

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio

Zentrum für Innere Medizin

Sektion Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen

Universitätsmedizin Rostock

**Copeptin als Indikator für osmotische Belastung bei erhöhtem Blutzucker  
während des oralen Glukose-Toleranztestes**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Andrea Marita Kirsch

Geboren am 14.08.1990 in Regensburg

Rostock 2020

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Sven Willenberg, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Walter, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian M. Meyhöfer, Institut für Endokrinologie und Diabetes, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

**Jahr der Verteidigung: 2020**

**Jahr der Verteidigung: 2022**

# INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Hyperglykämie.....	6
1.2 <i>Diabetes mellitus</i> .....	7
1.3 Osmotische Regulation.....	13
1.4 Aktueller Forschungsstand.....	16
2 Hypothese.....	18
3 Patienten, Material und Methoden.....	19
3.1 Rekrutierung von Probanden.....	19
3.2 Studienspezifische Datenerhebung.....	20
3.3 Durchführung des oralen Glukose-Toleranztests.....	21
3.4 Laboranalytik.....	22
3.5 Statistische Methoden.....	23
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Veränderung der Konzentrationen durch Glukosegabe.....	24
4.1.1 Glukosekonzentration.....	24
4.1.2 Copeptinkonzentration.....	24
4.1.3 Blutosmolalität.....	24
4.2 Korrelationen.....	26
4.2.1 Zusammenhänge mit physischen Eigenschaften.....	26
4.2.2 Auswirkung des Blutdruckwertes.....	28
4.2.3 Bedeutung des Blutzuckerprofils.....	29
4.2.4 Bedeutung der osmotischen Parameter.....	32
4.3 Endogene Einflussfaktoren.....	35
4.3.1 Einfluss durch das Alter.....	35
4.3.2 Einfluss durch das Geschlecht.....	36

5 Diskussion .....	38
6 Zusammenfassung .....	47
7 Thesen.....	48
Literaturverzeichnis .....	49
Danksagung.....	53
Lebenslauf .....	54
Eidesstattliche Erklärung .....	56

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
Abbildung 1	Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf <i>Diabetes mellitus</i> (Nauck <i>et al.</i> Diabetologie 2018)	10
Abbildung 2	Hypothalamus-Hypophysen-Achse des antidiuretischen Hormons und dessen Wirkung (Balling <i>et al.</i> Adv Clin Chem 2016)	14
Abbildung 3	Schematische Darstellung des ProVasopressins (Morgenthaler <i>et al.</i> Trends Endocrinol Metab 2008)	15
Abbildung 4	Darstellung der Blutzuckerkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Gabe von Glukose	25
Abbildung 5	Darstellung der Korrelation zwischen HbA1c-Wert und Blutosmolalität in nüchternem Zustand	30
Abbildung 6	Streudiagramm über die Osmolalität und Copeptinkonzentrationen vor Glukosegabe	34

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
Tabelle 1	Mechanismus und Wirkung von ADH auf den Blutzuckerspiegel (Mavani <i>et al.</i> Front Med 2015)	14
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien für die klinische Studie	19
Tabelle 3	Studienrelevante Einflussgrößen	20
Tabelle 4	Änderung der Blutosmolalität durch die Gabe von Glukose	25
Tabelle 5	Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkonzentration und dem Alter	26
Tabelle 6	Zusammenhang zwischen der Copeptinkonzentration und dem Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach Glukoseaufnahme	32

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
AVP	Arginine Vasopressin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008-2011)
DIAB-CORE	Diabetes-Collaborative Research of Epidemiologic Studies
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low-density Lipoprotein
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
PhEUr	Europäisches Arzneibuch
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-Institut
SGLT2	Sodium-Glucose Linked Transporter 2
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
V1A/V1B/V2	Vasopressin-Rezeptoren
WHO	World Health Organization

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 HYPERGLYKÄMIE

Hyperglykämie beschreibt einen pathologischen Zustand des menschlichen Körpers. Die Bezeichnung setzt sich zusammen aus den griechischen Wörtern ὑπέρ (*hyper* = über), γλυκός (*glykys* = süß) und αἷμα (*haima* = Blut) und bedeutet somit «überzuckertes Blut». Definitionsgemäß spricht man von einer Hyperglykämie, wenn in nüchternem Zustand der Glukosegehalt im Blut mehr als 100 mg/dl bzw. 5,5 mmol/l beträgt. Nach Nahrungsaufnahme ist ein Anstieg der Blutzuckerkonzentration physiologisch. Inwieweit der Blutzucker ansteigt ist stark nahrungsabhängig und genaue postprandiale Grenzwerte sind nicht definiert (Freckmann *et al.* J Diabetes Sci Technol 2007). Bestehen jedoch zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme bzw. der Aufnahme von 75 g Glukose Blutkonzentrationen >140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l ist dies als pathologisch hoch zu werten.

Hyperglykämie ist das Leitsymptom der Zivilisationskrankheit *Diabetes mellitus*. Aufgrund der weltweit rasant steigenden Prävalenz der Erkrankung und dessen Komorbiditäten, ist es von wesentlicher Bedeutung die Physiologie der Krankheitsentstehung und -folgen ins kleinste Detail zu untersuchen und verstehen. Denn es ist trotz jahrzehntelanger Forschung und zahlreicher Neuerungen im Bereich der Diagnostik und Therapie nicht gelungen die epidemische Ausbreitung des *Diabetes mellitus* aufzuhalten. Vor allem die Begleiterscheinungen an den Gefäßen wie Wundheilungsstörungen, Visusverschlechterung und koronare Herzkrankheiten können durch die eingesetzten Antidiabetika zwar verlangsamt, jedoch selten verhindert werden und sind einer der Hauptfaktoren für die immense sozialökonomische Belastung. Aus diesen Gesichtspunkten war es das Ziel dieser Studie weitere physiologische Veränderungen, die sich aus einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ergeben, zu finden, um damit neue Ansätze für Diagnostik und Therapie zu schaffen.

Im Mittelpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels steht Glukose. Glukose ist nicht nur ein wichtiger Energieträger, sondern auch ein wichtiges osmotisches Agens (Spasovski *et al.* Eur J Endocrinol 2014). Die Zielsetzung dieser Studie lag besonders darauf, zu beobachten wie sich eine Hyperglykämie auf den Wasserhaushalt des Organismus auswirkt. Dazu wurden im Rahmen eines oralen Glukose-Toleranztestes neben der Blutzuckerkonzentration auch die Osmolalität des Blutes und diuretische Parameter bestimmt.

Im Folgenden werden zum besseren Verständnis die wichtigsten Hintergründe zu *Diabetes mellitus* und dessen Auswirkungen erläutert, sowie physiologische Grundlagen zum osmotischen Stoffwechsel und der Volumenregulation erklärt.

## 1.2 DIABETES MELLITUS

### Epidemiologie

Die Prävalenz des *Diabetes mellitus* hat epidemische Ausmaße angenommen und ist der häufigste Grund für eine Hyperglykämie. Weltweit sind bereits 422 Millionen Menschen betroffen und basierend auf epidemiologischen Schätzungen ist vor allem in Entwicklungsländern wie Afrika, Asien und Südamerika ein Anstieg auf mehr als das Doppelte zu erwarten (Shaw *et al.* Diabetes Res Clin Pract 2010). In den Industriestaaten liegt die Prävalenz bereits bei 6 % (Böttcher *et al.* Internist 2005). In Deutschland leiden laut aktuellen Angaben 6 Millionen Menschen an *Diabetes mellitus*. Rechnet man die Dunkelziffer mit ein, welche im Rahmen der DEGS1 Studie ermittelt wurde, sind es 7,6 Millionen. Das entspricht einem Anteil von 7-8 % Erkrankten an der erwachsenen Bevölkerung. Damit gehört Deutschland weltweit zu den zehn Ländern mit der höchsten absoluten Anzahl an Betroffenen. Dabei liegt in über 90 % der Fälle *Diabetes mellitus* Typ 2 (T2DM) vor. Diese Form tritt zwar vor allem mit zunehmendem Alter auf, ist aber nur teilweise mit der demographischen Alterung zu erklären. Auch der soziale Status hat Einfluss auf die Prävalenz der Erkrankung. Demnach findet man in einer Kohorte mit niedrigem Sozialstatus eine höhere Anzahl Betroffener als bei Personen mit hohem sozialökonomischem Status (Heidemann *et al.* RKI 2012). Ein *Diabetes mellitus* Typ 2 ist die Folge von mangelnder Bewegung und Überernährung. Gemeinsam mit arterieller Hypertonie, Übergewicht und Fettstoffwechselstörung spricht man von einem metabolischen Syndrom. Hohe Kosten für das Gesundheitssystem entstehen hauptsächlich durch zunehmende medizinische und sozialökonomische Belastung. Bedingt sind diese durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen des T2DM sowie durch Stoffwechselentgleisungen und der Notwendigkeit diese zu vermeiden. Um den Herausforderungen gerecht zu werden, hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Praxis-Leitlinien entwickelt, die als Orientierungshilfe für Diagnostik und Therapie dienen sollen (BÄK, KBV, AWMF Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes 2013). Dabei werden immer mehr die ganzheitlichen Folgen eines Überangebots an Glukose und deren Auswirkungen betrachtet.

### Physiologie

Der *Diabetes mellitus* beruht auf einer gestörten Wirkung des blutzuckersenkenden Hormons Insulin bzw. eines gänzlichen Mangels. Insulin ist ein anaboles Hormon, welches in den  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und physiologisch nach Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird. Dabei steigt dessen Plasmakonzentration normalerweise um das 4- bis 5-fache an, von nüchtern 60 pmol/l auf 300 pmol/l. Durch die Wirkung von Insulin kommt es an der Zellmembran zu einer erhöhten Anzahl und Aktivität von Glukosetransportern (Glut 4-



Transporter) und ermöglicht damit die Aufnahme von Glukose in die Fett- und Muskelzellen. Zusätzlich hemmt es gleichzeitig die körpereigene Synthese und Bereitstellung von Zuckerreserven (Glukoneogenese und Glykogenolyse). Pathophysiologisch sind beim *Diabetes mellitus* Typ 2 mehrere Störungen von Bedeutung: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten aufgrund der Hyperalimentation und der damit verbundenen übermäßigen Glukosezufuhr eine Insulinresistenz entwickeln. Denn die dauerhaft erhöhten Insulinspiegel führen zu einer Verminderung der Rezeptorsensibilität und -dichte. Es muss noch mehr Insulin ausgeschüttet werden, um den Blutzuckerspiegel adäquat zu senken, wodurch die Insulinspiegel weiter ansteigen, während die Insulinwirkung durch weiteren Rückgang der Rezeptoren sinkt. Es entsteht ein *Circulus vitiosus*. Aufgrund der fehlenden Wirkung von Insulin kann Glukose nicht in die Fett- und Muskelzellen aufgenommen und dort verstoffwechselt werden. Ausschlaggebend für die verminderte Aufnahme und Verstoffwechslung in den Muskelzellen ist vor allem der Bewegungsmangel bzw. eine unzureichende Muskelmasse. Die Umsetzung der Glukose in Glykogen kann nur bedingt durch die Leber kompensiert werden. Zunehmend steigt der Glukosespiegel im Blut und es entsteht eine Hyperglykämie. Der hohe Glukoseanteil im Blut setzt osmotische Vorgänge in Gang, was zu einem erhöhten Blutvolumen und möglicherweise auch zu Folgeerscheinungen wie arterieller Hypertonie führt. Gleichzeitig liegt eine Störung der Insulin- sowie Glukagonsekretion vor. Glukagon wird ebenfalls in der Bauchspeicheldrüse gebildet und bei erniedrigten Blutglukosespiegeln freigesetzt, um den Blutzucker zu erhöhen. Es handelt sich somit um einen Gegenspieler des Insulins. Liegt also ein *Diabetes mellitus* vor, wird in der frühen postprandialen Phase unzureichend Insulin sezerniert. Das resultiert in einer Hyperglykämie. Nichtsdestotrotz wird gleichzeitig eine konstante Menge des Insulin-Antagonisten Glukagon ausgeschüttet, was die Hyperglykämie zusätzlich verstärkt.

