



Der Zusammenhang von *Diabetes mellitus* und Hypertonie im Sinne einer chronischen Hypervolämie

eine prospektive Interventionsstudie nach hyperglykämischer
Stoffwechsellage bei Patienten mit *Diabetes mellitus*

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades doctor medicinae (Dr. med.)
am Zentrum der Inneren Medizin,
Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie,
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Marcus Sondermann
aus Brandenburg an der Havel

Rostock, 2021



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger-Sven Willenberg
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen im Zentrum
für
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Evren Çalayan
Kardiologie der Medizinischen Klinik I an der Universitätsmedizin
Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Tobias Huber
III. Medizinische Klinik und Poliklinik Nephrologie, Rheumatologie
und Endokrinologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
4. Gutachter: Prof. Dr. med. Tobias Jaster
Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie der
Universitätsmedizin Rostock

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	1
1.2 DIABETES MELLITUS	3
1.3 BLUTHOCHDRUCK UND DIABETES	6
1.4 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	7
1.4.1 Kardiovaskuläre Blutdruckregulation.....	7
1.4.2 Renale Blutdruckregulation.....	8
1.4.3 Zentralnervöse Blutdruckregulation.....	10
1.5 KOMPLIKATIONEN	13
1.6 HYPOTHESE DER ARBEIT	14
2 PATIENTEN, METHODEN UND MATERIAL.....	17
2.1 STUDIENKONZEPT	17
2.1.1 Ablauf und Rekrutierung.....	17
2.1.2 Endpunkte.....	20
2.2 METHODEN	21
2.2.1 Bioimpedanzspektroskopie.....	21
2.2.2 Messung der Endothelfunktion	22
2.2.3 Paraklinische Methoden	24
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	28
3 ERGEBNISSE	30
3.1 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA	30
3.2 BIOIMPEDANZSPEKTROSKOPIE	32
3.3 MESSUNG DER ENDOTHELFUNKTION.....	32
3.4 PARAKLINISCHE CHARAKTERISTIKA.....	33
4 DISKUSSION	36
4.1 IMPLIKATION	38
4.2 REINTERPRETATION	40
4.3 LIMITATION.....	44
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	46
LITERATURVERZEICHNIS	47
ABILUNDGSVERZEICHNIS.....	59
TABELLENVERZEICHNIS	59
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	60
HYPOTHESE DER ARBEIT.....	A
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	A
DANKSAGUNG	A
ANHANG	B
FRAGEBÖGEN	B
EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	C
PATIENTENINFORMATION.....	E
ETHIKVOTUM	G
R-CODE	G

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Grundlagen

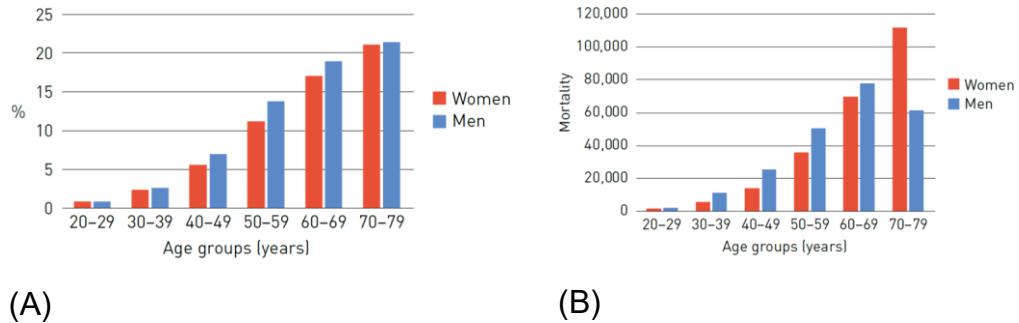
Diabetes mellitus gehört zu einer der häufigsten chronischen nicht-infektiösen Erkrankungen weltweit. Derzeit sind etwa 422 Millionen Menschen über 18 Jahren mit einem *Diabetes mellitus* diagnostiziert. Das entspricht einer Prävalenz von etwa 8,5 % (WHO, 2016). Davon leben etwa 64 Millionen Erkrankte in Europa, was einer Prävalenz von 6,3 - 7,3 % (IDF, 2019). Gleichzeitig ist die Prävalenz in urbanen Regionen mit 9,3 % höher als in ländlichen Regionen mit 7,8 %. Wenn man betrachtet, dass in Europa etwa 72,2 % der Menschen in urbanen Umgebungen leben, ist eher von einer höheren Prävalenz auszugehen (IDF, 2019). Anhand der Abbildung 1 (A) kann man sehen, dass die Prävalenz des *Diabetes mellitus* mit steigendem Lebensalter zunimmt. Dies bestätigt auch eine Studie aus dem Jahr 2010, wonach 32 % der Frauen und 34 % der Männer in Deutschland über dem 80. Lebensjahr an *Diabetes mellitus* leiden (Tamayo et al., 2016). Dennoch hat *Diabetes mellitus* in Europa weltweit eine der geringsten alterskorrigierten Prävalenzen (IDF, 2019).

Jährlich sterben etwa 500.000 Menschen zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr an *Diabetes mellitus* und dessen Komplikationen, wie es in Abbildung 1 (B) sichtbar ist. Hier zeigt sich eine Zunahme der Mortalität an Diabetes mit steigendem Lebensalter in beiden Geschlechtern gleichermaßen. Wogegen die Mortalität der Männer ab dem 70. Lebensjahr aufgrund der generell geringeren Lebenserwartung wieder abnimmt. Zusätzlich haben Diabetiker eine zwei- bis dreifach höheres Risiko für koronare Herzkrankheiten als gleichaltrige Erwachsene ohne Diabetes (IDF, 2019).

Gesundheitsökonomisch werden aktuell in Europa etwa 21 % der Gesundheitsausgaben für *Diabetes mellitus* verwendet. Hieraus ergibt sich auch eine gewisse Ungleichverteilung bezüglich der weltweiten Behandlung des *Diabetes mellitus*, da in Europa größere finanzielle Ressourcen zur

Therapie vorhanden sind, gegenüber den anderen Ländern außerhalb Europas. Hochrechnungen gehen davon aus, dass die weltweiten Gesundheitsausgaben für *Diabetes mellitus* bis zum Jahr 2030 auf 168,5 Milliarden US-Dollar steigen werden.

Abbildung 1: Darstellung von Prävalenz und Mortalität des Diabetes mellitus



Darstellung der Prävalenz (A) in % und der Mortalität (B) in Todesfälle je 100.000 Einwohner von Diabetes mellitus gruppiert nach Altersgruppen und Geschlecht.

Hierbei ist eine Zunahme der Prävalenz geschlechtsunabhängig mit zunehmendem Alter zu beobachten. Die Mortalität steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter in beiden Geschlechtern. Aufgrund der geringeren Lebenserwartung und der Mortalität an Komorbiditäten von Männern ist in der Altersgruppe ab 70 ein Abfall dieser zu beobachten. Bei Frauen steigt dieses jedoch auch in dieser Altersgruppe weiterhin an (IDF, 2019).

Der arterielle Bluthochdruck zeigt ebenfalls eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter. Diese beträgt 71 % der Menschen zwischen dem 65. und 79. Lebensjahr in Deutschland, wobei Frauen eine leicht höhere Prävalenz aufweisen (Neuhäuser et al., 2014). Bei Diabetikern in dieser Altersgruppe wird die Prävalenz auf Werte zwischen 60 und 80 % geschätzt (Boehme et al., 2015; Prinz et al., 2016; Szendroedi et al., 2016). Eine generelle altersunabhängige Prävalenz wird auf 30 % bis 60 % geschätzt, wenn man diese mit einem systolischen Blutdruck größer gleich 160 mm Hg definiert (Mancia, 2005). Eine 1993 veröffentlichte Studie von 4.000 Typ 2 Diabetikern konnte diese mit 39 % ermitteln (Group, 1993). Eine andere nationale Studie im Vereinigten Königreich konnte diese von 1991 bis 1994 auf 51 % berechnen (Colhoun et al., 1999).

1.2 *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus ist eine chronische nicht-infektiöse Erkrankung, die durch eine Glukosestoffwechselstörung gekennzeichnet ist. Dabei werden verschiedene Typen des *Diabetes mellitus* unterschieden (American Diabetes Association, 2017; Cosentino et al., 2019).

Der *Diabetes mellitus* stellt eine Autoimmunerkrankung mit verminderter Insulinproduktion in den Langerhans-Zellen des endokrinen Pankreas dar. Diese beruhen wahrscheinlich auf einer HLA-Assoziation. Das Manifestationsalter dieser Patienten zeigt sich vorwiegend in der frühen Kindheit oder mit Beginn der Pubertät und kann durch Triggerinfektionen erzeugt sein. Eine Sonderform des *Diabetes mellitus* ist der “Late onset autoimmune diabetes in the adult” (LADA). Hierbei entsteht erst eine Manifestation im Erwachsenenalter.

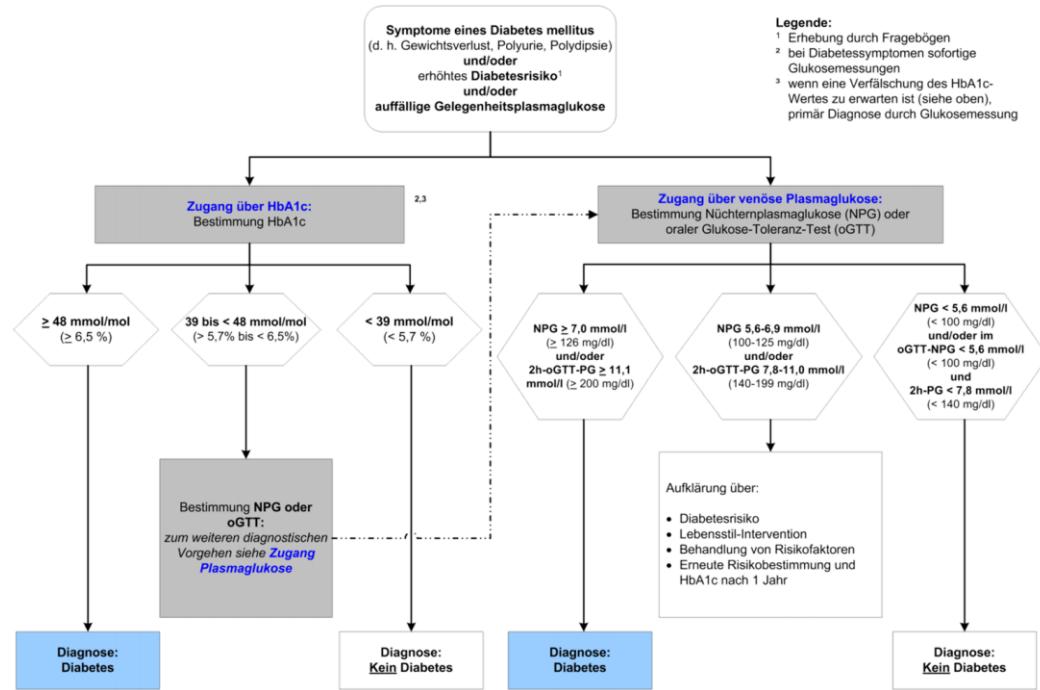
Der Typ 2 *Diabetes mellitus* ist durch eine gewisse Insulinresistenz gekennzeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass postprandiale Hyperglykämien eine essentielle Rolle spielen. Diese entstehen aufgrund einer gestörten Glukosetoleranz (Hanefeld & Pistrosch, 2017). Der genaue Mechanismus der Insulinresistenz ist dabei noch Bestandteil der aktuellen Forschung. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderen ein erhöhter BMI, eine unausgewogene Ernährung, und zu wenig körperliche Bewegung; wie sie beim metabolischen Syndrom bekannt sind. Dabei besteht jedoch, anders als beim *Diabetes mellitus*, eine genetische Assoziation. Die Manifestation tritt dabei zumeist im höheren Lebensalter ein.

Die dritte Art des *Diabetes mellitus* wird als *Diabetes mellitus* anderer Genese bezeichnet und setzt sich aus einer Vielzahl ätiologischer Faktoren zusammen. Dazu gehören die Genmutationen der MODY-Gruppe, Erkrankungen und Interventionen des Pankreas, hormonelle Störungen oder Medikamente, welchen einen Diabetes provozieren, sowie genetische bzw. chromosomale Aberrationen, welche mit einem Diabetes assoziiert sind.

Die Symptome zu Erkrankungsbeginn können mild sein und münden schließlich in einer Polyurie, Polydipsie, Glukosurie sowie einer gewissen Abgeschlagenheit.

Der Algorithmus zur Diagnose nach der deutschen Diabetes Gesellschaft ist in der Abbildung 2 dargestellt (AMWF-Leitlinie, 2013; Landgraf et al., 2015; Petersmann et al., 2020). Dabei kann ein *Diabetes mellitus* diagnostiziert werden, wenn die HbA1c-Fraktion über 6,5 % liegt oder eine Gelegenheitsglukose über 11,1 mmol/l gemessen wird. Bei einem HbA1c unter 5,6 % kann ein *Diabetes mellitus* ausgeschlossen werden. Eine Nüchternenglukose über 7 mmol/l bestätigt ebenfalls einen *Diabetes mellitus*. Da normale Nüchternwerte einen *Diabetes mellitus* nicht gänzlich ausschließen, besteht die Möglichkeit eines 75 g oralen Glukosetoleranztests (OGTT). Hierbei wird dem nüchternen Patienten 75 g Glucose oral verabreicht. Wenn der Glucosespiegel im Blut nach zwei Stunden 11,1 mmol/l übersteigt, kann ein *Diabetes mellitus* diagnostiziert werden. Bei Werten zwischen 7,8 mmol/l und 11 mmol/l besteht ein erhöhtes Risiko zum Prädiabetes, und es sollten Risikofaktoren evaluiert sowie eine Life-Style-Änderung vorgenommen werden. Sollte die Blutglukose unter 7,8 mmol/l sein, kann ein *Diabetes mellitus* ausgeschlossen werden.

Abbildung 2: Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie von 2013



In dieser Grafik wird der Weg vom Symptom zur Diagnose eines *Diabetes mellitus* dargestellt. Dabei kommen verschiedene Tests, wie die Messung der Nüchternblutglukose, der orale Glukosetoleranztest und der HbA1c zum Einsatz (AMWF-Leitlinie, 2013).

Patienten mit einem *Diabetes mellitus* Typ 1 oder einem sekundären Diabetes-Form mit absolutem Insulinmangel sollten mit einem Insulinanalogon behandelt und im Umgang mit der Erkrankung nachhaltig geschult werden (Burghardt et al., 2020; Kuniss et al., 2019; Müller et al., 2013; Sondermann & Willenberg, 2019)

Beim *Diabetes mellitus* Typ 2 besteht der initiale Therapieansatz ebenfalls in einer Schulung, die sich auf eine Lebensstil-Änderung und Minimierung von Risikofaktoren fokussieren sollte. Wenn dies nicht funktioniert, kann eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum erfolgen. Hierzu stehen verschiedene Wirkstoffgruppen, mit unterschiedlichen Vorteilen zur Verfügung. Vorrangig wird dabei Metformin in der maximal möglichen Dosis verwendet. SGLT-2-Inhibitoren, *Dipeptidylpeptidase-4*-Inhibitoren und *Glucose-like-Peptid-1-Analoga* sind ebenfalls häufig gebrauchte Medikamentengruppen. Erst nach Ausschöpfung dieser Antidiabetika sollte beim *Diabetes mellitus* Typ 2 eine Insulinanalogena-Therapie erfolgen. Das

Therapieziel bewegt sich dabei patientenorientiert, aber zwischen 6,5 % und 7,5 % HbA1c.

1.3 Bluthochdruck und Diabetes

Die Hypertonie ist eine der häufigsten Komorbiditäten des *Diabetes mellitus*. Dabei wird diskutiert, ob es eine gemeinsame Pathophysiologie gibt (Meijer et al., 2012).

Eine Hypertonie ist dabei durch anhaltende Blutdruckwerten über 140 mm Hg systolisch und oder diastolische Blutdruckwerten über 90 mm Hg definiert. Bei systolischen Werten über 130 mm Hg und oder diastolischen Werten über 85 mm Hg geht man von einem hochnormalen Blutdruck aus. Die Blutdruckmessung erfolgt dabei über die Methode nach Riva-Rocci. Ab systolischen Blutdruckwerten über 160 mm Hg spricht man von einer Hypertonie Grad 2, ab dauerhaften systolischen Werten über 180 mm Hg von einer Hypertonie Grad 3. Davon zu unterscheiden ist der isolierte systolische Hypertonus, mit diastolischen Werten unter 90 mm Hg trotz erhöhten systolischen Blutdruckwerten. Weiterhin ist die hypertensive Krise mit kurzfristigen systolischen Werten über 180 mm Hg und der hypertensive Notfall mit einmaligen Werten über 200 mm Hg zu unterscheiden, die einen akuten Handlungsanlass darstellen. (Whelton et al., 2018; Williams et al., 2018)

Ätiologisch gibt es für die Ausbildung einer Hypertonie Risikofaktoren, die zum Teil mit denen des *Diabetes mellitus* übereinstimmen, zu denen das metabolische Syndrom, die Adipositas und unzureichende Bewegung gehören. Ein erhöhter Kochsalzkonsum steigert ebenso das Risiko für eine Hypertonie (Armanini et al., 2018; Elliott et al., 1989; Grillo et al., 2019; Suckling et al., 2016).

Für *Diabetiker* gibt es eine eindeutige Therapieempfehlung, den Blutdruck auf Werte unter systolisch 130 mm Hg zu senken (Cosentino et al., 2019). Dabei können verschiedene Medikamentengruppen verwendet werden. Zu diesen Gruppen zählen zahlreiche *Diuretika* und β -Blocker, aber auch

explizit ACE-Hemmer, AT1R-Antagonisten und SGLT-2-Inhibitoren (Whelton et al., 2018; Williams et al., 2018; Zinman et al., 2015).

1.4 Theoretische Grundlagen

Diabetes und Hypertonie stehen pathophysiologisch in engem Zusammenhang. Daher wird zuerst auf die relevante Blutdruckregulation eingegangen, bevor die pathophysiologischen Besonderheiten dieser für den *Diabetes mellitus* erklärt werden.

Der Blutdruck wird im Körper auf verschiedenen Ebenen reguliert. Dabei spielen zentrale und periphere Rückkopplungsmechanismen, z.B. im Herzen, der Niere sowie im Endothel eine große Rolle. Einen zweiten relevanten Regelkreis bilden Nebennierenrinde und Nieren.

1.4.1 Kardiovaskuläre Blutdruckregulation

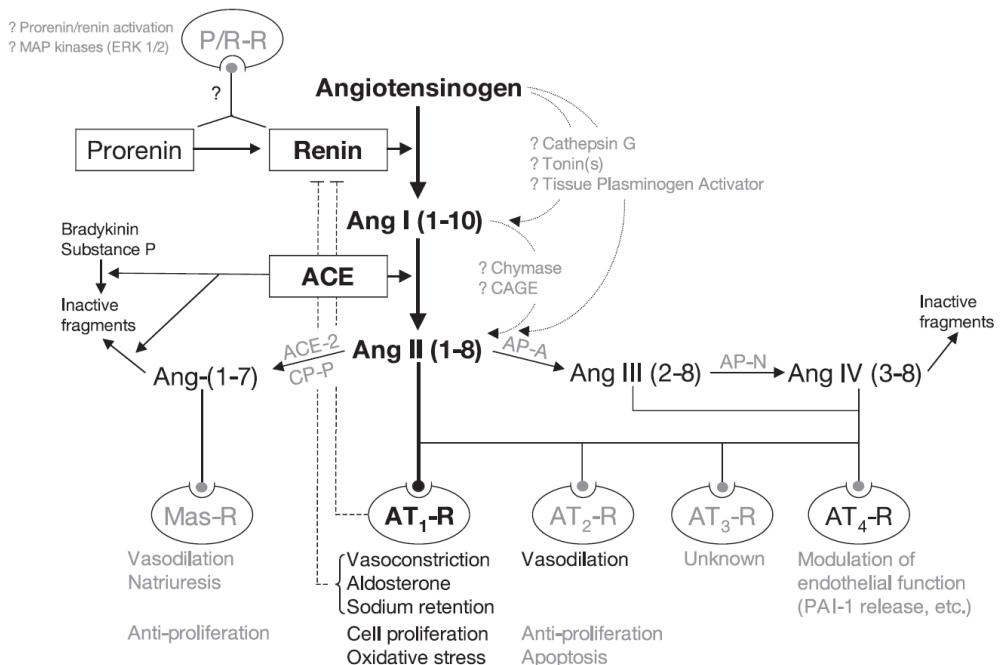
Der Blutdruck wird in Abhängigkeit des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens reguliert. Hierbei spielen die Kardiomyozyten und Dehnungsrezeptoren im Vorhof des Herzens und im Endothel eine Rolle (Crystal & Salem, 2012).

