 mg/dl bei postprandialer Blutentnahme vorlagen.

Als Koronare Herzkrankheit definiert wurde eine mindestens 50%ige Stenose in mindestens einem der drei Hauptäste in der aktuellen Koronarangiographie oder eine stattgehabte operative oder interventionelle Koronarrevaskularisation in der Vorgeschichte.

Als positive Familienanamnese galt das Vorliegen eines kardiovaskulären Ereignisses (akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall) vor dem 60. Lebensjahr bei einem Verwandten ersten Grades.

2.1.3. Probengewinnung und -archivierung

Am Morgen der stationären Aufnahme wurde den Probanden unter standardisierten Bedingungen Blut entnommen, welches bis zur Weiterverarbeitung kühl gelagert wurde. Nach fünf Minuten Zentrifugieren bei 4000 Umdrehungen pro Minute wurde der Plasmaüberstand in 1,5 ml Eppendorf Reaktionsgefäße überführt und bei -80 °C tiefgefroren.

Die Bestimmung von Kreatinin, Kalzium, Phosphat, CRP, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin, Triglyceriden und NT-proBNP im Plasma erfolgte nach Standardmethoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mit der CKD-EPI Formel ermittelt.⁸⁴

2.1.4. Bestimmung von FGF-23

Die Bestimmung der FGF-23 Plasmaspiegel erfolgte aus den zuvor tiefgefrorenen Plasmaproben. Verwendet wurde ein Enzyme-linked Immunosorbent Essay (ELISA) Test Kit der zweiten Generation zur Bestimmung von humanem C-terminalen FGF-23 der Firma Immotopics (San Clemente, CA, USA; unterer Grenzwert 1,5 rU/ml, oberer Grenzwert 1500 rU/ml, Proben mit FGF-23 Werten > 1500 rU/ml wurden nach Verdünnung erneut gemessen).

Nach Herstellerangaben erfasst der ELISA neben dem intakten FGF-23 Protein auch C-terminale FGF-23 Fragmente, welche Abbauprodukte des intakten Proteins darstellen.

Die photometrische Bestimmung der Aktivität von FGF-23 erfolgte mit dem Photometer TECAN sunrise (Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz), die anschließende Auswertung mit der Software Magellan 6 (Tecan, Männedorf, Schweiz).

2.1.5. Elektrokardiographie

Von jedem Probanden wurde am Tag der stationären Aufnahme unter standardisierten Bedingungen ein 12 Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet.

Jedes aufgezeichnete EKG wurde nach standardisiertem Schema auf das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie und von Vorhofflimmern untersucht: hierbei wurde in Anlehnung an die LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) Studie⁸⁵ eine linksventrikuläre Hypertrophie bei einem Cornell Voltage-Duration Produkt ($QRS \text{ Dauer} \times [R_{avL} + S_{V3} + 6 \text{ mm bei Frauen}] > 2440 \text{ mm} \times \text{ms}$) oder Sokolow-Lyon Index ($S_{V1} + R_{V5/6} > 38 \text{ mm}$) definiert.

2.2. DIAL HOME Studie

2.2.1. Studiendesign und -population

Die DIAL HOME Studie wurde während eines vierwöchigen Zeitraums vom 28. November 2011 bis 24. Dezember 2011 bei Patienten des teilstationären Dialysezentrums der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg durchgeführt.

Zu der Studienteilnahme eingeladen wurden Patienten mit terminaler chronischer Nierenerkrankung (CKD KDIGO Stadium G 5) und intermittierender Hämodialysebehandlung (dreimal wöchentlich) seit mindestens drei Monaten. Ausschlusskriterien waren die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme sowie das Vorliegen einer akuten systemischen Infektion bei Studieneinschluss.

Alle Patienten wurden schriftlich über die Studieninhalte aufgeklärt und nur nach Abgabe einer schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme zugelassen. Alle Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und bewilligt.

Initial wurden 42 Patienten in die Studie eingeschlossen. Während der vierwöchigen Studienphase zog ein Patient seine Einverständniserklärung aus persönlichen Gründen zurück; ein weiterer Patient verstarb vor Beendigung der Untersuchungen im Dezember 2011, so dass insgesamt 40 Patienten über die gesamte Studiendauer von vier Wochen beobachtet wurden und in die Auswertungen aufgenommen wurden.

Der Studienplan sah eine Blutentnahme vor jeder der insgesamt zwölf Dialysesitzungen vor. Während dieses Zeitraumes waren keine Therapieänderungen mit Auswirkung auf den Kalzium-Phosphat-Haushalt gestattet. Im Detail umfasste dies die Kalziumkonzentration im Dialysat sowie die medikamentöse Therapie mit Phosphatbindern, Calcitriol, Cholecalciferol und Calcimimetika. Auch die pharmakologische Antikoagulation sowie die Eisensubstitution wurden entsprechend dem Studienprotokoll über vier Wochen konstant gehalten. Darüber hinaus durften Dialyseflussrate, Dialysedauer und Dialysefrequenz sowie die verwendeten Dialysefilter nur in medizinisch begründeten Einzelfällen geändert werden.

So wurde bei einem Patienten die Dialysedauer in den letzten zwei Wochen der Studie von fünf auf vier Stunden reduziert und bei einem weiteren Patienten aufgrund einer Hyperkalzämie ab der zweiten Woche die Dialysat-Kalziumkonzentration von 1,5 mmol/l auf 1,25 mmol/l verringert. Bei allen anderen Patienten betrug die Kalziumkonzentration im Dialysat 1,5 mmol/l.

2.2.2. Erfassung von Patientendaten

Vor Beginn und nach Ende jeder Dialysesitzung wurden Gewicht und arterieller Blutdruck in Ruhe (nicht-invasiv) durch das Pflegepersonal des Dialysezentrums bestimmt. Die aktuelle Medikation, prävalente arterielle Gefäßerkrankungen und andere Komorbidität, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die vom Patienten geschätzte tägliche Restdiurese wurden anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anlagen) und einer systematischen Durchsicht der elektronischen Patientenakte dokumentiert. Des Weiteren wurden die durchschnittlichen Ernährungsgewohnheiten bei 35 der 40 Patienten erfragt. Die tägliche Kalorienzufuhr und Phosphataufnahme wurden aus den Patientenangaben mit Hilfe des Bundeslebensmittelschlüssels (Max Rubner-Institut, Karlsruhe, Deutschland) berechnet.

In Analogie zur HOM SWEET HOME Studie wurden Studienteilnehmer mit Nikotinkonsum innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn als „aktive Raucher“ klassifiziert; der Body-Mass-Index (BMI [kg/m²]) wurde aus dem Trockengewicht (kg) des Patienten vor Beginn der ersten Hämodialysesitzung und der Körpergröße (m) berechnet.

Eine Koronare Herzkrankheit (KHK) wurde als akuter Myokardinfarkt, aorto-koronare Bypass Operation und / oder perkutane transluminale Koronarintervention in der Vorgeschichte definiert. Eine Hirngefäßerkrankung wurde bei stattgehabter Thrombendarteriektomie resp. Stenting der A. carotis interna oder stattgehabtem Apoplex diagnostiziert. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurde als nichttraumatische Amputation oberhalb des Knöchels und / oder operative oder interventionelle Revaskularisation der Becken-Bein-Arterien in der Vorgeschichte definiert.

Als prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) wurde das Vorliegen einer KHK, einer Hirngefäßerkrankung und / oder einer pAVK definiert.

Eine Lebererkrankung wurde definiert als chronische Hepatitis B oder C, histologisch nachgewiesener Leberschaden, und / oder als Nachweis von erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase [ALAT] bzw. Aspartat-Aminotransferase [ASAT]) ≥ 100 U/l und / oder direktes Bilirubin $\geq 1,0$ mg/dl im Dezember 2011.

2.2.3. Probengewinnung und -archivierung

Vor jeder Dialysesitzung wurden jeweils ein 9 ml EDTA-Plasma- sowie ein 9 ml Lithium-Heparin-Röhrchen über einen Dialysezugang abgenommen; die Weiterverarbeitung im Labor der Nephrologie erfolgte innerhalb von 15 Minuten.

Nach fünf Minuten Zentrifugieren bei 4000 Umdrehungen pro Minute wurde der Plasmaüberstand in 1,5 ml Eppendorf Reaktionsgefäße überführt und bis zur Analyse bei -80 °C aufbewahrt.

Die Kalzium- und Phosphat Plasmaspiegel wurden vor jeder der insgesamt zwölf Dialysesitzungen bestimmt. Die Plasmaspiegel von Parathormon, Alkalischer Phosphatase und FGF-23 wurden einmal pro Woche, jeweils vor der letzten wöchentlichen Dialysesitzung, bestimmt. Außerdem wurde der mittlere native Vitamin D Spiegel aus zwei Messungen, sechs Wochen vor Studienbeginn und eine Woche nach Studienende, ermittelt.

2.2.4. Labormethoden

Zur Bestimmung der C-terminalen FGF-23 Spiegel wurde ein Enzyme-linked Immunosorbent Essay (ELISA) Testkit der Firma Immutopics (San Clemente, CA, USA; unterer Grenzwert 1,5 rU/ml, oberer Grenzwert 1500 rU/ml, Proben mit FGF-23 Werten > 1500 rU/ml wurden nach Verdünnung erneut gemessen) verwendet.

Die photometrische Bestimmung der Aktivität von FGF-23 erfolgte mit dem Photometer TECAN sunrise (Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz), die anschließende Auswertung mit der Software Magellan 6 (Tecan, Männedorf, Schweiz).

Parathormon wurde mit einem Elektro-Chemiluminescence Immunoessay (ECLIA) der zweiten Generation der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz bestimmt (Normalbereich 15-65 pg/ml). Die Plasmaspiegel von nativem Vitamin D, Kalzium, Phosphat, Alkalischer Phosphatase sowie weitere Laborparameter wurden nach Standardmethoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

Die Erfassung und statistische Auswertung der Daten erfolgten mit der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft® Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) sowie der Statistik- und Analysesoftware IBM® SPSS® Statistics Version 20 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA).

Kategoriale Variablen wurden als absolute Werte (prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv) angegeben und mittels des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder bei nicht-normalverteilten Variablen als Median und Interquartilsabstand angegeben und mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test, oder ANOVA mit Trendtest verglichen. Zur Darstellung linearer Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Als Maß für die Stabilität der CKD-MBD-Parameter Kalzium, Phosphat, Parathormon, Alkalische Phosphatase und FGF-23 wurden prozentuale Variationskoeffizienten (Standardabweichung \div Mittelwert \times 100) berechnet.

Um die Frage zu klären, ob eine einzelne Messung von FGF-23 Rückschlüsse auf die Phosphatspiegel der vier vorherigen Wochen zulässt, wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen der letzten FGF-23 Messung am Ende der vierwöchigen Studienperiode und den Phosphatspiegeln desselben Tages mit den Korrelationskoeffizienten zwischen der gleichen FGF-23 Messung am letzten Studientag und den mittleren Phosphatspiegeln der vorherigen vier Wochen berechnet.

Der maximal zulässige Fehler 1. Art beträgt 5%; somit wurden p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. HOM SWEET HOME Studie

3.1.1. Baselinecharakteristika

Während der dreijährigen Rekrutierungsphase konnten 1309 Probanden vor elektiver Koronarangiographie in die HOM SWEET HOME Studie eingeschlossen werden. Die Baselinecharakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Im Mittel waren die Patienten 65 Jahre alt, ein Drittel der Patienten war weiblich. Die mittlere geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrug 76 ± 19 ml/min/1,73 m². Eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² als Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigte sich bei 283 der Patienten (22 %), während die restlichen 1026 (78 %) Patienten eine erhaltene exkretorische Nierenfunktion aufwiesen (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren älter, häufiger weiblich und der Anteil an Nichtrauchern unter ihnen war höher. Des Weiteren zeigten sich eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern sowie höhere Plasmaspiegel von Kalzium, Phosphat, CRP, NT-proBNP und FGF-23. Schließlich erhielten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine umfangreichere Medikation mit vermehrter Einnahme von Betablockern, AT₁-Antagonisten, Statinen und Diuretika.

Tabelle 1 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²)

	Gesamtkohorte (n = 1309)	eGFR < 60 ml/min (n = 283)	eGFR ≥ 60 ml/min (n = 1026)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 10	71 ± 7	63 ± 10	< 0,001
Frauen (%)	415 (32)	125 (44)	290 (28)	< 0,001
Raucher (%)	184 (14)	21 (7)	163 (16)	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	488 (37)	129 (46)	359 (35)	0,001
KHK (%)	940 (72)	225 (80)	715 (70)	0,009
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	29 ± 5	29 ± 5	0,254
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,014
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,7	3,3 ± 0,5	< 0,001
CRP (mg/l)	2,0 (0,9 - 4,1)	2,8 (1,2 - 6,1)	1,8 (0,9 - 3,7)	< 0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189 ± 47	184 ± 48	190 ± 47	0,028
Triglyceride (mg/dl)	161 ± 150	167 ± 156	159 ± 148	0,156
HDL Cholesterin (mg/dl)	50 ± 15	49 ± 16	50 ± 15	0,337
LDL Cholesterin (mg/dl)	115 ± 40	109 ± 40	116 ± 40	0,005
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	76 ± 19	48 ± 11	84 ± 13	< 0,001
EF (%)	65 ± 14	64 ± 16	66 ± 14	0,108
Vorhofflimmern (%)	91 (7)	30 (11)	61 (6)	0,012
NT-proBNP (pg/ml)	227 (89 - 622)	593 (262 - 1547)	174 (74 - 446)	< 0,001
FGF-23 (rU/ml)	74 (53 - 104)	115 (74 - 193)	69 (51 - 91)	< 0,001
Betablocker (%)	964 (74)	228 (81)	736 (72)	0,005
ACE-Hemmer (%)	760 (58)	175 (62)	585 (57)	0,210
Kalzium-Antagonisten (%)	261 (20)	55 (19)	206 (20)	0,679
AT ₁ -Antagonisten (%)	271 (21)	80 (28)	191 (19)	0,002
Statine (%)	770 (59)	190 (67)	580 (57)	0,002
Diuretika (%)	620 (47)	213 (75)	407 (40)	< 0,001

Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, NT-proBNP und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Die NT-proBNP Plasmaspiegel wurden bei 851 Patienten bestimmt. KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

3.1.2. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie

Insgesamt 259 (20 %) der Patienten erfüllten mindestens eines der im Methodenteil definierten EKG-Kriterien für eine linksventrikuläre Hypertrophie. Ein positiver Sokolow-Lyon Index fand sich in 50 (4 %) der untersuchten EKG Ausdrücke, die Kriterien des Cornell Voltage Duration Produktes erfüllten insgesamt 235 (18 %) der untersuchten Elektrokardiogramme.

Tabelle 2 zeigt die Gegenüberstellung der Charakteristika von Patienten mit und ohne Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie in der Elektrokardiographie.

Patienten, die mindestens eines der beiden Kriterien erfüllten, waren älter und häufiger weiblich. Die Plasmaspiegel von Kalzium, Phosphat und NT-proBNP waren höher, erwartungsgemäß niedriger waren die linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion in der Laevokardiographie) und die exkretorische Nierenfunktion. Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie hatten eine höhere Prävalenz von Vorhofflimmern und nahmen häufiger Diuretika, nicht jedoch andere Antihypertensiva, ein.

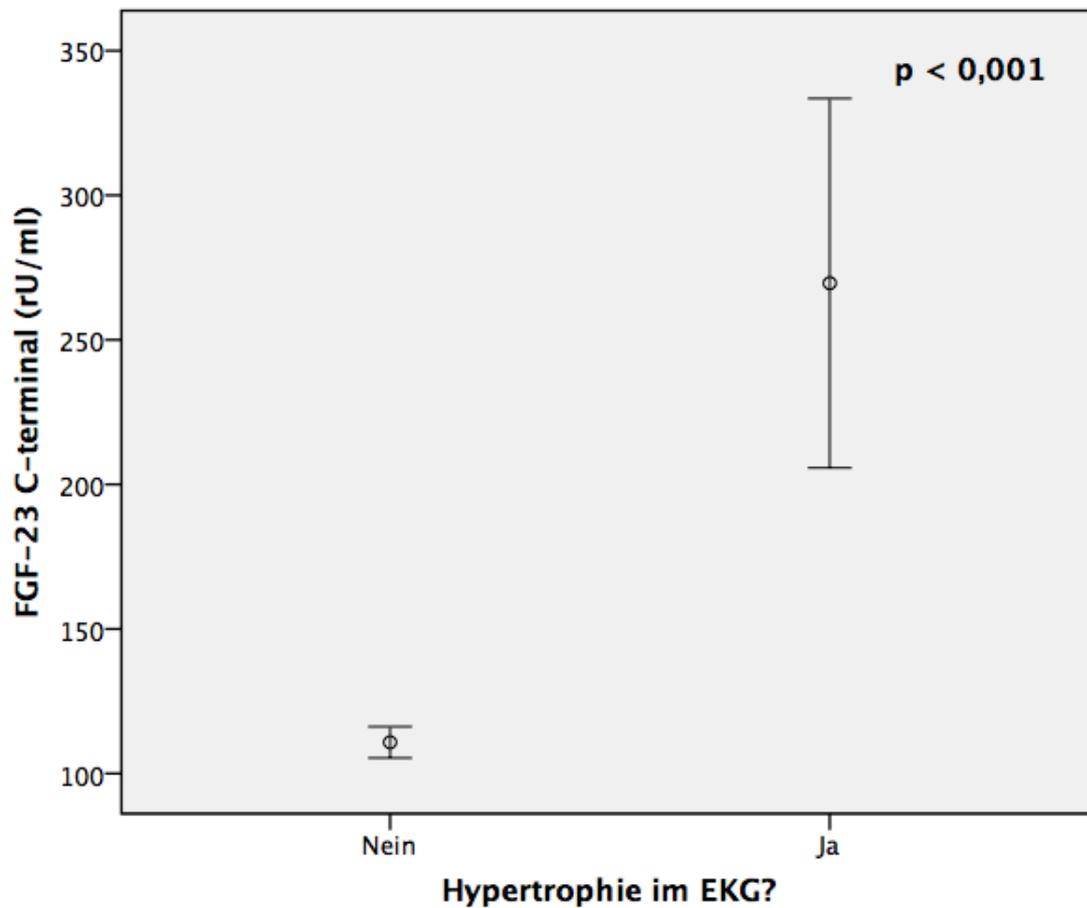
Abbildung 1 zeigt die mittleren FGF-23 Plasmaspiegel der Gesamtkohorte mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie im EKG. Zur weiteren Analyse wurden die Patienten anhand ihrer glomerulären Filtrationsrate in zwei Gruppen aufgeteilt. Sowohl bei Patienten mit erhaltener exkretorischer Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) als auch bei Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion war eine elektrokardiographisch erfasste linksventrikuläre Hypertrophie signifikant mit höheren FGF-23 SpiegelIn assoziiert (Abbildung 2). Im linearen Regressionsmodell, in dem für Alter, Geschlecht und die exkretorische Nierenfunktion sowie für die Plasmaspiegel von Kalzium und Phosphat korrigiert wurde, blieb das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie im EKG mit signifikant höheren FGF-23 SpiegelIn assoziiert (Tabelle 3).