#### Nicht-diabetische Hyperglykämien

Insulin ist jedoch nicht das einzige Hormon, das eine Wirkung auf die Regulation des Blutzuckerspiegels hat. Neben Glukagon haben auch Adrenalin, Glukokortikoide und andere Hormone über verschiedene Wirkungsweisen einen Blutzucker erhöhenden Effekt und sind daher bedeutsam für die Entstehung und Pathophysiologie einiger Erkrankungen, welche mit einer Hyperglykämie einhergehen. Dazu zählen die Schilddrüsenhormone T3 und T4, das Wachstumshormon Somatotropin und Steroidhormone wie Cortisol. Sie führen ebenfalls zu einer Steigerung der Glukoneogenese und damit zur einer erhöhten Blutzuckerkonzentration. Es ist daher nicht ungewöhnlich, dass es für eine gestörte Glukosetoleranz neben der Insulinresistenz auch noch andere pathophysiologische Ursachen gibt. Beim sogenannten Cushing-Syndrom liegen aufgrund exogener Zufuhr oder gesteigerter endogener Produktion erhöhte Cortisolspiegel vor, welche sich unter anderem durch pathologische Blutzuckerwerte

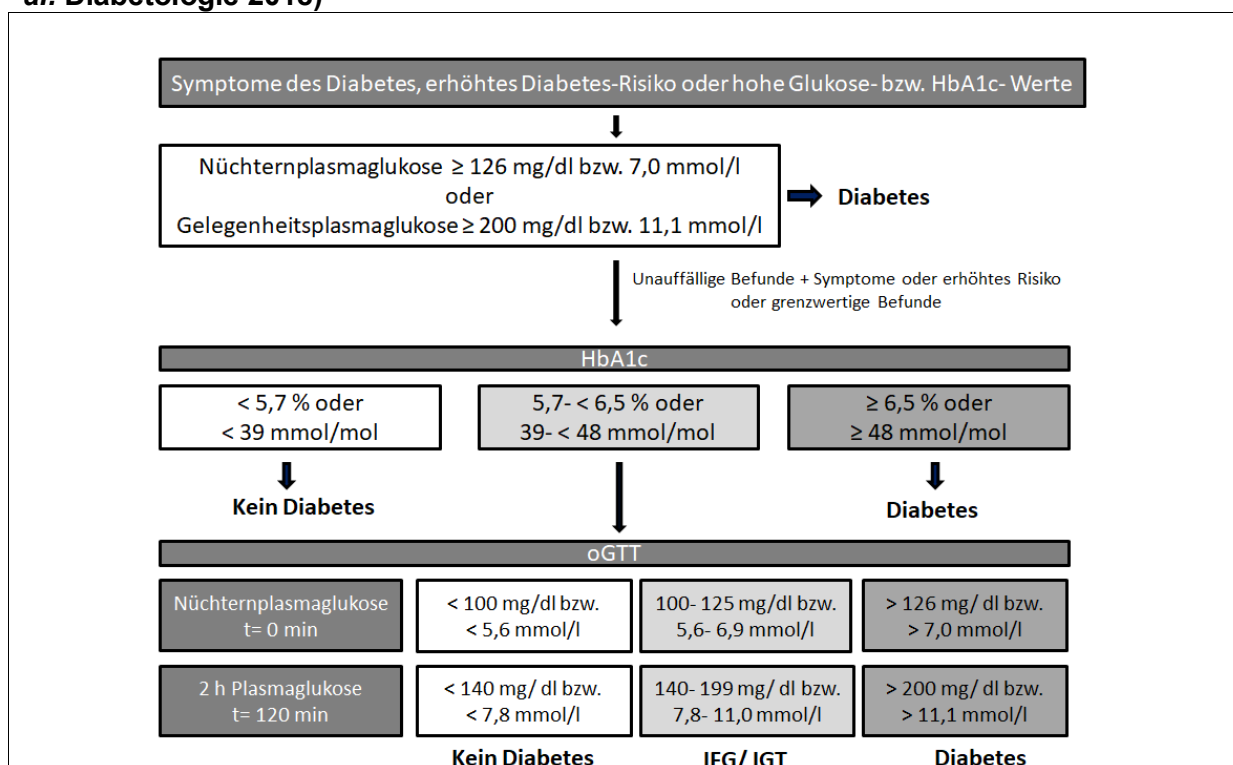
bemerkbar machen können. Ähnlich verhält es sich bei der Hyperthyreose, bei welcher es ebenfalls im Rahmen erhöhter T3- und T4-Konzentrationen zu einer pathologisch gesteigerten Anregung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt. Auch die seltene Erkrankung Akromegalie, bei der ein gutartiger Tumor im Hypophysenvorderlappen eine übermäßige Produktion von Wachstumshormonen bewirkt, geht häufig mit einer gestörten Glukosetoleranz einher. Obwohl die genannten Endokrinopathien neben eines manifesten T2DM klinisch eine untergeordnete Rolle spielen, waren sie für diese Studie dennoch bedeutsam, da sie im Vergleich zu den diabetischen Hyperglykämien seltener typische Symptome zeigen und somit häufiger ein oraler Glukose-Toleranztest zur Diagnostik herangezogen werden muss.

### Diagnostik des *Diabetes mellitus*

Liegt mindestens ein charakteristisches Symptom für eine Hyperglykämie vor und beträgt die Gelegenheitsplasmaglukose 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l oder höher oder der Nüchternplasmaglukose-Wert überschreitet 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l, gilt die Diagnose eines *Diabetes mellitus* als gesichert. Bei Nüchternglukose-Konzentrationen zwischen 100-125 mg/dl bzw. 5,6-9,9 mmol/l im venösen Blut spricht man von abnormaler Nüchternglukose oder *impaired fasting glucose* (IFG). Besteht eine abnormal erhöhte Nüchternglukose, ist das Risiko für eine manifeste *Diabetes mellitus*-Erkrankung signifikant erhöht (Kittithaworn *et al.* Asia Pac J Public Health 2019). Die DDG hat einen *Diabetes*-Risiko-Test entwickelt, um das Risiko für einen *Diabetes* zu objektivieren. Dieser umfasst die wichtigsten Risikofaktoren für einen T2DM und soll das primäre Screening gefährdeter Personen erleichtern. Ein erhöhtes Risiko in Kombination mit einer erhöhten Nüchtern- oder Gelegenheitsplasmaglukose ist ebenfalls ausreichend zur Diagnosestellung eines *Diabetes mellitus*. Seit 2010 empfiehlt die DDG zur Diagnosestellung eines *Diabetes* auch das Heranziehen des HbA1c-Wertes, welcher vorher nur zur Verlaufskontrolle verwendet wurde (diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2015). Der HbA1c-Wert wird umgangssprachlich als »Langzeitblutzuckerwert« bezeichnet. Es handelt sich dabei um die Messung des Glukoseanteils, der an den roten Blutfarbstoff Hämoglobin gebunden ist. Hämoglobin ist der Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen, die eine durchschnittliche Lebensdauer von etwa 120 Tagen aufweisen. Somit entspricht der HbA1c-Wert dem durchschnittlichen Anteil an nicht-enzymatisch glykiertem Hämoglobin während der letzten 8-12 Wochen. Dadurch ist die Bestimmung sowohl nahrungs- als auch tageszeitunabhängig und kann auch vergangene Hyperglykämien aufdecken. Durch Veränderungen des Blutbildes, wie zum Beispiel bei Anämien oder der Therapie mit Gerinnungshemmern wie ASS, können sich allerdings Nachteile bei der Messgenauigkeit ergeben (Heinemann *et al.* Diabetologie 2018). Dennoch ist die Spezifität der Messung ausreichend, um bei einem HbA1c-Wert von mehr als 6,5 %

bzw. 48 mmol/l die Diagnose eines *Diabetes mellitus* zu stellen. Die Sensitivität der HbA1c-Messung reicht ebenso aus, um bei Werten unter 5,7 % bzw. 39 mmol/l eine *Diabetes*-Erkrankung als weitestgehend unwahrscheinlich anzusehen. Bei Werten zwischen 5,7 und 6,5 %, einem erhöhtem *Diabetes*-Risiko oder potenziellen Fehlern in der Messgenauigkeit wird zusätzlich die Bestimmung der Plasmaglukose und ein oraler Glukosetoleranztest empfohlen (Nauck M *et al.* Diabetologie 2018). Dabei werden nach oraler Aufnahme von 75 g Glukose zu bestimmten Zeitpunkten (nach 0 und 120 min) Plasmaglukose-Konzentrationen im venösen Blut gemessen. Die Grenzwerte entsprechen den Werten für Nüchtern- und Gelegenheitsplasmaglukose. Treten nach 120 min Glukose-Konzentrationen zwischen 140-199 mg/dl bzw. 7,8-11,0 mmol/l auf, spricht man von einer gestörten Glukosetoleranz oder *impaired glucose tolerance* (IGT), früher häufig als »Prädiabetes« bezeichnet. Hierbei sollte eine Aufklärung über ein erhöhtes *Diabetes*-Risiko und Möglichkeiten zur Lebensstiländerung sowie die Behandlung möglicher Risikofaktoren erfolgen. Abbildung 1 zeigt den Algorithmus für die Diagnostik mit den geltenden Grenzwerten.

**Abbildung 1: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf *Diabetes mellitus* (Nauck *et al.* Diabetologie 2018)**



Bei Verdacht auf *Diabetes mellitus* wird zuerst die Plasmaglukosekonzentration gemessen, wobei unterschiedliche Grenzwerte für Nüchternheit oder eine spontane Messung gelten. Werden diese Grenzwerte überschritten, steht die Diagnose und es folgen keine weiteren Tests. Sind die gemessenen Konzentrationen grenzwertig oder vermutet man trotz unauffälliger Ergebnisse weiterhin eine Erkrankung, wird der HbA1c-Wert bestimmt. Ergeben sich dabei Konzentrationen, die weder für noch gegen eine *Diabetes*-Erkrankung sprechen (5,7-6,5 % bzw. 39-48 mmol/l) erfolgt die Durchführung des oGTTs, um eine endgültige Diagnose zu stellen.

### Klinisches Bild des *Diabetes mellitus*

Bereits vor Manifestation eines *Diabetes mellitus* können unspezifische Symptome einer Hyperglykämie auftreten. So zeigte eine Studie, dass Personen mit abnormaler Nüchtern glukose im Vergleich zu Gesunden häufiger an gastrointestinalen Symptomen leiden (Ghadiri-Anari *et al.* Diabetes Metab Syndr 2019). Auch das Auftreten von peripherer Neuropathie, eine bekannte Spätkomplikation des *Diabetes mellitus*, war bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz höher als bei normoglykämischen Patienten (Lu *et al.* PLoS ONE 2013). Als am meisten spezifisch für eine manifeste *Diabetes mellitus* Erkrankung gelten die Symptome Polyurie und Polydipsie. Polyurie bedeutet vermehrtes Wasserlassen und tritt bei Überschreiten der sogenannten Nierenschwelle auf. Ab einer Blutzuckerkonzentration von 150-180 mg/dl bzw. 8,3-10 mmol/l ist die maximale Rückresorptionskapazität der Niere erreicht und die übrige Glukose wird mit dem Urin ausgeschieden. Dieses Erscheinungsbild wird als Glukosurie bezeichnet. Sind die Blutglukosespiegel »nur« derart erhöht, dass noch keine Glukosurie entsteht, findet jedoch über die Nierenschwelle und die Aktivität des SGLT2-Transporters bereits ein erhöhtes Glukose-Recycling statt (Thomas *et al.* Diabetologia 2018). Dadurch ist längst eine erhöhte Menge an Gesamtkörperglukose möglich, die sich nicht notwendigerweise in einer erhöhten Glukosekonzentration ausdrückt, da durch den osmotischen Stimulus auch Wasser reklamiert wird. Ein solcher Mechanismus führt auch zu einer erhöhten Retention von Natrium, da der SGLT2-Transporter gleichsam Glukose und Natrium in das Blutkompartiment verschiebt, was wiederum in einer Hypervolämie resultiert und sich auch in einer Erhöhung des Blutdrucks bemerkbar macht (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020). Ist diese Kapazität jedoch überschritten, kommt es zur Glukosurie. Da Glukose aufgrund physikalischer Gesetze Wasser bindet, zeigt sich dies in einer Polyurie. Durch den daraus resultierenden Flüssigkeitsverlust kommt es zu einem verstärkten Durstgefühl (Polydipsie) und einer wiederum gesteigerten Wasseraufnahme. Der *Diabetes mellitus* Typ 1, der dagegen durch einen vollkommenen Insulinmangel gekennzeichnet ist, führt meist rasch zu einer symptomatischen Stoffwechseldekompensation. Dadurch kommt es in den meisten Fällen nicht zu so hohen Blutzuckerkonzentrationen wie beim T2DM und damit weniger zu Symptomen wie Polyurie und -dipsie. Beim *Diabetes mellitus* Typ 2 entwickelt sich die Insulinresistenz meist über Jahre und die Patienten zeigen lange Zeit keine Symptome oder erst dann, wenn sich die Krankheit in vollem Ausmaß manifestiert hat. Demensprechend ist eine besondere Kenntnis und Beachtung der Risikofaktoren von essenzieller Bedeutung.

Die wichtigsten Risikofaktoren sind:

- Alter über 45 Jahre
  - positive Familienanamnese
  - Adipositas
  - Hyperlipidämie
  - Hypertonie
- } Zeichen eines metabolischen Syndroms

Weitere anamnestische Hinweise auf eine Hyperglykämie können auch vermehrte Müdigkeit, ungewollte Gewichtsveränderungen, Libidostörungen oder eine erhöhte Infektanfälligkeit sein. Da diese Symptome für die meisten Patienten weder bedrohlich noch schmerzhaft sind, werden sie häufig ignoriert, und die Krankheit fällt erst durch mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen wie Sehstörungen, ein diabetisches Fuß-Syndrom oder schlimmstenfalls einen Herzinfarkt auf.