Im Vorhof befinden sich Dehnungsrezeptoren vom Typ A (A-Rezeptoren) und Typ B (B-Rezeptoren). Die A-Rezeptoren reagieren auf rasche Änderungen des zentralvenösen Druckes am Vorhof und den Einmündungen der großen Hohlvenen. Dabei werden die natriueretische Peptide ANP und BNP ausgeschüttet (Macheret et al., 2012). Diese steigern die sympathische Aktivität ohne Reduktion des Parasympathikus. Dadurch erzeugen sie eine Tachykardie und eine Steigerung des zentralvenösen Drucks. Typ B-Rezeptoren werden während der Vorhoffüllung erregt und bewirken eine Vasodilatation der Nierengefäße und hemmen somit die Reninausschüttung. Beide Rezeptoren bewirken bei starker Erregung eine Hemmung der hypothalamischen ADH-Sekretion. Dies wird als Gauer-Henry-Reflex (Gauer et al., 1961) bezeichnet und führt zu einem Blutdruckabfall.

1.4.2 Renale Blutdruckregulation

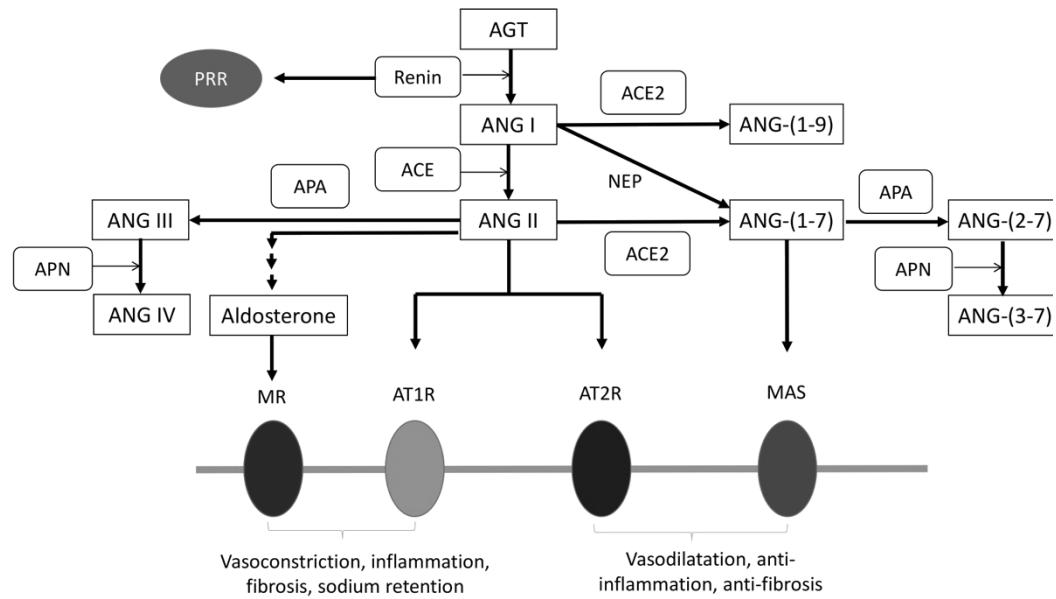
Der *juxtaglomeruläre* Apparat der Niere schüttet bei β_1 -adrenaler Stimulation Renin aus der *Makula densa* aus. Das erfolgt auch bei einer Abnahme des Perfusionsdrucks in der Niere, einer sinkenden Natriumkonzentration an der *Makula densa* im terminalen Abschnitt der Henle-Schleife oder einer Nicht-Besetzung des *Mineralokortikoidrezeptores* am *juxtaglomerulären* Apparat. Die Freisetzung von Renin sorgt, über die Spaltung des aus der Leber dauerhaft freigesetzten *Angiotensinogens*, für die Bildung von Angiotensin I (ATI). Angiotensin I wird durch das, vorrangig aus Endothelzellen der Lunge, freigesetzte Angiotensin-Convertim-Enzym zur wirksamen Form Angiotensin II (ATII) (Atlas, 2007).

Abbildung 3: Kaskade des RAAS



Dabei wird dargestellt, dass Renin aus Prorenin entsteht und im Verlauf Angiotensinogen spaltet, welches wiederum durch ACE weiter gespalten wird. Im unteren Bildverlauf sind dann die Rezeptoren der Spaltprodukte mit der entsprechenden Funktion dargestellt. (Atlas, 2007)

Abbildung 4 Kaskade des RAAS



Schema der RAAS Kaskade mit seinen renalen Effekten und folgenden Rezeptoren in Englisch; AGT, Angiotensinogen; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; ANG, Angiotensin; APA, Aminopeptidase A; APN, Aminopeptidase N; AT1R, Angiotensin-Rezeptor 1; AT2R, Angiotensin-Rezeptor 2; MR, Mineralocorticoidrezeptor; NEP, Neutrale Endopeptidase; PEP, Prolylendopeptidase; PRR, Proreninrezeptor. (Hsu & Tain, 2021)

AT II wirkt über verschiedene Rezeptoren an kardialen, vaskulären und proliferativen Systemen. Über den Angiotensin-II-Rezeptor-1 (AT₁-R) wird an der Gefäßwand durch AT II eine direkte Vasokonstriktion und indirekt über eine verstärkte Noradrenalin-Ausschüttung eine Steigerung des Blutdrucks erzeugt. Gleichzeitig wird an der Niere eine Hypoperfusion und eine vermehrte Rückresorption von Natrium-Chlorid vermittelt. In der Nebennierenrinde wird zudem durch AT II, als stärksten Stimulus, Aldosteron freigesetzt (Hsueh & Wyne, 2011). Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

Weitere Spaltprodukte des AT II bewirken eine hypothalamische Steigerung des Durstempfindens, sodass mehr Flüssigkeit aufgenommen wird (Te Riet et al., 2015).

Aldosteron bewirkt eine verstärkte Natrium- und Flüssigkeitsretention. Gleichzeitig bewirkt es eine vermehrte Kaliumausscheidung über den Urin,

Stuhl und Speichelsekrete. Dieser Prozess kann Stunden bis mehrere Tage zur vollen Ausprägung dauern (Brandes, 2019).

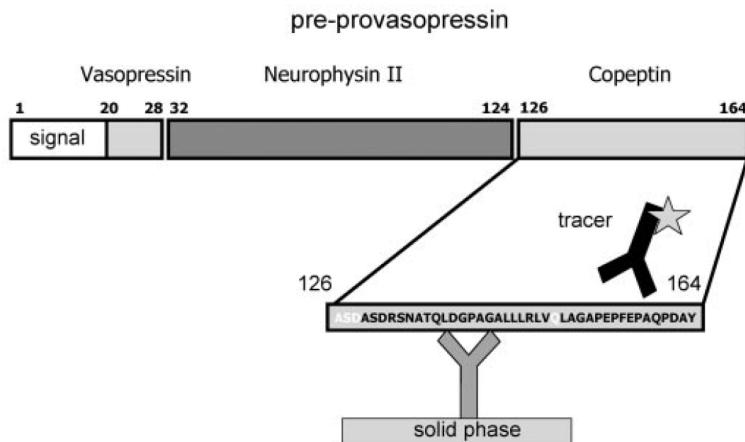
Dieser ganze Mechanismus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bewirkt bei Abfall des arteriellen Mitteldrucks eine Gegenregulation zur Aufrechterhaltung der systemischen Perfusion. Somit wird der Blutdruck gesteigert (Brandes, 2019).

1.4.3 Zentralnervöse Blutdruckregulation

Adiuretin (ADH), auch Vasopressin oder *Arginin-Vasopressin* (AVP) genannt, wird im *Ncl. supraopticus* und *Ncl. paraventricularis* gebildet und gelangt über den axonalen Transport in die Neurohypophyse. Dort wird es bei Anstieg der Plasmaosmolalität im Pfordaderplexus freigesetzt (Szinnai et al., 2007). Die Plasmaosmolalität steigt an, wenn mehr Elektrolyte im Plasma gelöst werden, oder Wasser der intravasalen Flüssigkeit entzogen. Auf diese Weise erfolgt die Sekretion in Stresssituationen. Die ADH-Sekretion wird zusätzlich parasympathisch bei Reizungen von Barorezeptoren im *Glomus caroticus* und Dehnungssensoren im Vorhof gehemmt (Cuzzo et al., 2021).

Bei der ADH-Freisetzung wird das Präprohormon zu einem *Pro-Aarginin-Vasopressin*, auch *Vasopressin-Neurophysin* genannt, gespalten, welches seinerseits wieder äquimolar in *Neurophysin II*, *Copeptin* und ADH aufgespalten wird (Enhörning et al., 2010; Morgenthaler et al., 2006; Zhu et al., 2016). Diese Vorstufe ist in der Abbildung 5 dargestellt. Dieses Copeptin kann methodisch zur Messung des ADH-Spiegels verwendet werden.

Abbildung 5: Prä-pro-Copeptin



Das hier abgebildete Prä-provasopressin wird aquimolar in Vasopressin, Neurophysin II und Copeptin aufgespalten. Dabei befindet sich das Copeptin carboxyterminal und das Vasopressin N-Terminus (Morgenthaler et al., 2006).

Das ADH wirkt peripher über Vasopressin-1-Rezeptoren (V_1 -R) und Vasopressin-2-Rezeptoren (V_2 -R). Die V_1 -R sorgen an den Gefäßen für eine Vasokonstriktion. Dies erfolgt systemisch, sowie zusätzlich an den efferenten Arteriolen der Vasa recta der Nieren, was zu einer reduzierten Durchblutung des inneren Marks führt. Systemisch finden sich V_{1A} -R an vielen glatten Gefäßmuskelzellen, wogegen die V_{1B} -R eher im Hypophysenvorderlappen zu finden sind (Stockand, 2010).

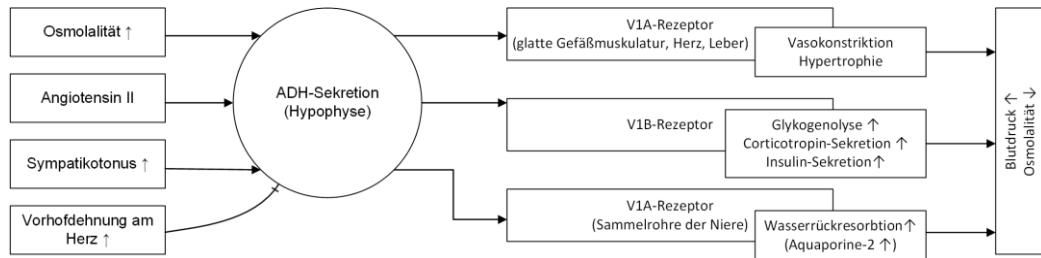
Die V_2 -R führen über eine Aktivierung der Adenylatzyklase zu einem vermehrten Transport von Aquaporin-2-Kanälen (AQ_2) in die luminale Membran der Sammelrohre (Agre et al., 2002). Somit können dort mehr Wassermoleküle resorbiert und der Harn konzentriert werden. In der Henle-Schleife führt eine Aktivierung der V_2 -R zu einem vermehrten Einbau von Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kanälen (NKCC). Dies führt zu einem Anstieg des intravasalen Volumens (Boone & Deen, 2008). Eine Übersicht ist in der Abbildung 6 veranschaulicht.

Zusätzlich steigert ADH über Rezeptoren im Nucleus supraopticus die ACTH-Ausschüttung. Dadurch steigt konsekutiv der Cortisolspiegel

(Holmes et al., 2003; Liua et al., 1994). Dies senkt wiederum über einem negativen Feedback die ACTH-Sekretion.

Abgebaut wird das Hormon durch renale und hepatische Peptidasen (Hinghofer-Szalkay, 2020).

Abbildung 6: ADH-Regulation nach Balling & Gustafsson, 2016.



Im linken Bildabschnitt ist dabei der Stimmulus zur ADH-Sekretion dargestellt. Im linken Bildabschnitt befinden sich dann die Effektoren mit Ihren Wirkungsorten und -mechanismen. Die Effekte des ADH auf die corticotrope Achse sind hier nicht dargestellt.

Das Antidiuretische Hormon ist sehr instabil und daher zur laborchemischen Bestimmung ungünstig (Szinnai et al., 2007). Da das äquimolar abgespaltene Copeptin deutlich stabiler ist, eignet es sich als Surrogator (Morgenthaler et al., 2006).

Copeptin wurde bereits als Surrogator für eine Vielzahl von Krankheiten evaluiert. So kann Copeptin als Marker für die Ausbildung eines *Diabetes mellitus* und dessen Komplikationen verwendet werden (Zhu et al., 2016). Störungen des Glukosemetabolismus korrelieren ebenfalls stark mit Copeptin (Enhörning & Melander, 2018). Als Prädiktor für chronische Herzerkrankungen mit NYHA II und III und dessen Mortalität existiert eine starke Datenlage (Balling & Gustafsson, 2016). Als Marker für die Unterscheidung von Patienten mit *Diabetes insipitus* und Gesunden Personen wurde es ebenfalls validiert. Hohe Copeptin-Spiegel sind mit einer schlechten Nierenfunktion assoziiert (Dobsa & Edozien, 2013).

Aufgrund all dieser Einflussfaktoren auf verschiedenste Stoffwechselkreise nimmt es eine bedeutende Rolle ein. Daher kann man davon ausgehen,

dass Copeptin und ADH eine zentrale Rolle im humanen Stoffwechsel einnehmen.

1.5 Komplikationen

Diabetes mellitus führt langfristig zu verschiedenen Umstrukturierungen im Organismus, welche sich in folgende Komplikationen unterteilen lassen.

Es existieren die *makrovaskulären* Komplikationen (Papatheodorou et al., 2018). Hierzu gehört die koronare Herzkrankheit, für die bei Diabetikern ein nachgewiesenes erhöhtes Risiko besteht (Yusuf et al., 2004). Das Aortenaneuryisma und die Aortendissektion gehören ebenfalls dazu. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist bei Diabetikern häufiger zu beobachten. Diese ist manchmal mit einer Mönckeberg'schen Mediasklerose assoziiert.

Dem gegenüber stehen die *mikrovaskulären* Komplikationen (Donnelly, 2000). Diese beruhen meist auf einer Minderperfusion peripherer Arteriolen. Hierzu gehört die *diabetische Nephropathie*, welche sich initial in einer Abnahme der *glomerulären* Filtrationsrate, einer Hypertonie oder auch renalen Anämie zeigen kann. Hierbei kommt es zu einer Hypertrophie des renalen *Mesangiums* und der *glomerulären* Basalmembran, was als Morbus Kimmelstiehl-Wilson bezeichnet wird. Als diabetische Retinopathie wird eine *hypervaskularisierung* der Retina, aufgrund hyperglykämischen retinalen Proliferationen bezeichnet, welche die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter darstellt. Diese ist von einer Makulopathie abzugrenzen. Die diabetische Neuropathie zeigt sich entweder als periphere sensomotorische Polyneuropathie mit initialer Abnahme der Tiefensensibilität aber auch als autonome diabetische Neuropathie. Die zweitere, zuletzt genannte, Unterform ist für den stummen Herzinfarkt bei *Diabetikern* verantwortlich; sorgt aber auch für eine Gastroparese oder erktile Dysfunktionen. Das diabetische Fußsyndrom ist ebenfalls eine mikrovaskuläre Komplikation des *Diabetes mellitus*, dessen Diagnostik nach der kombinierten Wagner-Armstrong-Klassifikation erfolgen sollte. Klinisch zeigt sich zumeist ein Malum perforans oder eine *Osteoarthropathie* (Hochlenert et al., 2014).

Des Weiteren gehören die Sialadenose, eine erhöhte Infektanfälligkeit und Kardiomyopathie zu den typischen Komplikationen des *Diabetes mellitus*. Es besteht jedoch auch ein Zusammenhang zu Depressionen und depressiven Episoden (Ali et al., 2006).

Treten die Komplikationen als Koinzidenzen auf, verschlechtern sie die autonome Glukoseregulation des Organismus und fördern somit weitere Komplikationen und erschweren eine Therapie.

1.6 Hypothese der Arbeit

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, bei der es zu einer unzureichenden Glukoseaufnahme in die Zelle kommt. Dadurch steigt der extrazelluläre Glucosespiegel, was auf Dauer zu einer vermehrten Glykosylierung verschiedener Blutbestandteile führt (Alphonsus & Rodseth, 2014). Im Rahmen der endogenen Glykierung wird unter anderem das Hämoglobin A verstoffwechselt. Das so entstandene Hämoglobin A-1c (HbA1c) steht somit als Surrogator für die Einstellung des *Diabetes mellitus* zur Verfügung. Jedoch werden noch weitere Bestandteile aus dem Blut verstoffwechselt.

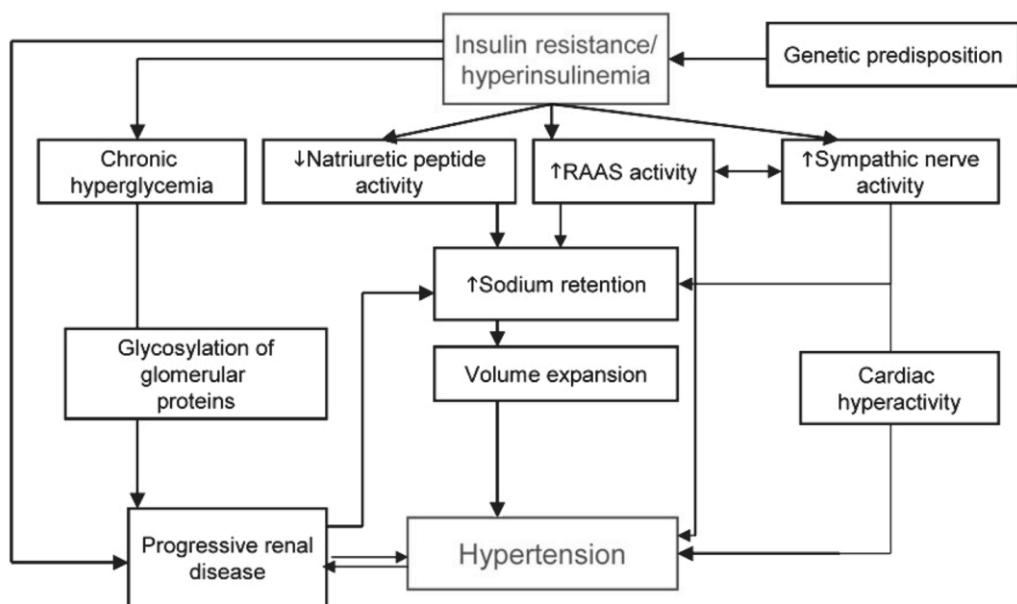
Diese glykosylierten Bestandteile sind osmotisch wirksamer. Somit wird mehr Flüssigkeit und Volumen innerhalb des Extrazellulärraums gehalten (Jacobsen et al., 2003; Rehm et al., 2001). Hierdurch entsteht eine absolute Hypervolämie ohne konsekutive Hypoosmolalität.

Gleichzeitig führt die Insulinresistenz mit bestehender Hyperinsulinämie zu einer Überaktivität des RAAS-Systems (Borrelli et al., 2013; J. E. Hall et al., 2015; Sampanis & Zamboulis, 2008). Dies führt neben einem direkten Blutdruckanstieg durch das Angiotensin II auch zu einer vermehrten Sekretion des ADH aus der Hypophyse und des Aldosterons aus der Nebennierenrinde. Das Aldosteron seinerseits sorgt für eine vermehrte Natriumrückresorption im distalen Tubulus des Nephrons und das Vasopressin unter anderem zu einem vermehrten Einbau von Aquaporinen im Sammelrohr. Diese Prozesse sorgen zusätzlich für einen höheren

intravasalen Salz- und Flüssigkeitsgehalt (Hwang et al., 2017; Rossier et al., 2017).

Bei Diabetikern wird zusätzlich durch dauerhaftes Überschreiten der Nierenschwelle renal Glucose rückresorbiert. Diese Rückresorption erfolgt durch den Sodium-Glucose-like-transporter 1 (SGLT1) mit zwei Molekülen Natrium und beim SGLT2 mit einem Molekül Natrium (de Leeuw & de Boer, 2016). Hierdurch steigt der intravaskuläre Salzgehalt zusätzlich. Dieser Mechanismus lässt sich auch durch moderne SGLT-2-Inhibitoren blockieren, was zu einer Glucosurie mit gebesserter glykämischer Stoffwechselleage führt (Wanner et al., 2016; Zinman et al., 2015).