Tabelle 2 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach der Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie in der Elektrokardiographie

	Patienten ohne LVH (n = 1050)	Patienten mit LVH (n = 259)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 10	68 ± 9	< 0,001
Frauen (%)	313 (30)	102 (39)	0,002
Raucher (%)	146 (14)	38 (15)	0,408
Diabetes mellitus (%)	388 (37)	100 (39)	0,335
KHK (%)	767 (73)	173 (67)	0,247
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	28 ± 5	0,066
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,037
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,6	< 0,001
CRP (mg/l)	1,9 (0,9 - 3,9)	2,4 (1,0 - 5,1)	0,335
Gesamtcholesterin (mg/dl)	188 ± 45	189 ± 54	0,755
Triglyceride (mg/dl)	164 ± 160	148 ± 100	0,126
HDL Cholesterin (mg/dl)	49 ± 15	52 ± 15	0,027
LDL Cholesterin (mg/dl)	114 ± 39	115 ± 47	0,870
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	77 ± 19	70 ± 20	< 0,001
EF (%)	67 ± 13	57 ± 17	< 0,001
Vorhofflimmern (%)	63 (6)	28 (11)	0,007
NT-proBNP (pg/ml)	192 (75 - 502)	537 (207 - 1389)	< 0,001
FGF-23 (rU/ml)	72 (53 - 100)	80 (59 - 126)	0,002
Betablocker (%)	763 (73)	201 (78)	0,122
ACE-Hemmer (%)	596 (57)	164 (63)	0,076
Kalzium-Antagonisten (%)	207 (20)	54 (21)	0,535
AT ₁ -Antagonisten (%)	218 (21)	53 (20)	0,496
Statine (%)	633 (60)	137 (53)	0,084
Diuretika (%)	471 (45)	149 (58)	< 0,001

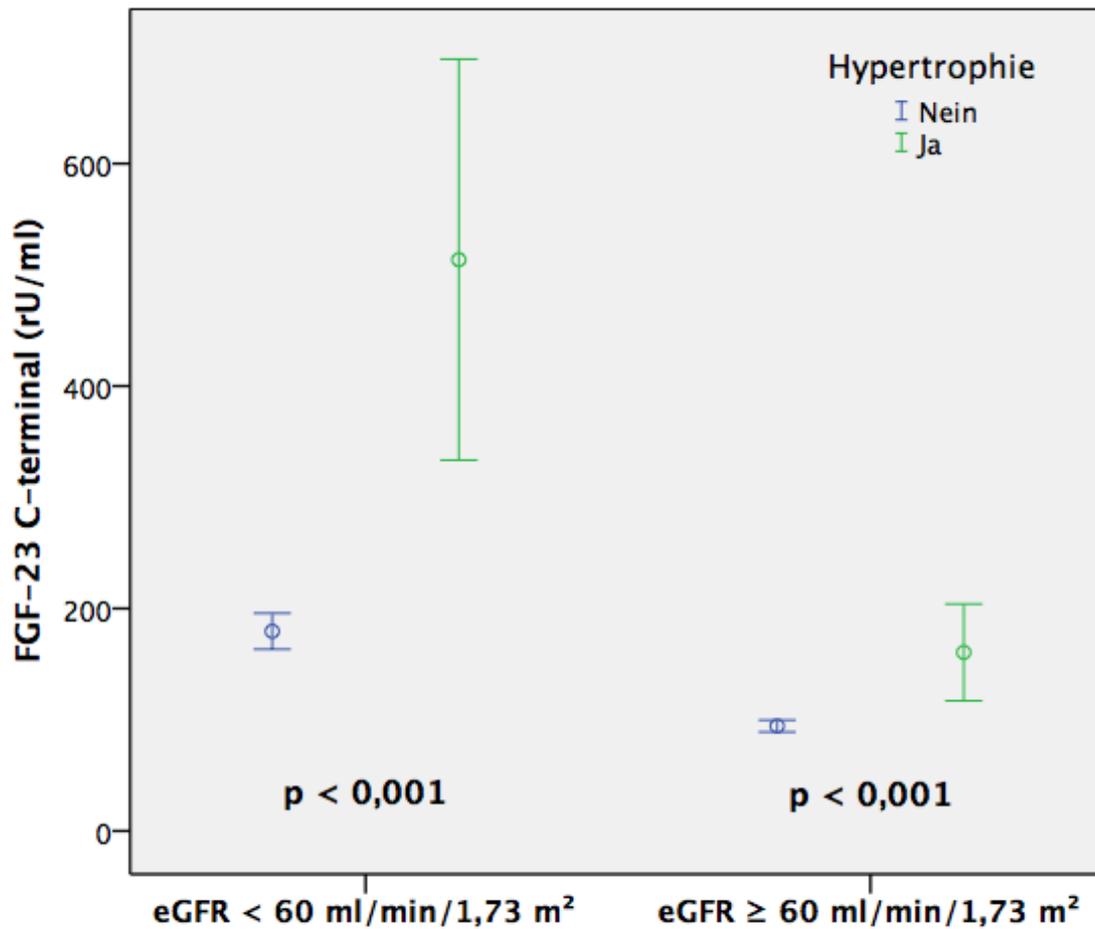
Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, NT-proBNP und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Die NT-proBNP Plasmaspiegel wurden bei 851 Patienten bestimmt. KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Abbildung 1 FGF-23 bei linksventrikulärer Hypertrophie



FGF-23 Plasmaspiegel in der Gesamtkohorte bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (rechte Seite) und bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie (linke Seite). Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Abbildung 2 FGF-23 bei linksventrikulärer Hypertrophie, stratifiziert nach der Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²)



FGF-23 Plasmaspiegel bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (grüne Balken) und bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie (blaue Balken) stratifiziert nach der exkretorischen Nierenfunktion (linke Seite: eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion, rechte Seite: erhaltene exkretorische Nierenfunktion). Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 3 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 (logarithmiert) als abhängiger Variable

	B	SEM	p
Konstante	2,151	0,212	< 0,001
Alter (Jahre)	- 0,003	0,001	0,003
Geschlecht (weiblich)	0,044	0,019	0,020
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	- 0,006	0,001	< 0,001
Plasma-Kalzium (mmol/l)	0,042	0,076	0,578
Plasma-Phosphat (mg/dl)	0,091	0,016	< 0,001
Hypertrophie im EKG (Ja)	0,046	0,021	0,032

Abhängige Variable: FGF-23 (logarithmiert). B: Regressionskoeffizient; SEM Standardfehler des Mittelwertes; p: Signifikanzniveau.

3.1.3. FGF-23 und Vorhofflimmern

Bei 91 (7 %) der insgesamt 1309 Patienten zeigte das EKG am Aufnahmetag Vorhofflimmern. Patienten mit prävalentem Vorhofflimmern waren älter, hatten einen höheren Body-Mass-Index und der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus war höher. Darüber hinaus wiesen Patienten mit Vorhofflimmern höhere CRP und NT-proBNP Plasmaspiegel, eine schlechtere exkretorische Nierenfunktion sowie eine schlechtere linksventrikuläre Funktion auf (Tabelle 4).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern fanden sich signifikant höhere FGF-23 Plasmaspiegel als bei Patienten ohne Vorhofflimmern (Abbildung 3). Auch nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion blieb der Zusammenhang zwischen FGF-23 und Vorhofflimmern signifikant bestehen (Abbildung 4).

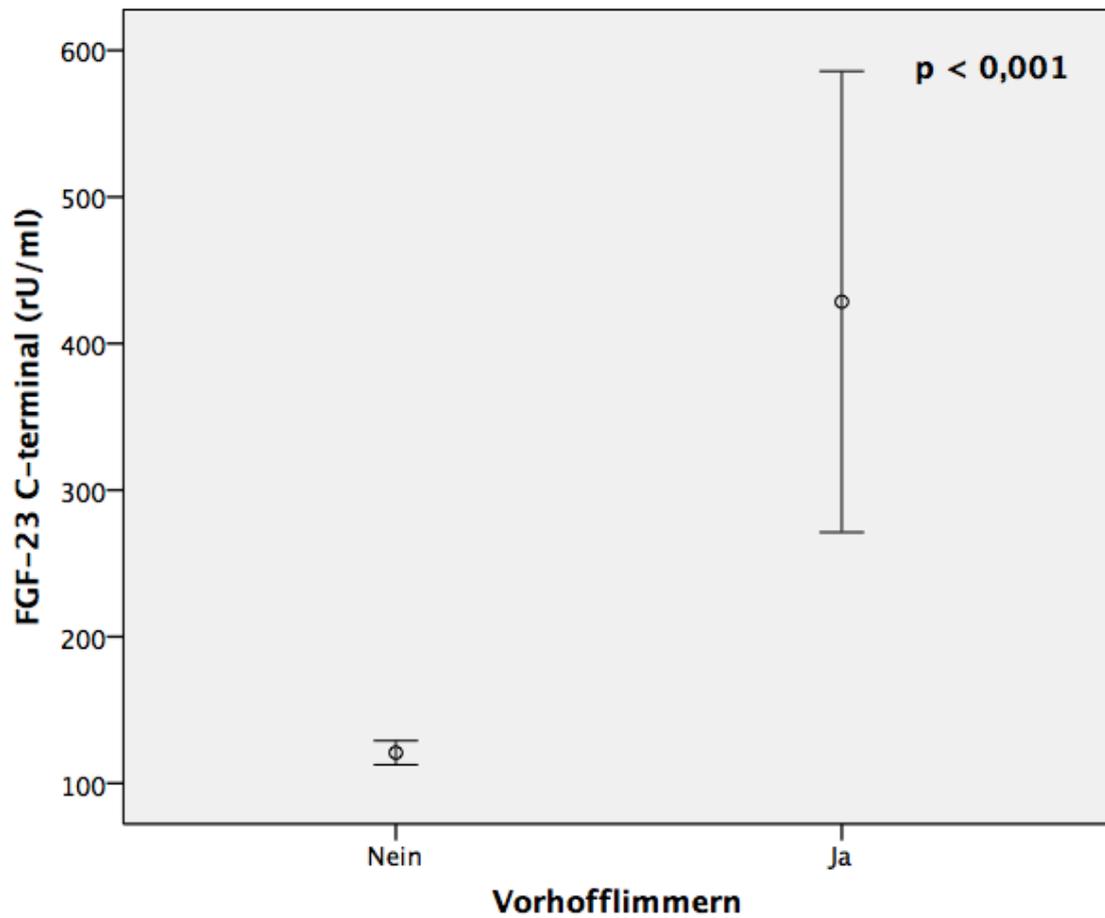
Im linearen Regressionsmodell war Vorhofflimmern nach Korrektur für das Alter, das Geschlecht, die exkretorische Nierenfunktion sowie für die Plasmaspiegel von Kalzium und Phosphat signifikant mit erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln assoziiert (Tabelle 5).

Tabelle 4 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach der Prävalenz von Vorhofflimmern

	Kein Vorhofflimmern (n = 1218)	Vorhofflimmern (n = 91)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 10	70 ± 7	< 0,001
Frauen (%)	382 (31)	33 (36)	0,196
Raucher (%)	175 (14)	9 (10)	0,151
Diabetes mellitus (%)	443 (36)	45 (49)	0,009
KHK (%)	885 (72)	55 (60)	0,011
BMI (kg/m ²)	28 ± 5	30 ± 5	0,010
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,552
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,6	0,804
CRP (mg/l)	1,9 (0,9 - 4,0)	2,4 (1,4 - 6,3)	0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189 ± 47	184 ± 44	0,333
Triglyceride (mg/dl)	160 ± 143	171 ± 220	0,488
HDL Cholesterin (mg/dl)	50 ± 15	47 ± 13	0,129
LDL Cholesterin (mg/dl)	115 ± 41	112 ± 38	0,462
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	76 ± 19	68 ± 19	< 0,001
EF (%)	65 ± 14	60 ± 16	0,001
NT-proBNP (pg/ml)	203 (84 - 518)	1168 (730 - 1683)	< 0,001
FGF-23 (rU/ml)	72 (52 - 99)	119 (77 - 245)	< 0,001
Betablocker (%)	889 (73)	75 (82)	0,131
ACE-Hemmer (%)	700 (57)	60 (66)	0,230
Kalzium-Antagonisten (%)	240 (20)	21 (23)	0,541
AT ₁ -Antagonisten (%)	251 (21)	20 (22)	0,421
Statine (%)	721 (59)	49 (54)	0,341
Diuretika (%)	555 (46)	65 (71)	< 0,001

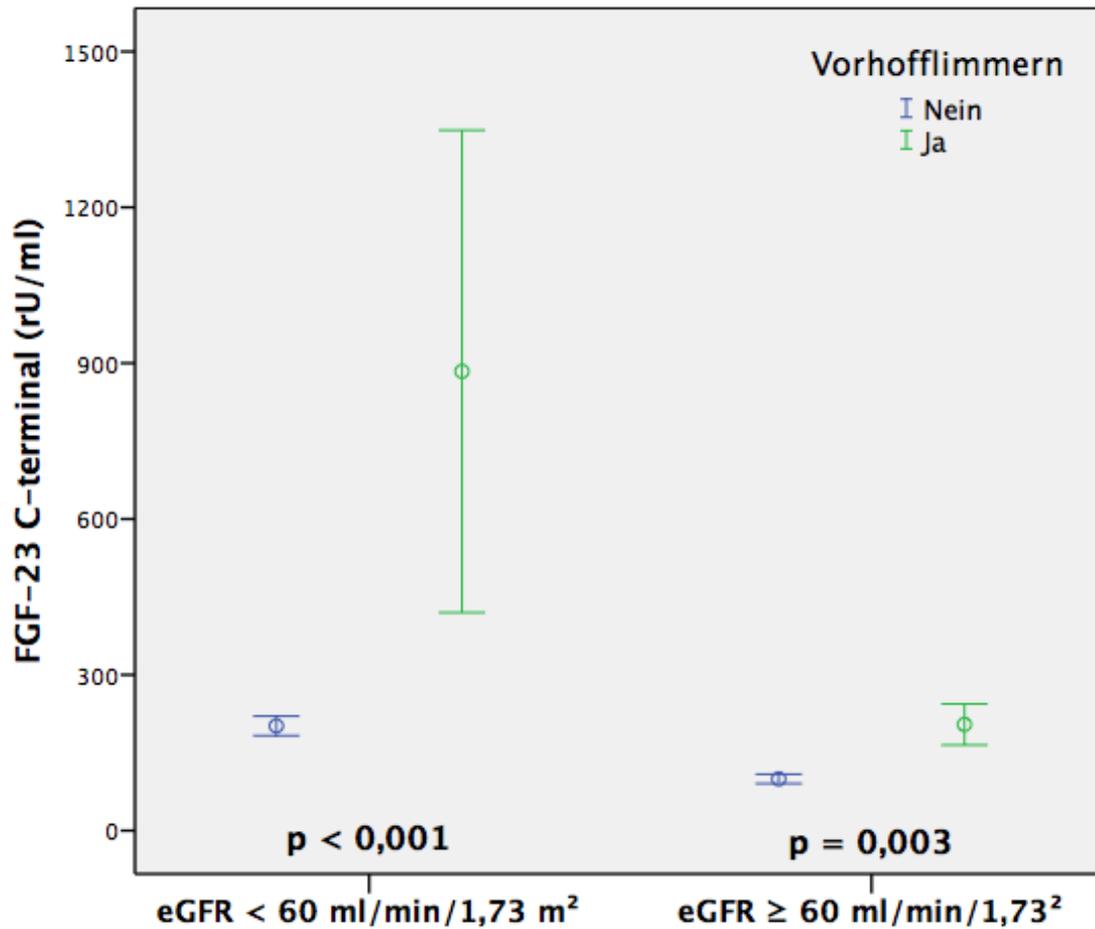
Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, NT-proBNP und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. NT-proBNP Plasmaspiegel wurden bei 851 Patienten bestimmt. KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Abbildung 3 FGF-23 bei Vorhofflimmern



FGF-23 Spiegel in der Gesamtkohorte bei Patienten mit Vorhofflimmern (rechte Seite) und bei Patienten ohne Vorhofflimmern (linke Seite). Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Abbildung 4 FGF-23 bei Vorhofflimmern, stratifiziert nach der Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²)



FGF-23 Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern (grüne Balken) und bei Patienten ohne Vorhofflimmern (blaue Balken) stratifiziert nach der exkretorischen Nierenfunktion (linke Seite: eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion, rechte Seite: erhaltene exkretorische Nierenfunktion). Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 5 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 (logarithmiert) als abhängiger Variable

	B	SEM	p
Konstante	2,144	0,207	<0,001
Alter (Jahre)	- 0,003	0,001	<0,001
Geschlecht (weiblich)	0,044	0,019	0,018
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	- 0,006	0,001	<0,001
Plasma-Kalzium (mmol/l)	0,046	0,074	0,538
Plasma-Phosphat (mg/dl)	0,094	0,015	<0,001
Vorhofflimmern (Ja)	0,258	0,032	<0,001

Abhängige Variable: FGF-23 (logarithmiert). B: Regressionskoeffizient; SEM Standardfehler des Mittelwertes; p: Signifikanzniveau.