### 1.3 OSMOTISCHE REGULATION

Das antidiuretische Hormon (ADH) ist einer der wichtigsten Regulatoren im Natrium- und Wasserhaushalt. Es ist ein Peptidhormon, das im Hypothalamus synthetisiert und im Hinterlappen der Hypophyse, der sogenannten Neurohypophyse gespeichert und bei Bedarf ausgeschüttet wird. Das Hormon bewirkt, dass bei zunehmender Konzentration osmotisch aktiver Stoffe (Hyperosmolalität) oder abnehmendem Blutvolumen (Hypovolämie) in der Niere vermehrt Wasser aus dem Primärharn ins Blut rückresorbiert wird. Damit trägt ADH erheblich zum homöostatischen Gleichgewicht und der Regulation von Blutdruck und -volumen bei. Es ist bekannt, dass Hyperosmolalität der Hauptstimulus für eine Ausschüttung von ADH ist – noch vor einem erniedrigten Blutvolumen (Gabor *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2007). Darüber hinaus hat ADH noch weitere Funktionen und beeinflusst über verschiedene Rezeptoren unterschiedliche Systeme des menschlichen Körpers. Die alternativ verwendete Bezeichnung für ADH »Vasopressin« (*lateinisch: vas = Gefäß, pressus = gedrückt*) beschreibt einen weiteren Effekt des Peptidhormons. So wird es bei Wasser- oder Blutverlusten vermehrt ausgeschüttet und es verstärkt über Rezeptoren in der Gefäßwand deren Widerstand und erhöht damit den Blutdruck. Ähnliche Rezeptoren befinden sich in der Leber, wo ADH die Glykogenolyse fördert und dadurch direkt den Blutzuckerspiegel erhöht. Außerdem ist ADH Bestandteil des hormonellen Stressmechanismus. Ein Teil des Hormons gerät nicht in die Blutbahn, sondern gelangt in den Hypophysenvorderlappen und sorgt dort für eine Freisetzung von ACTH. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein Peptidhormon, das die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol in der Nebennierenrinde auslöst. Da Cortisol wiederum den Blutzuckerspiegel erhöht, beeinflusst ADH auf eine weitere Wirkungsweise den Insulinspiegel und ist somit auch für den Glukosestoffwechsel von Relevanz.

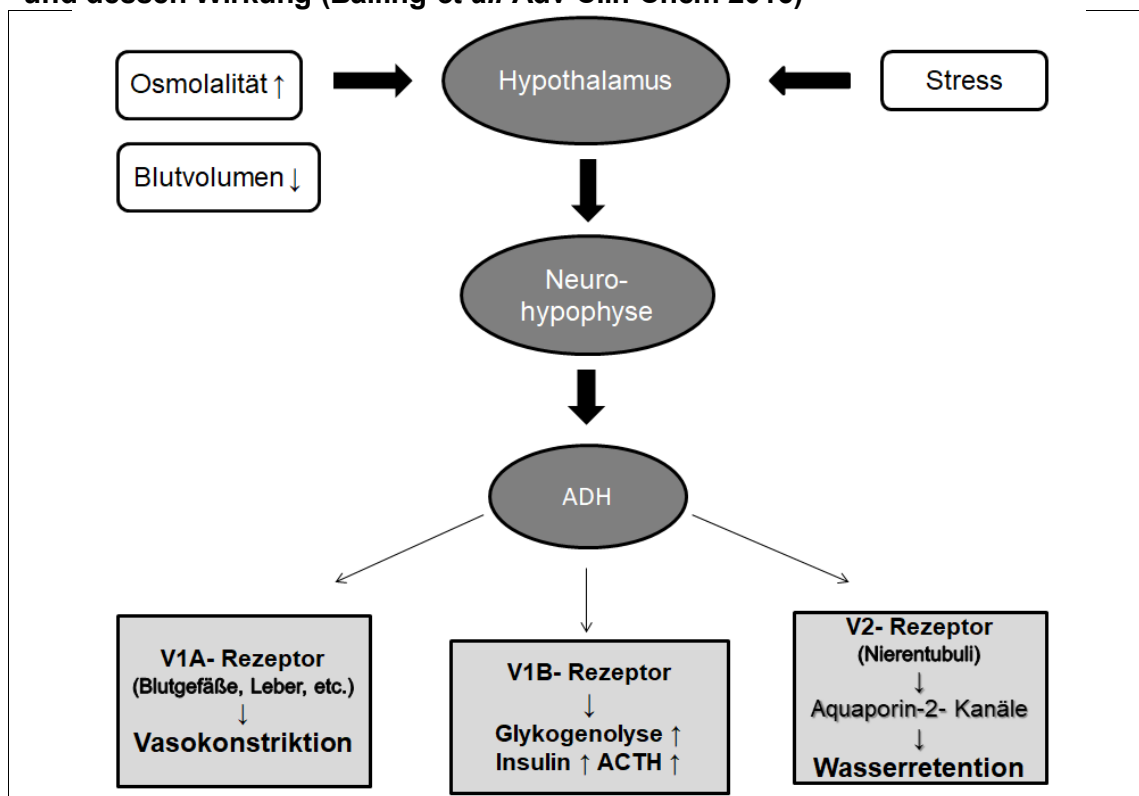
Tabelle 1 zeigt alle Organsysteme und deren Rezeptoren, über die ADH den Blutzuckerspiegel beeinflusst. Abbildung 2 zeigt die graphische Darstellung der Ausschüttung und Wirkung von ADH.

**Tabelle 1: Mechanismus und Wirkung von ADH auf den Blutzuckerspiegel (Mavani et al. Front Med 2015)**

Lokalisation	Rezeptor	Wirkung
Leber	V1A	Glykolyse ↑
Pankreas ( $\beta$ -Zellen)	V1B	Insulin ↑
Pankreas ( $\alpha$ -Zellen)	V1B	Glukagon ↑
Hypophyse	V1B	ACTH ↑
Nebennierenrinde	V1A	Aldosteron ↑

Sowohl in der Leber als auch im Pankreas, der Hypophyse und der Nebennierenrinde finden sich ADH-Rezeptoren. Man unterscheidet V1A-Rezeptoren, welche in der Leber und Nebenniere vorhanden sind und V1B-Rezeptoren in Pankreas und Hypophyse. Im Pankreas bewirkt ADH über Insulin und Glukagon gegensätzliche Effekte auf den Blutzuckerspiegel, wobei die blutzuckersteigernde Wirkung durch Glukagon überwiegt (Mavani *et al.* Front Med 2015). In Hypophyse und Nebennierenrinde werden über Aktivierung des Stress-Mechanismus ACTH und Aldosteron freigesetzt. Dies führt ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels sowie des Blutdrucks.

**Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Achse des antidiuretischen Hormons und dessen Wirkung (Balling *et al.* Adv Clin Chem 2016)**

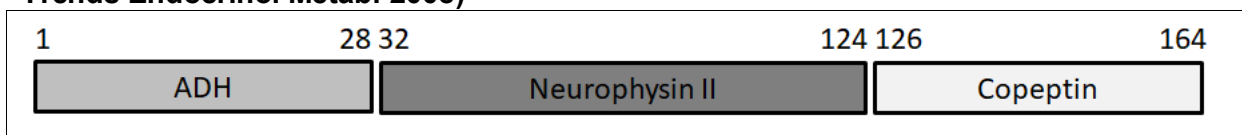


Hyperosmolalität, erniedrigtes Blutvolumen oder Stress führen zu einer vermehrten Synthese von ADH im Hypothalamus und einer Freisetzung dessen aus der Neurohypophyse. Dabei entfaltet es seine Wirkungen über die verschiedenen Rezeptoren (V1A-, V1B- und V2-Rezeptoren) in den unterschiedlichen Organsystemen.

## Synthese des antidiuretischen Hormons

Bei der Synthese von ADH in der hypothalamischen Region des Gehirns wird zuerst eine Hormonvorstufe (ProVasopressin) gebildet, die anschließend proteolytisch gespalten wird. Bei der Proteolyse wird das Prohormon in ADH und Copeptin in äquimolarer Konzentration sowie in das Trägerhormon Neurophysin II gespalten (Lewandowski *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2016). Dies wird vereinfacht in Abbildung 3 dargestellt. Copeptin ist ein glykosyliertes Peptid, welches aus 39 Aminosäuren besteht und durch Abspaltung vom C-terminalen Ende des Prohormons entsteht. Daher wird es auch als C-terminales proAVP oder CT-proAVP bezeichnet.

**Abbildung 3: Schematische Darstellung des ProVasopressins (Morgenthaler *et al.* Trends Endocrinol Metab. 2008)**



Das Prohormon ProVasopressin nach proteolytischer Spaltung in seine Bestandteile ADH, das Trägerhormon Neurophysin II und Copeptin. Die Zahlen beschreiben die Position der Aminosäuren auf dem Peptid.

## Klinische Bedeutung von Copeptin

Eine valide Messung von ADH gestaltet sich schwierig, da es zu 90 % an Thrombozyten gebunden ist und aufgrund seiner geringen Größe nur aufwendig und wenig sensitiv bestimmt werden kann (Gabor *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2007). Ein Vorteil von Copeptin gegenüber ADH ist dessen Stabilität. Es zeigt nach Einfrieren und Auftauen keine Veränderungen und ist auch bei Raumtemperatur für sieben Tage stabil (Morgenthaler *et al.* Clin Chemistry 2006). Da die Copeptin-Sekretion derer von ADH entspricht, kann folglich das stabilere Spaltprodukt anstelle von ADH gemessen werden. Copeptin ist ein analytisch stabiles und äquimolares Prä-pro-Hormon-Spaltprodukt von ADH. Es besitzt somit seit einigen Jahren seine Gültigkeit als Surrogatparameter für ADH, und die Messung hat Eingang in die Routine gefunden (Dobsa *et al.* Biochem Med 2013). Bereits in vielen jüngeren Studien taucht Copeptin in Zusammenhang mit *Diabetes mellitus* und anderen Stoffwechselerkrankungen auf. So wurde es zum Beispiel unter anderem in Bezug auf die Nierenfunktion, kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht und im Rahmen von Schwangerschaftsdiabetes untersucht (Hu *et al.* Int J Clin Exp Med 2015, Tasevska *et al.* Heart 2016, Enhörning *et al.* Eur J Endocrinol 2016, Ebert *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2016). Zudem gilt Copeptin als wichtiger Marker zur Prognosestellung akuter Notfälle wie Schock, Sepsis, Pneumonie oder Herzinfarkt (Rutishauser Ther Umsch 2009). Aufgrund der zahlreichen Erfahrungen und Vorteile im Analysemanagement, wurde auch in der vorliegenden Studie Copeptin als Biomarker für eine osmotische Belastung verwendet.



#### 1.4 AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND

Ein Zusammenhang zwischen ADH und einem erhöhten Blutzuckerspiegel wurde bereits in einigen Studien beschrieben und auf unterschiedliche physiologische Mechanismen zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass ADH über die V1A- und V1B-Rezeptoren in der Leber und der Bauchspeicheldrüse den Plasmaglukosespiegel erhöht. Dies geschieht einerseits durch Induktion der Glykogenolyse in der Leber, andererseits durch die Ausschüttung von Glukagon sowie Insulin aus den Inselzellen des Pankreas (Mavani *et al.* Front Med 2015). Eine neunjährige *Follow-up*-Studie zeigte bereits 2011, dass eine vermehrte Wasseraufnahme und eine dadurch niedrige ADH-Konzentration, das Risiko an *Diabetes* zu erkranken um 27 % senkt und somit ein Einfluss auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel besteht (Roussel *et al.* Diabetes Care 2011). Untermuert wurde diese These durch Ergebnisse, wonach eine forcierte Wasseraufnahme nicht nur zu einer deutlichen Abnahme des Plasmacopeptins führt, sondern ebenfalls zu einer signifikanten Senkung des Glukagon-Spiegels. Die Blutzucker- und Insulinkonzentration veränderte sich in dieser Studie dagegen nicht. Die Effekte waren vor allem bei den Personen zu verzeichnen, die normalerweise wenig Wasser zu sich nahmen und folglich hohe Copeptin-Spiegel aufwiesen (Enhörning *et al.* Eur J Nutr 2019). Die Zusammenfassung einiger Erkenntnisse aus Tierversuchen sowie epidemiologischen und genetischen Studien zeigten außerdem, dass ein hoher ADH-Spiegel das Risiko für Hyperglykämie, metabolische Störungen und *Diabetes* erhöht (Nakamura *et al.* J Intern Med 2017). So wird größtenteils von einer blutzuckersteigenden Wirkung durch ADH ausgegangen, welche vor allem über die V1-Rezeptoren in der Leber und im Pankreas funktioniert.

Es wird ebenfalls diskutiert, dass ADH selbst eine insulinotrope Wirkung besitzt. So bewirkt die Gabe von ADH möglicherweise sowohl bei Mäusen als auch Menschen eine Proliferation von  $\beta$ -Zellen des Pankreas und eine konzentrationsunabhängige Insulinfreisetzung. Dies hatte zur Folge, dass bei kombinierter Gabe von ADH und Glukose, der Blutzuckerspiegel von Mäusen durch eine vermehrte Insulinfreisetzung signifikant gesenkt wurde (Mohan *et al.* Biochimie 2019). Diese neuartige und wichtige Auswirkung auf die endokrine Funktion des Pankreas könnte erklären, warum eine vermehrte Ausschüttung von ADH bei erhöhtem Blutzucker stattfinden könnte.