Abbildung 7: Insulinresistenz und Hyperinsulinämie



Insulinresistenz und Hyperinsulinämie spielen bei der Pathogenese der Hypertonie eine essentielle Rolle. Die chronische Hyperglykämie führt zu einem weiteren renalen Schaden, aufgrund der endogenen Glykolyse von glomerulären Proteinen. Eine RAAS-Überaktivität und dessen Folgen führen ebenfalls zu einer hypervolämischen Hypertonie (Sampanis & Zamboulis, 2008).

Da all diese Mechanismen in ihrer Endstrecke zu einer vermehrten Salzaufnahme in den Organismus führen und dieser durch ADH mit vermehrter Wasseraufnahme kompensiert wird, steigt das intravaskuläre Volumen an (Armanini et al., 2018; Jacobsen et al., 2003; Shang et al.,

2017). Dieser Mechanismus ist in Abbildung 7 veranschaulicht. Es kommt zu einer hypervolämischen Hypertonie (Seravalle & Grassi, 2016; Sondermann et al., 2020; Willenberg, 2017) beziehungsweise zu einer Hyperhydration.

Diese vermehrte Flüssigkeitsmenge führt zu einem erhöhten Druck im Gefäßsystem, was sich als Hypertonie äußern kann (Kanbay et al., 2018). Schafft man es nun, durch eine bessere Einstellung des *Diabetes mellitus* die Glykolisierung der Moleküle zu verringern und somit den absoluten Salzgehalt zu senken, sollte sich somit auch das intravasale Volumen minimieren (He & MacGregor, 2004). Hierdurch sollte auch die Hypertonie verbessert werden.

Gleichzeitig fehlen dem Körper suffiziente Möglichkeiten das Salz auszuscheiden (Bie, 2018; Borrelli et al., 2013). Diese Möglichkeiten beschränken sich größtenteils auf die Niere. Kleinere Anteile werden über die Faeces und über das Schwitzen ausgeschieden. Eine weitere essentielle Möglichkeit der Salzausscheidung ist die Hyperfiltration, welche allerdings konsekutiv auch zu einer Hypokaliämie führt. Hierdurch können keine größeren Mengen an Salz eliminiert werden (Willenberg, 2017).

Somit lautet die Testhypothese dieser Studie, dass eine Verbesserung des *Diabetes mellitus* zu keiner Änderung der Hyperhydratation führt. Die daraus abgeleitete Hypothese lautet demzufolge, dass eine Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage zu einer Senkung der Hypertonie und des Flüssigkeitshaushalts führt.

Weitere Unterhypothesen, die diese unterstützen, lauten wie folgt:

Durch die Intervention kommt es zu einer Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage. Durch eine Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage kommt es zu einer Senkung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Durch eine Senkung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens kommt es zu einer Verbesserung der Hypertonie.

2 Patienten, Methoden und Material

2.1 Studienkonzept

2.1.1 Ablauf und Rekrutierung

In dieser nicht-randomisierten prospektiven klinischen Interventionsstudie wurden entgleiste *Diabetes mellitus* Patienten in und um Rostock vor und 180 Tage (6 Monate) nach einer Therapieoptimierung zwischen 2016 und 2018 untersucht.

Das Ziel der Optimierung war eine Verbesserung des HbA1c in den individuellen Zielbereich zwischen 6,5 und 7,5 % (Landgraf et al., 2015; Stetson et al., 2015), ohne eine Steigerung des Hypoglykämierisikos und einer gleichzeitigen Blutdrucksenkung. Somit sollte eine Senkung des langfristigen Komplikationsrisikos durch *Diabetes mellitus* erfolgen.

Hierfür wurden Patienten, die wegen einer Entgleisung des *Diabetes mellitus* (American Diabetes Association, 2017) hospitalisiert wurden, und gleichzeitig einen Hypertonus zeigten, ausgewählt und nach ihrem Einverständnis gefragt. Anschließend erfolgte eine Pseudonymisierung jedes Patienten, um die Datenschutzrichtlinien der Europäischen Union einzuhalten. Jegliche Patientendaten wurden unter diesem Pseudonym bearbeitet.

Patienten mit schweren Infektionen, interkurrenten Erkrankungen, einer Epilepsie und Schwangere wurden dabei in die Studie nicht miteingeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit einer schweren diabetischen Ketoazidose innerhalb der letzten zwei Wochen vor Einschluss in der Studie nicht betrachtet.

Tabelle 1: Darstellung der Einschluss und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Diabetes mellitus</i> mit bestehender Hypertonie	Epilepsie
Alter > 18 Jahren	schwere systemische Infektionen
Hyperglykämische Stoffwechsellage	interkurrente Erkrankungen

Somit lag das Augenmerk auf dem längerfristig entgleisten Diabetiker, der einen Hypertonus hat.

Anschließend erfolgte die Aufnahmeuntersuchung. Hierbei wurden zunächst Medikamente, wie in Tabelle 2 dargestellt, abgefragt und bei Einnahme im Fragebogen vermerkt. Dieser Fragebogen ist im Abschnitt Fragebögen zu finden.

Tabelle 2: Abgefragte Medikamente

- Antihypertensiva
 - beta-Blocker (wie bspw. Metoprolol, Atenolol etc.)
 - ACE-Hemmer (wie bspw. Ramipril oder Enalapril)
 - AT2-R-Blocker (wie bspw. Valsartan, Candesartan)
 - Calcium-Antag. (wie bspw. Amlodipin, Verapamil)
- Antidiabetika
 - Insuline (wie bspw. Insulin aspart, Insulin glargin)
 - DPP4-Inhibitor (Sitagliptin)
 - Inkretine (Liraglutid)
 - Metformin

Liste der Medikamentengruppen, welche im Rahmen der Studie erfragt wurden, um ihren Einfluss zu objektivieren.

Es wurden Lebensgewohnheiten, wie Rauchen oder ehemaliges Rauchen, ein Hypertonus der Eltern und Vorerkrankungen wie das Glaukom, diabetische Retinopathie, Polyneuropathien und Nephropathien abgefragt.

Nachfolgend wurde in der Plethysmographie der Endothelzustand an den Akren, sowie mittels einer Bioimpedanzspektroskopie die Volumina der verschiedenen Körperkompartimente bestimmt. Vor und nach der Plethysmography wurde genauso wie nach der Bioimpedanzspektroskopie der Blutdruck in der Methode nach Scipione Riva-Rocci (Recklinghausen, 1901) gemessen und ein Mittelwert ermittelt. Durch die sich anschließende Blutentnahme zweier EDTA-, eines Serum- sowie eines Lithium-Heparin-Röhrchens wurden die paraklinischen Parameter durch das universitäre Zentrallabor bestimmt. Gleichzeitig wurde die am Vortag begonnene 24-Stunden-Urinabgabe beendet, das Volumen protokolliert und eine Probe an das Zentrallabor versandt.

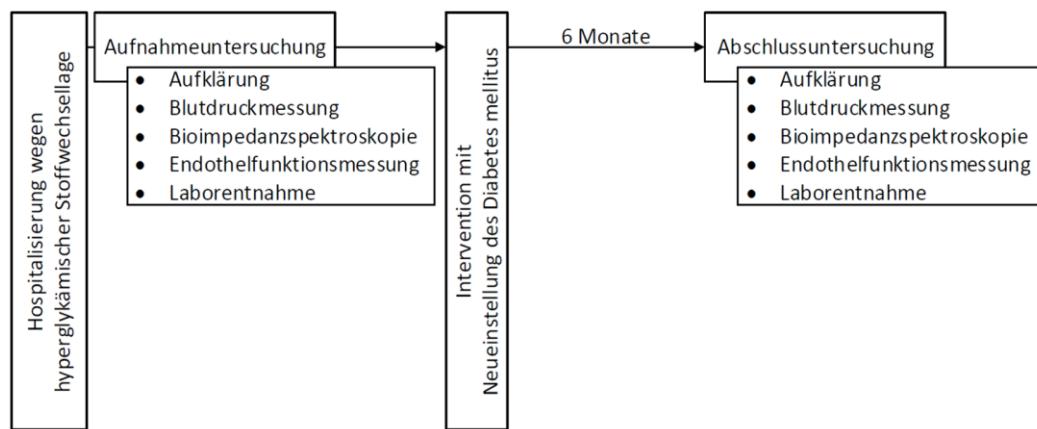
Anschließend erfolgte die Therapieoptimierung in einem klinischen Aufenthalt. Die möglichen Interventionen bestanden dabei in der Optimierung der medikamentösen Therapie mit oralen Antidiabetikern, wie SGLT-2-Inhibitoren, Metformin oder Inkretinen, einer Umstellung auf Insulin, aber auch in einer erneuten individuellen Diabetesschulung. Die Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Ernährungsberatung wurden in einem individuellen Gespräch vermittelt. Dabei wurden stets die deutschen Leitlinien zur Therapie des *Diabetes mellitus* beachtet. Nach der erfolgreichen Einstellung des *Diabetes mellitus*, sollten die Patienten Ihre Therapie für 6 Monate in einem individuellen Maß selbstständig fortführen, sodass der HbA1c, als Surrogator für die Blutzuckereinstellung, gesenkt werden konnte.

Nach etwa 180 Tagen erfolgte eine geplante erneute ärztliche Vorstellung zur Kontrolle des Therapieerfolgs im ambulanten universitären Setting.

Dabei wurden erneut die gleiche Blutentnahme durchgeführt und auf die Parameter der Aufnahmeuntersuchung getestet. Aufgrund der ambulanten Vorstellung wurde auf die erneute Abgabe einer 24-Stunden-Sammelurinprobe verzichtet. Es erfolgte wieder die Messung der

Körpervolumina mittels Bioimpedanzspektroskopie, eine Endothelfunktionsmessung mittels Plethysmografie und eine dreimalige Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Eventuelle Umstellungen in der Medikation und den Lebensgewohnheiten wurden erneut abgefragt und protokolliert. Dieser Ablauf ist in der Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Studienablauf



Aufgelistet sind die Untersuchungen und Abschnitte der Studie im zeitlichen Verlauf von Einschluss bis zum geplanten Studienende.

2.1.2 Endpunkte

Die Studie soll untersuchen, ob eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage zu einer Normalisierung der Körpervolumina, weg vom hypervolämischen Zustand, führt; damit einhergehend auch eine Besserung der hypertonen Situation. Dabei waren der Blutdruck, HbA1c und die Körpervolumina die Hauptparameter.

Zur Kontrolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches auch einen Einfluss auf die Volumenregulation hat, wurden Renin und Aldosteron bestimmt. Gleichzeitig sollte sich keine Verschlechterung der Endothelfunktion, der Nierenfunktion oder der Hypertonie zeigen.

Hieraus ergibt sich, als primärer Endpunkt, einer Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage mit Senkung des HbA1c als Surrogator. Sekundäre Endpunkte sind die Senkung der Hypertonie und eine Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsgehaltes.

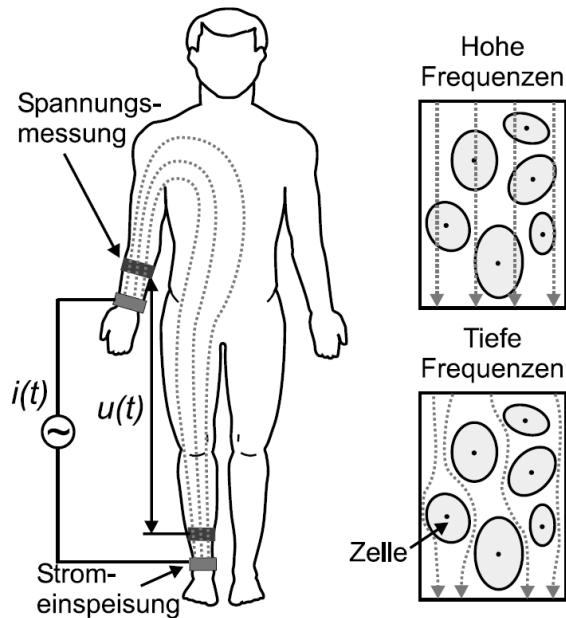
2.2 Methoden

2.2.1 Bioimpedanzspektroskopie

Die Messung der Körpervolumina erfolgte mittels einer Bioimpedanzspektroskopie. Dazu verwendeten wir den Body Composition Monitor der Firma Fresenius Medical Care®.

Dabei beruht das Messprinzip auf den unterschiedlichen Impedanzen in der Gewebestruktur. Das Messprinzip ist in Abbildung 1 dargestellt. Hierfür wird ein unbedenklicher Strom über die Elektroden an den Händen und Füßen eingespeist. Der durch die Impedanz entstehende Spannungsabfall wird über eine zweite Elektrode, nahe der ersten, gemessen. Die Messelektrode sollte dabei etwa 5-10 cm proximal der Applikationselektrode angebracht sein. Die Frequenzen liegen dabei im Bereich zwischen 5 kHz und 1 MHz (Wieskotten et al., 2007). Über diese Methode lässt sich das intra- und extrazelluläre Volumen bestimmen (Chamney et al., 2007; U. Moissl et al., 2004) und anschließend die Zusammensetzung der Körpervolumina mathematisch kalkulieren (U. M. Moissl et al., 2006).

Abbildung 9: Methode der Bioimpedanzspektroskopie



Die Methode wurde mit verschiedenen anderen standardisierten Verfahren geeicht und verglichen. Der Vorteil der Bioimpedanzspektroskopie liegt dabei in der schnellen Durchführbarkeit mit einer ungefährten Messdauer von 2 Minuten und der Unbedenklichkeit für die Gesundheit des Probanden (U. Moissl et al., 2004; Wieskotten et al., 2007).

Tabelle 3 zeigt die durch die Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Parameter und ihre Einheiten (*Fresenius BCM - FAQ*, 2020). In unserer Studie wurden diese in der mitgelieferten Software von Fresenius Medical Care® ausgelesen und lokal gespeichert.

Tabelle 3: Parameter der Bioimpedanzspektroskopie

gemessene Parameter	Abkürzung	Einheit (SI)	Erklärung
overhydration	OH	L	
relative overhydration	rel.OH	L	
lean tissue index	LTI	kg/m ²	entspricht der fettfreien Körpermasse
fat tissue Index	FTI	kg/m ²	entspricht der adipösen Masse
total body water	TBW	L	entspricht sämtlichen Wasser (H ₂ O) im Organismus
urea distribution volume	Vurea	L	entspricht der Verteilungsmöglichkeit des Harnstoffs
extrazelluläres Wasser	ECW	L	entspricht der extrazellulären Flüssigkeit
intrazelluläres Wasser	ICW	L	entspricht der intrazellulären Flüssigkeit
lean tissue mass	LTM	kg	entspricht der gesamten fettfreien Körpermasse
adipose tissue mass	ATM	kg	entspricht der Masse an Adipozyten im Körper
body cell mass	BCM	kg	entspricht der Masse aller Zellen im Körper

Darstellung der mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Parameter, deren Abkürzungen in der Software und Bedeutung in einer Übersicht

2.2.2 Messung der Endothelfunktion

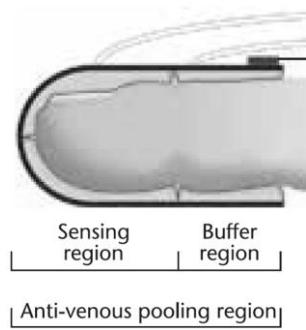
Die Messung der Endothelfunktion erfolgt mittels des EndoPat® der Firma Itamar-Medical. Das Messprinzip beruht dabei auf der nichtinvasiven Methode des peripheren arteriellen Tonus, welcher sich nach einer lokalen Hypoämie dynamisch anpasst, um die vaskuläre Versorgung der Extremität anzupassen (Rubinstein et al., 2010).

Hierfür wird dem Patienten ein Sphygomomanometer an einem Oberarm angelegt und die Tubes auf die Zeigefinger beider Hände angebracht. Die Fingertubes sollten dabei frei und ohne Kontakt zu anderen Fingern angebracht werden. Der Patient sollte nun eine Position einnehmen, in der er ohne viele Bewegungen für 15 Minuten verweilen kann. Dieses Prinzip ist in der Abbildung 10 dargestellt. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Messung der Baseline des PAT-Signals. Hier wurde ein zweieinhalbminütiger Durchschnitt des PAT-Signals pro Arm gebildet (Kontrollarm als B, Versuchsaarm mit Manschette als D). Folgend wurde das Sphygmomanometer für 5 Minuten mindestens 60 mm Hg über den zuvor gemessenen systolischen Blutdruck jedoch maximal auf 200 mm Hg aufgelassen und der Patient klinisch beobachtet. Eine Minute nach Ablassen der Manschette wurde nun für 1,5 Minuten das PAT-Signal des zuvor okkludierten Armes (als C) und des Kontrollarms (als A) aufgenommen und jeweils der Durchschnitt ermittelt. Aus der Formel $RHI = \frac{C/D}{A/B}$ wurde der reaktive Hyperämieindex ermittelt (RHI). Aufgrund der Varianzheterogenität der Formel wurde ein Logarithmieren angewendet, sodass der Parameter LnRHI als Parameter zur Auswertung bestand (Bonetti et al., 2004; Torimoto et al., 2015).

Die Normwerte für diese Parameter wurden durch die Firma Itimar validiert. Eine RHI unter 1.67 und eine LnRHI unter 0.51 ist als pathologisch zu werten.

Über eine Wellenformanalyse wurde zusätzlich durch die Messung der Augmentation Index (AI) als Maßzahl für die arterielle Steifigkeit, sowie die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Argument für das autonome Nervensystem aus der Variabilität von Herzschlag zu Herzschlag ermittelt. Diese Parameter sind jedoch nicht zur klinischen Auswertung validiert.

Abbildung 10: Messprinzip der Itimar Fingerplethysmographie



Beide Zeigefinger werden in den Tubes positioniert. Das distale Ende misst arteriovenöse Pulsation, wohingegen das proximale Ende über eine Manschette einen externen Druck anlegt. Darstellung des Versuchsaufbaus mit Messsonde und Finder sowie den Abnehmern der pulsatilen Bewegung (Itimar, 2020).

2.2.3 Paraklinische Methoden

Das entnommene Blut des Patienten wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock ausgewertet und über das klinikinterne System gespeichert und später in eine Tabelle pseudonymisiert übertragen.

Eines der EDTA-Röhrchen wurde bei längeren Wartezeiten zwischen Blutentnahme und Verarbeitung in einem Kühlschrank bei 8 °C gelagert und zeitnah zentrifugiert. Das Serum wurde in zwei Reagenzgefäße pipettiert und bei – 20 °C bis zur definitiven Analytik gelagert (Morgenthaler et al., 2006).

Die EDTA-Röhrchen wurden nach Abschluss der Untersuchung aller Patienten gesammelt, das Copeptin mittels Immunfluoreszenzassays bestimmt.

Die einzelnen laborchemischen Methoden sind in der Tabelle 4 dargestellt. Aus dem Kreatinin im Blut wurde nach der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel die eGFR bestimmt (Cockcroft & Gault, 1976; Michels et al., 2010). Ebenso konnte aus der Urin-Sammelmenge in 24 Stunden und dem Kreatinin im Serum und im Urin die endogene Kreatininclearance (ECC) bestimmt werden.

Tabelle 4: Darstellung der paraklinischen Laborparameter

Parameter	Abkürzung	Methode
Copeptin	Cop	FIA (Fluoreszenzimmunoassay) B.R.A.H.M.S./ThermoFischer
Hämoglobin A1c	HbA1c	NGCS (photodynamisch) (Jeppsson et al., 2002; Weykamp, 2013)
Natrium	Na	Potentiometrie
Kalium	K	Potentiometrie
Osmolalität	Osmol	Kryoskopie
Kreatinin	Crea	Photometrie
Aldosteron	Aldo	LC-MS/MS (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometriekopplung)
N-Terminales-pro Brain Natriuretisches Peptid	NT-proBNP	ECLIA (Elektrochemilumineszenz- Immunoassay)
Renin	Renin	IRMA (Immuno radiometric assay) (LIASON (Diasorin, Saluggia, Italien))
Kreatinin im 24- Stunden-Urin	U-Crea(24)	Photometrie
Kreatinin im Urin	U-Crea	Photometrie
Natrium im 24- Stundenurin	U-Na(24)	Photometrie
Natrium im Urin	U-Na	Photometrie
Albumin im Urin	U-Alb	Photometrie
endogene Kreatinin clearance	ECC (GFR)	Rechengröße
glomeruläre Filtrationsrate	GFR	Rechengröße
Urin-Sammelmenge	U-Sammel- menge	optisches Ablesen

Die Bestimmung erfolgte mittels der Urin- und Blutabgabe. In der dritten Spalte wurden die Einheiten, in der vierten das Röhrchen und im letzten den Parametern jeweils die Messmethode zugeordnet.