3.1.4. FGF-23 und Diuretika

Von den insgesamt 1309 Patienten nahmen bei Einschluss 620 (47 %) Patienten Diuretika ein, davon 307 (23 %) Patienten ausschließlich Thiaziddiuretika, 229 (17 %) Patienten ausschließlich Schleifendiuretika und 84 (6 %) Patienten Thiazid- und Schleifendiuretika (Tabelle 6). Patienten, die Diuretika einnahmen, waren älter und hatten eine schlechtere exkretorische Nierenfunktion. Weiterhin wiesen Patienten mit Diuretikaaufnahme eine höhere Komorbidität und eine umfangreichere Medikation auf als Patienten ohne Diuretikamedikation bei Studienbeginn. Die FGF-23 Plasmaspiegel waren bei Patienten ohne Einnahme eines Diuretikums am niedrigsten und bei Patienten unter Schleifendiuretika Monotherapie am höchsten (Abbildung 5), während Patienten mit Thiaziddiuretika Monotherapie und kombinierter Diuretikamedikation intermediäre Werte aufwiesen.

Für alle folgenden Analysen zu FGF-23 und Diuretika erfolgte der Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der 1026 Patienten mit erhaltener exkretorischer Nierenfunktion stratifiziert nach der Einnahme von Diuretika. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, 290 (28 %) Patienten waren weiblich.

407 (40 %) dieser 1026 Patienten nahmen bei Studienbeginn Diuretika ein, davon 234 (23 %) Patienten ausschließlich Thiaziddiuretika, 128 (13 %) Patienten ausschließlich Schleifendiuretika und 45 (4 %) Patienten Thiazid- und Schleifendiuretika. Abbildung 6 zeigt die mittleren FGF-23 Spiegel abhängig von der Diuretikaaufnahme. Auch im multivariaten Regressionsmodell war die Einnahme eines Schleifendiuretikums signifikant mit höheren FGF-23 Spiegeln assoziiert (Tabelle 8).

Tabelle 6 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach Diuretikaeneinnahme

	Gesamtkohorte (n = 1309)	Keine Diuretika (n = 674)	Nur Thiazid- diuretikum (n = 307)	Nur Schleifen- diuretikum (n = 229)	Thiazid- und Schleifen- diuretikum (n = 84)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 10	63 ± 10	66 ± 10	68 ± 9	69 ± 8	< 0,001
Frauen (%)	415 (32)	181 (27)	117 (38)	80 (35)	32 (38)	0,003
Raucher (%)	184 (14)	120 (18)	29 (9)	23 (10)	9 (11)	0,001
Diabetes mellitus (%)	488 (37)	183 (27)	138 (45)	114 (50)	51 (61)	< 0,001
KHK (%)	940 (72)	474 (70)	218 (71)	176 (77)	61 (73)	0,138
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	28 ± 4	30 ± 5	30 ± 5	32 ± 5	< 0,001
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	< 0,001
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,7	0,002
CRP (mg/l)	2,0 (0,9 - 4,1)	1,6 (0,8 - 3,5)	2,2 (1,1 - 4,2)	2,6 (1,3 - 5,5)	2,9 (1,3 - 6,1)	0,135
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189 ± 47	194 ± 47	185 ± 45	178 ± 46	184 ± 50	< 0,001
Triglyceride (mg/dl)	161 ± 150	126 ± 146	157 ± 149	169 ± 122	191 ± 237	0,282
HDL Cholesterin (mg/dl)	50 ± 15	51 ± 15	49 ± 14	47 ± 14	48 ± 18	0,004
LDL Cholesterin (mg/dl)	115 ± 40	119 ± 41	113 ± 39	105 ± 39	107 ± 37	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	76 ± 19	82 ± 16	74 ± 18	65 ± 21	62 ± 20	< 0,001
EF (%)	65 ± 14	66 ± 12	67 ± 14	59 ± 19	61 ± 16	< 0,001
Vorhofflimmern (%)	91 (7)	26 (4)	16 (5)	29 (13)	20 (24)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	227 (89 - 622)	156 (68 - 391)	220 (102 - 522)	540 (199 - 1532)	474 (191 - 1472)	< 0,001
Betablocker (%)	964 (74)	446 (66)	249 (81)	195 (85)	69 (82)	< 0,001
ACE-Hemmer (%)	760 (58)	354 (53)	190 (62)	159 (69)	53 (63)	< 0,001
Kalzium- Antagonisten (%)	261 (20)	86 (13)	91 (30)	57 (25)	24 (29)	< 0,001
AT ₁ -Antagonisten (%)	271 (21)	70 (10)	116 (38)	41 (18)	34 (41)	< 0,001
Statine (%)	770 (59)	367 (55)	183 (60)	168 (73)	49 (58)	< 0,001

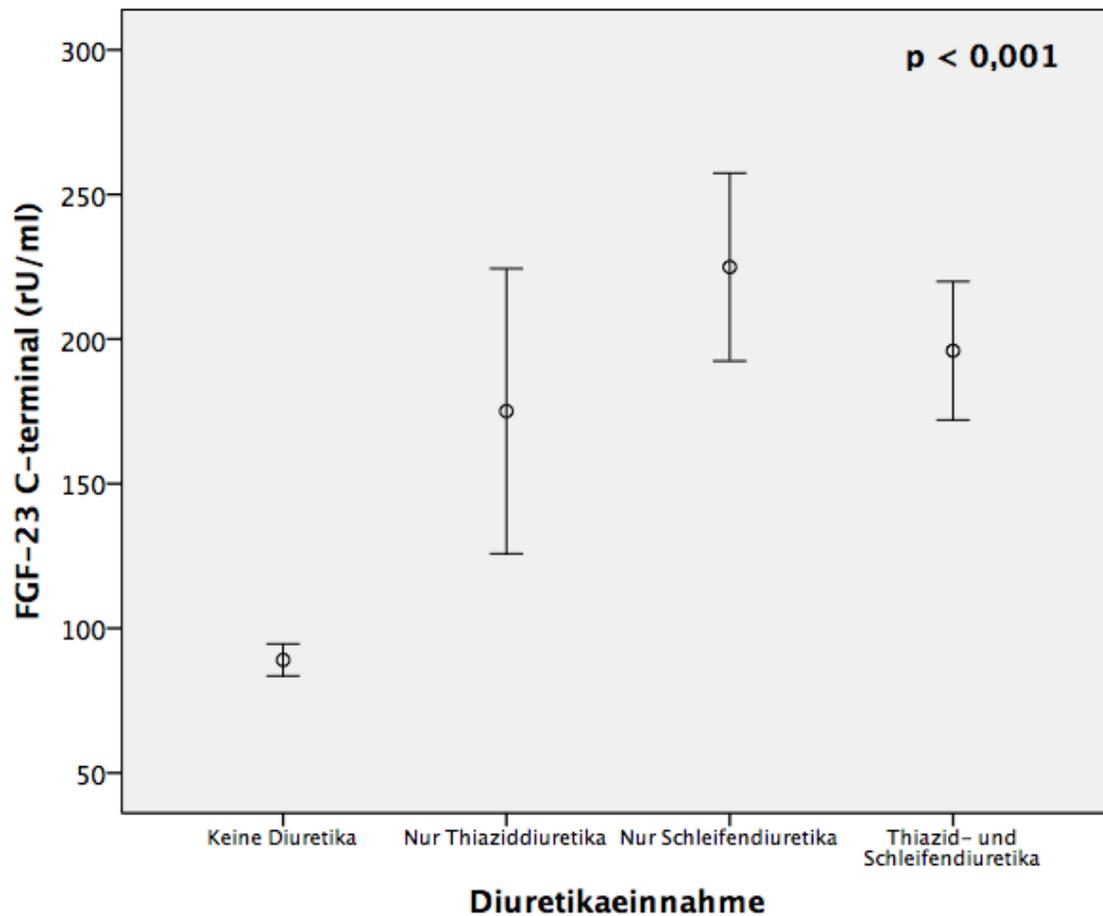
Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, NT-proBNP und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Angaben zur Diuretikaeneinnahme fehlen von 15 Patienten. NT-proBNP Plasmaspiegel wurden bei 851 Patienten bestimmt. KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Tabelle 7 Baselinecharakteristika nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) stratifiziert nach Diuretikaehinnahme

	Gesamt (n = 1026)	Keine Diuretika (n = 608)	Nur Thiazid- diuretikum (n = 234)	Nur Schleifen- diuretikum (n = 128)	Thiazid- und Schleifen- diuretikum (n = 45)	p-Wert
Alter (Jahre)	63 ± 10	62 ± 10	65 ± 10	66 ± 9	68 ± 7	< 0,001
Frauen (%)	290 (28)	150 (25)	80 (34)	39 (31)	17 (38)	0,032
Raucher (%)	163 (16)	115 (19)	25 (11)	14 (11)	6 (13)	0,014
Diabetes mellitus (%)	359 (35)	162 (27)	107 (46)	61 (48)	28 (62)	< 0,001
KHK (%)	715 (70)	421 (69)	164 (70)	93 (73)	29 (64)	0,564
BMI (kg/m ²)	28 ± 4	27 ± 4	30 ± 5	30 ± 5	32 ± 5	< 0,001
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	< 0,001
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,4	0,141
CRP (mg/dl)	1,8 (0,9 - 3,7)	1,5 (0,8 - 3,4)	2,1 (1,0 - 4,2)	2,2 (1,2 - 4,2)	2,4 (1,5 - 5,6)	0,637
Gesamtcholesterin (mg/dl)	190 ± 47	194 ± 48	186 ± 45	181 ± 42	180 ± 51	0,010
Triglyceride (mg/dl)	159 ± 148	157 ± 151	161 ± 165	163 ± 97	168 ± 159	0,975
HDL Cholesterin (mg/dl)	50 ± 15	51 ± 15	49 ± 13	48 ± 15	48 ± 17	0,105
LDL Cholesterin (mg/dl)	116 ± 40	119 ± 42	114 ± 39	107 ± 34	105 ± 35	0,002
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	84 ± 13	86 ± 13	82 ± 13	80 ± 14	76 ± 12	< 0,001
EF (%)	65 ± 14	66 ± 12	68 ± 13	59 ± 19	62 ± 16	< 0,001
Vorhofflimmern (%)	61 (6)	22 (4)	9 (4)	18 (14)	12 (27)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	175 (74 - 445)	149 (66 - 377)	198 (86 - 391)	305 (135 - 1140)	321 (141 - 1326)	< 0,001
FGF-23 (rU/ml)	68 (50 - 91)	64 (48 - 85)	69 (54 - 91)	82 (56 - 111)	94 (69 - 131)	0,008
Betablocker (%)	736 (72)	398 (66)	187 (80)	111 (87)	36 (80)	< 0,001
ACE-Hemmer (%)	585 (57)	313 (52)	145 (62)	93 (73)	31 (69)	< 0,001
Kalzium- Antagonisten (%)	206 (20)	81 (13)	70 (30)	33 (26)	19 (42)	< 0,001
AT ₁ -Antagonisten (%)	191 (19)	62 (10)	85 (36)	19 (15)	18 (40)	< 0,001
Statine (%)	580 (57)	324 (53)	136 (58)	91 (71)	27 (60)	< 0,001

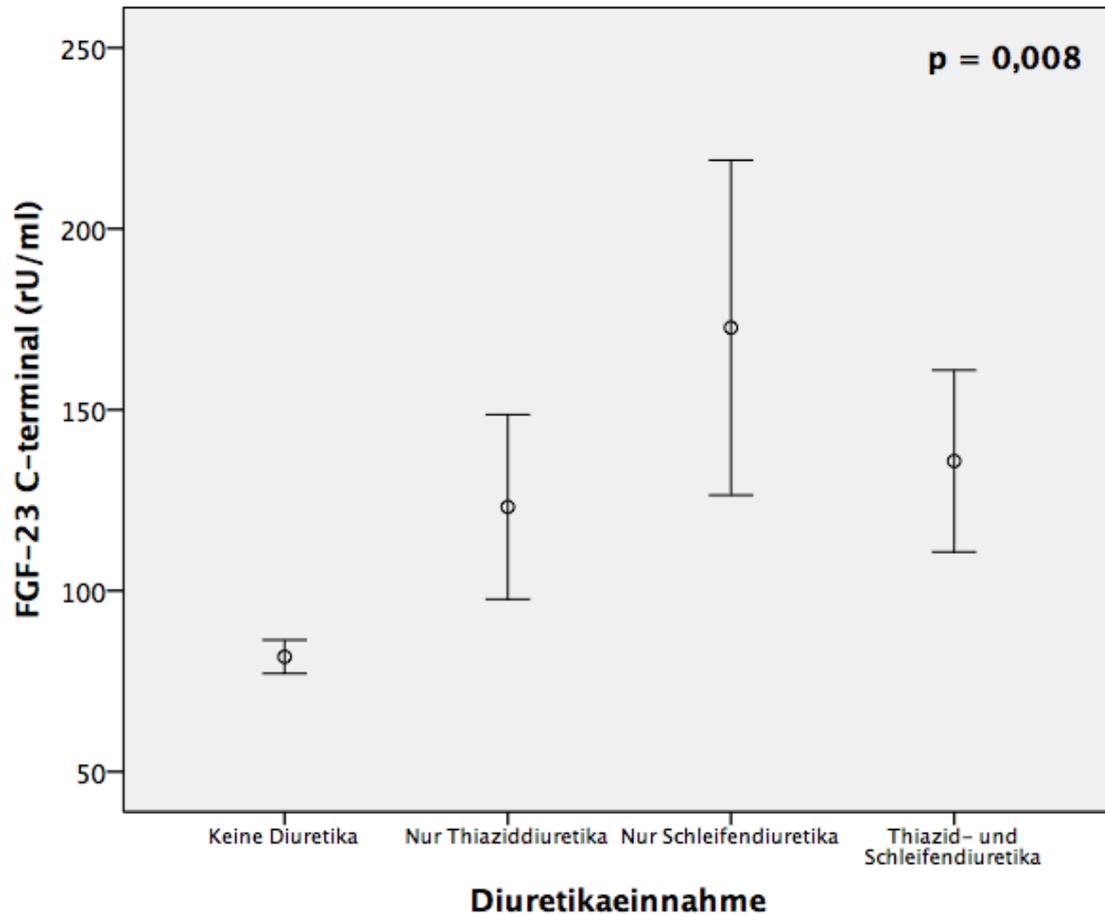
Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, NT-proBNP und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Angaben zur Diuretikaehinnahme fehlen von 11 Patienten. NT-proBNP Plasmaspiegel wurden bei 396 Patienten bestimmt. KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Abbildung 5 FGF-23 und Diuretikaeannahme



FGF-23 Plasmaspiegel in der Gesamtkohorte stratifiziert nach der Einnahme von Diuretika. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Abbildung 6 FGF-23 und Diuretikaeanahme nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)



FGF-23 Plasmaspiegel bei Patienten mit erhaltener exkretorischer Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) stratifiziert nach der Einnahme von Diuretika. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 8 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 (logarithmiert) als abhängiger Variable

	B	SEM	p
Konstante	1,785	0,234	< 0,001
Alter (Jahre)	- 0,002	0,001	0,128
Geschlecht (weiblich)	0,035	0,020	0,071
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	- 0,002	0,001	0,020
Plasma-Kalzium (mmol/l)	0,016	0,082	0,843
Plasma-Phosphat (mg/dl)	0,072	0,017	< 0,001
Thiaziddiuretikum (Ja)	0,036	0,018	0,050
Schleifendiuretikum (Ja)	0,091	0,021	< 0,001

Abhängige Variable: FGF-23 (logarithmiert). B: Regressionskoeffizient; SEM Standardfehler des Mittelwertes; p: Signifikanzniveau.

3.2. DIAL HOME Studie

3.2.1. Baselinecharakteristika

Das mittlere Alter der 40 Patienten lag bei 69 Jahren, 16 (40 %) Patienten waren weiblich. Die Charakteristika der Patienten bei Studienbeginn sind in Tabelle 9 dargestellt. Alle Teilnehmer wurden dreimal pro Woche für durchschnittlich $4,1 \pm 0,5$ Stunden dialysiert. Der Beginn der Dialysetherapie lag im Median 3,1 (Interquartilsabstand 1,7 - 6,1) Jahre zurück. 30 (75 %) Patienten wurden vormittags, der Rest am Nachmittag dialysiert. Zwei (5 %) Patienten wurden im Vorfeld der Studie parathyreoidektomiert. 24 (60 %) der Patienten besaßen nach eigener Auskunft eine Restausscheidung von mehr als 500 ml/Tag.