Praktisch getestet wurde der Zusammenhang zwischen ADH- und Blutzuckerspiegel in einer randomisierten *Crossover*-Studie. Dabei wurde der Einfluss von akuter Hypohydratisierung auf die Regulierung des Glukosestoffwechsels geprüft, indem sich 16 gesunde Probanden in hypohydrisiertem sowie rehydriertem Zustand einem oGTT unterzogen. Dabei zeigte sich bei den weniger hydrierten Personen zwar ein Anstieg des Copeptins, jedoch kein Einfluss auf den Blutzuckerspiegel im Vergleich zum rehydrierten Zustand (Carroll *et al.* J Appl Physiol

2019). In einer jüngeren Studie wurde ebenfalls ein oGTT bei Probanden nach normaler sowie reduzierter Wasseraufnahme durchgeführt, nur dass es sich in diesem Fall um Patienten mit einer diagnostizierten *Diabetes* Typ 2 Erkrankung handelte. Dabei konnte eine Auswirkung auf den Blutzucker-, nicht aber auf den Insulin-Spiegel festgestellt werden. Mitunter beachtete man außerdem die Wirkung auf den Cortisolspiegel sowie auf Hormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), um den Anstieg der Serumglukose zu erklären. So fand man heraus, dass bei Menschen mit T2DM der Anstieg des Blutzuckerspiegels im oGTT bei Hypohydratation durch Erhöhung des Cortisolspiegels, nicht aber durch eine vermehrte Aktivität von Hormonen des RAAS, erklärt werden kann (Johnson *et al.* Nutr Res 2017). In einer Studie von 2019 konnte eine ebenfalls vorwiegend Glukagon-senkende Wirkung durch Wasseraufnahme verzeichnet werden, die sich vor allem bei Personen mit hohen Plasmacopeptin-Spiegeln bemerkbar machte (Enhörning *et al.* Eur J Nutr 2019). Zuvor wurde Copeptin bereits zum Risikomarker für glukometabolische Störungen erklärt und es wurde eine erhöhte Wasseraufnahme als potenzielle Maßnahme zur Risikoreduktion empfohlen (Enhörning *et al.* Ann Nutr Metab 2018).

Folglich ist ein Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel und der osmotischen Regulation in jedem Fall unbestritten. Im Allgemeinen wird in den meisten Studien jedoch davon ausgegangen, dass ein Anstieg des ADHs eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels über die verschiedenen Rezeptoren induziert und nicht umgekehrt. Der Fokus der vorliegenden Studie lag jedoch besonders darauf herauszufinden, inwieweit ein Glukoseanstieg durch die osmotische Belastung eine Verdünnung zur Folge hat, welche sich unter anderem durch eine Ausschüttung von ADH in Form von Copeptin äußert.

## 2 HYPOTHESE

Der *Diabetes mellitus* Typ 2 ist eine chronisch progrediente und nicht heilbare Erkrankung, die immer noch viele Fragen aufwirft. Nachdem die Ursachen, die zu einer *Diabetes*-Erkrankung führen – wie Überernährung und mangelnde Bewegung – als selbstverständlich gelten, ist bisher nicht eindeutig geklärt, welche Faktoren zu den schwerwiegenden mikro- und makrovaskulären Folgeerscheinungen und Komorbiditäten wie der arteriellen Hypertonie führen. Dies führte zu zahlreichen Studien, aus denen unter anderem hervorgeht, dass von einer Bedeutung der osmotischen Regulation im Zusammenhang mit dem Glukosestoffwechsel ausgegangen wird.

Glukose trägt als wichtiges osmotisches Agens in erhöhter Konzentration zu einer erheblichen Hyperosmolalität bei. Hieraus entstand die Hypothese, dass Glukose mit ihren osmotischen Eigenschaften eine osmotische Belastung darstellt, welche ihren Ausdruck auch in der Freisetzung von ADH findet. Dies sollte innerhalb der Studie durch eine erhöhte Plasmakonzentration des Surrogatparameters Copeptin im Rahmen eines oGTTs objektiviert werden. Dafür sollte neben dem Blutzuckerspiegel die Copeptinkonzentration vor Beginn des Tests (0 min) und eine bzw. zwei Stunden danach (60 und 120 min) bestimmt werden.

Zielsetzung war es zu untersuchen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkurve und dem Plasmacopeptin-Spiegel existiert. Eine solche Wechselbeziehung und ein Anstieg des Copeptins während des oGTTs, hätte zur Konsequenz, auch nach anderen Methoden zur Früherkennung des *Diabetes mellitus* und seiner Komorbiditäten – wie der arteriellen Hypertonie – zu suchen. Weiterhin sollte geprüft werden, inwieweit Alter, Geschlecht und Gewicht eine Rolle spielen und welche Auswirkung sich auf den Blutdruck ergibt. Außerdem war von Interesse, wie sich die Osmolalität des Blutes verhält und sich im Laufe des oGTTs verändert.

Daraus ergaben sich folgende Fragenstellungen:

- Kann ein physiologischer Zusammenhang zwischen einer gestörten Glukosetoleranz und arterieller Hypertonie erklärt werden?
- Wie wirkt sich die Gabe von 75 g Glukose auf die Osmolalität des Blutes aus?
- Verändert sich der Copeptin-Spiegel durch die Aufnahme von Glukose?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Blutosmolalität und Blutzuckerspiegel?
- Spielt das Alter der Probanden eine Rolle?
- Ergeben sich Unterschiede aufgrund der Herkunft der Probanden?
- Inwieweit sagt das Gewicht etwas über gestörte Glukosetoleranz aus?
- Welche physiologischen Unterschiede bestehen zwischen Frauen und Männern?

## 3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 REKRUTIERUNG VON PROBANDEN

#### Rekrutierung interner Probanden

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock geprüft und unter der Nummer A 2016-0084 registriert. Es wurden keine Bedenken geäußert. Demnach konnten Patienten eingeschlossen werden, die eine Indikation für einen oralen Glukose-Toleranztest aufwiesen. Zwischen Juni 2016 und Februar 2018 wurden Patienten mit dem Verdacht auf einen *Diabetes mellitus* Typ 2 oder eine andere nicht-diabetische Hyperglykämie untersucht, die sich in der Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Universitätsmedizin Rostock zur Diagnostik befanden. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt (vgl. Tabelle 2):

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die klinische Studie**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>- Verdacht auf <i>Diabetes mellitus</i> Typ 2</li><li>- Schwangerschaftsdiabetes</li><li>- Alter 18-75 Jahre</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- akute oder chronische Infektion</li><li>- interkurrente Erkrankungen</li><li>- keine Einwilligung in die Studienteilnahme</li></ul>

#### Rekrutierung externer Probanden

Durch die Kooperation mit der schlesischen medizinischen Universität in Katowice und die freundliche Unterstützung von Prof. Dr. hab. n. med. Michał Holecki konnten wir die Zahl unserer Studienteilnehmer deutlich vergrößern. Unter der Verwendung der von uns bereitgestellten Protokolle und Tabellen involvierte die Klinik im Zeitraum von Juni 2016 bis April 2017 45 geeignete Patienten in die Studie. Die Blutproben der Probanden wurden, wie von uns vorgegeben zentrifugiert und das gewonnene Serum bei mindestens  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Mithilfe des Kurierdienstleisters *GO! Express* wurden uns die tiefgefrorenen Proben am 09.05.2017 auf 10 kg Trockeneis übergeben. Bei Fragen standen uns Prof. Holecki und die Klinik jederzeit freundlich zur Verfügung.

### 3.2 STUDIENSPEZIFISCHE DATENERHEBUNG

Für die Studie protokollierten wir verschiedene Parameter der Teilnehmer (vgl. Tabelle 3):

**Tabelle 3: Studienrelevante Einflussgrößen**

vor Durchführung des oGTTs	im Rahmen des oGTTs
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter</li><li>- Geschlecht</li><li>- Körpergröße</li><li>- Körpergewicht</li><li>- BMI</li><li>- HbA1c</li><li>- systolischer und diastolischer Blutdruck</li><li>- Medikation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Glukosekonzentration nach 0 min, 60 min und 120 min [mmol/l]</li><li>- Copeptinkonzentration nach 0 min, 60 min und 120 min [pmol/l]</li><li>- Osmolalität nach 0 min, 60 min und 120 min [mosm/kg]</li><li>- Insulinkonzentration nach 0 min [<math>\mu</math>U/ml]</li></ul>

#### Bestimmung des Körpergewichts

Wir bestimmten Größe und Gewicht der Probanden und berechneten daraus den *Body-Mass-Index* (BMI). Dieser berechnet sich aus Körpergewicht in kg/Körpergröße in  $m^2$ . Basierend auf dem BMI teilten wir die Patienten in normal bis übergewichtig und adipös ein und legten dabei die Grenze bei einem Wert von  $30,0 \text{ kg/m}^2$ , was laut Definition einer Adipositas ersten Grades entspricht.

#### Messung des Blutdrucks

Die Erfassung des Blutdrucks erfolgte im Rahmen der Sprechstunde bereits vor der Durchführung des oralen Glukosetoleranz-Testes. Dabei wurde ein mechanisches Gerät der Firma bosco für die Messung am Oberarm verwendet. Gemessen wurde am sitzenden Patienten mit einer Standard-Manschette oder bei Bedarf einer XL-Manschette.

#### Dokumentation der aktuellen Medikation

Um eventuelle Wechselwirkungen auszuschließen, dokumentierten wir die Medikamente der Teilnehmer. Dabei waren besonders Antihypertensiva wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Diuretika und die Einnahme von Glukokortikoiden von Bedeutung. Die Verwendung der Antihypertensiva Moxinidin/Clonidin und Amiloride/Triamterene wurde von allen Patienten verneint und konnte daher vernachlässigt werden.

## Nierenretentionsparameter, Elektrolyt- und Lipidstatus

Laborwerte, darunter Elektrolyte wie Natrium, Kalium und Calcium oder die Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff sowie die GFR und die Fettstoffwechselfparameter HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride wurden – falls verfügbar – ebenfalls erfasst.

### 3.3 DURCHFÜHRUNG DES ORALEN GLUKOSE-TOLERANZTESTS

Die Studienpatienten erschienen morgens zwischen 7.30 und 8.00 Uhr in der Ambulanz der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universität Rostock, unter vorheriger Einhaltung einer 8-12 stündigen Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz. Die DDG empfiehlt drei oder mehr Tage vor dem Test auf eine kohlenhydratreiche Ernährung mit einer täglichen Zufuhr von mindestens 150 g zu achten. In der Ambulanz erfolgte zuerst die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle und die erste Blutabnahme (0 min) am liegenden Patienten. Danach erhielten die Probanden 75 g Traubenzucker, aufgelöst in ca. 250 ml Tee. Der Traubenzucker wird in Form von 82,5 g Glukose-Monohydrat PhEUr von der Apotheke in Einzelportionen abgepackt bereitgestellt. Die Glukoselösung sollte von den Patienten möglichst innerhalb von fünf Minuten getrunken werden. Anschließend durften sich die Probanden möglichst wenig bewegen und weiterhin nichts zu sich nehmen, um exogene Einflüsse auf den Blutzuckerspiegel zu vermeiden. Nach jeweils 60 und 120 min erfolgten weitere Blutentnahmen.

#### Blutentnahme

Die Blutentnahmen wurden unter den üblichen hygienischen Bedingungen durchgeführt und waren mit einem sehr geringen Risiko (z.B. kleiner Bluterguss) verbunden. Bei den Studienteilnehmern waren etwa 15 ml mehr als für die üblichen Untersuchungen erforderlich. Für die Entnahme wurden sterile *Safety*- oder *Multifly*-Kanülen der Firma Sarstedt gebraucht. Für die Messung von Copeptin sowie der Osmolalität verwendeten wir die 9 ml *S-Monovette Serum* ebenfalls der Firma Sarstedt. Für die Glukosemessung wurde die *S-Monovette GlucoEXAKT* desselben Herstellers verwendet, welche durch den Zusatz von Fluorid eine vollständige Glykolysehemmung erzielt und somit eine korrekte Messung ermöglicht.

#### Probenverarbeitung

Die Fluorid-Monovetten wurden direkt an das Labor der Universität Rostock weitergeleitet. Dort wurden die Glukosekonzentrationen von allen Proben bestimmt. Die Serumröhrchen

wurden stehend im Kühlschrank bei vorerst 8°C gelagert und binnen 24 Stunden zentrifugiert. Die Zentrifugation erfolgte mit dem Gerät *CompactStar CS4* der Firma vwr™. Das abzentrifugierte Serum jeder Probe wurde in jeweils zwei Küvetten oder in Einmal-Reagenzgefäße pipettiert, beschriftet und anschließend bei -20°C tiefgefroren und aufbewahrt.

Die eingefrorenen Serum-Küvetten wurden im Mai 2018 geschlossen an das Labor der Universität Rostock gegeben, wo sowohl die Osmolalität als auch die Copeptinkonzentration der Proben bestimmt wurde.

### 3.4 LABORANALYTIK

#### Bestimmung der Glukosekonzentration

Die Messungen erfolgten mit Hilfe des *Unice1® DxC Systems* der Firma Beckman Coulter. Das System berechnet die Glukosekonzentration mittels einer kinetischen Sauerstoffmethode. Dabei wird in jede Probe eine Glukoseoxidase-Lösung injiziert und über die Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauchs die Glukosekonzentration ermittelt. Die Spitzengeschwindigkeit des O<sub>2</sub>-Verbrauchs ist direkt proportional zur Glukosekonzentration.

#### Bestimmung der Osmolalität

Die Messungen erfolgten mit dem *Osmomat 030* von Gonotec. Das Messprinzip basiert auf der Kryoskopie: Dabei wird durch Messung der Gefrierpunkterniedrigung auf die Masse gelöster Teilchen in einer Probe geschlossen, indem die Differenz gegenüber der Gefriertemperatur eines reinen Lösungsmittels gebildet wird. Die Differenz ist direkt proportional zur Osmolalität der Lösung.