2.2.3.1 Copeptinbestimmung

Zur Copeptinbestimmung wurde das Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact der Firma ThermoFisher verwendet (Thermo Fisher Scientific Inc., 2020). Diese Verfahrung beruht auf der TRACE™-Methode, was eine Modifikation eines Immunfluoresenzassay ist. Dabei werden zwei unterschiedliche Antikörper, einer als Donor und ein anderer als Akzeptor benannt, in das Medium gegeben, welche spezifisch an Copeptin binden.

Das den Donor treffende Licht wird an den Akzeptor weitergeleitet und durch diesen sowohl verstört, aber auch zeitlich versetzt. Das so emitierte Licht kann photometrisch gemessen werden.

Für das Immunfluoresenzassay werden Antigen-Antikörperkomplexe gebildet, welche sich spezifisch an das zu messende Molekül binden sollen. An diese Komplexe sind Chelate und Fluoreszenz gekoppelt. Bei Anregung dieser kommt es zu einer Emission von Photonen, welche gemessen werden können. Aufgrund der Chelate emittieren jedoch die Komplexe aus Antikörper-Antigen später nach Anregung als Moleküle ohne diesen Komplex, wodurch zu einem Zeitversatz kommt, an welchen dann die Menge an Photonen in Korrelation zum zu messenden Reagenz bestimmt werden könne (Gressner & Gressner, 2019).

2.2.3.2 Photometrie

Die Photometrie gehört zur Gruppe der spektroskopischen Methoden. Diese Gruppe beruht auf dem Lamber-Beer'schen-Gesetz und macht sich somit die Emission und Absorption von Licht zunutze. Dazu wird monochromatisches Licht durch den Analyten geführt und die Leistungintensitt gemessen. Die Differenz aus emetiertem und absorbiertem Licht lässt dann einen mathematischen Rückschluss auf die Konzentration des Analyts im Reagenz zu (Gressner & Gressner, 2019; Kortüm, 2013; Näser & Peschel, 1990).

2.2.3.3 Potentiometrie

Hierbei handelt es sich um eine elektrochemische Messmethode. Dazu wird eine Referenz- und Bezugselektrode in den Analyten eingetaucht und die Potenzialdifferenzen am angelegten Stromkreislauf gemessen. Aufgrund dessen kann nach der Nernst-Gleichung hier die Konzentration bestimmt werden (Gressner & Gressner, 2019; Latscha & Klein, 2013; Näser & Peschel, 1990).

2.2.3.4 Kryoskopie

Hierbei handelt es sich um eine kryoskopische Osmometrie. Dazu wird das Agenz unterhalb des Gefrierpunktes heruntergekühlt und anschließend über einen Stoß eine Kristallbildung erzeugt. Die dabei freiwerdende

Wärme führt zu einer Erwärmung der Probe, sodass der Gefrierpunkt erreicht wird. Hieraus lässt sich die Osmolalität herleiten (Gressner & Gressner, 2019).

2.2.3.5 Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)

Hierbei handelt es sich um eine Sandwich-Immunoassay, bei dem ein Antigen-Antikörperkomplex mit magnetischen Mikropartikeln gekoppelt wird und anschließend mit Elektrochemilumineszenz detektiert wird. Dazu wird nach Waschung des Antigen-Antikörperkomplexes von ungebundenem Antikörper vorgenommen, bevor eine Spannung an das Reagenz angelegt wird und emetierende Lichtquanten gemessen werden können. Dies lässt Rückschlüsse auf die Konzentration zu (Gressner & Gressner, 2019).

2.2.3.6 Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Analog zum ECLIA wird auch hier ein Antigen-Antikörperkomplex gegenüber des zu untersuchenden Agenz gebildet, jedoch ist der Antikörper an ein radioaktiv gekoppeltes Element gebunden. Diese gebundenen Komplexe können somit mit einem Gammazähler gemessen werden. Es ergibt sich eine direkte Proportionalität gegenüber der Antigenkonzentration (Gressner & Gressner, 2019). Zur Reninbestimmung wurde in unserem Fall dafür das LIAISON-Gerät der Firma DiaSorin verwendet (DiaSorin, 2020).

2.2.3.7 Flüssigkeitschromatographie

Bei dieser Methode wird der Analyt in flüssiger Form durch eine feste Masse gefiltert. Die stationäre Phase besteht aus dicht gepackten Elementen ($< 10 \mu\text{m}$) über eine bestimmte Länge. Durch Absorption und Desorptionsprozesse an den Partikeln kommt es zu einer physikochemischen Auftrennung der Lösung anhand der Durchlaufzeit nach Molekulgewicht. Dieses kann zum passenden Zeitpunkt dann aufgefangen und die Konzentration anschließend massenspektroskopisch gemessen werden (Gressner & Gressner, 2019).

Bei der Massenspektroskopie wird dann die zu messende Probe in einem Vakuum ionisiert. Diese geladenen Teilchen werden in einem Kondensator beschleunigt und anschließend an einem orthograd angeordneten Kondensator zu der Ladung abgelenkt. Da die Ladung von den chemischen

Eigenschaften abhängt, führt dies zu einer unterschiedlich starken Ablenkung, dem sog. Masse-Ladungs-Verhältnis. Die abgelenkten Elektroden treffen auf einen Detektor, meist einen Photodetektor, und lassen sich so anhand des Abstandes messen und quantifizieren, was Rückschlüsse auf die Konzentration einer Substanz in der Probe zulässt (Gross, 2019).

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung und Datenerfassung wurden alle gesammelten Daten in einer Microsoft Office Excel® Tabelle (*Microsoft Excel*, 2021) pseudonymisiert eingefügt und anschließend mit R-Studio® in der Programmiersprache R® statistisch ausgewertet (R Core Team, 2021; Wickham, 2016; Wickham et al., 2021). Die verwendeten Skripte sind im Anhang zu finden.

Zunächst wurden für alle Werte in Normalskala die Parameter Mittelwert, Standardfehler, Median, Modus, Standardabweichung, Stichprobenvarianz, Kurtosis, Schiefe, Wertebereich, Minimum, Maximum, Summe und Anzahl der Werte bestimmt.

Es erfolgte zur Überprüfung einer Normalverteilung für jeden Parameter in Normalskala der Kolmogorow-Smirnow-Test mittels R. Eine Normalverteilung für einen Parameter liegt bei beiden Tests vor, wenn die Nullhypothese abgelehnt werden kann. Wenn der kritische Wert kleiner als der erwartete ist, beziehungsweise, wenn der p-Wert des Tests größer als 0,05 bei einem Signifikanzniveau von 95 % ist, konnte von einer Normalverteilung des Parameters ausgegangen werden (Clauß, 2011).

Sollte für einen intervallskalierten Parameter in der Gesamtheit sowie in den Messungen eins und zwei eine Normalverteilung geschlussfolgert werden, führten wir einen T-Test für gepaarte Stichproben durch. In den anderen Fällen erfolgte ein Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben bei den intervallskalierten Parametern. Konnte in beiden Tests, bei einem Signifikanzniveau von 95 %, die Nullhypothese abgelehnt werden, waren

wir in der Lage, einen Unterschied zwischen den Messungen eins und zwei innerhalb des Parameters nachzuweisen.

Beide Tests wurden in Abhängigkeit einer Normalverteilung, auch für die Differenzen unter den Messungen zwischen den Parametern durchgeführt. Zusätzlich führten wir hier auch eine Korrelationsanalyse nach Kendall durch. Die Methode nach Kendall wurde aufgrund der höheren statistischen Power bei kleinen Datenmengen gewählt.

Ebenso wurde für die Grundgesamtheit, in Abhängigkeit des Vorliegens einer Normalverteilung, zwischen den Parametern, unabhängig von der Messung, ein T-Test für unabhängige Stichproben oder ein Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben (Bauer, 1972) sowie eine Korrelationsanalyse nach Kendall durchgeführt (Andy Field, 2012). Beim Vorliegen einer Normalverteilung in allen beteiligten Parametern wurde der T-Test angewendet.

Für den Fall einer fehlenden Normalverteilung wird der Mittelwert statt dem Median angegeben.

Ab einem p -Wert von kleiner 0,05 wird in dieser Arbeit von einem statistisch signifikanten Zusammenhang gesprochen. P-Werte unter 0,01 werden als statistisch hoch signifikant bezeichnet. Sollte der Wert zwischen 0,05 und 0,1 liegen, wird von einem statistisch nicht zufälligen bzw. einem statistisch relevanten Zusammenhang gesprochen (Royston, 1982). Korrelation wurde ab 0,1 als schwach, ab 0,3 als moderat oder mittel und ab 0,5 als stark oder hoch bezeichnet (Cohen, 1988).

Abschließend erfolgte die Sichtung aller Testergebnisse.

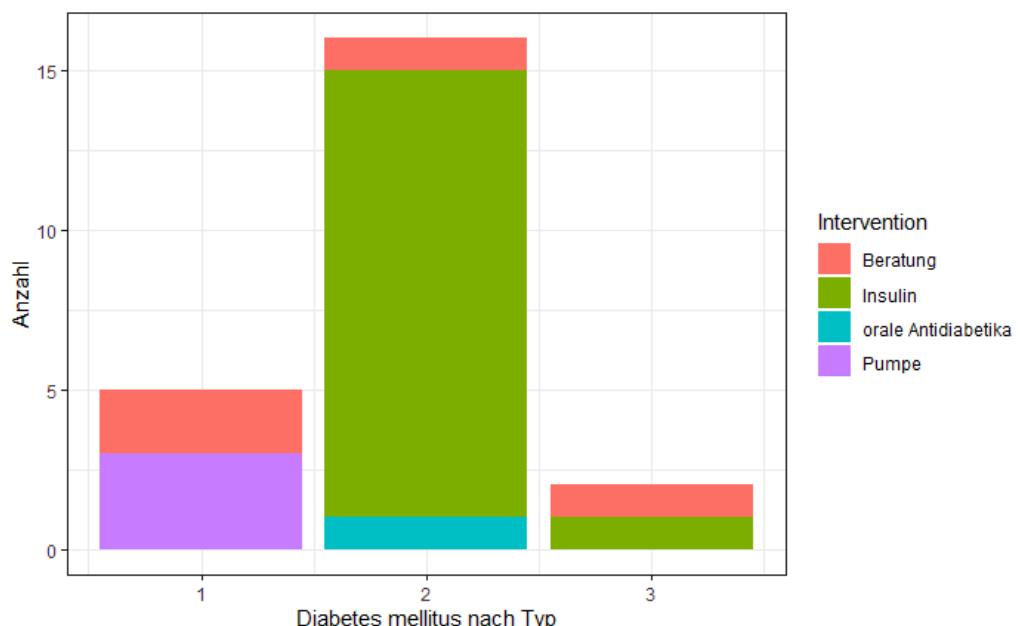
3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika

An dieser prospektiven Interventionsstudie haben 24 Personen zwischen dem 18. und 80. Lebensjahr teilgenommen. Hiervon waren 19 männlich (79,17 %). 8 Patienten waren jünger als 50 (33 %), wovon alle männlich waren, 6 zwischen dem fünfzigsten und sechzigsten Lebensjahr (25 %), wovon lediglich zwei weiblich waren, vier zwischen dem sechzigsten und siebzigsten Lebensjahr (16,6 %), wovon die Hälfte weiblich war und sechs Probanden älter als 70 (25 %), wovon nur eine Patientin weiblich war.

In der Studie wiesen 20,8 % der Probanden einen *Diabetes mellitus* auf. Von diesen waren 80 % männlich. Zwei Drittel der Teilnehmer wurden wegen eines *Diabetes mellitus* behandelt, wovon drei-Viertel männlich waren. Leidglich zwei männliche Teilnehmer wiesen einen Diabetes anderer Genese auf.

Abbildung 11: Darstellung der Population anhand der Intervention und des *Diabetes mellitus* Typs



Anzahl der Patienten anhand Ihres Typs von Diabetes. Farblich sind die einzelnen angewendeten Interventionen eingearbeitet. Beratung steht für eine Diabetesschulung ohne andere Intervention, Insulin steht für eine Optimierung oder Umstellung auf eine Insulintherapie, orale Antidiabetika

steht für eine Optimierung oralen Therapie und Pumpe steht für eine Umstellung auf eine Pumpentherapie bzw. eine Optimierung dieser.

Neun Personen (39,1 %) konsumierten täglich Nikotin über Zigaretten. Bei 16 Patienten (69,9 %) hatte bereits mindestens ein Elternteil einen essenziellen Hypertonus. Elf Personen (47,8 %) zeigten bereits Symptome einer Polyneuropathie, drei (13 %) bereits eine Niereninsuffizienz mindestens ersten Grades nach KDIGO und eine Person ein Glaukom (4,3 %).

Tabelle 5: Komorbiditäten der Patienten

Nebenerkrankung	Anzahl
Polyneuropathie	11
Niereninsuffizienz	3
Glaukom	1
Raucher	9

Alle Patienten in dieser Studie standen unten einer medikamentösen antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern oder Betablockern.

In der Intervention wurden 15 Personen (62,5 %) auf Insulin umgestellt oder diese Therapie optimiert, vier Patienten (16,6 %) erhielten lediglich eine Beratung und drei wurden auf eine Pumpentherapie eingestellt (12,5 %). Zwölf der 24 Patienten (50 %) erschienen zur Zweituntersuchung postinterventionell.

Alle gemessenen Parameter wiesen im Kolmogorov-Smirnov-Test einen p-Wert von kleiner 0,05 auf.

Signifikante Unterschiede im Wilcoxon-Test in den Messwerten bezüglich Größe, Gewicht, Blutdruck zeigten sich nur im BMI ($-1,24 \text{ kg/m}^2$; $z = 8$; $p < 0,01$) und im Gewicht ($-2,88 \text{ kg}$; $z = 12$; $p = 0,017$). Zwischen den Messungen gab es keine signifikanten Unterschiede im Wilcoxon-Test

($p < 0,05$) beim diastolischen sowie systolischen Blutdruck, aber auch nicht bei der Größe.

Zwischen dem systolischen Blutdruck und der Blutosmolalität zeigte sich eine stark signifikante Korrelation nach Kendal ($r_T = 0,43$; $p = 0,0013$). Zwischen dem diastolischen Blutdruck und Renin konnte ein signifikanter Zusammenhang ($r_T = -0,3$; $p = 0,02$) nachgewiesen werden.

In der Korrelation der gepaarten Differenzen zwischen den Messzeitpunkten beim systolischen und diastolischen Blutdruck ergab sich eine mäßige Korrelation ($r_T = 0,456$; $p = 0,06$), wohingegen sich beim Body-Mass-Index und dem Fat Tissue Index eine stärkere Korrelation zeigte ($r_T = 0,67$; $p = 0,013$)

3.2 Bioimpedanzspektroskopie

Das ECW ($p = 0,033$) und die FTldif ($p = 0,018$) wiesen im Kolmogorow-Smirnow-Test eine Normalverteilung auf. Alle anderen Werte, die mit der Bioimpedanzspektroskopie ermittelt worden, zeigten keine Normalverteilung ($p < 0,05$) auf. Zwischen beiden Messungen ergab sich ein signifikanter interindividueller Unterschied mittels Wilcoxon-Tests in der extrazellulären Flüssigkeit (ECW) [$-0,6$ L; 7; $p = 0,04$], der absoluten Körperflüssigkeit (TBW) [$-2,7$ L; 8; $p = 0,05$] und in der intrazellulären Flüssigkeit (ICW) [$-1,9$ L; 0; $p = 0,046$]. Die Messqualität lag im Median bei 97 % [86,7 %; 99,32 %] und der Messfehler bei 14,65 % [3,39 %; 66,4 %].

In der Korrelation aller Messwerte zwischen dem extrakorpuskulären Volumen und dem Copeptin zeigte sich eine schwache, aber signifikante Korrelation ($r_T = -0,34$; $p = 0,04$).

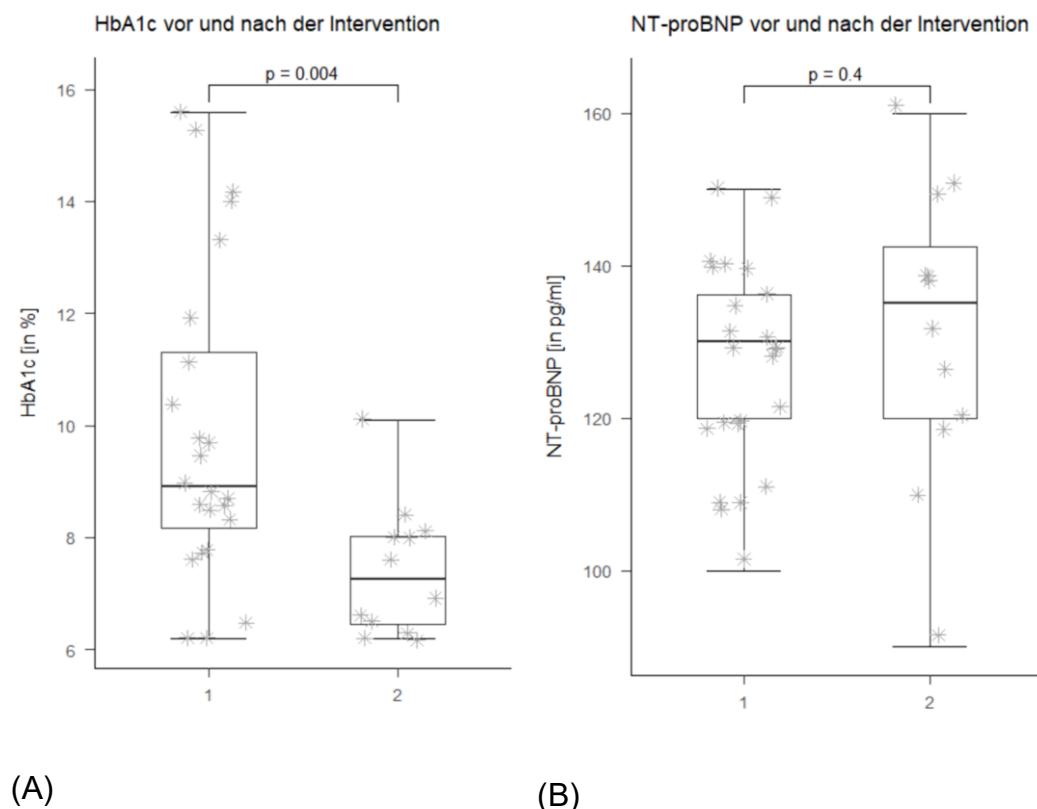
3.3 Messung der Endothelfunktion

In der Messung der Endothelfunktion zeigte sich in keinem Parameter eine Normalverteilung. Zwischen den Messungen ergab sich bei den Probanden ein signifikanter Unterschied. Keiner der Parameter konnte in einen signifikanten Zusammenhang zu anderen Parametern gebracht werden.

3.4 Paraklinische Charakteristika

Für die paraklinischen Messergebnisse konnte für Copeptin ($p = 0,06$) und die Natriumwerte ($p = 0,34$) eine statistisch signifikante Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test ermittelt werden. Beim Kalium ($p = 0,1$), beim Kreatinin im Urin ($p = 0,73$) und bei der endogenen Kreatininclearance ($p = 0,26$) konnte ein schwach signifikante Normalverteilung berechnet werden. Zwischen den einzelnen Messungen gab es einen signifikanten Unterschied im HbA1c ($-0,65\% ; z = 66 ; p = 0,004$). Dabei zeigte sich ein medianer HbA1c bei der Aufnahmeuntersuchung von $8,9\%$ und $7,25\%$ bei der Abschlussuntersuchung. Es ergab sich auch keine signifikante Korrelation zwischen dem HbA1c und dem systolischen Blutdruck ($r_T = -0,09 ; p = 0,47$)

Abbildung 12: Darstellung des HbA1c (A) in % und des NT-pro BNP (B) in pg je ml, vor und nach der Intervention im Boxplot.