Tabelle 10 zeigt die prozentuale Diagnoseverteilung, die zur Nierenersatztherapie führte. In der Mehrzahl der Fälle waren eine diabetische und hypertensive Nephropathie Ursache der chronischen Nierenerkrankung.

33 Patienten nahmen mindestens einen Phosphatbinder bei Studienbeginn ein. Tabelle 11 zeigt die verschiedenen Untergruppen an Phosphatsenkern, sowie die Einnahme von weiteren Medikamenten, die den Mineral- und Knochenstoffwechsel beeinflussen.

Tabelle 9 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte (n = 40)

Alter (Jahre)	69 ± 14
Frauen (%)	16 (40)
Raucher (%)	6 (15)
BMI (kg/m ²)	28 ± 6
Diabetes mellitus (%)	20 (50)
Blutdruck systolisch (mmHg)	137 ± 25
Blutdruck diastolisch (mmHg)	70 ± 13
Koronare Herzerkrankung (%)	14 (35)
Hirngefäßerkrankung (%)	8 (20)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	6 (15)
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	18 (45)
Lebererkrankung (%)	3 (8)
Plasma-Kalzium (mmol/l)	2,3 ± 0,2
Plasma-Phosphat (mg/dl)	5,2 ± 1,7
Alkalische Phosphatase (U/l)	94 ± 50
CRP (mg/l)	4,4 (2,2 - 13,4)
PTH (ng/l)	127 (66 - 267)
FGF-23 (rU/ml)	2785 (1385 - 9715)
Eisen (µg/dl)	66 ± 28
Ferritin (ng/ml)	596 ± 345
Hämoglobin (g/dl)	11 ± 2
Glukose (mg/dl)	128 ± 45
Eiweiß (g/dl)	70 ± 5
Tägliche Kalorienaufnahme (kcal)	1438 ± 525
Tägliche Phosphataufnahme (mg)	2362 ± 1292

Angegeben sind Anzahl (Prozentwert) bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. CRP, PTH und FGF-23 Plasmaspiegel sind aufgrund fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben. BMI: Body-Mass-Index; AP: Alkalische Phosphatase; CRP: C-reaktives Protein; PTH: Parathormon; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Tabelle 10 Prozentuale Diagnoseverteilung chronischer Nierenerkrankung bei Studienbeginn

Diabetische Nephropathie (%)	14 (35)
Hypertensive Nephropathie (%)	7 (18)
Vaskuläre (ischämische) Nephropathie (%)	2 (5)
Primäre Glomerulonephritis (%)	1 (3)
Sekundäre Glomerulonephritis (Autoimmunerkrankung, Vaskulitis) (%)	6 (15)
Tubulointerstitielle Nephritis (%)	3 (8)
Polyzystische Nierenerkrankung (%)	1 (3)
Schrumpfnieren (%)	3 (8)
Akutes Nierenversagen (%)	2 (5)
Hepatorenales Syndrom (%)	1 (3)

Angegeben ist jeweils die Anzahl (Prozentwert) der Patienten.

Tabelle 11 Medikamenteneinnahme

Lanthanarbonat (%)	18 (45)
Aluminiumhydroxid (%)	2 (5)
Calciumacetat (%)	16 (40)
Magnesiumcarbonat (%)	2 (5)
Sevelamer (%)	15 (38)
Calcitriol (%)	24 (60)
Cholecalciferol (%)	30 (75)
Cinacalcet (%)	6 (15)
Intravenöse Eisenpräparate (%)	21 (53)

Angegeben ist jeweils die Anzahl (Prozentwert) der Patienten.

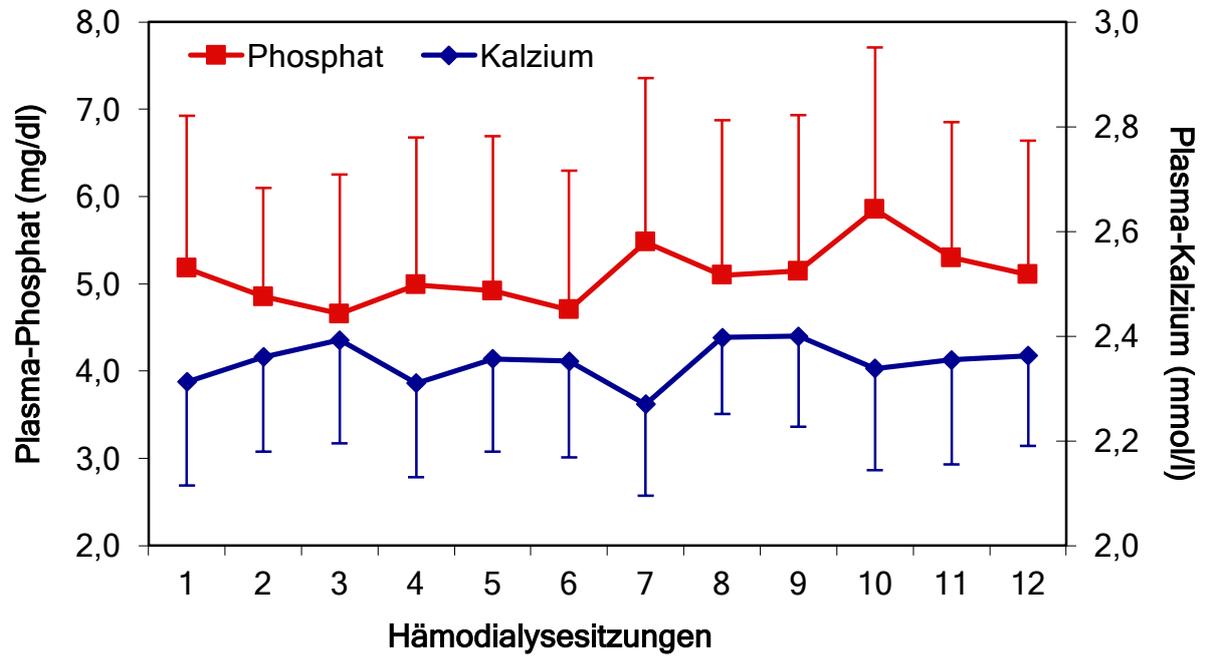
3.2.2. Stabilität der CKD-MBD-Parameter

Die mittleren Phosphatspiegel bei Studienbeginn betragen $5,2 \pm 1,7$ mg/dl, die mittleren Kalziumspiegel $2,3 \pm 0,2$ mmol/l. Abbildung 7 zeigt die Phosphat- und Kalziumspiegel vor jeder der insgesamt 12 Hämodialysebehandlungen während der vierwöchigen Studienperiode. Die höchsten Phosphatspiegel zeigten sich jeweils zu Beginn einer Woche, nach dem langen interdialytischen Intervall, während vor der zweiten und der dritten Sitzung zunehmend niedrigere Phosphatspiegel gemessen wurden. Die Betrachtung der mittleren Kalziumspiegel zeigt tendenziell ein gegenläufiges Muster, mit niedrigeren Plasmaspiegeln vor der ersten wöchentlichen Sitzung und einem Anstieg im Wochenverlauf.

Abbildung 8 zeigt die Schwankungsbreite der CKD-MBD-Parameter. Für jeden einzelnen Patienten wurden der Median sowie der Streubereich aus den jeweils vier Messungen berechnet und das Ergebnis graphisch als Rangordnung der Medianwerte in Form von Boxplot-Diagrammen dargestellt. Die FGF-23 Spiegel sind in einer linearen (Abbildung 8 E) und in einer logarithmischen Skala (Abbildung 8 F) abgebildet.

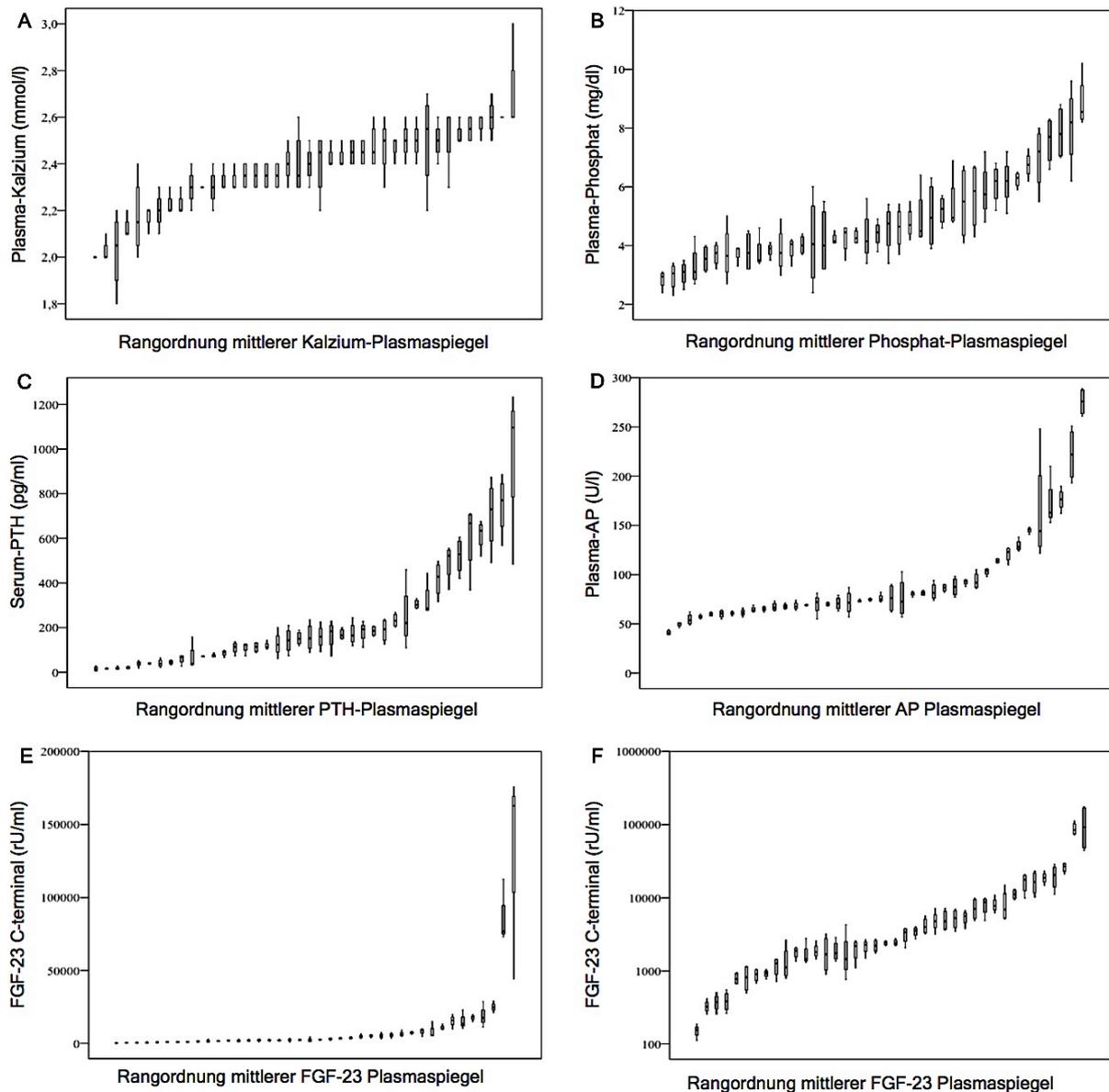
Zum Vergleich der Variationsbreite wurden Variationskoeffizienten berechnet (Tabelle 12). Die Verteilung der Variationskoeffizienten für die einzelnen CKD-MBD-Parameter zeigt Abbildung 9.

Abbildung 7 Plasma-Phosphat- und Plasma-Kalziumspiegel im Studienverlauf



Die Plasmaspiegel von Phosphat und Kalzium sind dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung.

Abbildung 8 Schwankungsbreite der Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels



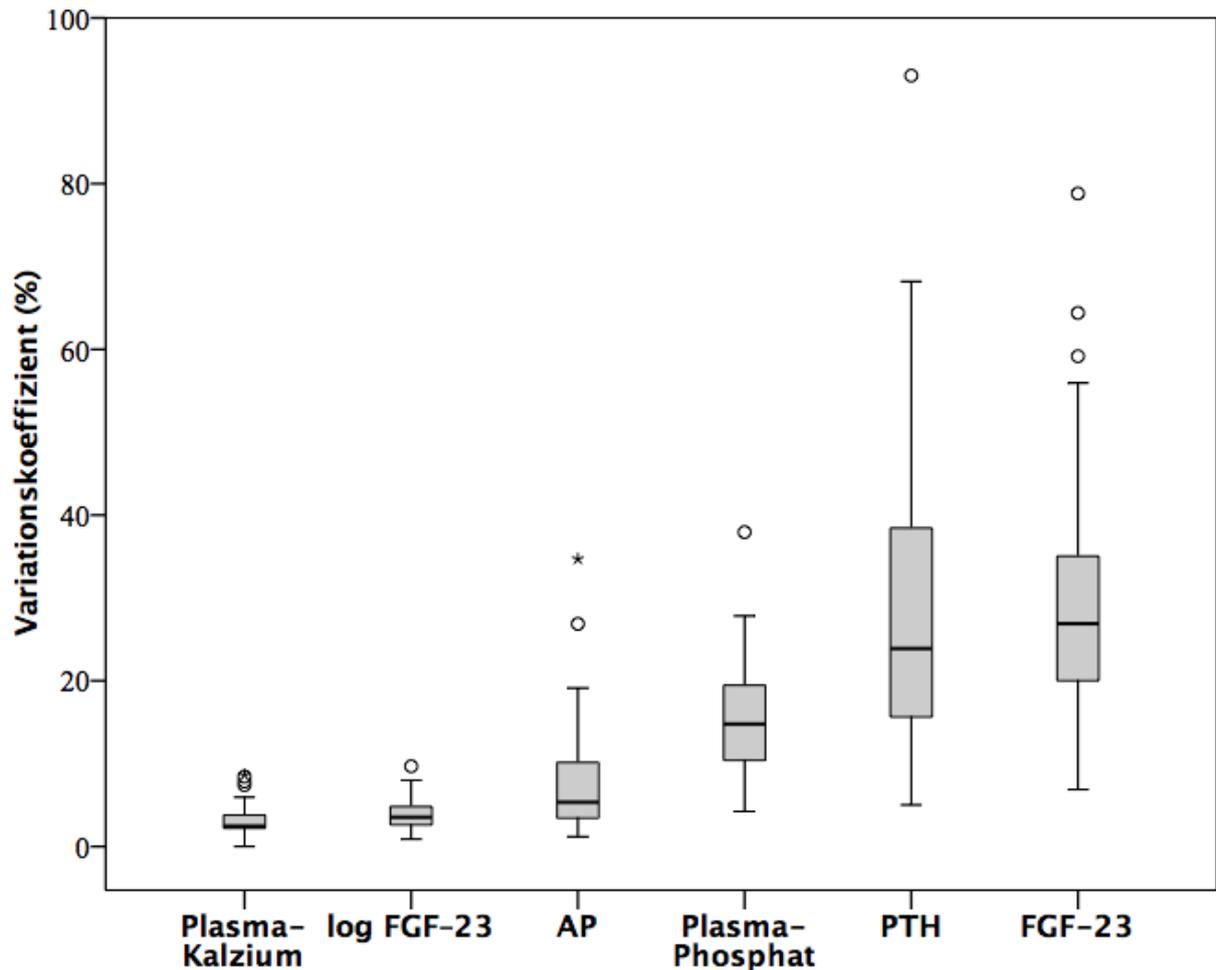
Dargestellt sind Median (schwarzer Balken innerhalb der grauen Box), Interquartilsabstand (graue Box) und maximale Messwerte (schwarze Balken außerhalb der grauen Box) von (A) Kalzium, (B) Phosphat, (C) PTH, (D) AP, (E) FGF-23 in linearer Skalierung und (F) FGF-23 in logarithmischer Skalierung für jeden einzelnen Patienten, aufgelistet in der Rangordnung des Medians. PTH: Parathormon; AP: Alkalische Phosphatase; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Tabelle 12 Prozentuale Variationskoeffizienten der Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels

Parameter	Variationskoeffizient (%)
Plasma-Kalzium (mmol/l)	3 (2 - 4)
Plasma-Phosphat (mg/dl)	15 (10 - 20)
PTH (pg/ml)	24 (15 - 39)
AP (U/l)	5 (3 - 10)
FGF-23 (rU/ml)	27 (14 - 39)
FGF-23 (logarithmiert) (rU/ml)	4 (3 - 5)

Dargestellt ist der Median (Interquartilsabstand) der prozentualen Variationskoeffizienten. PTH: Parathormon; AP: Alkalische Phosphatase; FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

Abbildung 9 Intraindividuelle Variabilität der Mineral- und Knochenstoffwechsel Parameter