#### Messung der Copeptinkonzentration

Diese erfolgte mit dem *Kryptor compact* der Firma ThermoFisher. Dabei handelt es sich um einen automatisierten Immunfluoreszenzassay. Das Prinzip der Messung beruht auf der TRACE™-Methode. Dabei werden Signale, die von einem Immunkomplex ausgehen, in µ-Sekunden gemessen und darüber auf die Konzentration des zu bestimmenden Analyten geschlossen.

#### Bestimmung der Insulinkonzentration

Bei insgesamt 13 geeigneten Probanden wurde zusätzlich die Insulinkonzentration mittels des *Elecsys® Insulin* der Firma Roche bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur quantitativen Insulin-Bestimmung in

Humanseren oder -plasma. Dabei werden einem Immunkomplex aus Insulin und Antikörper paramagnetische Mikropartikel zugegeben. Durch Zugeben von Spannung entsteht eine Chemilumineszenzreaktion, deren Signalstärke proportional zur Analytkonzentration ist (roche ©2018). Anschließend wurde aus der nüchternen Glukose- und Insulinkonzentration der HOMA-Index berechnet, welcher auf die endogene Insulinresistenz des Patienten schließen lässt (Matthews *et al.* Diabetologia 1985). Dabei wurden Werte  $\geq 2$  als auffällig gewertet.

### 3.5 STATISTISCHE METHODEN

Alle anamnestischen Daten und Untersuchungsbefunde, die im Rahmen der Studie erfasst bzw. generiert wurden, wurden pseudonymisiert in einer *EXCEL*-Datenbank (Microsoft, USA) gespeichert und statistisch ausgewertet (deskriptive Statistik, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalyse). Die erhobenen Daten wurden mit einer statistischen Software (*IBM SPSS Version 25, MedCalc Software Version 18.11.3*) analysiert. Die deskriptive Auswertung quantitativer Merkmale umfasste Mittelwert, Normalverteilung, Median und Interquartilen, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl der Messwerte pro Parameter. Bei qualitativen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeit gebildet. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem *Shapiro-Wilk*-Test durchgeführt. Gruppenvergleiche erfolgten mit dem *t*-Test (normalverteilte Stichproben) bzw. *Wilcoxon*- oder Vorzeichen-Test (nicht normalverteilte Stichproben). Grundsätzlich sind alle *p*-Werte das Resultat zweiseitiger statistischer Tests und prinzipiell wurde  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant und  $p \leq 0,01$  als statistisch hochsignifikant angesehen (bei einem Konfidenzintervall von 95 %).



## 4 ERGEBNISSE

Es wurde bei insgesamt 73 Probanden ein oraler Glukose-Toleranztest durchgeführt, um eine Blutzuckerstoffwechselstörung aufzudecken. Eine solche konnte bei insgesamt 35 Probanden festgestellt werden. Damit hatten 52,1 % der getesteten Personen keine Glukosestoffwechselstörung, obwohl alle Teilnehmer ein erhöhtes Risiko für eine Hyperglykämie aufwiesen. Bei 17,8 % (13 Teilnehmern) bestand eine abnormal erhöhte Nüchternglukose, bei 20,5% (15 Teilnehmern) eine gestörte Glukosetoleranz zwei Stunden nach Glukoseaufnahme und bei 4,1 % (drei Teilnehmern) lag eine kombinierte Störung vor. Bei vier Studienteilnehmern (5,5 %) wurde im Rahmen des oGTTs ein manifester *Diabetes mellitus* diagnostiziert. Neben den Messergebnissen im oGTT wurden Daten, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI sowie systolischer und diastolischer Blutdruck statistisch ausgewertet.

### 4.1 VERÄNDERUNG DER KONZENTRATIONEN DURCH GLUKOSEGABE

#### 4.1.1 GLUKOSEKONZENTRATION

Der Nüchternglukosespiegel betrug im Mittel 5,2 ( $\pm 0,6$ ) mmol/l, 60 min nach der Glukosegabe lag der Mittelwert bei 8,8 ( $\pm 2,4$ ) mmol/l. Nach 120 min ermittelten wir einen Median von 6,9 (5,5/8,4) mmol/l. Demnach waren in der untersuchten Studienpopulation die Glukosekonzentrationen nach 120 min im Vergleich zu denjenigen nach 0 bzw. 60 min nicht normalverteilt (*Shapiro-Wilk-Test*  $p < 0,05$ ). Vergleicht man die Blutzuckerkonzentrationen der Zeitpunkte 0, 60 und 120 min, zeigt sich erwartungsgemäß eine hochsignifikante Änderung durch die Aufnahme von Glukose (*Wilcoxon-Test* für gepaarte Stichproben jeweils  $p < 0,01$ ), welche in Abbildung 4 bildlich verdeutlicht wird.

#### 4.1.2 COPEPTINKONZENTRATION

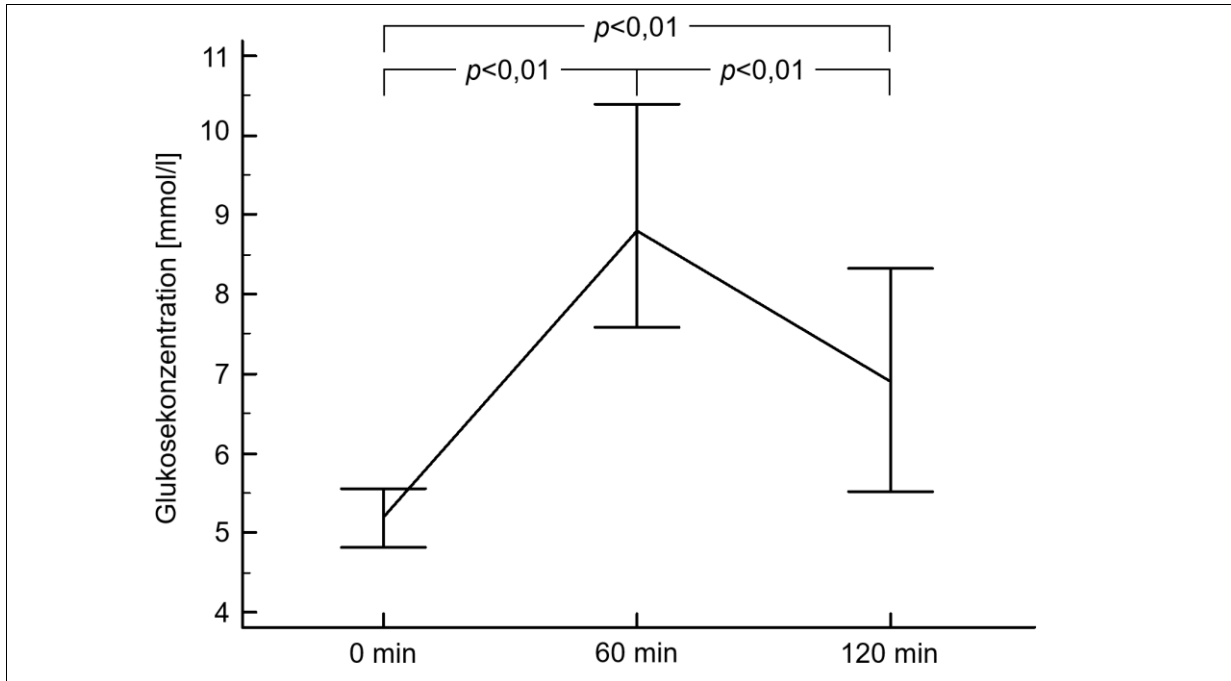
In nüchternem Zustand lag der Median der Copeptinkonzentration bei 4,8 (3,3/8,7) pmol/l. 60 min nach Glukoseaufnahme bei 5,2 (3,1/8,3) pmol/l. Nach 120 min zeigte sich ein Abfall des Medians auf 4,7 (3,1/8,0) pmol/l. Betrachtet man die Copeptinkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ist keine signifikante Änderung durch die Gabe von Glukose zu erkennen (*Wilcoxon-Test* für gepaarte Stichproben  $p > 0,05$ ).

#### 4.1.3 BLUTOSMOLALITÄT

Die höchste gemessene Osmolalität in nüchternem Zustand betrug 602,0 mosm/kg. Da eine so hohe Konzentration mit dem Leben nicht vereinbar wäre, sind wir von einem Messfehler ausgegangen und haben diesen und alle Werte  $> 350$  mosm/kg bei der statistischen

Auswertung ignoriert. Die sich daraus ergebenden Mediane mit Interquartilen sowie das Ergebnis des *Wilcoxon*-Tests für gepaarte Stichproben sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Abbildung 4: Darstellung der Blutzuckerkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Gabe von Glukose**



Vor Glukoseaufnahme (0 min) bewegen sich die Blutzuckerspiegel in einem schmalen Bereich um 5,2 mmol/l (Standardabweichung  $\pm 0,6$ ). Eine Stunde nach der Aufnahme (60 min) kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Glukosekonzentration auf 8,8 mmol/l, mit ebenfalls größerer Varianz; nach einer weiteren Stunde (120 min) fällt die Glukosekonzentration signifikant auf 6,9 mmol/l ab. Die Darstellung erfolgte im Plot als Median und 25./75. Perzentile.

**Tabelle 4: Änderung der Blutosmolalität durch die Gabe von Glukose**

Zeitpunkt	0 min	60 min	120 min	
Osmolalität [mosm/kg]	292 (285/298)	291 (285/300)		$p=0,02$
		291 (285/300)	291,5 (285/297)	$p=0,15$
	292 (285/298)		291,5 (285/297)	$p=0,78$

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Änderung der Osmolalität nach 60 min im Vergleich zu der nüchternen Konzentration (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben  $p < 0,05$ ). Dagegen bestand gegenüber der Osmolalität nach 120 min keine statistisch signifikante Änderung (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben jeweils  $p > 0,05$ ).

## 4.2 KORRELATIONEN

### 4.2.1 ZUSAMMENHÄNGE MIT PHYSISCHEN EIGENSCHAFTEN

#### Auswirkung des Alters

Das Alter der untersuchten Patienten betrug im Mittel 50,0 Jahre. Der älteste Studienteilnehmer war 88 Jahre alt, das Alter der jüngsten Patientin betrug 18 Jahre. In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich, dass eine statistisch hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ ) zwischen Alter und Glukosekonzentration besteht (vgl. Tabelle 5). Die älteren Studienteilnehmer zeigten also sowohl vor als auch nach Glukosegabe signifikant höhere Nüchtern-Blutzuckerwerte. Vor der Gabe von Glukose bestand zwischen Alter und der Höhe der Copeptinkonzentration (*Copeptin0*) kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Spearman- $r_s = 0,089$ ). Dies änderte sich nach Gabe von Glukose. Sowohl gegenüber dem Copeptin60- (Spearman- $r_s = 0,269$ ), als auch gegenüber dem Copeptin120-Wert (Spearman- $r_s = 0,253$ ) konnte eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Korrelation nachgewiesen werden. Somit hatten die älteren Probanden signifikant höhere Copeptinkonzentrationen nach oraler Aufnahme von Glukose. In Bezug auf die Osmolalität verhielt es sich in der untersuchten Studienpopulation gegenteilig. Während vor der Gabe von Glukose ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen Alter und Osmolalität (*Osmolalität0*) bestand (Spearman- $r_s = 0,311$ ), konnte nach Gabe von Glukose keine Korrelation mehr zwischen Alter und erhöhter Blutosmolalität nachgewiesen werden (Spearman- $r_s = 0,005$  bzw.  $-0,05$ ).

**Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkonzentration und dem Alter**

	Alter
Glukose 0 min	$r_s^* = 0,436$
Glukose 60 min	$r_s^* = 0,561$
Glukose 120 min	$r_s^* = 0,595$

\* Korrelationskoeffizient nach Spearman

Bereits vor der Gabe von Glukose (*Glucose0*) bestand eine deutliche Korrelation zwischen Blutzuckerspiegel und dem Alter. Ein verstärkter Zusammenhang zeigte sich noch einmal nach Glukoseaufnahme (*Glucose60*). Die stärkste Korrelation existierte zwischen Alter und der Glukosekonzentration nach zwei Stunden (*Glucose120*).