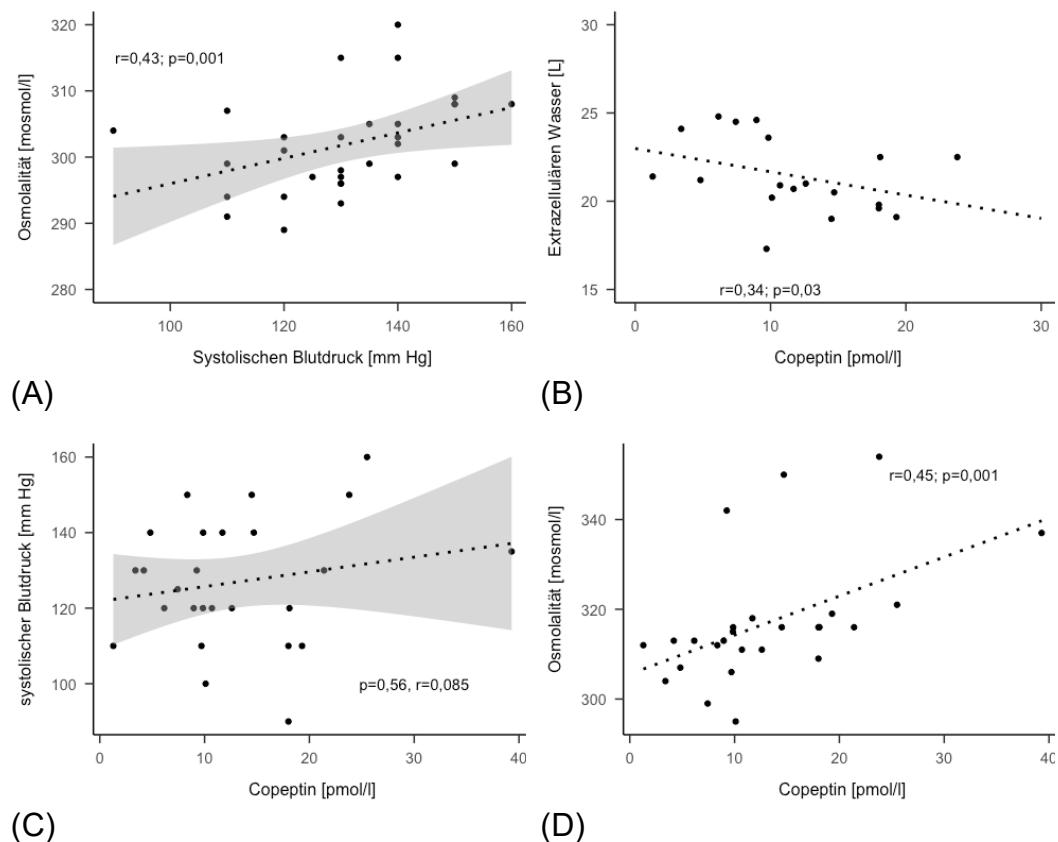
Hierbei stellt die Säule 1 die Messergebnisse vor der Intervention und die Säule 2 die Messerwerte nach der Intervention dar.

Das Renin zeigte sich mit 20,7 pg/ml in der Aufnahmeuntersuchung hochnormal (Normalbereich: 3 – 22 pg/ml). In der Intervention wurde das Renin zwar gesenkt (20,7 [7,13; 36,8] vs. 15,75 [8,83; 59,1] in pg/ml), dies zeigte sich aber nicht signifikant (med = – 1,85; z = 21; p = 0,31). Das Copeptin zeigte sich im Median normwertig (Normalbereich 0,81 – 28,2; med = 11,2). Durch die Intervention ergab sich jedoch keine signifikante Differenz (med = – 5,79; z = 9; p = 0,84; 11,2 [9,59; 18,1] vs. 9,41 [7,66; 17,1] in pmol/l). Im NT-proBNP ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Messungen (102 [64,3; 284] vs. 123,5 [61,1; 416,5] in pg/ml). Diese zeigte sich auch nicht signifikant (med = – 18,05; z = 24; p = 0,76). Zwischen dem NT-proBNP und dem HbA1c konnte auch keine signifikante Korrelation erzeugt werden ($r_T = 0,11$; p = 0,64). Im Aldosteron zeigte sich keine signifikante Veränderung (med = 5 pmol; z = 33; p = 1) vor und nach der Intervention (123 [81; 227,2] vs. 149 [77; 239] in pmol/l).

Die Osmolalität und das Copeptin ergaben einen stark signifikanten moderaten Zusammenhang ($r_T = 0,46$; p = 0,001) in der Betrachtung aller Messwerte. Gleichzeitig zeigte sich zwischen der Osmolalität und dem systolischen Blutdruck ein moderater, aber signifikanter Zusammenhang ($r_T = 0,43$; p = 0,001). Die Korrelation vom systolischen Blutdruck zum Copeptin zeigte sich jedoch nicht signifikant ($r_T = 0,56$; p = 0,085).

Des Weiteren ergab sich in der Betrachtung der Differenzen zwischen den Messungen eine moderate signifikante Korrelation zwischen der extrazellulären Flüssigkeit und dem Aldosteron ($r_T = – 0,5$; p = 0,04). Zwischen dem HbA1c und dem Aldosteron ($r_T = 0,32$; p = 0,074) zeigte sich ein moderater Zusammenhang mit starkem Hinweis auf ein nicht zufälliges Geschehen. Gleches ergibt sich auch für Natrium und Renin ($r_T = 0,31$; p = 0,084) sowie für die Osmolalität und das Renin ($r_T = – 0,37$; p = 0,086).

Abbildung 13: Darstellung von Korrelationen



In A Darstellung des systolischen Blutdrucks in mm Hg zur Plasmaosmolalität in mosmol/l mit moderatem, aber hochsignifikanten Zusammenhang. Das 95 % Intervall ist hierbei in Grau dargestellt. Dabei zeigte sich, dass bei steigendem Blutdruck auch die Plasmaosmolalität zunimmt. Auf B Darstellung des Copeptins in pmol/l zur Extrazellulärflüssigkeit in L mit einem signifikanten und moderaten Zusammenhang. Es zeigt sich, dass bei Abnahme der Extrazellulärflüssigkeit das Copeptin moderat ansteigt. In C wird das Copeptin zum systolischen Blutdruck dargestellt und in D der Zusammenhang zwischen Osmolalität und Copeptin.

4 Diskussion

Die prospektive Studie hat den primären Endpunkt mit der Senkung des HbA1c erreicht. Dieser konnte signifikant in das Therapieoptimum gesenkt werden. Dies spricht für eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage in Bereiche mit minimiertem Risiko für Spätfolgen. Gleichzeitig beweist es, dass die individuellen Interventionen bei hyperglykämischem Metabolismus erfolgreich waren und die Patienten eine Adhärenz zu diesen Maßnahmen entwickelt haben.

Der sekundäre Endpunkt bezüglich einer Senkung des Blutdrucks konnte nicht erreicht werden. Es ergab sich keine signifikante Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks über 6 Monate, auch wenn der systolische Blutdruck im Median etwas sank. Gleichermaßen ergab sich für den Volumenstatus als weiteren sekundären Endpunkt. Jedoch sanken das extrazelluläre als auch das absolute Körpervolumen im Median mit einem statistisch starken Hinweis auf einen nicht zufälligen Zusammenhang.

Bezüglich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) konnte aufgrund der starken direkten, jedoch nicht signifikanten Korrelation zwischen Renin und Aldosteron die bestehende Lehrmeinung nicht bestätigt werden. Allerdings konnte die Lehrmeinung auch nicht abgelehnt werden. Ein nicht signifikanter Nachweis des Regelkreises kann jedoch erklärt werden, da das RAAS ein hochkomplexes System mit vielen Zwischenprodukten, Enzymen und Einflussfaktoren ist. Außerdem wurden fast alle Patienten aufgrund einer medikamentösen antihypertensiven Therapie in ihrem physiologischen RAAS beeinflusst. Hierdurch kommt es zu einer zusätzlichen, aber gewollten Verfälschung. Daher kann dies auch im Sinne der Wirksamkeit solcher medikamentösen Ansätze gewertet werden. Viele Studien haben bewiesen, dass medikamentöse Eingriffe in das RAAS zu einer langfristigen Senkung der Hypertonie führen (Bader, 2010). ACE-Hemmer sind zudem auch wesentlicher Bestandteil der modernen antihypertensiven Therapie (Whelton et al., 2018). Dies zeigt die Bedeutung des RAAS bei der Pathogenese einer Hypertonie.

Der physiologische Zusammenhang zwischen Osmolalität und ADH konnte statistisch nachgewiesen werden. Dies bestätigt die bestehende Lehrmeinung der Osmoregulation, wie in der Einleitung beschrieben. Ebenso konnte mit dem signifikanten und moderaten Zusammenhang zwischen der Extrazellulärflüssigkeit und ADH gezeigt werden, dass nicht nur die Osmoregulation, sondern auch die Regulation der Extrazellulärflüssigkeit an ADH über die Aquaporine und dessen Wasserrückresorption gebunden ist. Somit wird die aktuelle Lehrmeinung bezüglich der ADH-Sekretion in Abhängigkeit der intravasalen Osmolalität bestätigt. Obwohl die Osmolalität einen direkten Zusammenhang zum systolischen Blutdruck zeigte, zeigte der systolische Blutdruck keinen signifikanten Zusammenhang zum Copeptin. Daher ergibt sich die Frage, ob dies in größeren Stichproben der Fall wird, oder ob andere Einflussfaktoren hier eine Rolle spielen. Eine denkbare Beeinflussung kann durch die Interaktion der Hypertonie mit dem RAAS kommen, wodurch die Korrelation von systolischem Blutdruck und Copeptin verfälscht sein kann. Ein weiterer Einflussfaktor kann die individuelle Trinkmenge sein. Es wurde gezeigt, dass eine erhöhte Trinkmenge den Copeptin-Spiegel bereits nach einer Woche senken konnte (Enhörning et al., 2017). Gleichzeitig erschwert die Feedbackhemmung des Blutdrucks durch den intravasalen Druck und die Regulation über die Osmolalität den ADH-Spiegel. Zusätzlich existiert eine gegenseitige Beeinflussung der Faktoren untereinander. Diese Faktoren erschweren den statistischen Nachweis des Zusammenhangs.

Das NT-proBNP als Parameter für die kardiale Vorlast zeigte vor der Intervention hochnormale Werte nach der oberen Grenze des Normbereichs. Dies lässt auf eine Überwässerung zum Beginn der Intervention deuten, da viele der Patienten keine Herzinsuffizienz in ihren Komorbiditäten angegeben hatten. Man kann annehmen, dass dies sich noch in der Nähe des Normbereichs befand, da der Prozess als chronisch und langsam anzusehen ist. Eine anhaltende Erregung der Vorhofdehnungsrezeptoren führt zwangsläufig zu einer Rezeptor-Downregulation (Singh et al., 2006). Außerdem zeigte auch das extrazelluläre Volumen vor der Intervention hochnormale Werte. Es konnte

aber keine Korrelation beider Parameter aufgezeigt werden. Daher kann ein Zusammenhang nur vermutet werden, da er kausal erscheint. Während der Intervention konnte ein Absinken des NT-proBNP beobachtet werden, jedoch zeigte sich das als nicht signifikant. Allerdings ist das NT-proBNP durch viele Faktoren beeinflusst, wie eine Herzinsuffizienz, welche technisch nicht überprüft wurde. Extrazelluläre Volumenanstiege über kürzere Zeiträume werden physiologisch mittels Druckdiurese eliminiert. Insgesamt könnten diese Ergebnisse als Indizien für eine Überwässerung bei langfristigen hyperglykämischen Stoffwechsellagen gewertet werden und geben Hinweise auf eine Entwässerung bei der Rückführung zu normoglykämischen Stoffwechsellagen. Stärkere Effekte zeigen sich eventuell bei längeren Beobachtungszeiträumen, da dann auch glykosylierte intravaskuläre Endprodukte weniger werden (Ahmed, 2005).

In dieser Studie kam es zu keiner Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate und des Kreatinins im Blut. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion oder einer bestehenden Niereninsuffizienz kam. Auch die Parameter der Endothelfunktionmessung mittels reaktiver Hyperämie haben sich nicht signifikant verschlechtert. Insgesamt muss somit davon ausgegangen werden, dass die Studie keine Verschlechterung von Folgeerkrankungen durch den *Diabetes mellitus* verursacht, also der Proband durch seine Teilnahme keinen Schaden erlitten hat. Somit ist die Studie diesbezüglich unbedenklich.

4.1 Implikation

In dieser Studie konnte die bestehende Lehrmeinung bezüglich des RAAS und des ADH zwar nicht signifikant bestätigt, jedoch auch nicht widerlegt werden. Daher ist davon auszugehen, dass das RAAS und ADH-System wie in der Einleitung beschrieben reguliert sind.

Insgesamt konnte in der Studie keine präinterventionelle Hyperhydratation oder Hyperosmolalität nachgewiesen werden. Die extrazelluläre Flüssigkeit konnte jedoch, wenn auch nicht signifikant, gesenkt werden. Der

nachgewiesene Effekt lässt sich nicht ausschließlich durch den Zufall erklären und scheint in Zusammenhang mit der Intervention zu stehen.

Auch die Osmolalität war nur hochnormal. Jedoch steigt die Osmolalität nur signifikant bei akuten Änderungen im Salz- und Flüssigkeitshaushalt (Kanbay et al., 2018), da es zu den kurzfristigen Mediatoren zählt. Daher ist hier von einem chronischen, langfristigen Prozess auszugehen. Dieser scheint mit einer konstanten unterschweligen Rezeptoraktivierung nicht zu einem erhöhten ADH-Hormonspiegel zu führen, um die moderate Hyperhydratation renal auszugleichen.

Aufgrund der simultanen leichten direkten Korrelation zwischen der Osmolalität und dem Renin ohne Korrelation zum ADH, gemessen am Copeptin, konnte jedoch eine schwache Wirksamkeit der Intervention auf das RAAS-System verdeutlicht werden. Ein Absinken des Renins durch die Studie kann im Sinne einer geminderten Hyperhydratation und Volumenbelastung gewertet werden. Beide Aspekte äußerten sich in der Studie jedoch nicht in einer Änderung der Hypertonie. Jedoch konnte beobachtet werden, dass, wenn der Blutdruck sinkt, die extrazelluläre Flüssigkeit und die Osmolalität ebenfalls sinken. Dieser Effekt scheint nicht zufällig zu sein. Sollte sich dieser Effekt bestätigen lassen, wäre es ein klarer Hinweis, dass eine chronische Hyperglykämie zu einer Hyperhydratation führt, welche sich in einem Bluthochdruck klinisch äußert.

Der beobachtete Anstieg des NT-proBNP widerspricht initial der Idee einer Minderung des Volumenstatus durch die Intervention. Jedoch führt die Reduktion an intravaskulären osmotisch wirksamen Molekülen und die geringere Glykosylierung von Zellwandbestandteilen zu einer relativen Steigerung an ungebundener Flüssigkeit. Dies kann sich als temporärer Anstieg des NT-proBNPs zeigen. Gleichzeitig müssten auch intrazelluläre Flüssigkeitsreserven eliminiert werden, da es zu keinem höheren Tugor aufgrund von Stoffwechselimitationen bedingten Flüssigkeits-einlagerungen kommen sollte (Auge, 2020). Dies würde das im linken Vorhof gemessene Volumen steigern und somit das erhöhte NT-proBNP erklären. Andernfalls wäre eine teilweise Bestätigung, dass die Therapie des

Diabetes mellitus mittels Insuline einer U-Kurve bezüglich des Überlebens aufzeigt (Currie et al., 2010).

Insgesamt kann die in der Einleitung aufgeworfene Hypothese mit dieser Studie nicht eindeutig bestätigt oder abgelehnt werden. Obwohl der primäre Endpunkt einer Besserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage erreicht wurde, konnte eine Besserung der Hypertonie nicht beobachtet werden. Auch wenn es Anzeichen für eine Minderung der Hyperhydratation gibt und die Theorie somit nicht eindeutig verworfen werden kann.

Die Tatsache, dass der menschliche Körper Salz nur schwer eliminieren kann, da bei der renalen Rückresorbtion von Glucose immer auch Natrium rückresorbiert wird, was definitiv zu einer Hypervolämie führt (Armanini et al., 2018; Fasshauer & Blüher, 2015), legt nahe, dass eine optimale individuelle Diabetestherapie zu einem geringeren Risiko für Hypertonie führt. Aufgrund dieser “Salzfalle” sollte davon ausgegangen werden, dass *Diabetes mellitus* eine Hypertonie triggert bzw. verstärkt.

Aufgrund der komplexen Signalkaskaden und Interaktionen mit anderen Variablen sind die Ergebnisse stark beeinflusst. Viele Patienten mit *Diabetes mellitus* sind multimorbide oder entwickeln in diesem Rahmen ein metabolisches Syndrom. Diese Faktoren im Rahmen dieser Studie zu eliminieren und somit eindeutige Ergebnisse zu erzeugen ist nahezu unmöglich.

Aufgrund der nicht eindeutigen Ergebnisse kann von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen werden.

4.2 Reinterpretation

Die Ergebnisse dieser Studie legen einen Zusammenhang, wie in der Einleitung beschrieben, nahe, verwerfen jedoch auch nicht andere bestehende Forschungsansätze.

Einer dieser Ansätze geht von den *Adipozyten* aus. Diese sind bei vielen Diabetikern, insbesondere beim metabolischen Syndrom, in großer Anzahl anzufinden. Es ist bekannt, dass Festgewebe über die Ausschüttung von

Zytokinen proinflamatorische Prozesse fördert. Hieraus kann sich eine Insulinresistenz entwickeln (Fasshauer & Blüher, 2015; Lima et al., 2015). Diese vermindert nicht nur die Insulin-Sensitivität an dessen Zielstrukturen, sondern senkt auch die Insulinausschüttung (Blüher, 2014). Verstärkt wird der Prozess durch in *Adipozyten* ausgeschüttete Sekrete, welche die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme minimieren (Havel, 2002; Timar et al., 2014), und somit die Effektivität des Insulins weiter senken sowie die Hyperglykämie verstärken. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass *Adiponectin* einen Einfluss auf den Blutdruck haben (Yiannikouris et al., 2010). Die Wirkung der Adiponectine konnte jedoch nicht eindeutig bestimmt werden (Kamari et al., 2010).

Leptin, ein weiteres Hormon der Adipozyten, hat ebenfalls einen Einfluss auf den Blutdruck. Über die Steigerung der sympathischen Erregung konnte diese am Tiermodell in einer Hypertonie nach Leptingabe gezeigt werden (Dunbar et al., 1997; Haynes et al., 1997; Rahmouni et al., 2005).

Verstärkt wird die Wirkung der *Adipozyten* auf den Blutdruck durch deren Einfluss auf die Arteriosklerose durch *Adipokine* und *Adiponectine* (Ross, 1999). Auch dessen Pathogenese und Zusammenhang mit proinflammatorischen Prozessen ist lange bekannt (Virchow, 2009). Diese pathogenetische Kaskade beinhaltet jedoch viele Mediatoren und ist vielen Einflüssen ausgesetzt.

Auf diese Weise können *Adipozyten* und dessen Hormone einen Einfluss auf die Pathogenese der hypertensiven Erkrankungen bei *Diabetikern* haben.

Die Einflüsse der *Adipozyten* wurden in dieser Studie nicht explizit beobachtet. Daher lässt sich zu dieser Hypothese keine fundierte Aussage treffen. Die Daten der Studie verwerfen allerdings diese Hypothese auch nicht. Aufgrund der Fülle an Mediatoren und der nicht eindeutig bestätigten Hypothese dieser Studie scheint eine Kombination beider Hypothesen denkbar. Es könnte sein, dass sowohl das RAAS als auch die Adipozyten synergistisch bei Patienten mit *Diabetes mellitus* zu einer Hypertonie

führen. Jedoch scheint das RAAS den größeren Einfluss auf die Blutdruckregulation bei Diabetikern zu haben (Lima et al., 2015).

Andere Studien legen ähnliche weitere Theorien nahe. So konnte in einer Studie mit 16 Probanden bei akuter Hypohydratation ebenfalls nur ein geringer Anstieg des ADH, ebenfalls am Copeptin gemessen, gezeigt werden. Auch hier ergab sich kein Effekt auf die Extrazelluläreflüssigkeit oder die Blutglucose (Carroll et al., 2019). Daher muss eventuell von einer gewissen Unabhängigkeit des ADH-Stoffwechsels vom Flüssigkeitshaushalt ausgegangen werden.