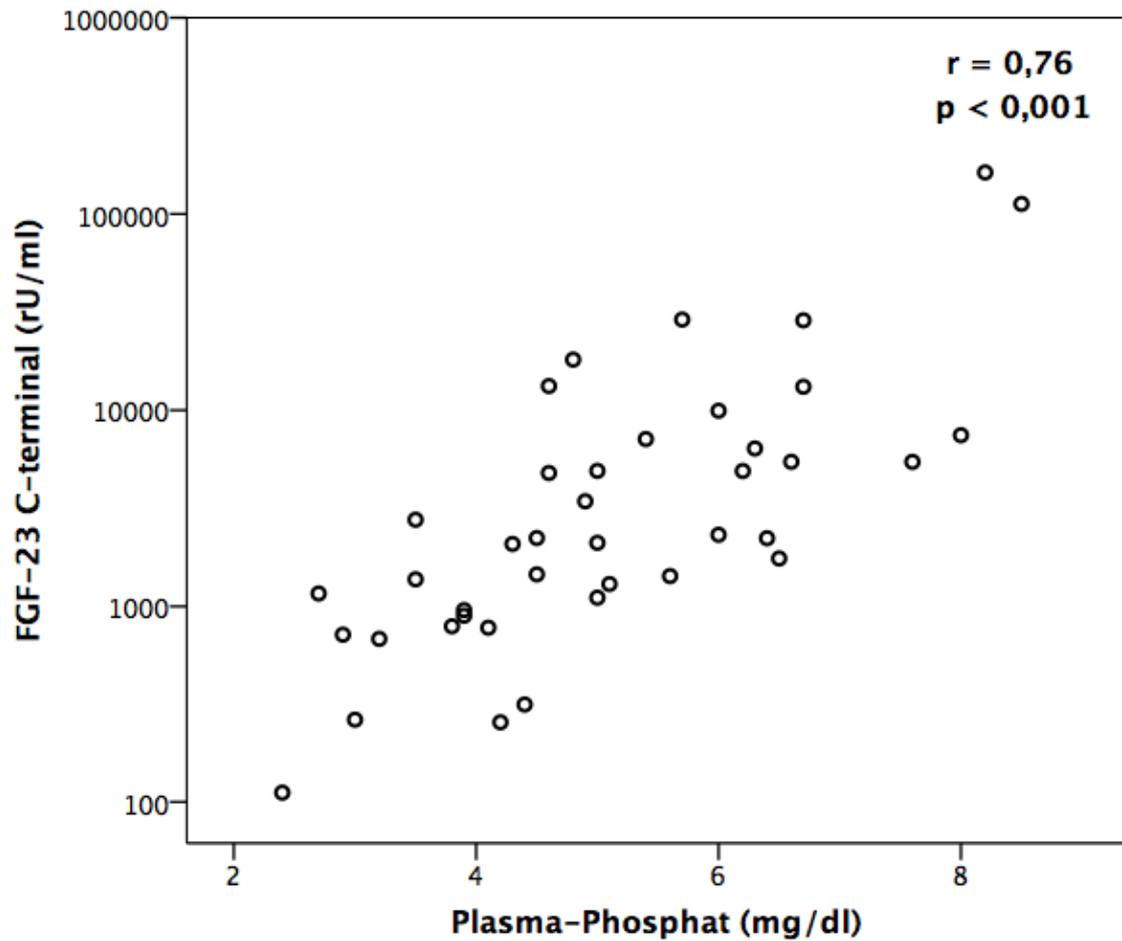
Für jeden Patienten wurden Variationskoeffizienten aus den vier Messungen des jeweiligen CKD-MBD-Parameters berechnet. Dargestellt sind der Median (schwarzer Balken innerhalb der grauen Box), der Interquartilsabstand, (graue Box), Whisker (schwarze Balken außerhalb der grauen Box [Länge beträgt maximal den 1,5fachen Interquartilsabstand]), Ausreißer (Kreise [Abweichung der Werte vom oberen bzw. unteren Quartil um den 1,5- bis dreifachen Interquartilsabstand]) sowie extreme Ausreißer (Sternchen [Abweichung der Werte vom oberen bzw. unteren Quartil um mehr als den dreifachen Interquartilsabstand]) der Variationskoeffizienten. FGF-23: Fibroblast growth factor 23; AP: Alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon.

3.2.3. FGF-23 als Marker des Phosphatgedächtnisses

Es zeigte sich erwartungsgerecht eine signifikante Korrelation zwischen der letzten FGF-23 Messung in der vierten Studienwoche und den Plasma-Phosphatspiegeln desselben Tages (Abbildung 10). Tabelle 13 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels der vierten Studienwoche. Die Berechnung der Korrelation zwischen den letzten gemessenen FGF-23 Plasmaspiegeln und den über die vierwöchige Studiendauer gemittelten Plasma-Phosphatspiegeln erbrachte einen numerisch geringeren Korrelationskoeffizienten als die Berechnung der Korrelation zwischen FGF-23 und den Phosphatspiegeln desselben Tages (Abbildung 11).

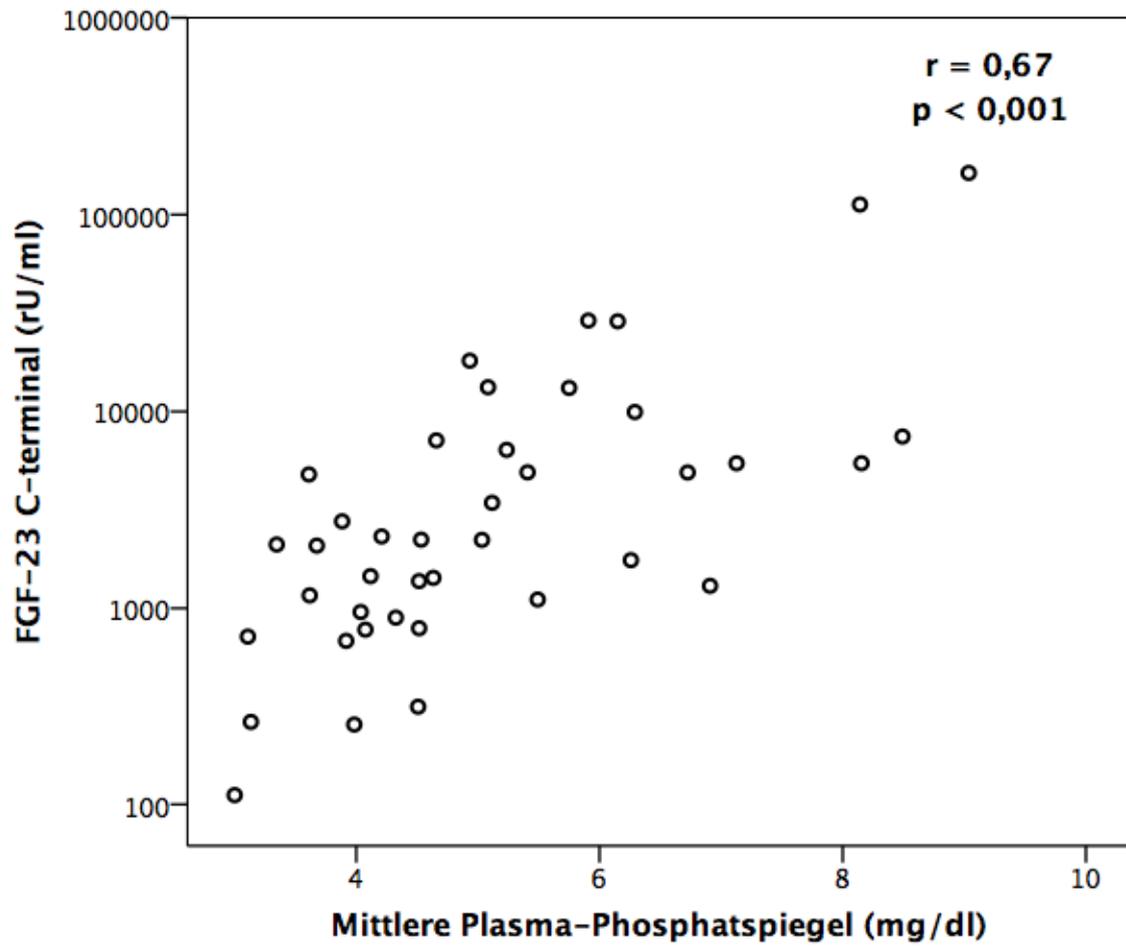
Auch in einem linearen Regressionsmodell war die einzelne Messung des Phosphatspiegels am selben Tag der FGF-23 Bestimmung ein besserer Prädiktor für die FGF-23 Plasmaspiegel als die mittleren Phosphatspiegel der vier vorherigen Wochen (Regressionskoeffizient [B], 95 % Konfidenzintervall [95 % KI] und Signifikanzniveau [p] für eine einzelne Messung des Phosphatspiegels bzw. für die mittleren Plasma-Phosphatspiegel der vier vorherigen Wochen: B = 0,27, 95 % KI = 0,08 bis 0,46, p = 0,007 bzw. B = 0,08, 95 % KI = - 0,11 bis 0,27, p = 0,41). Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Korrelationskoeffizienten zwischen der letzten FGF-23 Messung und den Phosphatspiegeln desselben Tages sowie dem Korrelationskoeffizienten zwischen der letzten FGF-23 Messung und den mittleren Phosphatspiegeln bestand nicht.

Abbildung 10 Korrelation der FGF-23 Plasmaspiegel (vierte Studienwoche) mit den Plasma-Phosphatspiegeln desselben Tages



Dargestellt sind die FGF-23 Plasmaspiegel der letzten FGF-23 Messung in der vierten Studienwoche sowie die Plasma-Phosphatspiegel desselben Tages. *r*: Korrelationskoeffizient nach Pearson; *p*: Signifikanzniveau.

Abbildung 11 Korrelation der FGF-23 Plasmaspiegel (vierte Studienwoche) und mit den mittleren Plasma-Phosphatspiegeln der vorherigen vier Wochen



Dargestellt sind die FGF-23 Plasmaspiegel der letzten FGF-23 Messung in der vierten Studienwoche sowie die mittleren Plasma-Phosphatspiegel der vorherigen vier Wochen; r : Korrelationskoeffizient nach Pearson; p : Signifikanzniveau.

Tabelle 13 Korrelationskoeffizienten der CKD-MBD-Parameter

	Phosphat	AP	Log PTH	Log FGF-23	Mittleres Phosphat
Kalzium	r = - 0,17 p = 0,308	r = 0,17 p = 0,287	r = - 0,06 p = 0,705	r = 0,05 p = 0,770	r = - 0,35 p = 0,029
Phosphat		r = 0,13 p = 0,421	r = 0,45 p = 0,004	r = 0,76 p < 0,001	r = 0,87 p < 0,001
AP			r = 0,40 p = 0,010	r = 0,25 p = 0,116	r = 0,08 p = 0,609
Log PTH				r = 0,41 p = 0,009	r = 0,34 p = 0,034
Log FGF-23					r = 0,67 p < 0,001

Gezeigt sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den CKD-MBD-Parametern vom Tag der letzten FGF-23 Messung in der vierten Studienwoche sowie den mittleren Phosphatspiegeln der vierwöchigen Studienperiode. Wegen fehlender Normalverteilung wurden Parathormon und FGF-23 für diese Analyse logarithmiert. AP: Alkalische Phosphatase, PTH: Parathormon, FGF-23: Fibroblast growth factor 23; r: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: Signifikanzniveau.

4. Diskussion

4.1. HOM SWEET HOME Studie

4.1.1. FGF-23 und linksventrikuläre Hypertrophie

In unserer Querschnittsstudie an 1309 Patienten vor elektiver Koronarangiographie war FGF-23 unabhängig von der Nierenfunktion mit Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie in der Elektrokardiographie assoziiert.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Erkenntnissen aus anderen Kohortenstudien, die eine Assoziation zwischen echokardiographisch erfasster linksventrikulärer Hypertrophie und dem phosphaturischen Hormon FGF-23 aufzeigten. Sowohl in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den CKD KDIGO Stadien G 1 - G 4⁶⁷ als auch bei Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz war FGF-23 mit einer erhöhten linksventrikulären Masse assoziiert.^{69,70} Darüber hinaus waren höhere FGF-23 Plasmaspiegel auch in der Normalbevölkerung mit linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert, jedoch in etwas geringerer Ausprägung als bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.^{68,86}

Unstrittig ist, dass die Echokardiographie eine deutlich höhere Sensitivität in der Diagnostik der LVH aufweist als die Elektrokardiographie. HOM SWEET HOME sah keine routinemäßige Studienechokardiographie vor. Bei weniger als einem Drittel der Patienten erfolgte eine Echokardiographie bei Studieneinschluss; die Indikation wurde durch den behandelnden Arzt der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes gestellt. Zahlreiche Patienten befinden sich in regelmäßiger kardiologischer Kontrolle, so dass häufig aktuelle Befundberichte bei stationärer Aufnahme vorlagen und auf eine Doppeluntersuchung bewusst verzichtet wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl an Daten echokardiographisch erfasster LVH sowie der potentiellen Verzerrung bei der Auswahl der Patienten sahen wir von einer Auswertung echokardiographisch gemessener LVH in unserer Kohorte ab.

Trotz der niedrigeren Sensitivität im Vergleich zur Echokardiographie ist die elektrokardiographische Diagnostik der linksventrikulären Hypertrophie dank der Spezifität von 85 - 100 % und ihrer einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit weiterhin die Standardmethode zum LVH-Screening bei Patienten mit arterieller Hypertonie.^{87,88} In klinischen Studien konnte zudem mehrfach die Bedeutung der elektrokardiographisch erfassten LVH als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität belegt werden.⁸⁹⁻⁹³

In den letzten Jahrzehnten wurden diverse EKG-Kriterien zur LVH-Diagnostik vorgeschlagen. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der European Society of Hypertension und European Society of Cardiology⁹⁴ und in Anlehnung an die LIFE Studie⁸⁵ wählten wir den Sokolow-Lyon-Index⁹⁵ sowie das geschlechtsspezifische Cornell voltage QRS duration product⁹⁶ zur Diagnostik der linksventrikulären Hypertrophie.

Der bereits 1949 erstbeschriebene Sokolow-Lyon-Index gehört trotz seiner vergleichsweise geringen Sensitivität noch immer zu den gebräuchlichsten EKG-Indices zur Diagnostik der LVH. 50 (4%) Patienten unseres Kollektivs erfüllten die modifizierten Kriterien nach Sokolow und Lyon.⁹⁵

Einfluss auf die Sensitivität der EKG Diagnostik haben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Adipositas perikardiale Flüssigkeitsansammlungen und epikardiales Fett sowie die Distanz von der Brustwand bis zum Zentrum der linksventrikulären Masse.⁹⁷ Das geschlechtsspezifische Cornell voltage QRS duration product erscheint hier in der diagnostischen Sensitivität anderen EKG-Kriterien überlegen.⁹⁸⁻¹⁰⁰

235 (18%) unserer Patienten erfüllten die Kriterien für LVH nach dem Cornell voltage QRS duration product, so dass bei insgesamt 259 (20%) aller Probanden eine LVH im EKG diagnostiziert wurde.

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) wird allgemein als starker und unabhängiger Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfälle und darüber hinaus auch für eine erhöhte Mortalität angesehen.^{91,101-104}

Verglichen mit der Prävalenz von 15-20% in der Normalbevölkerung haben etwa 75% der Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung eine linksventrikuläre Hypertrophie, angeführt von Dialysepatienten, bei denen sich fast ausnahmslos eine Herzmuskelhypertrophie in der Echokardiographie nachweisen lässt.^{105,106} Traditionelle Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie tragen zur hohen Prävalenz der LVH bei CKD-Patienten bei, wahrscheinlich sind jedoch weitere bisher unbekannte, teilweise CKD-spezifische, Mechanismen an der Pathogenese der LVH beteiligt.

Vor dem Hintergrund der epidemiologischen Assoziation zwischen FGF-23 und der LVH wird kontrovers diskutiert, ob FGF-23 lediglich einen passiven Biomarker darstellt, der aufgrund bisher nicht bekannter pathophysiologischer Mechanismen mit der zunehmenden linksventrikulären Masse ansteigt, oder selbst als schädigendes Agens Einfluss auf das Myokard ausübt.

Initial war die vorherrschende Meinung, dass FGF-23 in erster Linie eine Dysbalance des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels reflektiert. Da erhöhte Plasma-Phosphatspiegel vermeintlich einen Sekretionsreiz für FGF-23 darstellen, wurde postuliert, dass FGF-23 eine erhöhte Phosphatbelastung des Organismus reflektiert, welche ihrerseits prognostisch ungünstige Konsequenzen vermittelt. Diese Annahme wird durch eine Vielzahl epidemiologischer Arbeiten gestützt, die zeigten, dass erhöhte Phosphatspiegel mit vaskulärer Kalzifikation,^{5,15-18} Herzklappenverkalkung^{16,107} und erhöhter Mortalität assoziiert sind.^{4,5,7,8,10,11,108,109}

Gegen die Annahme, die prognostische Bedeutung von FGF-23 erkläre sich allein durch Reflexion erhöhter Plasma-Phosphatspiegel, spricht jedoch, dass FGF-23 auch nach Korrektur für die Plasma-Phosphatspiegel und für andere relevante Störvariablen in multivariaten Modellen prognostisch bedeutsam bleibt.^{29,31-37,63}

Über diese epidemiologische Evidenz hinaus zeigten Faul et al. (2011) erstmals auf, wie FGF-23 selbst maßgeblich an der Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie beteiligt sein könnte.⁷³ Untersucht wurden zunächst 3070 CKD-Patienten der prospektiven CRIC Studie. Neben einer unabhängigen Assoziation erhöhter FGF-23 Plasmaspiegel mit der Prävalenz der LVH zu Studienbeginn, prognostizierten erhöhte FGF-23 Plasmaspiegel das Auftreten der linksventrikulären Hypertrophie auch bei 411 Patienten mit einer anfänglich normalen linksventrikulären Geometrie.