### Auswirkung der Körpergröße

Die Körpergröße wurde in *cm* gemessen und betrug im Durchschnitt 167,5 *cm*. Der größte Studienteilnehmer war 182 *cm* groß, die kleinste Teilnehmerin maß 152 *cm*. Der einzige statistisch hochsignifikante Zusammenhang in der Auswertung bezüglich der Körpergröße existierte zwischen dieser und dem Gewicht ( $p < 0,01$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r_s$  betrug 0,391 und zeigte damit einen deutlichen Zusammenhang zwischen Größe und Gewicht der untersuchten Teilnehmer. Zwischen dem Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach Glukoseaufnahme (*Glucose120*) und der Körpergröße bestand ein negativer Zusammenhang (Spearman- $r_s = -0,227$ ) und verpasste auch nur knapp das Signifikanzniveau ( $p = 0,057$ ). Was bedeuten würde, dass mit zunehmender Körpergröße niedrigere Blutzuckerkonzentrationen nach 120 min bestünden. Zwischen der Körpergröße und der Copeptinkonzentration zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (Spearman- $r_s = 0,034$ ;  $-0,108$  bzw.  $-0,099$ ) sowie gegenüber der Osmolalität (Spearman- $r_s = 0,092$ ;  $0,098$  bzw.  $0,057$ ) konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

### Auswirkung des Körpergewichts

Das Gewicht aller Studienteilnehmer wurde gemessen und in *kg* angegeben. Der Median lag bei 87 (74/107,5) *kg*. Das höchste gemessene Körpergewicht betrug 172 *kg*, die leichteste Studienteilnehmerin wog 49,4 *kg*. Ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) bestand erwartungsgemäß zwischen Körpergewicht und BMI (Spearman- $r_s = 0,926$ ). Ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) war die Korrelation zwischen Körpergewicht und dem Blutdruck der Probanden. Patienten mit einem höheren Gewicht wiesen sowohl einen höheren systolischen (Spearman- $r_s = 0,243$ ) als auch diastolischen (Spearman- $r_s = 0,250$ ) Blutdruckwert auf. In der untersuchten Studienpopulation stellte sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Körpergewicht und hohen Blutzuckerspiegeln dar (Spearman- $r_s = 0,116$ ;  $-0,128$  bzw.  $-0,039$ ). Ebenso konnte in der untersuchten Studiengruppe keine Korrelation zwischen Körpergewicht und der Copeptinkonzentration festgestellt werden (Spearman- $r_s = 0,097$ ;  $0,040$  bzw.  $0,003$ ). Ähnlich verhielt es sich bezüglich der Osmolalität des Blutes. Lediglich zeigte sich eine negative, jedoch statistisch nicht signifikante Korrelation zwischen dem Gewicht und der Osmolalität 60 min nach Aufnahme von Glukose (Spearman- $r_s = -0,215$ ). Was bedeuten würde, dass die Teilnehmer mit einem höheren Körpergewicht nach Glukoseaufnahme niedrigere Osmolalitäten aufwiesen und umgekehrt ein niedrigeres Körpergewicht mit höheren Werten der Osmolalität einherginge.

### Auswirkung des Body-Mass-Index

Wir berechneten aus Körpergröße und -gewicht den BMI jedes Probanden. Der Median lag bei 32,0 (26,9/37,2) kg/m<sup>2</sup>, was definitionsgemäß einer Adipositas entspricht (Schienkiewitz *et al.* Journal of Health Monitoring 2017). Der höchste Wert betrug 58,8 kg/m<sup>2</sup>, der niedrigste BMI lag bei 18,0 kg/m<sup>2</sup>. Signifikant korrelierte der Wert des BMI neben dem Gewicht mit dem systolischen Blutdruck (Spearman- $r_s=0,272$ ;  $p<0,05$ ). Auch zwischen BMI und der Höhe des diastolischen Blutdrucks war ein Zusammenhang zu erkennen (Spearman- $r_s=0,230$ ). Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. Zwischen BMI und den Blutzuckerkonzentrationen (Spearman- $r_s=0,159$ ;  $-0,065$  bzw.  $0,062$ ) sowie den Copeptin-Spiegeln (Spearman- $r_s=0,081$ ,  $-0,008$  bzw.  $0,023$ ) der unterschiedlichen Zeitpunkte konnte keinerlei statistisch signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Dagegen bestand eine statistisch nahezu signifikante ( $p=0,057$ ) negative Korrelation zwischen dem BMI und der Blutosmolalität 60 min nach Glukosezufuhr (*Osmolalität60*) (Spearman- $r_s=-0,245$ ). Somit war das Blut der Patienten mit hohem BMI hypoosmolarer als das der weniger korpulenten Vergleichspersonen.

#### 4.2.2 AUSWIRKUNG DES BLUTDRUCKWERTES

##### Auswirkung des systolischen Blutdruckwertes

Es wurden sowohl der systolische als auch diastolische Blutdruckwert bestimmt und in mmHg angegeben. Der systolische Blutdruck in der untersuchten Studiengruppe betrug im Median 130 (120/140) mmHg. Der höchste gemessene systolische Wert war 175 mmHg, die niedrigste Messung ergab 100 mmHg. Neben Gewicht und BMI konnten noch weitere Messvariablen, die signifikant mit dem systolischen Blutdruckwert korrelierten, gefunden werden. Erwartungsgemäß korrelierte der systolische Blutdruck auf höchstem Signifikanzniveau ( $p<0,01$ ) mit dem diastolischen Blutdruck (Spearman- $r_s=0,413$ ). Außerdem zeigte sich ein statistisch signifikanter ( $p<0,05$ ) Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks und der Blutzuckerkonzentration vor Aufnahme von Glukose (*Glucose0*) (Spearman- $r_s=0,264$ ). Somit offenbarten in der untersuchten Population Personen mit einem hohen systolischen Blutdruck auch höhere Nüchtern-Blutzuckerwerte. Dies zeigte sich allerdings nicht in Bezug auf die Glukosekonzentrationen nach 60 bzw. 120 min. Ebenfalls korrelierte die Höhe des systolischen Blutdrucks nur schwach und nicht signifikant mit den Copeptinkonzentrationen der unterschiedlichen Zeitpunkte. Der größte Zusammenhang bestand gegenüber dem Copeptinwert in nüchternem Zustand (*Copeptin0*) (Spearman- $r_s=0,200$ ). Statistisch signifikant ( $p<0,05$ ) korrelierte dagegen der systolische Blutdruck mit der Blutosmolalität vor Durchführung des oGTTs (*Osmolalität0*) (Spearman-

$r_s=0,272$ ). Damit hatten die Studienteilnehmer mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten nicht nur verhältnismäßig höhere Blutzuckerkonzentrationen, sondern zeigten in nüchternem Zustand auch eine erhöhte Osmolalität des Blutes. Nach Glukoseaufnahme (*Osmolalität60* bzw. *Osmolalität120*) konnte dieses Phänomen, ähnlich wie im Zusammenhang mit der Glukosekonzentration, nicht mehr nachgewiesen werden (Spearman- $r_s=0,053$  bzw.  $0,068$ ).

#### Auswirkung des diastolischen Blutdruckwertes

Der Median des diastolischen Blutdrucks in der untersuchten Studiengruppe betrug 80 (70/80) mmHg. Der höchste Wert wurde bei 120 mmHg gemessen, der niedrigste ermittelte Wert lag bei 55 mmHg. Im Vergleich zu dem systolischen Blutdruck korrelierte der diastolische Wert nur geringfügig und statistisch nicht signifikant mit der Nüchtern-Blutzuckerkonzentration (*Glucose0*) (Spearman- $r_s=0,117$ ). Bezüglich der Glukosekonzentrationen eine bzw. zwei Stunden nach dem oGTT (*Glucose60* bzw. *Glucose120*) konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (Spearman- $r_s=-0,062$  bzw.  $-0,057$ ). Auch hinsichtlich der Copeptinkonzentrationen konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden (Spearman- $r_s=0,057$ ;  $0,137$  bzw.  $0,118$ ). Wie der Systolische korrelierte auch der diastolische Blutdruck mit der Osmolalität in nüchternem Zustand (*Osmolalität0*) (Spearman- $r_s=0,245$ ) und statistisch nahezu signifikant ( $p=0,051$ ). Zudem zeigte sich eine statistisch signifikante ( $p<0,05$ ) Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruckwert und der Blutosmolalität zwei Stunden nach dem oGTT (*Osmolalität120*) (Spearman- $r_s=0,272$ ). Somit hatten in der untersuchten Studienpopulation Probanden mit erhöhten diastolischen Blutdruckwerten, sowohl vor als auch zwei Stunden nach der oralen Aufnahme von Zucker, vermehrt hyperosmolares Blut gegenüber den übrigen Studienteilnehmern.

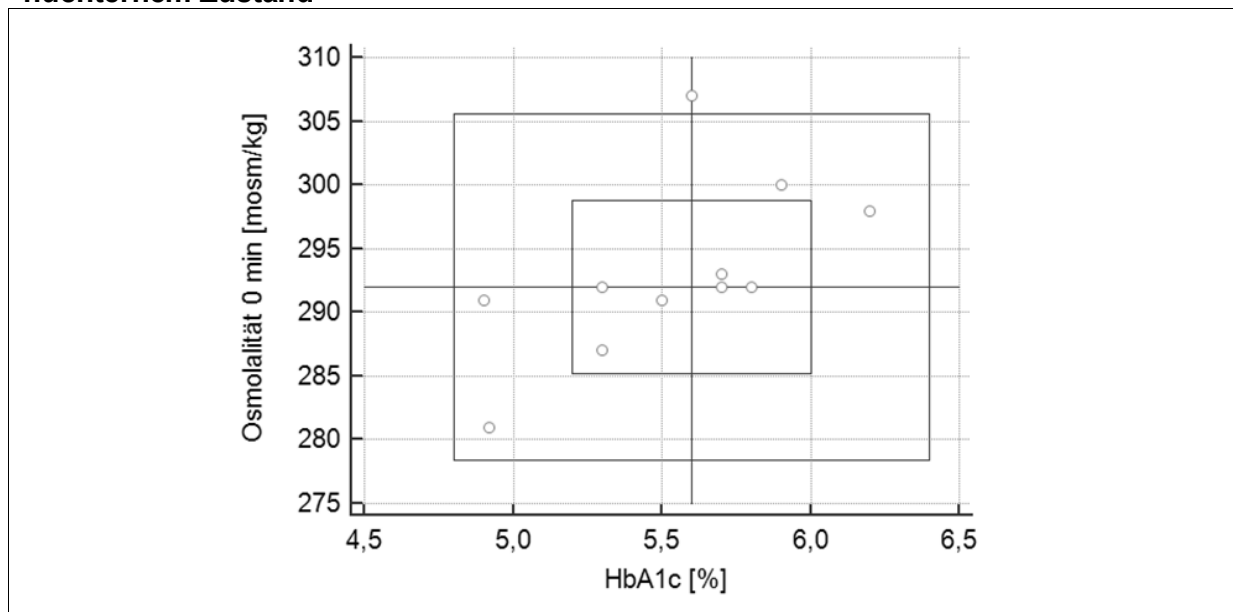
#### 4.2.3 BEDEUTUNG DES BLUTZUCKERPROFILS

##### Betrachtung des HbA1c-Wertes

Der HbA1c-Wert wurde nur bei vereinzelt Probanden ( $n=11$ ) bestimmt und in % angegeben. Der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen lag bei  $5,53 (\pm 0,4)$  %. Der höchste gemessene Wert betrug  $6,2$  %, wobei es sich zwar um einen auffälligen aber noch nicht *Diabetes*-relevanten Wert handelt. Die niedrigste Konzentration lag bei  $4,9$  %. Trotz des kleinen Messkollektivs korrelierte der HbA1c-Wert deutlich und statistisch signifikant ( $p<0,05$ ) mit der Blutosmolalität vor Glukosegabe (Spearman- $r_s=0,730$ ). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 5 graphisch verdeutlicht. Hinsichtlich der Osmolalitäten nach Glukosegabe (*Osmolalität60* bzw. *Osmolalität120*) stellte sich dagegen keine bzw. eine sogar negative Korrelation dar (Spearman- $r_s=-0,002$  bzw.  $-0,300$ ). Auch gegenüber der

Copeptinkonzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten (*Copeptin*0, 60 bzw. 120) zeigte sich ein negativer Zusammenhang (Spearman- $r_s = -0,406$ ;  $-0,260$  bzw.  $-0,132$ ). Was bedeuten würde, dass die Probanden mit hohen HbA1c-Werten niedrigere Copeptin-Spiegel aufweisen. Allerdings waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Ebenfalls deutlich, aber statistisch nicht signifikant korrelierte ein hoher HbA1c-Wert mit einem erhöhten systolischen Blutdruck (Spearman- $r_s = 0,545$ ), in geringerem Maße auch mit einem erhöhten diastolischen Druck (Spearman- $r_s = 0,233$ ).

**Abbildung 5: Darstellung der Korrelation zwischen HbA1c-Wert und Blutosmolalität in nüchternem Zustand**



Die Probanden mit niedrigen HbA1c-Werten (<5,6 %) wiesen eine ebenfalls niedrige Osmolalität (<292 mosm/kg) auf, während die Probanden mit HbA1c-Werten >5,6 % signifikant höhere Osmolalitäten (>292 mosm/kg) offenbarten.

#### Betrachtung der Insulinkonzentration

Sowohl die Insulinkonzentrationen als auch die Werte der Homöostase-Modell-Assessment-Insulinresistenz (HOMA-IR) waren normalverteilt. Der Mittelwert der Insulinkonzentration lag bei  $15,9 (\pm 11,2) \mu\text{U/ml}$ , der Mittelwert des HOMA-Index bei  $3,7 (\pm 2,5)$ , was *per definitionem* für eine Insulinresistenz spricht. Beide Parameter korrelierten statistisch signifikant bzw. hochsignifikant mit dem systolischen Blutdruck (Person- $r_p = 0,753$ ;  $p < 0,05$  bzw.  $0,816$ ;  $p < 0,01$ ) und ebenfalls hochsignifikant mit der Plasmaosmolalität (Person- $r_p = 0,719$ ;  $p < 0,01$ ).