Ein weitere möglicher Forschungsansatz befasst sich mit der Insulinresistenz. Die Insulinresistenz ist ein Modell zur Erklärung der Pathogenese des Diabetes mellitus in Kombination mit einem metabolischen Syndrom. Dabei kommt es aufgrund einer positiven Energiebilanz zu einem Überangebot an Glucose, welches über subklinische Inflammation zu einer strukturellen Änderung der Insulinrezeptoren und einer verminderten zellulären Expression dieser führt (C. Hall et al., 2020; Sachs et al., 2019). Zusätzlich kann es zu einem vermehrten Insulinabbau und einer Antikörperbildung kommen (Hanefeld & Pistrosch, 2017; Kapellen & Kiess, 2020; Reaven, 1988). Dies ist durch strukturelle oder funktionelle Änderungen der Insulinrezeptoren, eine verminderte zelluläre Expression der Insulinrezeptoren, einer Bildung von köpereigenen Antikörpern gegen den Insulinrezeptor und einen verstärkten Abbau von Insulin erklärbar (Hanefeld & Pistrosch, 2017; Reaven, 1988). Allerdings kann das Modell der Insulinresistenz in der vorliegenden Studie ebenfalls Bedeutung erlangen.

Da bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund der Adipositas das Verteilungsvolumen erhöht ist, kann das Pankreas bei gleichbleibender absoluter Insulinproduktion nur eine geringere Konzentration intravasal erreichen. Es wird eine gesteigerte Insulinproduktion benötigt, um vergleichbare Insulinspiegel zu erreichen (Black et al., 2010; Ferrari & Weidmann, 1990).

Aufgrund der ebenfalls vorhandenen absoluten Hyperglykämie beim metabolischen Syndrom sinkt die absolute Insulinwirkung. Jedes Molekül Insulin bindet an eine bestimmte Anzahl an Insulinrezeptoren, die wiederum eine absolute Menge Glucosemoleküle transportieren (Jolly et al., 2003). Dies beruht auf einem Verdünnungseffekt über das renale Recycling mit Glucose- und Natriumabsorption über die SGLT2-Transporteraktivität, wodurch die Glucosemenge fortwährend verdünnt wird. Somit wird absolut ebenfalls mehr Insulin benötigt, um den intravaskulären Glucosespiegel zu senken (Smith et al., 2020). Dieser Effekt ist auch intraindividuell zu beobachten. Patienten mit hohen Blutglucosespiegeln benötigen mehr Insulin, um eine vergleichbare Änderung der Blutglucose zu bewirken als in normoglykämischer Stoffwechsellage. Daher reichen bei Kindern geringere Insulinmengen im Vergleich zu Erwachsenen. Dies ist auch in der ursprünglichen Definition einer Injektionseinheit Insulin verankert, welche sie auf ein zwei Kilogramm schweres Kaninchen bezog (Löwe, 1924).

Zusätzlich besteht bei hyperglykämischer Stoffwechsellage eine Produkthemmung der insulinunabhängigen Glucosetransporter. Aufgrund des verminderten zellulären Glucoseverbrauchs bei geringer Anstrengung und Bewegung flacht der intrazelluläre-extrazelluläre Konzentrationsgradient ab, wodurch weniger Glucose von extrazellulär nach intrazellulär transportiert wird. Hierdurch wird mehr Insulin benötigt, um die Glucose aktiv nach intrazellulär zu transportieren und die Hyperglykämie zu senken.

All diese Effekte sorgen für eine geringere Insulinwirkung, welche auch als „Insulinresistenz“ gewertet werden kann. Gleichzeitig kann die Hyperglykämie nicht adäquat gesenkt werden, wodurch sich mehr osmotisch wirksame Moleküle intravasal befinden und mehr Volumen intravasal verbleibt. Aufgrund des Studienkonzepts kann dieser Effekt jedoch nicht dargestellt werden. Der Insulinbedarf und die endogene Produktion wurden nicht dokumentiert.

Aber in jedem Fall bedarf es weiterer Forschung, da, wenn viele Modelle keine eindeutige Antwort und Erklärung liefern, es häufig anderer Theorien bedarf oder weitere, bisher unbekannte, Mediatoren dies beeinflussen.

4.3 Limitation

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße dieser Studie könnten einige Ergebnisse, die nicht signifikante Resultate geliefert haben, sondern nur Hinweise, auf einen statistisch nicht zufälligen Zusammenhang in größeren Populationen zu signifikanten Ergebnissen führen. Gleichzeitig gilt dieses Prinzip auch *vice versa*. D.h., Ergebnisse, die signifikante Unterschiede erzeugt haben, können aufgrund der kleinen Stichprobengröße in größeren Populationen nicht signifikant sein. Da jedoch statistisch angepasste Tests wie eine Korrelationsanalyse nach Kendall und hauptsächlich ein Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet wurden, ist diese Wahrscheinlichkeit gering. Gleichzeitig sind statistisch signifikante Ergebnisse in der p -Wert Statistik bei kleinen Stichprobengrößen wahrscheinlicher als bei großen. Bei großen Stichproben ergibt sich aufgrund der Mathematik eher ein kleiner p -Wert als bei kleinen Stichproben.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Ergebnisse ist die Patientenadhärenz, - Compliance und Patientenselektion. Alle Patienten, die wiedervorstellig zur erneuten Untersuchung wurden, zeigen häufig eine stärkere Adhärenz und somit auch Compliance. Somit kann bei diesem Patientengut davon ausgegangen werden, dass sie die Intervention auch in der Häuslichkeit umgesetzt haben. Gleichzeitig muss bedacht werden, dass der HbA1c nur ein Bild der diabetischen Stoffwechsellsage der letzten 90 Tage, aufgrund der Lebensdauer der Erythrozyten, widerspiegelt. Wenn Probanden die Intervention nur über die letzten 90 Tage eingehalten haben, der Messintervall jedoch 180 Tage beträgt und einige Stoffwechsellsagen genau diesen Zeitraum zur Einstellung benötigen, verfälscht das die Messergebnisse der zweiten Messung. Bei einigen Stoffwechselprozessen des Salz- und Elektrolythaushalts muss von langsamen adaptiven Umstellungen ausgegangen werden. Hierzu zählen die Aldosteronwirkung,

Rezeptorup- und -downregulationen sowie Aktivierungen und Inaktivierungen von genetischen Segmenten von Rezeptoren und Hormonen. Daher kann eventuell auch der Messintervall von 180 Tagen zu kurz gewählt sein, obwohl bei eingehaltener Compliance und Adhärenz erste Ergebnisse sich mindestens nach diesem Zeitraum zeigen sollten, deutlichere Ergebnisse aber auch nach längerer Beobachtung.

Bezüglich des Volumenstatus wurde in dieser Studie auch kein standardisiertes Protokoll eingehalten. Patienten, die vor der Intervention noch Flüssigkeit aufgenommen haben, wurde ebenso untersucht wie Patienten, die vier oder mehr Stunden keine Flüssigkeit aufgenommen haben. Somit kann bei der Volumenmessung von einem heterogenen Bild ausgegangen werden, das sowohl unterschwellig dehydrierte wie normohydratierte Patienten gemessen hat. Dies kann sowohl zu falsch negativen als auch falsch positiven Ergebnissen, also einer erhöhten Falschklassifikationsrate, geführt haben.

Aufgrund der Vielzahl an endokrinologischen Laborparametern, die gemessen wurden, konnte nicht immer die ideale Präanalytik eingehalten werden, sodass einige Hormone in tageszeitlich unterschiedlichen Zeiträumen entnommen wurden. Gleichzeitig haben die verwendeten Assays unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten, was ebenfalls zu einer Verfälschung der Messergebnisse geführt haben kann. Aufgrund der Verwendung des gleichen Assays für denselben Parameter über alle Messungen wurde diese Fehlerquelle jedoch minimiert.

5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Viele Patienten haben simultan einen Hypertonus. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang ist noch nicht geklärt. Da Glucose osmotisch wirksam ist und über den SGLT2 renal zusammen mit Natrium reabsorbiert wird, sollte eine Hyperglykämie auch zu einer Hypervolämie führen, wodurch konsekutiv bei gleicher intravasaler Kapazität eine Hypertonie folgt.

Daher wurden im Rahmen dieser prospektiven Interventionsstudie 24 Patienten mit hyperglykämischer Stoffwechsellage einer leitliniengerechten Optimierung ihrer Therapie zugeführt. Das primäre Studienziel war eine Senkung der hyperglykämischen Stoffwechsellage und sekundär eine Blutdrucksenkung, sowie Senkung des intravasalen Volumens. Vor und nach dieser Therapie wurden im Abstand von 6 Monaten die Körpervolumina, Laborparameter wie HbA1c, Copeptin, Renin und weitere gemessen. Hierbei konnte der HbA1c um 0,65 % gesenkt werden. Die Hypertonie konnte jedoch nicht gesenkt werden. Das extrazelluläre Volumen und das NT-proBNP sanken, wenn auch nicht signifikant, leicht. Es zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen der Osmolalität und dem Copeptin und der Osmolalität und dem systolischen Blutdruck.

Aufgrund der Interaktion zwischen den Stoffwechselkreisen, der Interventionsdauer und Stichprobengröße konnte ein Zusammenhang zwischen einer Hypervolämie aufgrund der Hyperglykämie und einer Hypertonie nicht bestätigt werden, aber auch nicht sicher verworfen werden. Allerdings müssen auch andere Einflussfaktoren, wie der Lipidstoffwechsel und die Genese einer Insulinresistenz bei der Entstehung einer Hypertonie bei *Diabetes mellitus* Patienten mit bedacht werden.

Teile dieser Arbeit wurde bereits publiziert (Sondermann et al., 2020).

Literaturverzeichnis

- Agre, P., King, L. S., Yasui, M., Guggino, W. B., Ottersen, O. P., Fujiyoshi, Y., Engel, A., & Nielsen, S. (2002). Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *The Journal of Physiology*, 542(1), 3–16. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818>
- Ahmed, N. (2005). Advanced glycation endproducts—Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67(1), 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
- Ali, S., Stone, M. A., Peters, J. L., Davies, M. J., & Khunti, K. (2006). The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 23(11), 1165–1173. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x>
- Alphonsus, C. S., & Rodseth, R. N. (2014). The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia*, 69(7), 777–784. <https://doi.org/10.1111/anae.12661>
- American Diabetes Association (Hrsg.). (2017). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S11–S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
- AMWF-Leitlinie. (2013). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes—Langfassung*, 1. Auflage. Version 4 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Übers.) [Text/pdf]. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000213>
- Andy Field, J. M. (2012). *Discovering Statistics Using R*. Sage Publications Ltd. https://www.ebook.de/de/product/15422662/andy_field_jeremy_miles_discovering_statistics_using_r.html
- Armanini, D., Bordin, L., Dona\textquotesingle, G., Andrisani, A., Ambrosini, G., & Sabbadin, C. (2018). Relationship between water and salt intake, osmolality, vasopressin, and aldosterone in the regulation of blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(10), 1455–1457. <https://doi.org/10.1111/jch.13379>
- Atlas, S. A. (2007). The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 13(8 Supp B), 9–20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9>
- Auge, I. (2020). Intracellular events in diabetes mellitus – Behind the scenes. *Acta Physiologica*, 229(1). <https://doi.org/10.1111/apha.13468>
- Bader, M. (2010). Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Targets for Pharmacological Therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50(1), 439–465. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610>

- Balling, L., & Gustafsson, F. (2016). Copeptin in Heart Failure. In *Advances in Clinical Chemistry* (S. 29–64). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.006>
- Bauer, D. F. (1972). Constructing Confidence Sets Using Rank Statistics. *J Am Stat Assoc*, 67(339), 687–690. <https://doi.org/10.1080/01621459.1972.10481279>
- Bie, P. (2018). Mechanisms of sodium balance: Total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 315(5), R945–R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>
- Black, L. E., Swan, P. D., & Alvar, B. A. (2010). Effects of Intensity and Volume on Insulin Sensitivity During Acute Bouts of Resistance Training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24(4), 1109–1116. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181cbab6d>
- Blüher, M. (2014). Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism*, 3(3), 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.005>
- Body Composition Monitor—Häufig gestellte Fragen*. (2020, Dezember). Body Composition Monitor - Häufig gestellte Fragen. http://www.fmc-my.com/pdf/body_composition_monitor/Body%20Composition%20Monitor.pdf
- Boehme, M. W. J., Buechle, G., Frankenhauser-Mannuss, J., Mueller, J., Lump, D., Boehm, B. O., & Rothenbacher, D. (2015). Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany—A retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2188-1>
- Bonetti, P. O., Pumper, G. M., Higano, S. T., Holmes, D. R., Kuvvin, J. T., & Lerman, A. (2004). Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(11), 2137–2141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.062>
- Boone, M., & Deen, P. M. T. (2008). Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 456(6), 1005–1024. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0498-1>
- Borrelli, S., Nicola, L. D., Stanzione, G., Conte, G., & Minutolo, R. (2013). Resistant Hypertension in Nondialysis Chronic Kidney Disease. *International Journal of Hypertension*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/929183>
- Brandes, R. (2019). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer.
- Burghardt, K., Müller, U. A., Müller, N., Kloos, C., Kramer, G., Jörgens, V., & Kuniss, N. (2020). Adequate Structured Inpatient Diabetes Intervention in People With Type 1 Diabetes Improves Metabolic

- Control and Frequency of Hypoglycaemia. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 128(12), 796–803. <https://doi.org/10.1055/a-0873-1465>
- Carroll, H. A., Templeman, I., Chen, Y.-C., Edinburgh, R. M., Burch, E. K., Jewitt, J. T., Povey, G., Robinson, T. D., Dooley, W. L., Jones, R., Tsintzas, K., Gallo, W., Melander, O., Thompson, D., James, L. J., Johnson, L., & Betts, J. A. (2019). Effect of acute hypohydration on glycemic regulation in healthy adults: A randomized crossover trial. *J Appl Physiol*, 126(2), 422–430.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00771.2018>
- Chamney, P. W., Wabel, P., Moissl, U. M., Müller, M. J., Bosy-Westphal, A., Korth, O., & Fuller, N. J. (2007). A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 80–89.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.80>
- Clauß, G. (2011). *Grundlagen der Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner*. Deutsch.
- Cockcroft, D. W., & Gault, H. (1976). Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, 16(1), 31–41.
<https://doi.org/10.1159/000180580>
- Cohen, J. (1988). Set Correlation and Contingency Tables. *Applied Psychological Measurement*, 12(4), 425–434.
<https://doi.org/10.1177/014662168801200410>
- Colhoun, H. M., Dong, W., Barakat, M. T., Mather, H. M., & Poulter, N. R. (1999). The scope for cardiovascular disease risk factor intervention among people with diabetes mellitus in England: A population-based analysis from the Health Surveys for England 1991–94. *Diabet Med*, 16(1), 35–40. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00017.x>
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., ... and, T. A. C. (2019). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2), 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Crystal, G. J., & Salem, M. R. (2012). The Bainbridge and the “Reverse” Bainbridge Reflexes. *Anesthesia & Analgesia*, 114(3), 520–532.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182312e21>
- Currie, C. J., Peters, J. R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R. J., Bracco, O. L., Zagar, T., & Poole, C. D. (2010). Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 375(9713), 481–489. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61969-3)
- Cuzzo, B., Padala, S. A., & Lappin, S. L. (2021). Physiology, Vasopressin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>

- de Leeuw, A. E., & de Boer, R. A. (2016). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition: Cardioprotection by treating diabetes—a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2(4), 244–255. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw009>
- DiaSorin. (2020, Dezember). *LIAISON*. <https://www.diasorin.com/en/immunodiagnostic-solutions/systems/clia-systems/liaison>
- Dobsa, L., & Edozien, K. C. (2013). Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochimia Medica*, 172–192. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.021>
- Donnelly, R. (2000). ABC of arterial and venous disease: Vascular complications of diabetes. *BMJ*, 320(7241), 1062–1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1062>
- Dunbar, J. C., Hu, Y., & Lu, H. (1997). Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes*, 46(12), 2040–2043. <https://doi.org/10.2337/diab.46.12.2040>
- Elliott, P., Marmot, M., Dyer, A., Joossens, J., Kesteloot, H., Stamier, R., Stamler, J., & Rose, G. (1989). The Intersalt Study: Main Results, Conclusions and Some Implications. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 11(5–6), 1025–1034. <https://doi.org/10.3109/10641968909035389>
- Enhörning, S., & Melander, O. (2018). The Vasopressin System in the Risk of Diabetes and Cardiorenal Disease, and Hydration as a Potential Lifestyle Intervention. *Ann Nutr Metab*, 72(Suppl. 2), 21–27. <https://doi.org/10.1159/000488304>
- Enhörning, S., Tasevska, I., Roussel, R., Bouby, N., Persson, M., Burri, P., Bankir, L., & Melander, O. (2017). Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: A water intervention in humans. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 315–324. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1595-8>
- Enhörning, S., Wang, T. J., Nilsson, P. M., Almgren, P., Hedblad, B., Berglund, G., Struck, J., Morgenthaler, N. G., Bergmann, A., Lindholm, E., Groop, L., Lyssenko, V., Orho-Melander, M., Newton-Cheh, C., & Melander, O. (2010). Plasma Copeptin and the Risk of Diabetes Mellitus. In *Circulation* (Bd. 121). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.909663>
- Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 36(7), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- Ferrari, P., & Weidmann, P. (1990). Insulin, insulin sensitivity and hypertension: *Journal of Hypertension*, 8(6), 491–500. <https://doi.org/10.1097/00004872-199006000-00001>
- Gauer, O. H., Henry, J. P., & Sieker, H. O. (1961). Cardiac receptors and

- fluid volume control. *Prog Cardiovasc Dis*, 4(1), 1–26. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(61\)80006-6](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(61)80006-6)
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2019). Klinische Chemie. In *Springer Reference Medizin* (S. 1348–1349). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1698
- Grillo, Salvi, Coruzzi, Salvi, & Parati. (2019). Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*, 11(9), 1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>
- Gross, J. H. (2019). *Massenspektrometrie*. Springer-Verlag GmbH. https://www.ebook.de/de/product/35043801/juergen_h_gross_massenspektrometrie.html
- Group, T. H. in D. S. (1993). Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 11(3), 309–317. <https://doi.org/10.1097/00004872-199303000-00012>
- Hall, C., Yu, H., & Choi, E. (2020). Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(6), 911–920. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0456-3>
- Hall, J. E., Carmo, J. M. do, Silva, A. A. da, Wang, Z., & Hall, M. E. (2015). Obesity-Induced Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697>
- Hanefeld, M., & Pistrosch, F. (2017). Metabolisches Syndrom und Insulinresistenz. *Der Gastroenterologe*, 12(4), 300–304. <https://doi.org/10.1007/s11377-017-0176-y>
- Havel, P. J. (2002). Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: Leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Current Opinion in Lipidology*, 13(1), 51–59. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00008>
- Haynes, W. G., Sivitz, W. I., Morgan, D. A., Walsh, S. A., & Mark, A. L. (1997). Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 30(3 Pt 2), 619–623. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.3.619>
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2004). Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int*, 66(6), 2454–2466. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66018.x>
- Hinghofer-Szalkay, H. (2020, Dezember). *Funktionelle Organisation des hypothalamisch-hypophysären Systems*. <http://physiologie.cc/XII.1.htm>
- Hochlenert, D., Engels, G., & Morbach, S. (2014). *Das diabetische Fußsyndrom – Über die Entität zur Therapie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43944-9>
- Holmes, C. L., Landry, D. W., & Granton, J. T. (2003). Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Critical Care*, 7(6), 427. <https://doi.org/10.1186/cc2337>

- Hsu, C.-N., & Tain, Y.-L. (2021). Targeting the Renin–Angiotensin–Aldosterone System to Prevent Hypertension and Kidney Disease of Developmental Origins. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2298. <https://doi.org/10.3390/ijms22052298>
- Hsueh, W. A., & Wyne, K. (2011). Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(4), 224–237. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x>
- Hwang, A. Y., Dietrich, E., Pepine, C. J., & Smith, S. M. (2017). Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Current Hypertension Reports*, 19(7). <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0754-x>
- IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas* (9th edn.) [Resreport]. International Diabetes Federation. <https://www.diabetesatlas.org>
- Itimar. (2020, Dezember). *Assessing Endothelial FUnction—Overview & Scientific Validation of EndoPAT*. <https://www.itamar-medical.com/professionals/watchpat-300-copy/>
- Jacobsen, P., Rossing, K., Hansen, B. V., Bie, P., Vaag, A., & Parving, H.-H. (2003). Effect of short-term hyperglycaemia on haemodynamics in type 1 diabetic patients. *Journal of Internal Medicine*, 254(5), 464–471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01216.x>
- Jeppsson, J.-O., Kobold, U., Barr, J., Finke, A., Hoelzel, W., Hoshino, T., Miedema, K., Mosca, A., Mauri, P., Paroni, R., Thienpont, L., Umemoto, M., & Weykamp, C. (2002). Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. *Clin Chem Lab Med*, 40(1). <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.016>
- Jolly, M. C., Hovorka, R., Godsland, I., Amin, R., Lawrence, N., Anyaoku, V., Johnston, D., & Robinson, S. (2003). Relation between insulin kinetics and insulin sensitivity in pregnancy: Insulin resistance and kinetics. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(8), 698–703. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01193.x>
- Kamari, Y., Shimon, N., Koren, F., Peleg, E., Sharabi, Y., & Grossman, E. (2010). High-salt diet increases plasma adiponectin levels independent of blood pressure in hypertensive rats: The role of the renin–angiotensin–aldosterone system. *Journal of Hypertension*, 28(1), 95–101. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283325eee>
- Kanbay, M., Aslan, G., Afsar, B., Dagel, T., Siriopol, D., Kuwabara, M., Incir, S., Camkiran, V., Rodriguez-Iturbe, B., Lanaspa, M. A., Covic, A., & Johnson, R. J. (2018). Acute effects of salt on blood pressure are mediated by serum osmolality. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(10), 1447–1454. <https://doi.org/10.1111/jch.13374>
- Kapellen, T., & Kiess, W. (2020). Physiologie und Pathophysiologie der Insulinsekretion. In O. Hiort, T. Danne, & M. Wabitsch (Hrsg.), *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie* (S. 139–147). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57309-9_10
- Kortüm, G. (2013). *Kolorimetrie· Photometrie und Spektrometrie: Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluorescenz-,*

- Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen* (Bd. 2). Springer-Verlag.
- Kuniss, N., Müller, U. A., Kloos, C., Jörgens, V., & Kramer, G. (2019). Diabetes-related distress is reduced in people with type 1, but not type 2 diabetes after participating in a diabetes treatment and teaching programme. *Diabetes & Metabolism*, 45(3), 310–312. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.11.008>
- Landgraf, R., Kellerer, M., Fach, E., Gallwitz, B., Hamann, A., Joost, H., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M., Reuter, H.-, Schreiber, S., Siegel, E., & Matthaei, S. (2015). Praxisempfehlungen DDG/DGIM. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9(S 02), S138–S148. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385405>
- Latscha, H. P., & Klein, H. A. (2013). *Analytische Chemie: Chemie—Basiswissen III*. Springer-Verlag.
- Lima, L. C. F., Braga, V. de A., Silva, M. do S. de F., Cruz, J. de C., Santos, S. H. S., Monteiro, M. M. de O., & Balarini, C. de M. (2015). Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00304>
- Liua, J.-P., Englera, D., Fundera, J. W., & Robinson, P. J. (1994). Arginine vasopressin (AVP) causes the reversible phosphorylation of the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) protein in the ovine anterior pituitary: Evidence that MARCKS phosphorylation is associated with adrenocorticotropin (ACTH) secretion. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 105(2), 217–226. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90173-2](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90173-2)
- Löwe, W. (1924). Ueber Versuche mit Insulin. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 50(11), 332–334. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1133298>
- Macheret, F., Heublein, D., Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., McKie, P., Bellavia, D., Mangiafico, S., Ikeda, Y., Bailey, K., Scott, C. G., Sandberg, S., Chen, H. H., Malatino, L., Redfield, M. M., Rodeheffer, R., Burnett, J., & Cataliotti, A. (2012). Human Hypertension Is Characterized by a Lack of Activation of the Antihypertensive Cardiac Hormones ANP and BNP. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1558–1565. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.049>
- Mancia, G. (2005). The association of hypertension and diabetes: Prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*, 42(S1), s17–s25. <https://doi.org/10.1007/s00592-005-0177-z>
- Meijer, R. I., Bakker, W., Alta, C.-L. A. F., Sipkema, P., Yudkin, J. S., Viollet, B., Richter, E. A., Smulders, Y. M., Hinsbergh, V. W. M. van, Serne, E. H., & Eringa, E. C. (2012). Perivascular Adipose Tissue Control of Insulin-Induced Vasoreactivity in Muscle Is Impaired in db/db Mice. *Diabetes*, 62(2), 590–598. <https://doi.org/10.2337/db11-1603>
- Michels, W. M., Grootendorst, D. C., Verduijn, M., Elliott, E. G., Dekker, F.

- W., & Krediet, R. T. (2010). Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(6), 1003–1009. <https://doi.org/10.2215/cjn.06870909>
- Microsoft Excel* (16.49). (2021). [Computer software]. Microsoft Corporation. <https://office.microsoft.com/excel>
- Moissl, U. M., Wabel, P., Chamney, P. W., Bosaeus, I., Levin, N. W., Bosy-Westphal, A., Korth, O., Müller, M. J., Ellegaard, L., Malmros, V., Kaitwatcharachai, C., Kuhlmann, M. K., Zhu, F., & Fuller, N. J. (2006). Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*, 27(9), 921–933. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/9/012>
- Moissl, U., Wabel, P., Leonhardt, S., & Isermann, R. (2004). Modellbasierte Analyse von Bioimpedanz-Verfahren (Model-based Analysis of Bioimpedance Methods). *at - Automatisierungstechnik*, 52(6–2004), 270–279. <https://doi.org/10.1524/auto.52.6.270.33106>
- Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., & Bergmann, A. (2006). Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clin Chem*, 52(1), 112–119. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038>
- Müller, N., Kloos, C., Sämann, A., Wolf, G., & Müller, U. A. (2013). Evaluation of a treatment and teaching refresher programme for the optimization of intensified insulin therapy in type 1 diabetes. *Patient Education and Counseling*, 93(1), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.05.008>
- Näser, K.-H., & Peschel, G. (1990). *Physikalisch-chemische Meßmethoden*. Dt. Verlag für Grundstoffindustrie.
- Neuhauser, H. K., Adler, C., Rosario, A. S., Diederichs, C., & Ellert, U. (2014). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. *J Hum Hypertens*, 29(4), 247–253. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.82>
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2020). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Der Diabetologe*, 16(3), 247–253. <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00606-x>
- Prinz, N., Stingl, J., Dapp, A., Denkinger, M. D., Fasching, P., Jehle, P. M., Merger, S., Mühlendorfer, S., Pieper, U., Schuler, A., Zeyfang, A., & Holl, R. W. (2016). High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: A multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract*, 112, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.026>
- R Core Team. (2021). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [R]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Rahmouni, K., Correia, M. L. G., Haynes, W. G., & Mark, A. L. (2005).

- Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension*, 45(1), 9–14. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4>
- Reaven, G. M. (1988). Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Recklinghausen, H. (1901). Ueber Blutdruckmessung beim Menschen. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 46(1–2), 78–132. <https://doi.org/10.1007/bf01977772>
- Rehm, M., Haller, M., Orth, V., Kreimeier, U., Jacob, M., Dressel, H., Mayer, S., Brechtelsbauer, H., & Finsterer, U. (2001). Changes in Blood Volume and Hematocrit during Acute Preoperative Volume Loading with 5% Albumin or 6% Hetastarch Solutions in Patients before Radical Hysterectomy. *Anesthesiology*, 95(4), 849–856. <https://doi.org/10.1097/00000542-200110000-00011>
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American Heart Journal*, 138(5), S419–S420. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70266-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70266-8)
- Rossier, B. C., Bochud, M., & Devuyst, O. (2017). The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology*, 32(2), 112–125. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2016>
- Royston, J. P. (1982). Algorithm AS 181: The W Test for Normality. *Applied Statistics*, 31(2), 176. <https://doi.org/10.2307/2347986>
- Rubinshtain, R., Kuvin, J. T., Soffler, M., Lennon, R. J., Lavi, S., Nelson, R. E., Pumper, G. M., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2010). Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*, 31(9), 1142–1148. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq010>
- Sachs, S., Zarini, S., Kahn, D. E., Harrison, K. A., Perreault, L., Phang, T., Newsom, S. A., Strauss, A., Kerege, A., Schoen, J. A., Bessesen, D. H., Schwarzmayr, T., Graf, E., Lutter, D., Krumsiek, J., Hofmann, S. M., & Bergman, B. C. (2019). Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 316(5), E866–E879. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00243.2018>
- Sampanis, C., & Zamboulis, C. (2008). Arterial hypertension in diabetes mellitus: From theory to clinical practice. *Hippokratia*, 12(2), 74–80.
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2016). Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 23(3), 175–179. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>
- Shang, Y., Zhang, X., Leng, W., Chen, L., Lei, X., Zhang, T., Greiser, A., Liang, Z., & Wang, J. (2017). Assessment of Diabetic Cardiomyopathy by Cardiovascular Magnetic Resonance T1 Mapping: Correlation with Left-Ventricular Diastolic Dysfunction and Diabetic Duration. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/9584278>

- Singh, G., Kuc, R. E., Maguire, J. J., Fidock, M., & Davenport, A. P. (2006). Novel Snake Venom Ligand Dendroaspis Natriuretic Peptide Is Selective for Natriuretic Peptide Receptor-A in Human Heart. *Circulation Research*, 99(2), 183–190. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000232322.06633.d3>
- Smith, G. I., Polidori, D. C., Yoshino, M., Kearney, M. L., Patterson, B. W., Mittendorfer, B., & Klein, S. (2020). Influence of adiposity, insulin resistance, and intrahepatic triglyceride content on insulin kinetics. *Journal of Clinical Investigation*, 130(6), 3305–3314. <https://doi.org/10.1172/JCI136756>
- Sondermann, M., Holecki, M., Kirsch, A. M., Bastian, M., Fischer, D.-C., & Willenberg, H. S. (2020). Diabetes Mellitus and Hypertension—A Case of Sugar and Salt? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5200. <https://doi.org/10.3390/ijms21155200>
- Sondermann, M., & Willenberg, H. S. (2019). Nichtinsuline bei Diabetes mellitus Typ 1. *Kompendium Diabetes*, 14, 17–24.
- Stetson, B., McDonough, S., & Mokshagundam, S. P. (2015). Nutrition Issues and Recommendations in the Management of Diabetes and Prediabetes in Older Adults. In *Preventive Nutrition* (S. 399–424). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22431-2_21
- Stockand, J. D. (2010). Vasopressin regulation of renal sodium excretion. *Kidney Int*, 78(9), 849–856. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.276>
- Suckling, R. J., He, F. J., Markandu, N. D., & MacGregor, G. A. (2016). Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*, 67(6), 1189–1195. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06637>
- Szendoedi, J., Saxena, and A., Weber, K. S., Strassburger, K., Herder, C., Burkart, V., Nowotny, B., Icks, A., Kuss, O., Ziegler, D., Al-Hasani, H., Müssig, K., & Roden, M. (2016). Cohort profile: The German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0374-9>
- Szinnai, G., Morgenthaler, N. G., Berneis, K., Struck, J., Müller, B., Keller, U., & Christ-Crain, M. (2007). Changes in Plasma Copeptin, the C-Terminal Portion of Arginine Vasopressin during Water Deprivation and Excess in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(10), 3973–3978. <https://doi.org/2019041114041288000>
- Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuß, O., & Rathmann, W. (2016). The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. *Deutsches Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0177>
- Te Riet, L., van Esch, J. H. M., Roks, A. J. M., van den Meiracker, A. H., & Danser, A. H. J. (2015). Hypertension: Renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circulation research*, 116(6), 960–975.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303587>
- Thermo Fisher Scientific Inc. (2020, Dezember). *B·R·A·H·M·S KRYPTOR Analyzers*. <https://www.brahms-instruments.com/brahms-instruments.html>
- Timar, R., Timar, B., Degeratu, D., Serafinceanu, C., & Oancea, C. (2014). Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, 42(5), 1131–1138. <https://doi.org/10.1177/0300060514541829>
- Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H., Otsuka, T., Kawaguchi, M., Matsuda, M., Kuno, F., Sugai, K., Sonoda, S., Hajime, M., Tanaka, K., Arao, T., & Tanaka, Y. (2015). Effects of exenatide on postprandial vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0188-1>
- Virchow, R. (2009). As Based upon Physiological and Pathological Histology. *Nutrition Reviews*, 47(1), 23–25. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x>
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., Eynatten, M. von, Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Weykamp, C. (2013). HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(6), 393–400. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.6.393>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6). <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000065>
- WHO. (2016). *Global Report on Diabetes*. WORLD HEALTH ORGN. https://www.ebook.de/de/product/26236914/world_health_organization_global_report_on_diabetes.html
- Wickham, H. (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* (2nd ed. 2016). Springer International Publishing : Imprint: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24277-4>
- Wickham, H., Francois, R., Lionel, H., & Müller, K. (2021). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation* (1.0.5) [R]. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- Wieskotten, S., Heinke, S., Wabel, P., Moissl, U., Becker, J., Pirlich, M.,

- Keymling, M., & Isermann, R. (2007). Modell-basierte Erkennung von Mangelernährung mittels Bioimpedanzspektroskopie (Model-based Identification of Malnutrition via Bioimpedance Spectroscopy). *at – Automatisierungstechnik*, 55(10).
<https://doi.org/10.1524/auto.2007.55.10.531>
- Willenberg, H. (2017). How to Escape from Primary Aldosteronism? News and Views on an Adrenal Disorder of Salt Retention. *Horm Metab Res*, 49(03), 151–163. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100767>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D., Coca, A., Simone, G. D., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S., Kreutz, R., Laurent, S., ... Desormais, I. (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 36(12), 2284–2309.
<https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001961>
- Yiannikouris, F., Gupte, M., Putnam, K., & Cassis, L. (2010). Adipokines and blood pressure control. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 19(2), 195–200.
<https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e3283366cd0>
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)
- Zhu, F.-X., Wu, H.-L., Tu, K.-S., Chen, J.-X., Zhang, M., & Shi, C. (2016). Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(8), 1566–1570.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.017>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>

Abbildungsvorzeichnis

ABBILDUNG 1: DARSTELLUNG VON PRÄVALENZ UND MORTALITÄT DES DIABETES MELLITUS	2
ABBILDUNG 2: ALGORITHMUS DER NATIONALEN VERSORGUNGSLEITLINIE VON 2013.....	5
ABBILDUNG 3: KASKADE DES RAAS.....	8
ABBILDUNG 4 KASKADE DES RAAS	9
ABBILDUNG 4: PRÄ-PRO-COPEPTIN	11
ABBILDUNG 5: ADH-REGULATION NACH BALLING & GUSTAFSSON, 2016.	12
ABBILDUNG 6: INSULINRESISTENZ UND HYPERINSULINÄMIE.....	15
ABBILDUNG 7: STUDIENABLAUF	20
ABBILDUNG 8: METHODE DER BIOIMPEDANZSPEKTROSKOPIE	21
ABBILDUNG 9: MESSPRINZIP DER ITIMAR FINGERPLETHYSMOGRAPHIE.....	24
ABBILDUNG 10: DARSTELLUNG DER POPULATION ANHAND DER INTERVENTION UND DES DIABETES MELLITUS Typs	30
ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DES HBA1C (A) IN % UND DES NT-PRO BNP (B) IN PG JE ML, VOR UND NACH DER INTERVENTION IM BOXPLOT.	33
ABBILDUNG 12: DARSTELLUNG VON KORRELATIONEN	35

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DARSTELLUNG DER EINSCHLUSS UND AUSSCHLUSSKRITERIEN....	18
TABELLE 2: ABGEFRAGTE MEDIKAMENTE.....	18
TABELLE 3: PARAMETER DER BIOIMPEDANZSPEKTROSKOPIE	22
TABELLE 4: DARSTELLUNG DER PARAKLINISCHEN LABORPARAMETER.....	25
TABELLE 6: KOMORBIDITÄTEN DER PATIENTEN	31

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme	med	Median
ADH	Adiuretin	MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
Aldo	Aldosteron	Na	Natrium
AQ2	Aquaporin 2	Ncl	Nucleus
AT1-R	Angiotensin 1 Rezeptor	NKCC	Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kanälen
AT2-R	Angiotensin 2 Rezeptor	NT-proBNP	N-Terminales-pro Brain Natriuretisches Peptid
AT3-R	Angiotensin 3 Rezeptor	NYHA	New York Heart Association
AT4-R	Angiotensin 4 Rezeptor	OH	Overhydration
ATI	Angiotensin 1	Osmol	Osmolalität
ATII	Angiotensin 2	p	probabilitas
ATM	Adipose tissue mass	PAT	peripherer arterieller Tonus
AVP	Arginin-Vasopressin	pAVK	peripherie Arterielle-Verschlusskrankheit
BCM	Body Cell Mass	r_T	Rangkorrelations-koeffizient Tau nach Kendall
BMI	Body Mass Index	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Cop	Copeptin	rel.OH	relative Overhydration
Crea	Kreatinin	Renin	Renin
DBP	diastolischer Blutdruck	RHI	Reaktiver Hyperämie Index
DM	Diabetes mellitus	RR	Riva-Rocci
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4	SBP	systolischer Blutdruck
ECC (GFR)	Endogene Kreatininclearance	SGLT	Sodium-glucose-like-transporter
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay	TBW	Total body water
ECW	Extrazelluläres Wasser	U-Alb	Albumin im Urin
EDTA	Ethylendiamin-tetraessigsäure	U-Crea	Kreatinin im Urin
FTI	Fat tissue Index	U-Crea(24)	Kreatinin im 24-Stunden-Urin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	U-Na	Natrium im Urin
HbA1c	Hämoglobin A1c	U-Na(24)	Natrium im 24-Stunden-urin
HRV	Herzfrequenzvariabilität	U-Sammelmenge	Urin-Sammelmenge
ICW	Intrazelluläres Wasser	V1-R	Vasopressin Rezeptor 1
IDF	Internationale Diabetes Federation	V2-R	Vasopressin Rezeptor 2
IRMA	Immunradiometrischer Assay	Vurea	Urea distribution volume
K	Kalium	z	Z-Wert nach Z-Transformation
LADA	Late onset autoimmune diabetes in the adult		
LnRHI	Logarythmus des Reaktiven Hyperämie Index		
LTI	Lean tissue index		
LTM	Lean Tissue Mass		
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease		

Hypothese der Arbeit

Eine Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage führt zu einer Senkung der Hypertonie und des Flüssigkeitshaushalts.

Durch die Intervention kommt es zu einer Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage

Durch eine Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage kommt es zu einer Senkung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens

Durch eine Senkung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens kommt es zu einer Verbesserung der Hypertonie

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

Rostock, August 2021

Danksagung

Im Rahmen dieser Arbeit danke ich der kompletten Station 11 des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock. Insbesondere gilt dieser der Diabetesberaterin Gabrielle Schulze für die Rekrutierung von Patienten. Ebenso gilt der Dank Prof. Willenberg für die direkte Hilfe bei aufgetretenen Problemen und anregenden Diskussionen.

Anhang

Fragebögen

Muster zur Abfrage der Allgemeinen Angaben und zum Protokollieren der eingenommenen Medikamente.

Messung Nr	1	2	
Geburtsdatum			Geschlecht
	Studiennummer:		GY- HRO-
Gewicht (kg)			Größe (m)
AZ			
DM Typ		Intervention	

Vorerkrankungen		pAVK	
aHT		Glaukom	
PNP		Niereninsuff. (mit Stadium)	
Medikamente			
Antihypertonika		Antidiabetika	
ß-Blocker		Insuline	
ACE-Hemmer		Inkretin-Mimetika	
AT2-R-Blocker			
Callcium-Antag.		Antikonvulsiva	
Sonstiges			

Einverständniserklärung

Universitätsmedizin Rostock PF 10 08 88 18055 Rostock
Einverständniserklärung

**zur Teilnahme an der Studie zur
Volumenmessung bei Diabetes mellitus
im Hinblick auf Bluthochdruck
in und um Rostock im Rahmen des
Rostocker Diabetes Programms
(RoDiPro)**

**Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Abteilung Gastroenterologie und
Endokrinologie/Stoffwechsel
Sektion Endokrinologie/Stoffwechsel**
Leiter: Prof. Dr. H.S. Willenberg
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock
Tel.: +49(0) 381 4947521
Fax: +49(0) 381 4947522
E-Mail: endocrinology@med.uni-rostock.de

**Station 12: Tel.: 0381/494-7525 / 7527
Ambulanz: Tel.: 0381/494-7599
Notfälle bitte über Station 12
Seite 3 von 75**

Version vom 15.11.2016

Patient/in:

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Nach ausführlicher Aufklärung durch die/den unten genannte/n Ärztin/Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und nach Kenntnisnahme der Patienteninformation sind alle mir dazu entstehenden Fragen geklärt worden. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ja Nein

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie.

Ja Nein

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert und bin mit einer Aufnahme meiner Daten in das Register des Rostocker Diabetes Programm (RoDiPro) und mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich bin mit der zusätzlichen Entnahme von 3 Blutproben sowie der Blutuntersuchung im Rahmen der Diagnostik und Nachsorge einverstanden.

Ja nein

Ich bin mit der zusätzlichen Abgabe einer 24-Stunden-Urinprobe und der Untersuchung des Urins im Rahmen der Diagnostik und Nachsorge einverstanden.