In experimentellen Untersuchungen der Arbeitsgruppe wurde darüber hinaus eine direkte, FGF-23-induzierte Hypertrophie an isolierten Kardiomyozyten dokumentiert, welche unabhängig von dem bis dahin als für die FGF-23 Bindung essentiell geltenden Korezeptor α -Klotho war.^{51,53} Diese Annahme erlangte zunehmendes Gewicht durch die Beobachtung, dass α -Klotho-defiziente Mäuse ($klotho^{-/-}$), welche konstitutionell eine exzessive Hyper-FGF-23-ämie entwickeln, in Fauls Experiment eine signifikante LVH präsentierten, während heterozygote Mäuse ($klotho^{-/+}$) einen intermediären LVH-Phänotyp ausbildeten. Auch die intravenöse sowie die intraventrikuläre Injektion von rekombinantem FGF-23 führten *in vivo* im Mausmodell zu einer Zunahme der linksventrikulären Masse. Analog verhinderte die frühzeitige Gabe des unselektiven FGF-Rezeptor-Blockers PD173074 bei nierenkranken Ratten die Entwicklung einer LVH trotz Persistieren erhöhter Blutdruckwerte. In einem weiteren Experiment der Arbeitsgruppe führte die Gabe des unselektiven FGF-Rezeptor-Blockers PD173074 auch bei Ratten mit prävalenter linksventrikulärer Hypertrophie zu einer signifikanten Abnahme der linksventrikulären Masse und rückläufiger myokardialer Fibrose.¹¹⁰

Andere Arbeitsgruppen fanden hingegen keinen direkten Zusammenhang zwischen FGF-23 und der linksventrikulären Hypertrophie im Tiermodell. Agarwal et al. (2014) untersuchten ebenfalls α -Klotho-defiziente Mäuse ($klotho^{-/-}$), jedoch ließen sich weder in der kardialen Magnetresonanztomographie noch in der histopathologischen Aufarbeitung signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Masse nachweisen.¹¹¹ Auch in einem Tierexperiment von Shalhoub et al. (2012) hatte die Gabe von murinen Anti-FGF-23-Antikörpern keinen relevanten Einfluss auf die linksventrikuläre Geometrie von nierenkranken Ratten während einer sechswöchigen Beobachtungsperiode.¹¹²

Schließlich ist auch die epidemiologische Datenbasis nicht einheitlich: So berichteten die Autoren einer kleinen Studie an Patienten mit beginnender chronischer Nierenerkrankung (CKD KDIGO Stadium G 3) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen FGF-23 und der linksventrikulären Hypertrophie.¹¹³ Hier kann spekuliert werden, ob die FGF-23 Plasmaspiegel in diesem frühen Stadium der CKD noch zu niedrig sind für eine direkte, α -Klotho-unabhängige Induktion der LVH.

Ein weiteres Erklärungsmodell für die potentiell durch eine Hyper-FGF-23-ämie bedingte Zunahme der linksventrikulären Masse lieferten Andrukohova et al. (2014), die zeigten, dass FGF-23 an der Regulation des Na^+ / Cl^- -Kotransporter NCC im distalen renalen Tubulus über Signalwege, die den FGF-Rezeptor / α -Klotho - Komplex beinhalten, beteiligt ist.¹¹⁴ FGF-23 bewirkt auf diesem Wege eine vermehrte Natriumresorption im distalen Tubulus, was zu einer erhöhten Volumenbelastung, konsekutiv zur arteriellen Hypertonie und letztlich indirekt zur Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie führen könnte.

Ob FGF-23 als möglicher direkter oder lediglich indirekter Induktor in der Genese der linksventrikulären Hypertrophie bei CKD beteiligt ist, kann somit aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden.

4.1.2. FGF-23 und Vorhofflimmern

Im Rahmen der HOM SWEET HOME Studie konnte erstmalig eine Assoziation erhöhter FGF-23 Spiegel mit prävalentem Vorhofflimmern dargelegt werden. Dieser Zusammenhang bleibt sowohl nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion als auch nach Korrektur für weitere potentielle Störvariablen im multivariaten Regressionsmodell bestehen.

Bestätigt und ausgedehnt wurde unsere Beobachtung kürzlich durch Mathew et al.¹¹⁵ Während unsere Untersuchungen auf Querschnittsdaten basieren, untersuchte diese Arbeitsgruppe inzidenten Vorhofflimmern in einem achtjährigen Follow-Up an 6.398 Probanden der MESA Kohorte (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) und an 1.350 Teilnehmern der CHS Studie. Eine Verdopplung der FGF-23 Plasmaspiegel war in der MESA Studie mit einem 41% höherem Risiko und in der CHS Studie mit einem 30% höherem Risiko für das Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert.

Die chronische Nierenerkrankung ist ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Begleitet wird die chronische Nierenerkrankung von einer exzessiven Hyper-FGF-23-ämie; die steigenden FGF-23 Spiegel induzieren über weiter oben diskutierte Mechanismen womöglich direkt die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie, welche bekanntermaßen ihrerseits einen wichtigen Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern darstellt.¹²⁰⁻¹²² Mit Progression der Hypertrophie kommt es zu mechano-elektrischen Umbauvorgängen innerhalb der Herzmuskelzelle und in der Folge zu einer gesteigerten elektrischen Vulnerabilität, die das vermehrte Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit vergrößerter linksventrikulärer Masse erklären kann.^{123,124} Möglicherweise trägt FGF-23 somit über die Induktion der LVH indirekt zum überhäufigen Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung bei.

Zudem könnte FGF-23 durch Dysregulation der Kalziumhomöostase innerhalb der Herzmuskelzelle direkt zu einer vermehrten kardialen Arrhythmogenität beitragen. FGF-23 erhöht *in vitro* konzentrationsabhängig den Kalziumeinstrom in Kardiomyozyten.¹²⁵ Der Einfluss von FGF-23 auf die kardiale Kalziumhomöostase wurde durch die Aufklärung molekularer Mechanismen, über welche FGF-23 Kalzium-regulierende Proteine beeinflusst, bestätigt.¹²⁶ Abnorme Kalziumkonzentrationen innerhalb verschiedener Zellkompartimente der Kardiomyozyten konnten jüngst als wichtiger Arrhythmogenitätsfaktor bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern identifiziert werden.¹²⁷

4.1.3. FGF-23 und Diuretika

Zum besseren Verständnis möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung erhöhter FGF-23 Plasmaspiegel wurde eine erweiterte Analyse der Medikation der Studienteilnehmer unserer HOM SWEET HOME Studie durchgeführt. Wir untersuchten insbesondere die Einnahme von Thiazid- und Schleifendiuretika, welche bei Patienten mit CKD und bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig zur Therapie von arterieller Hypertonie und Hypervolämie eingesetzt werden und einen direkten Einfluss auf den Kalzium-Phosphat Haushalt haben. Wir fanden bei Patienten unter Diuretika-einnahme höhere FGF-23 Spiegel im Plasma als bei Patienten ohne diuretische Medikation. Die höchsten FGF-23 Spiegel zeigten sich bei Patienten unter Schleifendiuretika-Monotherapie.

Elektrolytstörungen gehören aufgrund der Wirkungsweise von Diuretika zu ihren häufigsten Nebenwirkungen. Thiaziddiuretika vermindern die fraktionelle Kalziumexkretion und werden deshalb häufig zur Sekundärprophylaxe kalziumhaltiger Nierensteine eingesetzt.¹²⁸ Das folglich vermehrte Angebot von Kalzium im Organismus wirkt sich positiv auf die Knochendichte aus, weshalb die Einnahme von Thiaziddiuretika als osteoprotektiv gilt.^{129,130}

Schleifendiuretika hingegen führen zu einer vermehrten renalen Kalziumausscheidung, und ihre Einnahme ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche assoziiert.^{131,132} Eine erhöhte fraktionelle Kalziumausscheidung ist zudem ein Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus.¹³³

So zeigten Querschnittsanalysen von Isakova et al. (2011) an 3616 Patienten der CRIC-Kohorte, dass die Einnahme von Schleifendiuretika mit einer erhöhten fraktionellen Kalziumausscheidung, Hypokalzämie und sHPT assoziiert ist.⁷⁵ Da PTH die Produktion von FGF-23 aus Osteozyten stimuliert,^{76,134} schlussfolgerten wir, dass die Einnahme von Schleifendiuretika auch mit höheren FGF-23 Spiegeln assoziiert ist.

Wir fanden höhere FGF-23 Plasmaspiegel bei Patienten die ein Diuretikum einnahmen als bei Patienten ohne diuretische Medikation. Interessanterweise war die Schleifendiuretika-Monotherapie mit höheren FGF-23 Plasmaspiegeln assoziiert als die duale Therapie mit Thiazid- und Schleifendiuretika. Auch nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion fanden wir die höchsten FGF-23 Plasmaspiegel bei Patienten, die ein Schleifendiuretikum, jedoch keine Thiaziddiuretika einnahmen.

Unsere Daten basieren auf einer Querschnittanalyse, wir können folglich keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Diuretika und den FGF-23 Plasmaspiegeln herstellen. Sicherlich erklären sich die höheren FGF-23 Plasmaspiegel bei Patienten, die Diuretika einnahmen, teilweise durch eine höhere Prävalenz von chronischer Nierenerkrankung und Herzinsuffizienz, doch auch nach Korrektur für die glomeruläre Filtrationsrate und die Ejektionsfraktion blieb der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika und erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln signifikant bestehen.

Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln und der Einnahme von Schleifendiuretika könnten die erhöhte fraktionelle Kalziumexkretion und konsekutiv erniedrigten Plasmaspiegel von Kalzium sein, die zur vermehrten Sekretion von PTH führen, was wiederum einen Stimulus für die FGF-23 Produktion durch Osteozyten und Osteoblasten darstellt.^{75,134,135} Diese Hypothese wird gestützt durch die Tatsache, dass Patienten, die zusätzlich ein Thiaziddiuretikum einnahmen, in unserer Analyse niedrigere FGF-23 Plasmaspiegel hatten als Patienten unter Schleifendiuretika Monotherapie. Dies erklärt sich am ehesten durch eine Thiaziddiuretika-vermittelte Abnahme der fraktionellen Kalziumexkretion.

Die Einnahme von Thiaziddiuretika mindert zudem die Natrium-Resorption im distalen Tubulus durch Blockade des präsumtiv durch FGF-23 regulierten NCC Transporters.¹¹⁴ Folglich kann postuliert werden, dass eine durch vermehrte Natriumretention hervorgerufene Volumenzunahme und ihre negativen Konsequenzen wie arterielle Hypertonie und LVH durch Einnahme von Thiaziddiuretika gezielt abgeschwächt werden kann.

Andrukhova et al. (2014) berichteten kürzlich von einer FGF-23-vermittelten Kalzium-Rückresorption aus dem Primärharn durch Aktivierung des TRPV5 Kanals;¹³⁶ diese Funktion wurde bisher dem Proteohormon und FGF-23 Korezeptor α -Klotho zugeschrieben. Möglicherweise wirken die steigenden FGF-23 Plasmaspiegel nach Einnahme von Schleifendiuretika auf diesem Wege einem Kalziumverlust entgegen und erfüllen in dieser Konstellation eine physiologische Schutzfunktion. Nichtsdestotrotz sollte eine frühzeitige Gabe von Schleifendiuretika vor dem Hintergrund der Assoziation der Schleifendiuretika-einnahme mit erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln in der HOM SWEET HOME Studie und der potentiell kardiomyotoxischen Wirkung erhöhter FGF-23 Plasmaspiegel kritisch hinterfragt werden.

4.2. DIAL HOME Studie

4.2.1. FGF-23 - HbA_{1c} des Phosphathaushaltes

Wir initiierten die DIAL HOME Studie zur Überprüfung der Hypothese, dass die FGF-23 Plasmaspiegel die mittleren Plasma-Phosphatspiegel der vorherigen vier Wochen reflektieren, ähnlich wie HbA_{1c} die Blutzuckerspiegel der vorherigen Wochen reflektiert.

Diese These entstand vor dem Hintergrund, dass einerseits eine starke Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln des Phosphatonins FGF-23 und den Plasma-Phosphatspiegeln sowohl bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung³¹⁻³⁵ als auch bei gesunden Menschen besteht.^{65,137} Andererseits wurde gerade bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung eine hohe intraindividuelle Variabilität der Plasma-Phosphatspiegel beobachtet.^{79,138,139}

Um sich als ein solcher verlässlicher „Langzeit-Phosphatmarker“ zu etablieren, müssten die FGF-23 Plasmaspiegel einerseits bei wiederholter Messung stabiler sein als die Plasma-Phosphatspiegel bei wiederholter Bestimmung, und andererseits müsste die Korrelation zwischen FGF-23 und den mittleren Plasma-Phosphatspiegeln der vorherigen Wochen die Korrelation zwischen FGF-23 und einer einzelnen Plasma-Phosphatmessung vom selben Tag übertreffen.

4.2.2. Intraindividuelle Variabilität von FGF-23

Um sich als stabiler Reflektor der durchschnittlichen Phosphatspiegel zu etablieren, dürften FGF-23 Plasmaspiegel nur kleineren intraindividuellen Schwankungen unterliegen als die Plasma-Phosphatspiegel selbst. Da tageszeitliche und wöchentliche Schwankungen der Phosphatspiegel bereits mehrfach berichtet wurden,^{77-79,140} erfolgten die Blutentnahmen bei einem jeden Patienten stets zur intraindividuell gleichen Uhrzeit. Ein Wechsel zwischen den Dialyseschichten während des Studienzeitraums galt als Protokollverletzung.

In Anbetracht der Schwankungen der Phosphatspiegel an verschiedenen Wochentagen mit höheren Plasma-Phosphatspiegeln am Wochenanfang nach dem längerem dialysefreien Intervall wurden für die Berechnungen der Variationskoeffizienten nicht die gesamten 12 Phosphatmessungen der vierwöchigen Studienperiode, sondern nur jeweils die vier Messungen der Wochentage, an denen auch FGF-23 und die anderen CKD-MBD-Parameter bestimmt wurden (Freitag oder Samstag), herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht am ehesten dem klinischen Alltag von Dialyseabteilungen, die Routine-Blutentnahmen meist in einem monatlichem Rhythmus an festen Wochentagen durchführen.

Der prozentuale Variationskoeffizient der Plasma-Phosphatspiegel freitags resp. samstags betrug 15 % (Interquartilsabstand 10 - 20). Zur Plausibilitätsüberprüfung erfolgte auch die Berechnung der Variationskoeffizienten der Phosphatspiegel an anderen Wochentagen, welche vergleichbare Ergebnisse erbrachten: der Variationskoeffizient der Plasma-Phosphatspiegel am ersten Dialysetag einer Woche (Montag oder Dienstag) betrug 13 % (Interquartilsabstand 8 - 19), der Variationskoeffizient der Plasma-Phosphatspiegel vom zweiten Dialysetag einer Woche (Mittwoch oder Donnerstag) betrug 14 % (Interquartilsabstand 11 - 18).

Entgegen unserer Hypothese waren die Variationskoeffizienten der FGF-23 Messungen höher als die der Phosphatmessungen und die anderer Parameter des Kalzium-Phosphat-Haushaltes. Der prozentuale Variationskoeffizient von FGF-23 betrug in der Gesamtkohorte von DIAL HOME 27 % (Interquartilsabstand 14 - 39). Zu berücksichtigen ist, dass Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung sehr hohe FGF-23 Spiegel aufweisen, was eine Verdünnungsreihe bei der Messung der C-terminalen FGF-23 Plasmaspiegel nötig macht. Diese Verdünnungen können die analytische Variabilität und folglich die Variationskoeffizienten erhöhen. Nichtsdestotrotz zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der Variationskoeffizienten von Patienten mit den niedrigsten (26 % [Interquartilsabstand 20 - 39]) und von Patienten mit den höchsten (27 % [Interquartilsabstand 19 - 35]) gemessenen FGF-23 Spiegeln.

Neben dem Assay zur Bestimmung von C-terminalem FGF-23, der das intakte FGF-23 Molekül sowie das prozessierte C-terminale FGF-23 Fragment erfasst, existiert ein weiterer Assay, mit dem nur das intakte FGF-23 Molekül erfasst wird.¹⁴¹

In unserer Kohorte wurde nur der Assay für C-terminales FGF-23 verwendet, da intaktes FGF-23 eine höhere Instabilität in der präanalytischen Phase aufweist und bei serieller Messung von intaktem FGF-23 deutlich höhere Variationskoeffizienten beobachtet wurden.¹⁴²

Erst nach Logarithmieren der FGF-23 Plasmaspiegel beobachteten wir eine vermeintlich höhere Stabilität der FGF-23-Messung. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in anderen Berichten zur Stabilität von FGF-23 im Vergleich zu anderen Parametern der CKD-MBD,¹⁴³ in welchen sich FGF-23 auch zumeist lediglich nach Logarithmieren als vermeintlich stabiler Parameter bei wiederholter intraindividuelle Messung erweist.^{82,143,144} Diese vermeintlich hohe Stabilität einer biologischen Variablen nach Logarithmieren erscheint für den klinischen Alltag von untergeordneter Bedeutung.

4.2.3. Korrelation zwischen FGF-23 und den durchschnittlichen Phosphatspiegeln

Um als verlässlicher Marker der Phosphatspiegel der vorherigen vier Wochen zu dienen, müsste FGF-23 eine höhere Korrelation mit den mittleren Phosphatspiegeln der vorherigen Wochen aufweisen als mit einer einzelnen Plasma-Phosphatbestimmung.