#### Betrachtung der Glukosekonzentration in nüchternem Zustand

Der erste Blutzuckerwert (*Glucose*0) wurde vor der Gabe von Glukose und nach einer Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden bestimmt. Er wurde in *mmol/l* angegeben und

betrug im Mittel 5,22 mmol/l, was einem normoglykämischen Zustand entspricht (diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2015). Der höchste gemessene Blutzuckerwert lag bei 6,8 mmol/l. Dabei spricht man laut deutscher Leitlinien von einer abnormal erhöhten Nüchtern glukose. Die niedrigste Konzentration wurde mit 3,9 mmol/l gemessen. Die Nüchtern glukose (*Glucose0*) korrelierte statistisch hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) mit dem Blutzuckerspiegel eine Stunde nach Glukoseaufnahme (*Glucose60*) (Spearman- $r_s = 0,333$ ). Dagegen konnte zwischen dem Nüchternblutzucker (*Glucose0*) und dem Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme (*Glucose120*) nur eine geringe und statistisch nicht signifikante Korrelation festgestellt werden (Spearman- $r_s = 0,174$ ). Die gemessene Nüchtern-Glukose lässt also nicht zwangsläufig auf die ermittelten Werte im oGTT schließen. Es konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nüchtern-Blutzuckerspiegel und den Copeptinkonzentrationen der unterschiedlichen Zeitpunkte (*Copeptin0*, *Copeptin60* bzw. *Copeptin120*) dargestellt werden (Spearman- $r_s = 0,123$ ;  $0,140$  bzw.  $0,126$ ). Dagegen bestand eine statistisch signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) zwischen Nüchtern-Blutzucker und Blutosmolalität vor Aufnahme von Glukose (*Osmolalität0*) (Spearman- $r_s = 0,299$ ).

#### Betrachtung der Glukosekonzentration nach 60 min

Eine Stunde nach oraler Gabe von 75 g Glukose wurde erneut die Blutzuckerkonzentration (*Glucose60*) gemessen und ebenfalls in mmol/l angegeben. Der Mittelwert lag bei 8,81 mmol/l. Der höchste gemessene Wert betrug 14,9 mmol/l. Der Niedrigste wurde mit 4,1 mmol/l gemessen. Statistisch hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) korrelierte der Glukose60-Wert mit dem Blutzuckerspiegel, der eine weitere Stunde später gemessen wurde (*Glucose120*) (Spearman- $r_s = 0,678$ ). Eine erhöhte Konzentration nach einer Stunde weist also meist auch auf einen auffälligen Wert nach zwei Stunden hin. Gegenüber den Copeptinkonzentrationen (Spearman- $r_s = 0,162$ ;  $=0,212$  bzw.  $=0,198$ ) und der Osmolalität (Spearman- $r_s = 0,149$ ;  $=0,085$  bzw.  $0,048$ ) der unterschiedlichen Zeitpunkte konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.

#### Betrachtung der Glukosekonzentration nach 120 min

Der Median der Blutzuckermessung zwei Stunden nach Glukosegabe ergab 6,9 (5,5/8,4) mmol/l. Der am Höchsten gemessene Wert betrug 15,5 mmol/l. Der niedrigste Blutzucker wurde mit 3,3 mmol/l gemessen. In der untersuchten Studiengruppe gingen erhöhte Glukose120-Spiegel signifikant ( $p < 0,05$ ) mit erhöhten Copeptinkonzentrationen zu allen drei Zeitpunkten einher. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Somit wiesen Studienteilnehmer mit gestörter Glukosetoleranz sowohl



bereits vor als auch nach der Aufnahme von Glukose erhöhte Konzentrationen an Copeptin auf. Bezüglich der Osmolalität herrschten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (Spearman- $r_s=0,132$ ;  $r_s=0,088$  bzw.  $r_s=0,058$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabelle 6: Zusammenhang zwischen der Copeptinkonzentration und dem Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach Glukoseaufnahme**

	Glukose 120 min
Copeptin 0 min	$r_s^* = 0,263$
Copeptin 60 min	$r_s^* = 0,301$
Copeptin 120 min	$r_s^* = 0,280$

\* Korrelationskoeffizient nach Spearman

Der Copeptin-Spiegel in nüchternem Zustand (*Copeptin0*) korrelierte signifikant ( $p<0,05$ ) mit dem 2-Stunden-Blutzuckerwert (*Glucose120*). Die Korrelation zwischen dem Blutzuckerspiegel nach zwei Stunden (*Glucose120*) und der Copeptinkonzentration eine Stunde nach Glukoseaufnahme (*Copeptin60*) war noch ausgeprägter und statistisch hochsignifikant ( $p<0,01$ ). Auch zwischen den Blutzucker- und Copeptin-Spiegeln nach jeweils zwei Stunden (*Glucose120* und *Copeptin120*) bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p<0,05$ ).

#### 4.2.4 BEDEUTUNG DER OSMOTISCHEN PARAMETER

##### Betrachtung der Copeptinkonzentration in nüchternem Zustand

Aus dem zentrifugierten Serum der Blutproben vor Glukosegabe wurde der Copeptin-Spiegel (*Copeptin0*) in *pmol/l* bestimmt. Die Messungen ergaben einen Median von 4,8 (3,3/8,7) *pmol/l*. Der höchste Copeptin-Wert in nüchternem Zustand betrug 68,5 *pmol/l*. Der niedrigste Wert wurde bei 1,3 *pmol/l* gemessen. Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter ( $p<0,01$ ) Zusammenhang unter den Copeptinkonzentrationen zu den drei verschiedenen Zeitpunkten. Der Copeptin-Spiegel in nüchternem Zustand (*Copeptin0*) korrelierte deutlich positiv mit der Copeptinkonzentration eine Stunde nach Einnahme von Glukose (*Copeptin60*) (Spearman- $r_s=0,856$ ). Ähnlich hoch war die Korrelation zwischen dem nüchternen Copeptin-Wert (*Copeptin0*) und der Konzentration zwei Stunden danach (*Copeptin120*) (Spearman- $r_s=0,833$ ). Dies bedeutet, dass die Studienteilnehmer, die bereits nüchtern hohe Copeptin-Spiegel aufwiesen, diese auch eine bzw. zwei Stunden später zeigten. Auch die zu Beginn gemessene Blutosmolalität (*Osmolalität0*) korrelierte mit dem Nüchtern-Copeptin-Spiegel (*Copeptin0*). Der Zusammenhang wird in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Dagegen herrsche zwischen der nüchternen Copeptinkonzentration (*Copeptin0*) und der Blutosmolalität eine Stunde nach Glukoseaufnahme (*Osmolalität60*) ein nur geringer und statistisch nicht signifikanter Zusammenhang (Spearman- $r_s=0,194$ ). Wiederum korrelierte die Blutosmolalität zwei Stunden nach Beginn des Tests (*Osmolalität120*) statistisch

hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) mit der Copeptinkonzentration in nüchternem Zustand (Spearman- $r_s = 0,331$ ). Dies legt nahe, dass in der untersuchten Studienpopulation die Copeptinkonzentration größtenteils abhängig von der Osmolalität war.

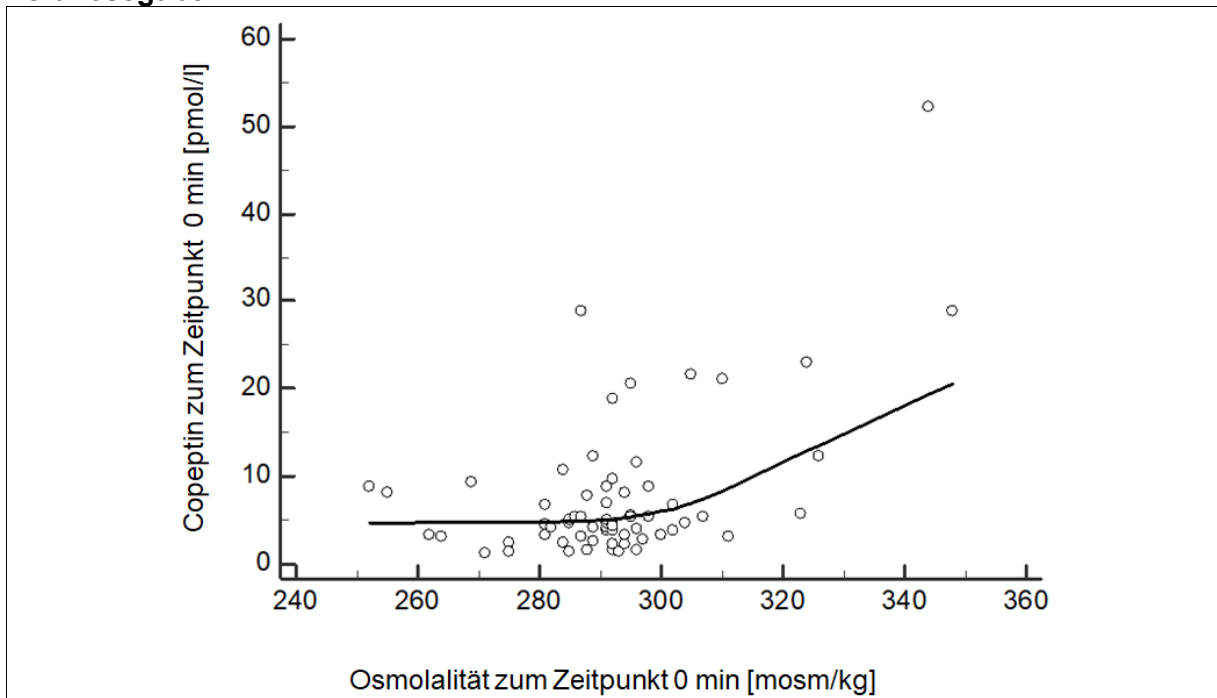
#### Betrachtung der Copeptinkonzentration nach 60 min

Der Median der Copeptinkonzentration in der nach 60 min entnommenen Blutprobe betrug 5,2 (3,1/8,3) pmol/l. Der höchste gemessene Copeptin60-Wert wurde mit 59,6 pmol/l gemessen und lag damit fast 10 pmol/l unter dem Maximalwert des Copeptins in nüchternem Zustand. Auch der Minimalwert lag mit 0,98 pmol/l unter dem niedrigsten Wert des Nüchtern-Copeptins. Auch hier zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter ( $p < 0,01$ ) deutlicher Zusammenhang zu den Copeptinkonzentrationen 120 min nach Glukosegabe (Spearman- $r_s = 0,953$ ). Der Zusammenhang zwischen der Copeptinkonzentration und der Osmolalität konnte ebenfalls wiedergegeben werden. Zwischen dem Copeptin60-Wert und der Blutosmolalität in nüchternem Zustand (*Osmolalität0*) bestand eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) positive Korrelation (Spearman- $r_s = 0,260$ ). Ähnlich wie beim Vergleich des Nüchtern-Copeptin-Spiegels existierte zwischen der Copeptin60-Konzentration und der Osmolalität eine Stunde nach Glukosegabe (*Osmolalität60*) kein statistisch signifikanter und nur geringfügiger Zusammenhang (Spearman- $r_s = 0,151$ ). Während dagegen die Copeptinkonzentration nach 120 min wieder positiv und statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) mit der Blutosmolalität zwei Stunden nach Glukosegabe (*Osmolalität120*) korrelierte (Spearman- $r_s = 0,276$ ). Somit waren in der untersuchten Studienpopulation auch die Copeptin-Spiegel nach Glukosegabe größtenteils von der Osmolalität des Blutes abhängig.

#### Betrachtung der Copeptinkonzentration nach 120 min

Die Copeptinkonzentration zwei Stunden nach Glukoseaufnahme lag im Median bei 4,7 (3,1/8,0) pmol/l. Der höchst gemessene Wert überschritt mit 80,2 pmol/l die Maximalwerte des Copeptins zu den anderen Zeitpunkten. Allerdings wurde auch die insgesamt niedrigste Copeptinkonzentration mit 0,88 pmol/l zwei Stunden nach Glukosegabe gemessen. Auch hier wiederholte sich der statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Zusammenhang zwischen der Copeptin120-Konzentration und den Osmolalitäten nach 0 bzw. 120 min (Spearman- $r_s = 0,260$  bzw. 0,258). Gegenüber der Osmolalität nach 60 min konnte wiederum keine statistisch signifikante Korrelation gezeigt werden (Spearman- $r_s = 0,214$ ).

**Abbildung 6: Streudiagramm über die Osmolalität und Copeptinkonzentrationen vor Glukosegabe**



Es zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) zwischen der Osmolalität ( $Osmolalität_0$ ) und der Copeptinkonzentration ( $Copeptin_0$ ) vor der Gabe von Glukose (Spearman- $r_s = 0,321$ ). Durch den Anstieg des Graphen wird verdeutlicht, dass mit erhöhter Osmolalität eine gleichsamer Zunahme der Copeptinkonzentration einhergeht. Dieser Effekt wird allerdings erst bei Osmolalitäten  $> 300$  mosm/kg deutlich. Bei Konzentrationen unter 300 mosm/kg sind unterschiedliche Copeptinspiegel vorhanden, und es zeigt sich kein wesentlicher Anstieg des Graphen.