Ja nein

Ich bin mit der Gewinnung von Erbsubstanz DNA aus meiner Vollblutprobe und nachfolgend gendiagnostischen Untersuchungen an dieser DNA einverstanden.

Ja nein

Ort, Datum: Patient:

(Unterschrift)

Ort, Datum: Aufklärender Arzt:

(Name, Unterschrift)

Patienteninformation

Universitätsmedizin Rostock PF 10 08 88 18055

Patienteninformation

**zur Teilnahme an der Studie zur
Volumenmessung bei Diabetes mellitus
im Hinblick auf Bluthochdruck in und um
Rostock im Rahmen des
Rostocker Diabetes Programms
(RoDiPro)**

**Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Abteilung Gastroenterologie und
Endokrinologie/Stoffwechsel
Sektion
Endokrinologie/Stoffwechsel**
Leiter: Prof. Dr. H.S. Willenberg
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock
Tel.: +49(0) 381 4947521
Fax: +49(0) 381 4947522
e-mail: endocrinology@med.uni-rostock.de

Station 12: Tel.: 0381/494-7525 / 7527
Ambulanz: Tel.: 0381/494-7599
Notfälle bitte über Station 12
Version vom 02.05.2016
Seite 5 von 75

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Merkblatt soll Sie, zusätzlich zum Aufklärungsgespräch mit Ihrem Arzt, über die Ziele, die Struktur und Datensicherheit der Studie über zu viel Volumen im Körper bei Diabetes mellitus aufklären.

Studienziel

Bluthochdruck tritt häufig zusammen mit Diabetes mellitus auf. Es ist entweder gleichzeitig vorhanden oder der Bluthochdruck tritt als Folge des Diabetes mellitus auf. Bluthochdruck kann zu vielen Komplikationen führen, wie z.B. eine Koronare Herzkrankheit.

Um die Gründe des Bluthochdrucks bei Diabetes mellitus weiter kennen zu lernen, wollen wir im Rahmen dieser Studie Ihr Körpervolumen vor und nach einer Intervention messen und diese Werte mit gemessenen Parameter aus Ihrem Blut vergleichen.

Das Ziel der Studie ist es, Patienten mit Bluthochdruck bei Diabetes mellitus eine bessere Therapie anbieten zu können.

Sie können diese Forschungsarbeit unterstützen, indem Sie sich bereit erklären, Ihre während der ärztlichen Behandlung erhobenen Untersuchungsdaten und auch Probenmaterial der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsmedizin Rostock zur Verfügung zu stellen. Die Sammlung krankheitsbezogener Daten wird langfristig dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten Ihrer Erkrankung zu verbessern.

Erhebung von Patientendaten für die Studie

Um die Studienziele zu erreichen, werden bei Ihnen am Untersuchungstag, neben einer ausführlichen Anamnese mit körperlicher Untersuchung und Blutentnahme, die Blutdruckmessung, das

Körpervolumen und ggf.- die Körperzusammensetzung vor und nach der Intervention erhoben.

Forschung an körpereigenen Materialien/Gewebeentnahme für Studienzwecke

Durch Analysen von Hormonen und Stoffwechselprodukten aus Ihrem Blut, möchten wir die bestmöglichen Verlaufsparameter zur Sicherung der Diagnose Ihrer Erkrankung erforschen und dadurch zukünftig zu einer Verbesserung der Diagnose und Behandlung beitragen.
Um solche Merkmale erkennen zu können, werden Proben möglichst vieler Patienten mit Diabetes mellitus benötigt.

Sie können mit Ihrer Probe zu den Zielen der Studie beitragen, indem Sie uns gestatten, im Rahmen der routinemäßigen Verlaufsuntersuchungen in der Klinik zusätzlich 1 Blutröhrchen vor und nach der Intervention abzunehmen und für spezielle, neuere Analyseverfahren zur Verfügung zu stellen.

Die über Sie gespeicherten medizinischen Daten sind nur durch einen Code gekennzeichnet (Deidentifikation und Pseudoanonymisierung). Für die Codierung werden weder das Geburtsdatum noch die Initialen Ihres Namens genutzt. Eine persönliche Zuordnung ist nur über eine separate Datenbank möglich.
Nur speziell autorisierte, zur Vertraulichkeit verpflichtete Personen können einen Bezug zu Ihrer Person herstellen.

Datensicherheit und Datenschutz

Ihr Name sowie Ihr Geburtsdatum werden separat gespeichert. Damit ist sichergestellt, dass die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten nur von den unmittelbar an der Studie beteiligten, zur Vertraulichkeit verpflichteten, Wissenschaftlern und Ärzten eingesehen werden können

Alle mit Ihrem Arztbrief befassten Personen unterliegen der strikten ärztlichen Schweigepflicht.

Die pseudoanonymisierten Daten (soweit für die Studie relevant), Befunde und Untersuchungsergebnisse werden in Tabellen gespeichert und später ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Wie können Sie zu diesem Projekt beitragen?

Bitte lesen Sie sich diesen Aufklärungsbogen in Ruhe durch. Wenn Sie sich zur Mitarbeit entschließen, hält Ihr Arzt eine Einverständniserklärung für Sie bereit. Bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zum nächsten Termin mit.

Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint. Diese

Aufklärungsinformation mit Ihrer Einverständniserklärung wird bei uns abgeheftet werden. Darüber hinaus erhalten Sie eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Mit Ihrer Unterschrift dokumentieren Sie, dass Sie mit der zusätzlichen Probenentnahme und der Erfassung und Verarbeitung Ihrer Krankheitsdaten einverstanden sind. Wir versichern Ihnen, dass Ihre Proben und Daten pseudonymisiert d.h. verschlüsselt werden, nicht an Dritte weitergegeben werden und nur zu den oben beschriebenen Zwecken benutzt werden.

Dieses Forschungsvorhaben richtet sich nach der guten wissenschaftlichen Praxis und international akzeptierten aktuellen Standards zur Durchführung von Patientenstudien. Sie wurde durch die zuständige Ethikkommission geprüft und zustimmend bewertet.

Die Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig, und es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Wenn Sie auf die Teilnahme verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Auch zu einem späteren Zeitpunkt können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden Ihre für die Studie erhobenen Daten gelöscht und Ihr aufbewahrtes Biomaterial vernichtet.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre wertvolle Mitarbeit. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.

Ethikvotum

A2016-0044 mit Addendum: A2020-0233
(Erweiterung auf Erwachsene und auch T2DM)
A2016-0084 für Copeptin, Osmolatlität und Hormone.
A2016-0088 für Diabetes als Salzretentionserkrankung und retrospektive Analysen

R-Code

```
library(readxl)
library(dplyr)
library(tidyr)
library(psych)
library(ggplot2)
library(ggsignif)
library(knitr)
library(gridExtra)

# Datenimport
df_basis <- read_excel("Daten/Messwerte.xlsx", sheet = "Rohdaten")
df_raw <- read_excel("Daten/Messwerte.xlsx", sheet = "Vergleichsdaten")
df_dif <- read_excel("Daten/Messwerte.xlsx", sheet = "Differenzen")
```

```

#Test auf Normalverteilung
names<-c("KS-Test", "W-Wert", "p-Wert")
an_norm<-data.frame(names)
#h<-c('SBP', 'DBP', 'BMI', 'OH', 'LTI', 'LTIdif', 'FTI', 'FTIdif', 'Vurea', 'TBW', 'ECW',
  'ICW', 'EI', 'LTM', 'ReLTM', 'Fat', 'RelFat', 'ATM', 'BCM', 'HR', 'AI', 'AI75bpm',
  'Percentile', 'Copeptin', 'HbA1c', 'Na', 'K', 'Osmol', 'Crea', 'Aldo', 'NT-
  proBNP', 'Renin', 'GFR')
h<-colnames(select_if(df_basis, is.numeric))
for (e in h) {
  Varidif<-df_basis[e]
  an_norm[colnames(Varidif)]<-c(" ",
    ks.test(Varidif[, 1], 'pnorm')[['statistic']],
    ks.test(Varidif[, 1], 'pnorm')[['p.value']]])
#  shapiro.test(Varidif[, 1])[['statistic']],
#  shapiro.test(Varidif[, 1])[['p.value']]})
}
rm(e, h, names, Varidif)
an_norm<-t(an_norm)
colnames(an_norm)<-an_norm[1,]
an_norm=an_norm[-1]

# Anzeigen der Parameter fÃ¼r die eine Normalverteilung gilt
an_norm_sign<-subset(an_norm, an_norm[3]>0.5)

#Wilcoxon und T-Test
names<-c("T-Test", "Twert", "TTest-Freiheitsgrad", "TTest-p", "TTest-
  ConFlint", "Zusatz", "TTest-Nullwert", "TTest-Standarterror", "TTest-
  Alternativhypothese", "TTest-Methode", "Wilcoxon-Test", "WX-V", "WX-
  p", "Spearman-Test", "Kendall_z", "Kendall_p",
  "Tau", "Limes", "Coefficient", "X0")
an_cor<-data.frame(names)
t<-c("two.sided")
for(i in t){
  h<-c('SBP', 'DBP', 'BMI', 'OH', 'LTI', 'LTIdif', 'FTI', 'FTIdif', 'Vurea', 'TBW', 'ECW',
    'ICW', 'EI', 'LTM', 'ReLTM', 'Fat', 'RelFat', 'ATM', 'BCM', 'HR',
    'AI', 'AI75bpm', 'Percentile', 'Copeptin', 'HbA1c', 'Na', 'K', 'Osmol', 'Crea', 'Aldo', 'NT-
    proBNP', 'Renin', 'GFR')
  for (e in h) {
    Vari<-subset(df_raw, select = c(e, paste(e, 'Z', sep = "")))}

#Entfernen von Werten ohne vollstÃ¤ndige Angaben
A<-subset(Vari[, 1], Vari[, 1]&Vari[, 2]!="NA")
B<-subset(Vari[, 2], Vari[, 1]&Vari[, 2]!="NA")
Varidif<-data.frame(A, B) #Zwischendatensatz

#Schreiben der Tests in eine Tabelle
an_cor[(names(Vari)[1])]<-c(" ",
  t.test(Varidif[, 1], Varidif[, 2], alternative = i, mu=0, paired = TRUE, var.equal =
    FALSE, conf.level = 0.95)[['statistic']],
  t.test(Varidif[, 1], Varidif[, 2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
    FALSE, conf.level = 0.95)[['parameter']],
  t.test(Varidif[, 1], Varidif[, 2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
    FALSE, conf.level = 0.95)[['p.value']],
  t.test(Varidif[, 1], Varidif[, 2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
    FALSE, conf.level = 0.95)[['conf.int']]])

```

```

t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['null.value']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['stder']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['alternative']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['method']]," ",
wilcox.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu = 0, paired = TRUE,
  exact = NULL, correct = TRUE, conf.int = FALSE, conf.level =
  0.95)[['statistic']],
wilcox.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu = 0, paired = TRUE,
  exact = NULL, correct = TRUE, conf.int = FALSE, conf.level =
  0.95)[['p.value']]," ",
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = c(i), method = c("kendall"), conf.level
  = .95, exact = NULL)[['statistic']],
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = "greater", method = c("kendall"),
  conf.level = .95, exact = NULL)[['p.value']],
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = "greater" , method = c("kendall"),
  conf.level = .95, exact = NULL)[['estimate']]," ",
Im(Varidif[,1]~Varidif[,2])[['coefficients']])
}
write.csv(an_cor, file = 'Daten/Auswertung/Unterschiede.csv')
rm(A,B,e,h,i,names,Vari,Varidif, t)
an_cor<-t(an_cor)
colnames(an_cor)<-an_cor[1,]
an_cor =an_cor[-1,]
an_dif_sign<-subset(an_cor, an_cor[13]<=0.1, select=c('WX-p','WX-V'))

# Erstellt eine Korrealtion zwischen Parameters aus den Differenzen zwischen
# den einzelnen Messungen

#Korrelationsanalyse
names<-c("T-Test", "Twert", "TTest-Freiheitsgrad", "TTest-p", "TTest-
  Conflnt", "Zusatz", "TTest-Nullwert", "TTest-Standarterror", "TTest-
  Alternativhypothese" , "TTest-Methode", "Wilcoxon-Test", "WX-V", "WX-
  p", "Spearman-Test", "Kendall_z", "Kendall_p",
  "Tau", "Limes", "Coefficient", "X0")
an_cor_dif<-data.frame(names)
t<-c("two.sided", "greater", "less")
for(i in t){
h<-c('SBP', 'DBP', 'BMI', 'OH', 'LTI', 'LTIdif', 'FTI', 'FTIdif', 'Vurea', 'TBW', 'ECW',
  'ICW', 'EI', 'LTM', 'ReLLTM', 'Fat', 'RelFat', 'ATM', 'BCM', 'HR',
  'AI', 'AI75bpm', 'Percentile', 'Copeptin', 'HbA1c', 'Na', 'K', 'Osmol',
  'Crea', 'Aldo', 'NT-proBNP', 'Renin', 'GFR')
for (e in h) {
  for (f in h) {
    Vari<-subset(df_raw, select = c(e, paste(e,'Z',sep = ""), f, paste(f,'Z', sep = "")))
    Varidif<-data.frame((Vari[,2]-Vari[,1]),(Vari[,4]-Vari[,3]))
    an_cor_dif[paste(names(Vari)[1],names(Vari)[3],i, sep = "-")]<-c(" ",
      t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
        FALSE, conf.level = 0.95)[['statistic']],
      t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
        FALSE, conf.level = 0.95)[['parameter']]),
    }
  }
}

```

```

t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['p.value']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['conf.int']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['null.value']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['stderr']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['alternative']],
t.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu=0, paired = TRUE, var.equal =
  FALSE, conf.level = 0.95)[['method']], " ",
wilcox.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu = 0, paired = TRUE,
  exact = NULL, correct = TRUE, conf.int = FALSE, conf.level =
  0.95)[['statistic']],
wilcox.test(Varidif[,1], Varidif[,2], alternative = c(i), mu = 0, paired = TRUE,
  exact = NULL, correct = TRUE, conf.int = FALSE, conf.level =
  0.95)[['p.value']], " ",
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = i, method = c("kendall"), conf.level =
  .95, exact = NULL)[['statistic']],
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = i, method = c("kendall"), conf.level =
  .95, exact = NULL)[['p.value']],
cor.test(Varidif[,1],Varidif[,2], alternative = i, method = c("kendall"), conf.level =
  .95, exact = NULL)[['estimate']], " ",
Im(Varidif[,1]~Varidif[,2])[['coefficients']])
}}}
rm(A,B,C,D,e,f,h,i,names,Vari,Varidif, t)

#Umschreiben des Datensatzes
an_cor_dif<-t(an_cor_dif)
colnames(an_cor_dif)<-an_cor_dif[1,]
an_cor_dif=an_cor_dif[-1,]

#In Tabelle schreiben
write.csv(subset(an_cor_dif, an_cor_dif[,16] <=0.05, select = c(`Kendall_z` ,
`Kendall_p`,Tau, Coefficient, X0, `TTest-Alternativhypothese`)), file =
'Daten/Auswertung/Korrelationsanalyse_zweiseitig.csv')

#Subgruppenanalyse
an_cor_difcorrelation<-subset(an_cor_dif, an_cor_dif[,16]<=0.1, select =
  c(`Kendall_z` , `Kendall_p`,Tau))
a<-c("two.sided", "greater")
names<-c("Kendall_p","Kendall_z","Tau")
an_cor_single<-data.frame(names)
for(i in a){
  b<-c("SBP","DBP","BMI","OH [L]","LTI [kg/mÂ²]","FTI [kg/mÂ²]","V urea
  [L]","TBW [L]","ECW [L]","ICW [L]","E/I","LTM [kg]","Rel. LTM [%]","Fat
  [kg]","Rel. Fat [%]","ATM [kg]","BCM
  [kg]","RHI","HR","AI","AI75bpm","Percentile","Copeptin","OsmolalitÃ¤t(Cop)",
  "HbA1c","Na","K","Osmol","Crea","Aldo","NT-proBNP","Renin","ECC
  (GFR)","GFR")
  #b<-colnames(df_basis)
  for(f in b){
    for(g in b){
      Vari<-subset(df_basis, select = c(f,g))

```

```

#Vari<-select_if(Vari, is.numeric)
an_cor_single[paste(f,"zu",g,i)]<-c(
  cor.test(Vari[,1], Vari[,2], alternative = c(i), method = "kendall")[['p.value']],
  cor.test(Vari[,1], Vari[,2], alternative = c(i), method = "kendall")[['statistic']],
  cor.test(Vari[,1], Vari[,2], alternative = c(i), method =
  "kendall")[['estimate']])}}}
an_cor_single<-t(an_cor_single)
colnames(an_cor_single)<-an_cor_single[1,]
an_cor_single=an_cor_single[-1,]
rm(Vari,i,b,f,g,a,names)
an_cor_singesign<-subset(an_cor_single, an_cor_single[,1]<=0.05, select =
  c(Kendall_p, Kendall_z, Tau))
write.csv(an_cor_single, file = "Daten/Auswertung/Einzelanalyse.csv")

ggplot(df_raw, aes(DMTType))+
  geom_bar(aes(fill=Intervention))+
  theme_bw()+
  theme(legend.position = "right")+
  xlab("Diabetes mellitus nach Typ")+
  ylab("Anzahl")

ggplot(df_basis, aes(x=as.factor(Untersuchung), y=HbA1c))+
  stat_boxplot(geom = 'errorbar', width=0.4)+
  geom_signif(comparisons = list(c("1", "2")),
    test = "wilcox.test",
    map_signif_level=function(p)sprintf("p = %.1g", p)
  )+
  geom_boxplot(width=0.5)+
  geom_jitter(width=0.2, shape=8,size=3, colour="darkgrey")+
  theme_apa()+
  labs(title="HbA1c vor und nach der Intervention",
    vars=c("HbA1c vor der Untersuchung", "HbA1c nach der Intervention"),
    y="HbA1c [in %]",
    x="")

ggplot(df_basis, aes(x=as.factor(Untersuchung), y=SBP))+
  stat_boxplot(geom = 'errorbar', width=0.4)+
  geom_boxplot(width=0.5)+
  geom_jitter(width=0.2, shape=8,size=3, colour="darkgrey")+
  geom_signif(comparisons = list(c("1", "2")),
    test = "wilcox.test",
    map_signif_level=function(p)sprintf("p = %.1g", p))+ 
  theme_apa()+
  labs(title="NT-proBNP vor und nach der Intervention",
    vars=c("NT-proBNP vor der Untersuchung", "Extrazelluläres Volumen
    nach der Intervention"),
    y="NT-proBNP [in pg/ml]",
    x="")

ggplot(df_basis, aes(x=SBP, y=Osmol))+
  geom_point()+
  #ylim(-1.8,0.5)+
  ylim(280,320)+
  geom_smooth(show.legend = TRUE, method="lm", colour="black",
  linetype="dotted", se=TRUE, fullrange=TRUE)+
```

```

xlab("Systolischen Blutdruck [mm Hg]")+  

ylab("OsmolalitÄt [mosmol/l]")+  

theme_apa()+
annotate("text", label="r=0.43; p=.001",y=315,x=100)

ggplot(df_basis, aes(y=`ECW [L]`, x=Copeptin))+  

geom_point()+
#ylim(-1.8,0.5)+
#xlim(250,350)+
geom_smooth(show.legend = TRUE, method="lm", colour="black",
linetype="dotted", se=FALSE, fullrange=TRUE)+
ylab("ExtrazellulÄren Wasser [L]"+
xlab("Copeptin [pmol/l]"+
theme_apa()+
annotate("text", label="r=0.34; p=.03", x=10,y=15)

ggplot(df_basis, aes(y=`OsmolalitÄt(Cop)`, x=Copeptin))+  

geom_point()+
#ylim(-1.8,0.5)+
#xlim(250,350)+
geom_smooth(show.legend = TRUE, method="lm", colour="black",
linetype="dotted", se=FALSE, fullrange=TRUE)+
ylab("OsmolalitÄt [mosmol/l]"+
xlab("Copeptin [pmol/l]"+
theme_apa()+
annotate("text", label="r=0.45; p=.001",y=350,x=30)

ggplot(df_basis, aes(y=SBP, x=Copeptin))+  

geom_point()+
ylab("systolischer Blutdruck [mm Hg]"+
xlab("Copeptin [pmol/l]"+
geom_smooth(show.legend = TRUE, method="lm", colour="black",
linetype="dotted", se=TRUE, fullrange=TRUE)+
theme_apa()+
annotate("text", label="p=0.56, Tau=.085", x=30, y=100)

```