Wie erwartet, zeigte sich zunächst eine ausgeprägte Korrelation zwischen FGF-23 und einem einzelnen Plasma-Phosphatspiegel des gleichen Tages. Die Korrelation zwischen FGF-23 und den mittleren Phosphatspiegeln aus den vorherigen vier Wochen übertraf jedoch nicht die Korrelation zwischen FGF-23 und einer einzelnen Phosphatmessung. Darüber hinaus konnten wir eine weite Überlappung der FGF-23 Spiegel zwischen Patienten mit deutlich unterschiedlichen Plasma-Phosphatspiegeln aufzeigen. So wiesen einzelne Patienten mit stabiler Normophosphatämie ähnlich hohe FGF-23 Spiegel auf wie Patienten mit manifester persistierender Hyperphosphatämie.

Wir können nicht ausschließen, dass FGF-23 Informationen über den Phosphathaushalt widerspiegelt, die nicht durch die Messung der Plasma-Phosphatspiegel zum Ausdruck kommen. Der größte Anteil des Phosphats im menschlichen Körper befindet sich außerhalb des intravasalen Volumens, und eine Schädigung des Organismus durch eine langfristige Phosphatüberladung wie die vaskuläre Kalzifikation kann entstehen, ohne dass ein signifikanter Anstieg der Phosphatspiegel im Plasma auftritt.¹⁴⁵

Zusammenfassend können wir aber dennoch die Hypothese verwerfen, dass FGF-23 Plasmaspiegel einen validen Rückschluss auf die Plasma-Phosphatspiegel der vorherigen Wochen erlauben, so dass mittels FGF-23 Patienten mit längerfristig physiologischen nicht von Patienten mit pathologischen Plasma-Phosphatspiegeln differenziert werden können, im Gegensatz zum HbA_{1c} Wert des Glukosestoffwechsels, welcher zuverlässig die Güte der Blutzuckerspiegel über die vorangegangenen Wochen widerspiegelt.¹⁴⁶

4.3. Schlussfolgerung

In der vorgelegten Dissertationsschrift erlaubte die detaillierte Neuauswertung der HOM SWEET HOME Kohorte eine genauere Charakterisierung des Phosphatonins FGF-23 im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Therapiestrategien: So konnten wir erstmalig zeigen, dass die Einnahme von Schleifendiuretika unabhängig von der Nierenfunktion signifikant mit höheren FGF-23 Spiegeln assoziiert ist und dass bei prävalentem Vorhofflimmern erhöhte FGF-23 Spiegel auftreten. In Einklang mit anderen Kohortenstudien erkannten wir zudem eine Assoziation zwischen linksventrikulärer Hypertrophie - welche in HOM SWEET HOME elektrokardiographisch detektiert wurde - und erhöhten Plasmaspiegeln von FGF-23.

Diese Erkenntnis stützt die Vermutung einer kausalen Beziehung zwischen FGF-23 und strukturellen Herzerkrankungen. In Einklang hiermit suggerieren rezente experimentelle Arbeiten eine Kombination aus direkten kardiotoxischen Effekten und indirekten herzscheidenden Effekten, etwa durch Induktion einer vermehrten Natriumretention mit nachfolgender Nachlasterhöhung.

Überdies analysierte diese Dissertationsschrift innerhalb unserer DIAL HOME Studie zwei zentrale messanalytische Aspekte zur klinischen Wertigkeit von Plasma-FGF-23: einerseits die intraindividuelle Variabilität von FGF-23 bei serieller Messung, andererseits die Aussagekraft von FGF-23 als Marker der durchschnittlichen Phosphatspiegel der letzten vier Wochen. Entgegen unserer Erwartungen übertraf hierbei zum einen die intraindividuelle Variabilität der FGF-23 Werte die Variabilität der anderen gemessenen CKD-MBD-Parameter; zum anderen übertraf die Korrelation zwischen FGF-23 und den durchschnittlichen Phosphatspiegeln der vorigen vier Wochen nicht die Korrelation zwischen FGF-23 und dem Phosphatspiegel desselben Tages.

Folglich erlaubt FGF-23 bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung nicht, zuverlässige Aussagen über die mittleren Plasma-Phosphatspiegel der vorherigen Wochen zu treffen. Somit erscheint die Bestimmung von FGF-23 im klinischen Alltag mit dem Ziel einer Therapieoptimierung von Kalzium-Phosphat Stoffwechselstörungen zum aktuellen Zeitpunkt wenig sinnvoll.

Da die vorgelegte Dissertationsschrift Daten aus klinischen Kohortenstudien analysiert, können lediglich Assoziationen aufgezeigt werden, jedoch keine (patho)physiologischen Signalkaskaden aufgedeckt werden.

Zukünftige experimentelle Studien sollten eine exaktere Aufklärung der (patho)physiologischen Mechanismen anstreben, welche die erhöhten kardiovaskulären Komorbiditäten bei Menschen mit erhöhten FGF-23 Plasmaspiegeln verursachen. Erst nachfolgend können sinnvolle therapeutische Strategien definiert werden, um mittels gezielter therapeutischer Interventionen wie beispielsweise der selektiven Blockade von kardialen FGF-Rezeptoren eine Kardioprotektion bei Risikopatienten zu erreichen.

5. Anhang

5.1. HOM SWEET HOME Studie

5.1.1. Patientenfragebogen

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

Untersuchungsdatum __. __. 20__

Ethnizität weiß Asiat Afroamerikaner _____

Körpergröße ohne Schuhe _____

Körpergewicht leicht bekleidet _____ gemessen gefragt

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

Ja

Nein (falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

Ja

Nein (falls Nein, weiter mit Frage 9)

Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

Ja

Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (weiter mit Frage 9)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (weiter mit Frage 9)

6. Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten

Nicht innerhalb von 10 Minuten (weiter mit Frage 9)

7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

Sternum (unteres Drittel)

Linksseitige vordere Brustwand

Linker Arm (alle Angaben notieren)

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?

Ja (Notieren wo _____)

Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

Ja

Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?

Ja

Nein (falls nein, weiter mit Frage 19)

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

Ja (falls ja, weiter mit Frage 19)

Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (weiter Frage 19).

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

Ja

Nein (falls nein, weiter mit Frage 19)

Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

Ja

Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

Ja (falls ja, weiter mit Frage 19)

Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (weiter mit Frage 19)

17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (weiter mit Frage 19)

18. Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten.

Nicht innerhalb von 10 Minuten

19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja (Details notieren)

Nein

20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

- Ja (Details notieren)
- Nein

21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

- Ja (Details notieren)
- Nein

22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?

- Ja (Details notieren)
- Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt?

- Ja (Details notieren)
- Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

- Ja (Details notieren)
- Nein

25. a) Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

- Ja (Details notieren)
- Nein

25. b) Hatten Sie in diesem Rahmen Fieber $>38,0^{\circ}\text{C}$?

- Ja
- Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

- Ja
- Nein (weiter mit Frage 31)

27. Rauchen Sie aktuell?

- Ja (weiter mit Frage 29)
- Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht? _____

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht? _____

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich in diesen Jahren am Tag geraucht? _____

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

32. Hat eines oder haben mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

- Ja
- Nein (weiter mit Frage 35)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

- Insulin
- blutzuckersenkende Tabletten
- Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einer Intensität, die Sie zum Schwitzen bringt?

(falls „0“, weiter Frage 37)

36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

37. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern?

- Ja
- Nein

38. Ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

- Ja
- Nein (Weiter mit Frage 40).

39. Welche Nierenerkrankung ist bei Ihnen bekannt? _____

40. Welche Lebererkrankung ist bei Ihnen bekannt? _____

41. Wie viele Gläser Alkohol trinken Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag? _____

Davon:

- _____ Gläser Bier (350 ml)
- _____ Gläser Weißwein (150 ml)
- _____ Gläser Rotwein (150 ml)
- _____ Gläser Spirituosen (40 ml)

42. Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate wie die Pille ein?

- Ja
- Nein

43. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

44. Ist bei Ihnen ein Bluthochdruck, also ein Blutdruck von mehr als 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch, wenn keine blutdrucksenkenden Medikamente eingenommen werden, bekannt?

- Ja
 Nein (weiter mit Frage 45)

45. Seit wann ist dieser Bluthochdruck bekannt?

- Länger als ein Jahr
 Kürzer als ein Jahr

46. Leiden Sie unter Luftnot bei körperlicher Anstrengung?

- Ja (weiter mit Frage 47)
 Nein (weiter mit Frage 49)

47. Tritt diese Luftnot bei durchschnittlichem Gehtempo auf?

- Ja, innerhalb der ersten 200m
 Ja, aber erst nach den ersten 200m
 Nein, nicht bei durchschnittlichem Gehtempo

48. Tritt diese Luftnot bereits in Ruhe auf?

- Ja
 Nein

48.a) Wie viele Stunden täglich schauen Sie werktags fern? _____

48 b) Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende fern? _____

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

Mit Patient: Ja _____
 Nein _____
 Telefonnummer: _____

Mit Angehörigen: Ja Name: _____
 Nein _____
 Telefonnummer: _____

Mit Hausarzt: Ja Name: _____
 Nein _____
 Telefonnummer: _____

Nach 5 Minuten Ruhe gemessen:

RR: ___ / ___ rechts; ___ / ___ links HF: ___ pro Minute

Hüftumfang: (im Stehen, Höhe Trochanter major) ___ cm

Bauchumfang: (im Stehen, Inspiration; Mitte zwischen unterster Rippe und Crista iliaca) ___ cm

Bauchumfang: (im Stehen, Expiration) ___ cm

5.2. DIAL HOME Studie

5.2.1. Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen der Dialysebehandlung in unserer Abteilung laden wir Sie ein, an einer Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Plasma-Phosphat-Spiegeln und Markern des Phosphat-Langzeit-Gedächtnisses bei Hämodialysepatienten teilzunehmen.

Hierzu benötigen wir Ihre Erlaubnis, vor jeder Dialyse eine Blutprobe von ca. 4 ml zur Bestimmung der Phosphat-Spiegel über 4 Wochen zu entnehmen. In der letzten Woche wird zusätzlich die Entnahme von ca. 2 ml Blut nach der Dialysebehandlung erfolgen.

Zusätzlich möchten wir Sie bitten, einen standardisierten Fragebogen zu Risikofaktoren und klinischen Zeichen einer Herz-Kreislaufkrankung durchzuführen. Der Zeitaufwand für diesen Fragebogen beträgt etwa 10 Minuten.

Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Untersuchung für Sie freiwillig. Wenn Sie mit der Teilnahme an unserer Untersuchung nicht einverstanden sind, entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile in der medizinischen Behandlung.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit persönlich zur Verfügung.

Priv. Doz. Dr. med. G. Heine Dr. med. S. Seiler cand. med. P. Ege

Mit der Untersuchung bin ich

einverstanden

nicht einverstanden

Homburg, den _____

(Unterschrift)

5.2.2. Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende, freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei den Prüfern der beteiligten Klinik - Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes - aufgezeichnet werden. Weiterhin erkläre ich mich einverstanden, dass im Rahmen von externen Überprüfungen wie etwa durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes Einsicht in meine Daten gewährt werden kann.
2. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen die meine personenbezogenen Daten - insbesondere Gesundheitsdaten - gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

5.2.3. Patientenfragebogen

Untersuchungsdatum ____.

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

Ja

Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

Ja

Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)

Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

Ja

Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)

6. Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten

Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)

7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

Sternum (unteres Drittel)

Linksseitige vordere Brustwand

Linker Arm (*alle Angaben notieren*)

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?

Ja (Notieren wo _____)

Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

Ja

Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?

Ja

Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
 Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
 Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?
 Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
 Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (*weiter Frage 19*).
13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?
 Ja
 Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
 Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
 Ja
 Nein
15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?
 Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
 Nein
16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
 Ich halte an oder laufe langsamer
 Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)
17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder Beschwerden?
 Es kommt zu einer Erleichterung
 Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)
18. Wie rasch?
 Innerhalb von 10 Minuten.
 Nicht innerhalb von 10 Minuten
19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?
 Ja Details _____
 Nein
20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?
 Ja Details _____
 Nein
21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?
 Ja Details _____
 Nein
22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?
 Ja Details _____
 Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt?

Ja Details _____

Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

Ja Details _____

Nein

25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

Ja, ohne Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ Details _____

Ja, mit Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ Details _____

Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

Ja

Nein (*weiter mit Frage 31*)

27. Rauchen Sie aktuell?

Ja (*weiter mit Frage 29*)

Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht? _____

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht? _____

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht? _____

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

Ja

Nein

32. Hat eines oder haben mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

Ja

Nein

33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

Ja

Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

Insulin

blutzuckersenkende Tabletten

Diät

35. Haben Sie noch eine Urinausscheidung > 500 ml / Tag?

Ja

Nein

6. Literaturverzeichnis

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; Volume 2, Chapter 5, 2013
2. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW: Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Journal of the American Medical Association* 302: 1782-1789, 2009
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351: 1296-1305, 2004
4. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American Journal of Kidney Diseases* 31: 607-617, 1998
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 15: 2208-2218, 2004
6. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International* 71: 31-38, 2007
7. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A: Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology* 15: 770-779, 2004
8. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 46: 925-932, 2005
9. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA, Tonelli M, Thadhani R: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International* 72: 1004-1013, 2007

10. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases* 52: 519-530, 2008
11. Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, Cheung AK, Levey AS, Eknoyan G, Miskulin DC: Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) study. *American Journal of Kidney Diseases* 52: 531-540, 2008
12. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International* 73: 1296-1302, 2008
13. Heine GH, Nangaku M, Fliser D: Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *European Heart Journal* 34: 1112-1121, 2013
14. Tuttle KR, Short RA: Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4: 1968-1973, 2009
15. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA: Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *Journal of the American Society of Nephrology* 20: 397-404, 2009
16. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR: Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 20: 381-387, 2009
17. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, Siscovick DS, Kestenbaum BR: Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4: 609-615, 2009
18. Ketteler M, Wolf M, Hahn K, Ritz E: Phosphate: a novel cardiovascular risk factor. *European Heart Journal* 34: 1099-1101, 2013
19. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G: Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 112: 2627-2633, 2005
20. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS: Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Archives of Internal Medicine* 167: 879-885, 2007
21. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA: Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Heart Journal* 156: 556-563, 2008

22. Schmitt CP, Odenwald T, Ritz E: Calcium, calcium regulatory hormones, and calcimimetics: impact on cardiovascular mortality. *Journal of the American Society of Nephrology* 17: 78-80, 2006
23. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, Wiebe N, Munter P: Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 120: 1784-1792, 2009
24. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF: Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology* 52: 1949-1956, 2008
25. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine* 168: 1340-1349, 2008
26. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Ärnlöv J: Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 119: 2765-2771, 2009
27. Jüppner H: Phosphate and FGF-23. *Kidney International* 79: 24-27, 2011
28. Wolf M: Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney International* 82: 737-747, 2012
29. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH: The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul study. *Annals of Internal Medicine* 152: 640-648, 2010
30. Mirza MAI, Larsson A, Lind L, Larsson TE: Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 205: 385-390, 2009
31. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH: FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 25: 3983-3989, 2010
32. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M: FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 22: 1913-1922, 2011
33. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 359: 584-592, 2008

34. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C: High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24: 2792-2796, 2009
35. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheim J, C-Y Hsu, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Medical Association* 305: 2432-2439, 2011
36. Heine GH, Seiler S, Fliser D: FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27: 3072-3081, 2012
37. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, Rifkin D, Siscovick DS, Sarnak MJ, Shlipak MG: Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *Journal of the American College of Cardiology* 60: 200-207, 2012
38. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, Loehr LR, Eckfeldt JH, Coresh J: Fibroblast Growth Factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Journal of the American Heart Association* 3: e000936, 2014
39. Itoh N, Ornitz DM: Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends in Genetics* 20: 563-569, 2004
40. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N: Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 277: 494-498, 2000
41. Yamashita T: Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 9: 313-318, 2005
42. Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, Xu CF, Neubert TA, Zhang F, Linhardt RJ, Yu X, White KE, Inagaki T, Kliwer SA, Yamamoto M, Kurosu H, Ogawa Y, Kuro-o M, Lanske B, Razzaque MS, Mohammadi M: Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Molecular and Cellular Biology* 27: 3417-3428, 2007
43. Fukumoto S: Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocrine Journal* 55: 23-31, 2008
44. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 6500-6505, 2001

45. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ: Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International* 60: 2079-2086, 2001
46. Ubaidus S, Li M, Sultana S, de Freitas PHL, Oda K, Maeda T, Takagi R, Amizuka N: FGF23 is mainly synthesized by osteocytes in the regularly distributed osteocytic lacunar canalicular system established after physiological bone remodeling. *Journal of Electron Microscopy* 58: 381-392, 2009
47. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z-S, Burnham CE, Quarles LD: Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *Journal of Biological Chemistry* 278: 37419-37426, 2003
48. Liu S, Quarles LD: How fibroblast growth factor 23 works. *Journal of the American Society of Nephrology* 18: 1637-1647, 2007
49. Yu X, White KE: Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 9: 308-312, 2005
50. Ornitz DM: FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development. *Bioessays* 22: 108-112, 2000
51. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T: Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 444: 770-774, 2006
52. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kumek E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima Y-I: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51, 1997
53. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *Journal of Biological Chemistry* 281: 6120-6123, 2006
54. Kuro-o M: Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 15: 437-441, 2006
55. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara T, Fukumoto S, Yamashita T: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research* 19: 429-435, 2004
56. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto T, Tomizuka K, Yamashita T: Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation* 113: 561-568, 2004

57. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson KB: Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International* 64: 2272-2279, 2003
58. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, Miura M, Miyauchi A, Kobayashi K, Miki T, Shoji T, Ishimura E, Nishizawa Y: FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney International* 65: 1943-1946, 2004
59. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H, Wolf M: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 16: 2205-2215, 2005
60. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vanderschueren D, Vanrenterghem Y: Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5: 1268-1276, 2010
61. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T: Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney International* 78: 975-980, 2010
62. Isakova T, Wolf MS: FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney International* 78: 947-949, 2010
63. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F: Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *Journal of the American Society of Nephrology* 18: 2600-2608, 2007
64. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Obi Y, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Shimomura A, Nagasawa Y, Okada N, Tsubakihara Y, Rakugi H, Isaka Y: Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 50: 1266-1274, 2012
65. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC: Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *American Heart Journal* 161: 956-962, 2011
66. Udell JA, Morrow DA, Jarolim P, Sloan S, Hoffman EB, O'Donnel TF, Vora AN, Omland T, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E, Sabatine MS: Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 63: 2421-2428, 2014

67. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M: Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 119: 2545-2552, 2009
68. Mirza MAI, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE: Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 207: 546-551, 2009
69. Hsu HJ, Wu M-S: Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *American Journal of Medical Sciences* 337: 116-122, 2009
70. Negishi K, Kobayashi M, Ochiai I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Yamashita T, Shimizu T, Kasama S, Kurabayashi M: Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients - Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Circulation Journal* 74: 2734-2740, 2010
71. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R, Ayli MD: Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26: 1346-1354, 2011
72. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, Steimle C, Ege P, Fehrenz M, Rogacev KS, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH: The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *European Heart Journal* 32: 2688-2696, 2011
73. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St. John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann T, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-o M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M: FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation* 121: 4393-4408, 2011
74. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corrà U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery J-L, Verheugt FWA, Zamorano JL, Zannad F: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 29: 2388-2442, 2008

75. Isakova T, Anderson CAM, Leonard MB, Xie D, Gutiérrez OM, Rosen LK, Theurer J, Bellovich K, Steigerwalt SS, Tang I, Anderson AH, Townsend RR, He J, Feldman HI, Wolf M: Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26: 1258-1265, 2011
76. López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almaden Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, Shalhoub V, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E: Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney International* 80: 475-482, 2011
77. Levitt H, Smith KG, Rosner MH: Variability in calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Hemodialysis International* 13: 518-525, 2009
78. Markowitz M, Rotkin L, Rosen JF: Circadian rhythms of blood minerals in humans. *Science* 213: 672-674, 1981
79. Ring T, Sanden AK, Hansen HHT, Halkier P, Nielsen C, Fog L: Ultradian variation in serum phosphate concentration in patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 10: 59-63, 1995
80. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, Wolf M: Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 19: 615-623, 2008
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 76 (Supplement 113): 1-130, 2009
82. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, Vargas G, Sowden N, Houston J, Wahl P, Lundquist A, Epstein M, Smith K, Contreras G, Ortega L, Lenz O, Briones P, Egbert P, Ikizler TA, Jüppner H, Wolf M: Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6: 2688-2695, 2011
83. Rose GA: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bulletin of the World Health Organization* 27: 645-658, 1962
84. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 150: 604-612, 2009
85. Devereux RB, Bella J, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Rokkedal J, Papademetriou V, Wachtel K, Wright J, Paranicas M, Okin PM, Roman MJ, Smith G, Dahlhög B: Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Blood Pressure* 10: 74-82, 2001

86. Jovanovich A, Ix JH, Gottdiener J, McFann K, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Sarnak M, Shlipak MG, Mukamal KJ, Siscovick D, Chonchol M: Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. *Atherosclerosis* 231: 114-119, 2013
87. Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Journal of Electrocardiology* 45: 617-623, 2012
88. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP: Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 81: 815-820, 1990
89. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T: Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 51: 606-613, 1975
90. Kannel WB: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *American Journal of Medicine* 75: 4-11, 1983
91. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. *New England Journal of Medicine* 322: 1561-1566, 1990
92. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Porcellati C: Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 383-390, 1998
93. Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF: Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *American Heart Journal* 150: 161-167, 2005
94. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 31: 1281-1357, 2013
95. Sokolow M, Lyon TP: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *American Heart Journal* 37: 161-186, 1949
96. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *Journal of the American College of Cardiology* 20: 1180-1186, 1992

97. Horton JD, Sherber HS, Lakatta EG: Distance correction for precordial electrocardiographic voltage in estimating left ventricular mass: an echocardiographic study. *Circulation* 55: 509-512, 1977
98. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Borer JS, Kligfield P: Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy by the time-voltage integral of the QRS complex. *Journal of the American College of Cardiology* 23: 133-140, 1994
99. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P: Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. *Journal of the American College of Cardiology* 27: 124-131, 1996
100. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P: Time-voltage area of the QRS for the identification of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 27: 251-258, 1996
101. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Annals of Internal Medicine* 105: 173-178, 1986
102. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Annals of Internal Medicine* 114: 345-352, 1991
103. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli FH: Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *American Journal of Cardiology* 98: 1396-1399, 2006
104. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH: Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *American Journal of Cardiology* 97: 959-963, 2006
105. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International* 47: 186-192, 1995
106. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *Journal of the American Society of Nephrology* 12: 2759-2767, 2001
107. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, Siscovick DS, Kestenbaum B: Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 58: 291-297, 2011
108. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 12: 2131-2138, 2001

109. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL: Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 16: 520-528, 2005
110. Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Grabner A, Amaral AP, Fobker M, Stypmann J, Pavenstädt H, Wolf M, Faul C, Brand M: Treatment of established left ventricular hypertrophy with fibroblast growth factor receptor blockade in an animal model of CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29: 2028-2035, 2014
111. Agarwal I, Ide N, Ix JH, Kestenbaum B, Lanske B, Schiller NB, Whooley MA, Mukamal KJ: Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *Journal of the American Heart Association* 3: e000584, 2014
112. Shalhoub V, Shatzken EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, Renshaw L, Hawkins N, Wang W, Chen C, Tsai M-M, Cattley RC, Wronski TJ, Xia X, Li X, Henley C, Eschenberg M, Richards WG: FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *Journal of Clinical Investigation* 122: 2543-2553, 2012
113. Seifert ME, de las Fuentes L, Ginsberg C, Rothstein M, Dietzen DJ, Cheng SC, Ross W, Windus D, Dávila-Román VG, Hruska KA: Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology* 39: 392-399, 2014
114. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG: FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Molecular Medicine* 6: 744-759, 2014
115. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, Patton KK, Heckbert SR, Hoofnagle AN, Alonso A, Chonchol M, Deo R, Ix JH, Siscovick DS, Kestenbaum B, de Boer IH: Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation* 130: 298-307, 2014
116. McManus DD, Corteville DCM, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH: Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul study). *American Journal of Cardiology* 104: 1551-1555, 2009
117. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P: Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 4: 26-32, 2011
118. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S: The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 22: 349-357, 2011
119. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S: Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology* 6: 213-220, 2014

120. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart study. *Journal of the American Medical Association* 271: 840-844, 1994
121. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart study. *Circulation* 89: 724-730, 1994
122. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96: 2455-2461, 1997
123. Jin H, Chemaly ER, Lee A, Kho C, Hadri L, Hajjar RJ, Akar FG: Mechanoelectrical remodeling and arrhythmias during progression of hypertrophy. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 24: 451-463, 2010
124. van Borren MMGJ, Vos MA, Houtman MJC, Antoons G, Ravesloot JH: Increased sarcolemmal Na⁺/H⁺ exchange activity in hypertrophied myocytes from dogs with chronic atrioventricular block. *Frontiers in Physiology* 4: 322, 2013
125. Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, Mannix JE, Mao TF, Carney BW, Girgis M, Vincent RJ, Wetmore LA, Dawn B, Bonewald LF, Stubbs JR, Wacker MJ: FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 304: E863-E873, 2013
126. Kao Y-H, Chen Y-C, Lin Y-K, Shiu R-J, Chao T-F, Chen S-A, Chen Y-J: FGF-23 dysregulates calcium homeostasis and electrophysiological properties in HL-1 atrial cells. *European Journal of Clinical Investigation* 44: 795-801, 2014
127. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D: Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 129: 145-156, 2014
128. Reilly RF, Huang C-L: The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition. *Nature Reviews Nephrology* 7: 669-674, 2011
129. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM: Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *New England Journal of Medicine* 322: 286-290, 1990
130. Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, de Laet CEDH, Herings RMC, Stijnen T, Pols HAP, Stricker BHC: Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Annals of Internal Medicine* 139: 476-482, 2003
131. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L: Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *Journal of Internal Medicine* 259: 117-124, 2006

132. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Shousboe JT, Ensrud KE: Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *Archives of Internal Medicine* 168: 735-740, 2008
133. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *Journal of Clinical Investigation* 52: 134-142, 1973
134. Rhee Y, Bivi N, Farrow E, Lezcano V, Plotkin LI, White KE, Bellido T: Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone* 49: 636-643, 2011
135. Kobayashi K, Imanishi Y, Miyauchi A, Onoda N, Kawata T, Tahara H, Goto H, Miki T, Ishimura E, Sugimoto T, Ishikawa T, Inaba M, Nishizawa Y: Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 154: 93-99, 2006
136. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG: FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO Journal* 33: 229-246, 2014
137. Semba RD, Fink JC, Sun K, Cappola AR, Dalal M, Crasto C, Ferrucci L, Fried LP: Serum fibroblast growth factor-23 and risk of incident chronic kidney disease in older community-dwelling women. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7: 85-91, 2012
138. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ: Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3: 1423-1429, 2008
139. Becker GJ, Walker RG, Hewitson TD, Pedagogos E: Phosphate levels--time for a rethink? *Nephrology Dialysis Transplantation* 24: 2321-2324, 2009
140. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, Smith K, Sowden N, Epstein M, Collerone G, Keating L, Jüppner H, Wolf M: Daily variability in mineral metabolites in CKD and effects of dietary calcium and calcitriol. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7: 820-828, 2012
141. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Yasuda T, Hasegawa Y, Takemoto F, Tajima T, Dobashi K, Yamazaki Y, Yamashita T, Fujita T: Comparison of two assays for fibroblast growth factor (FGF)-23. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 23: 435-440, 2005
142. Devaraj S, Duncan-Staley C, Jialal I: Evaluation of a method for fibroblast growth factor-23: a novel biomarker of adverse outcomes in patients with renal disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8: 477-482, 2010

143. Cavalier E, Delanaye P, Moranne O: Variability of new bone mineral metabolism markers in patients treated with maintenance hemodialysis: implications for clinical decision making. *American Journal of Kidney Diseases* 61: 847-848, 2013
144. Jia T, Qureshi AR, Brandenburg V, Ketteler M, Barany P, Heimbürger O, Uhlin F, Magnusson P, Fernström A, Lindholm B, Stenvinkel P, Larsson TE: Determinants of fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone variability in dialysis patients. *American Journal of Nephrology* 37: 462-471, 2013
145. Jean G, Bresson E, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C: Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24: 948-955, 2008
146. Pecoraro RE, Chen MS, Porte D: Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 5: 592-599, 1982

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach Nierenfunktion	25
Tabelle 2 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach der Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie in der Elektrokardiographie.....	27
Tabelle 3 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 als abhängiger Variable	30
Tabelle 4 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach der Prävalenz von Vorhofflimmern	32
Tabelle 5 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 als abhängiger Variable	35
Tabelle 6 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte stratifiziert nach Diuretikaeneinnahme	37
Tabelle 7 Baselinecharakteristika nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion stratifiziert nach Diuretikaeneinnahme	38
Tabelle 8 Lineares Regressionsmodell mit FGF-23 als abhängiger Variable	41
Tabelle 9 Baselinecharakteristika der Gesamtkohorte	43
Tabelle 10 Prozentuale Diagnoseverteilung chronischer Nierenerkrankung bei Studienbeginn	44
Tabelle 11 Medikamenteneinnahme	44
Tabelle 12 Prozentuale Variationskoeffizienten der Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels	48
Tabelle 13 Korrelationskoeffizienten der CKD-MBD-Parameter	53

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 FGF-23 bei linksventrikulärer Hypertrophie.....	28
Abbildung 2 FGF-23 bei linksventrikulärer Hypertrophie, stratifiziert nach der Nierenfunktion	29
Abbildung 3 FGF-23 bei Vorhofflimmern	33
Abbildung 4 FGF-23 bei Vorhofflimmern, stratifiziert nach der Nierenfunktion	34
Abbildung 5 FGF-23 und Diuretikaeannahme	39
Abbildung 6 FGF-23 und Diuretikaeannahme nach Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter exkretorischer Nierenfunktion	40
Abbildung 7 Plasma-Phosphat- und Plasma-Kalziumspiegel im Studienverlauf.....	46
Abbildung 8 Schwankungsbreite der Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels	47
Abbildung 9 Intraindividuelle Variabilität der Mineral- und Knochenstoffwechsel Parameter	49
Abbildung 10 Korrelation der FGF-23 Plasmaspiegel mit den Plasma- Phosphatspiegeln desselben Tages	51
Abbildung 11 Korrelation der FGF-23 Plasmaspiegel und mit den mittleren Plasma- Phosphatspiegeln der vorherigen vier Wochen.....	52

9. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
AG	Aktiengesellschaft
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
ArMORR	Accelerated Mortality on Renal Replacement
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT	Angiotensin
BMI	Body-Mass-Index
C	Celsius
C-terminal	Carboxy-terminal
CA	California
Ca	Calcium
CHS	Cardiovascular Health Study
CKD	Chronic Kidney Disease
Cl	Chlorid
CRIC	Chronic Renal Insufficiency Cohort
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
D	Dialyse
DIAL HOMe	DIALysis in HOMburg
dl	Deziliter
ECLIA	Elektro-Chemiluminescence Immunoessay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated (geschätzte) glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESRD	End-Stage Renal Disease
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor

EPI	Epidemiology Collaboration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HOM SWEET HOME	Heterogeneity of Monocytes in Subjects Who Undergo Elective Coronary Angiography – The Homburg Evaluation study
HOST	Homocysteine in Kidney and End Stage Renal Disease
HPFS	Health Professionals Follow-Up
IBM	International Business Machines
Ig	Immunglobulin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
K	Kalium
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
m	Meter
MBD	Mineral and Bone Disorder
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMKD	Mild to Moderate Kidney Disease
MRT	Magnetresonanztomographie

n	Stichprobenanzahl
N-terminal	Amino-terminal
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
Na	Natrium
NCC	Natrium-Chlorid-Kotransporter
OR	Odds ratio
OVIDS-CKD	Osaka Vitamin D Study in patients with CKD
p	Probability
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PEACE	Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy
pg	Picogramm
PTH	Parathormon
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
rU	Relative Units
SEM	Standard error of the mean
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
US	United States
USA	United States of America
vs	versus
WHO	World Health Organization

10. Publikationen

Die zentralen Ergebnisse der vorgelegten Dissertationsschrift wurden unter Ko-Autorschaft des Verfassers der vorgelegten Dissertation in den Zeitschriften *European Heart Journal* und *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* publiziert.

1. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, Steimle C, Ege P, Fehrenz M, Rogacev KS, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH: The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *European Heart Journal* 32: 2688-2696, 2011
2. Seiler S, Lucisano G, Ege P, Fell LH, Rogacev KS, Lerner-Gräber A, Klingele M, Ziegler M, Fliser D, Heine GH: Single FGF-23 measurement and time-averaged plasma phosphate levels in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8: 1764-1772, 2013

Weitere Teilergebnisse wurden unter Ko-Autorschaft des Verfassers der vorgelegten Dissertation in der Zeitschrift *Journal of the American College of Cardiology* publiziert.

3. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, Große-Dunker G, Heisel I, Hornof F, Jeken J, Rebling NM, Ulrich C, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH: CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 60: 1512-1520, 2012

11. Kongressvorstellungen

Teilergebnisse dieser Dissertation wurden vom Autor auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- 56. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V. (SPIG), 01. - 03. März 2012, Neustadt an der Weinstraße.
- 118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), 14. - 17. April 2012, Wiesbaden.
- 4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 06. - 09. Oktober 2012, Hamburg.

12. Danksagung

Ich danke meiner Betreuerin Frau Dr. Sarah Seiler und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gunnar Heine für die vielen guten Ratschläge und Hilfestellungen während der Entstehung dieser Dissertation. Ihre Begeisterung für Nephrologie und wissenschaftliches Arbeiten, ihre herausragende fachliche Expertise und ihr großes Engagement in der Doktorandenbetreuung haben mich vom ersten Tag der Bewerbung als Doktorand bis zur letzten Korrektur dieser Arbeit begleitet und motiviert.

Ich danke meinem Chef Prof. Dr. Danilo Fliser, einem der Wegbereiter der FGF-23-Forschung in Deutschland, für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Böhm und allen Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin die an der HOM SWEET HOME Studie beteiligt waren und dem gesamten Team des teilstationären Dialysezentrums des Universitätsklinikums des Saarlandes für die gute Kooperation im Rahmen der DIAL HOME Studie.

Für stete Hilfsbereitschaft während meiner gesamten Promotionszeit möchte ich mich bei Marie Blinn bedanken. Zudem danke ich Lisa Fell, Dr. Gaetano Lucisano, Dr. Kyrill Rogacev, Martina Wagner und Dr. Adam Zawada sowie allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe 1 - Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Nierenerkrankung - für die gute Zusammenarbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Korrekturlesern sowie Allen, die in jedweder Form am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie für viel Geduld und für die große Unterstützung während meiner gesamten Doktorandenzeit.

Diese Arbeit widme ich meinem Vater Dr. Ulrich Ege der mir mein Medizinstudium ermöglichte und der mich an jedem Tag während der Entstehung dieser Dissertation begleitet hat.