#### Betrachtung der Blutosmolalität in nüchternem Zustand

Es wurde die Osmolalität des Blutes vor der Gabe von Glukose bestimmt und in *mosm/kg* angegeben. Nach Vernachlässigung aller Konzentrationen  $> 350$  mosm/kg ergab sich ein korrigierter Median von 292 (285/298) mosm/kg. Die niedrigste Osmolalität lag bei einer Konzentration von 252 mosm/kg, die höchste bei 348 mosm/kg. Sowohl gegenüber der Blutosmolalität eine Stunde nach Glukosegabe ( $Osmolalität_{60}$ ) also auch gegenüber der Osmolalität nach zwei Stunden ( $Osmolalität_{120}$ ) bestand ein statistisch hochsignifikanter ( $p < 0,01$ ) Zusammenhang (Spearman- $r_s = 0,479$  bzw. 0,507). Dies zeigt, dass Studienteilnehmer mit einer hohen Blutosmolalität vor der Glukosegabe diese signifikant auch nach der Gabe aufwiesen.

#### Betrachtung der Blutosmolalität nach 60 min

Auch eine Stunde nach der Glukoseaufnahme wurde die Osmolalität des Blutes bestimmt. Der Median lag bei 291 (285/300) mosm/kg und damit minimal niedriger als vor der Glukoseaufnahme. Der höchste gemessene Wert betrug 350 mosm/kg, der Niedrigste 261

mosm/kg. Zwischen den Werten der Osmolalität eine (*Osmolalität*<sub>60</sub>) und der Osmolalität zwei Stunden nach Glukoseaufnahme (*Osmolalität*<sub>120</sub>) konnte ebenfalls ein statistisch hochsignifikanter ( $p < 0,01$ ) deutlicher Zusammenhang (Spearman- $r_s = 0,612$ ) gezeigt werden.

#### Betrachtung der Blutosmolalität nach 120 min

Zwei Stunden nach Glukoseaufnahme lag der Median der Blutosmolalität in der untersuchten Population bei 291,5 (285/297) mosm/kg und damit unterhalb des Ausgangswerts vor der Einnahme von Glukose. Der höchste realistische Wert wurde bei 346 mosm/kg gemessen, der niedrigste gemessene Wert betrug 240 mosm/kg. Statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Zusammenhänge bestanden zusammenfassend gegenüber dem diastolischen Blutdruck, der Osmolalität nach 0 bzw. 60 min, sowie der Copeptinkonzentration zu allen drei Zeitpunkten.

### 4.3 ENDOGENE EINFLUSSFAKTOREN

#### 4.3.1 EINFLUSS DURCH DAS ALTER

##### Einfluss des Alters auf die Blutglukosekonzentration

Im linearen Regressionmodell war der Einfluss des Alters als unabhängige Variable auf die Blutzuckerkonzentration hochsignifikant ( $p < 0,01$ ). Demnach konnten 16,9 % der Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen durch das Alter erklärt werden ( $R^2 = 0,169$ ). In Bezug auf die Glukosekonzentrationen 60 bzw. 120 min nach der Aufnahme von Zucker waren es sogar 28,7 % (jeweils  $R^2 = 0,287$ ).

##### Einfluss des Alters auf die Copeptinkonzentration

Dagegen bestand kein signifikanter Einfluss des Alters auf den nüchternen Copeptin-Spiegel. Lediglich 4,2 % der Variation in der Copeptinkonzentration waren auf das Alter zurückzuführen ( $R^2 = 0,042$ ). Allerdings hatte das Alter einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Copeptinkonzentration nach 60 bzw. 120 min. Dennoch waren hierbei nur 6,6 % der Ergebnisse durch das Alter erklärbar ( $R^2 = 0,066$ ). Bezüglich des Copeptin-Spiegels nach 120 min sogar nur 5,7 % ( $R^2 = 0,057$ ).

##### Einfluss des Alters auf die Blutosmolalität

Umgekehrt verhielt es sich bezüglich der Osmolalität: Im linearen Regressionsmodell beeinflusste das Alter signifikant ( $p < 0,05$ ) die Blutosmolalität in nüchternem Zustand. 9,3 % der Varianz waren durch das Alter erklärbar ( $R^2 = 0,093$ ). Dagegen hatte das Alter auf die Osmolalität nach 60 bzw. 120 min keinen signifikanten Einfluss. Bezüglich der Osmolalität 60 min nach Aufnahme von Glukose sind lediglich 0,5 % der Differenzen auf das Alter

zurückzuführen ( $R^2=0,005$ ). Bezüglich der Osmolalität nach 120 min sind es nur noch 0,4% ( $R^2=0,004$ ). Auf die übrigen Parameter (Körpergewicht, BMI, HbA1c-Wert, Blutdruck) hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss (jeweils  $p>0,05$ ).

#### Einfluss des Alters auf die Korrelation mit Copeptin

Wurden nur die Probanden mit einem Alter  $\geq 60$  Jahre betrachtet ( $n=20$ ), bestand keine statistisch signifikante Korrelation mehr bezüglich der Copeptin- und der Glukosekonzentration nach 120 min (Spearman- $r_s=0,037$ ; 0,007 bzw. 0,078;  $p>0,05$ ). Dafür zeigte sich in der Altersgruppe ab 60 Jahren eine statistisch hochsignifikante Korrelation zwischen der Copeptinkonzentration zu allen drei Zeitpunkten und der Nüchternosmolalität (Spearman- $r_s=0,725$ ; 0,619 bzw. 0,634;  $p<0,01$ ). Außerdem stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Copeptinkonzentration zu allen drei Zeitpunkten dar (Spearman- $r_s=0,483$ ; 0,560 bzw. 0,559;  $p<0,05$ ).

#### 4.3.2 EINFLUSS DURCH DAS GESCHLECHT

In der untersuchten Studienpopulation befanden sich 52 weibliche und 21 männliche Probanden.

#### Einfluss des Geschlechts auf die Blutzuckerkonzentration

Bei den Studienteilnehmerinnen betrug der Mittelwert der Blutzuckerkonzentration in nüchternem Zustand 5,2 mmol/l, während er bei den männlichen Teilnehmern mit 5,3 mmol/l etwas darüber lag. 60 min nach Glukoseaufnahme wiesen die weiblichen Probanden eine durchschnittliche Konzentration von 8,8 mmol/l auf. Die männliche Durchschnittskonzentration war mit 9,2 mmol/l in diesem Fall deutlich höher. 120 min nach Beginn des oGTTs lagen die Mittelwerte der weiblichen und männlichen Teilnehmer mit 7,12 bzw. 7,06 mmol/l in etwa auf dem gleichen Niveau. Sowohl bei den Frauen als auch den Männern kam es durch die Aufnahme von 75 g Glukose zu einem signifikanten Anstieg der Blutzuckerkonzentration (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben jeweils  $p<0,01$ ). Bei den weiblichen Probanden bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p<0,05$ ) zwischen dem Nüchtern-Blutzuckerwert und dem gemessenen systolischen Blutdruck (Spearman- $r_s=0,301$ ). Bei den Männern korrelierte der systolische Blutdruckwert dagegen deutlich und statistisch signifikant ( $p<0,05$ ) mit dem Körpergewicht (Spearman- $r_s=0,588$ ) und dem BMI (Spearman- $r_s=0,502$ ). Auch der diastolische Blutdruckwert zeigte in der männlichen Fraktion einen signifikant positiven Zusammenhang zum BMI (Spearman- $r_s=0,434$ ,  $p<0,05$ ). Was bedeutet, dass bei den männlichen Studienteilnehmern hohe Blutdruckwerte mit einem hohen Gewicht bzw. BMI einhergingen, während dies bei den Frauen nicht statistisch nachgewiesen werden konnte (Spearman- $r_s=0,112$  bzw. 0,150;  $p>0,05$ ).

### Einfluss des Geschlechts auf die Copeptinkonzentration

In der weiblichen Kohorte betrug der Median der Copeptinkonzentration in nüchternem Zustand 4,38 pmol/l, in der Männlichen dagegen 8,19 pmol/l. Nach 60 min sank der Median bei den weiblichen Probanden auf 4,30 pmol/l, während er bei den Männern auf 8,21 pmol/l minimal anstieg. Nach 120 min fiel der Median in der weiblichen Fraktion erneut auf 4,21 pmol/l ab, während er in der männlichen Kohorte ein Maximum von 8,41 pmol/l erreichte. Somit waren die durchschnittlichen Copeptinkonzentrationen zu allen drei Zeitpunkten bei den Männern nahezu doppelt so hoch im Vergleich zu den Frauen. Sowohl bei den weiblichen als auch den männlichen Probanden war die Änderung des Copeptinspiegels durch die Gabe von Glukose nicht signifikant (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben jeweils  $p > 0,05$ ). Betrachtet man die weiblichen Studienteilnehmer isoliert, bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Copeptinkonzentrationen und denen der Osmolalität. In der männlichen Fraktion fand man dagegen eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) und deutlichere Korrelation (Spearman- $r_s = 0,542$ ) zwischen der nüchternen Copeptinkonzentration und der Osmolalität zwei Stunden nach Glukoseaufnahme im Vergleich zur gesamten Kohorte.

### Einfluss des Geschlechts auf die Blutosmolalität

Bei den Studienteilnehmerinnen lag der Median der Osmolalität sowohl vor als auch 60 bzw. 120 min nach Glukosegabe bei 291 mosm/kg. Bei den männlichen Probanden kam es dagegen durch die Aufnahme von Glukose zu einem leichten Abfall der Osmolalität; von einem Median von 298 mosm/kg in nüchternem Zustand auf 297 mosm/kg nach 60 min und einen weiteren Abfall auf 294 mosm/kg nach 120 min. In der weiblichen Fraktion zeigte sich durch die Gabe von Glukose ein signifikanter Anstieg der Osmolalität nach 60 min im Vergleich zum Nüchternwert (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben  $p < 0,05$ ). Dagegen war bei den Männern die Änderung der Osmolalität statistisch nicht signifikant (*Wilcoxon*-Test für gepaarte Stichproben jeweils  $p > 0,05$ ). Bei den Frauen konnte außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen dem Nüchternblutzuckerwert und der Osmolalität in nüchternem Zustand festgestellt werden (Spearman- $r_s = 0,292$ ). In der männlichen Kohorte bestand dagegen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Blutzuckerkonzentration und der Osmolalität (jeweils  $p > 0,05$ ).

## 5 DISKUSSION

Die vorliegende Studie liefert anhand der im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2018 erhobenen Daten wichtige Informationen über die Zusammenhänge zwischen Hyperglykämie, osmotischer Belastung und Volumenregulation. In der Auswertung konnten sowohl bereits bekannte als auch neue Korrelationen in Bezug auf Blutzuckerstoffwechselstörungen und deren physiologische Auswirkung gefunden werden. Zur Aufdeckung signifikanter Zusammenhänge zwischen einer Glukosestoffwechselstörung und osmotischer Belastung waren besonders der Blutzuckerspiegel, die Copeptinkonzentration und die Osmolalität zu den verschiedenen Zeitpunkten von Relevanz. Dabei konnte ein wichtiger Zusammenhang zwischen dem 2-Stunden-Blutzucker und dem Copeptin-Spiegel festgestellt werden, sowie einige signifikante Korrelationen bezüglich des physiologischen Zusammenspiels von Körpergewicht, Blutdruck, Insulinresistenz und Osmolalität. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Juli 2020 unter dem Titel »*Diabetes mellitus* and hypertension – a case of sugar and salt« im International Journal of Molecular Sciences 2020 veröffentlicht (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020). Gemeinsam mit anderen Forschungsinitiativen zu diesem Thema, auch solchen, die ihren Ausgangspunkt im Rostocker Diabetes-Programm (RoDiPro) hatten, wurden diese als ZEuS- (Zucker, Endothel und Salz)-Studie fortgeführt.

Durch die Definition des metabolischen Syndroms sind die Begriffe arterielle Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz eng miteinander verknüpft (Hanefeld *et al.* Internist 2007). Dieser klinische Zusammenhang wurde bereits in vielen Studien belegt. Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Nüchternblutzucker, besser als der HbA1c-Wert, die Entwicklung einer manifesten arteriellen Hypertonie voraussagen kann (Geva *et al.* Cardiovasc Diabetol 2019). Auch in dieser Studie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem pathologischen Nüchternblutzucker und einem erhöhten systolischen Blutdruck gezeigt werden. Dagegen korrelierte ein erhöhter Blutdruck nicht mit einem auffälligen Ergebnis im oGTT nach 60 bzw. 120 min.

Wird ein erhöhter Blutdruck festgestellt, findet man bei 95 % keine körperliche Ursache, sondern es besteht ein sogenannter primärer Hypertonus. Für die Entwicklung einer primären Hypertonie sind zwar einige begünstigende Ursachen bekannt, wie zum Beispiel ein ungesunder Lebensstil oder eine positive Familienanamnese, jedoch ist die genaue Pathogenese noch nicht abschließend geklärt, und es gibt verschiedene Theorien. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass die Hauptrisikofaktoren für eine primäre Hypertonie identisch mit denen für einen Typ 2 *Diabetes mellitus* sind. Außerdem besteht eine Koinzidenz der beiden chronischen Erkrankungen bei mehr als 60 % der Betroffenen (Nilsson *et al.* Blood Press 2011). So könnte zum Beispiel der erhöhte Blutzucker und die

dadurch renal gesteigerte Rückresorption von Natrium über den SGLT2-Transporter sowie deren Einflüsse auf die Osmolalität und das Blutvolumen als Ursache für eine sekundäre Hypertonie verstanden werden (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020).

Eine Untersuchung von 2014 beschreibt einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasmacopeptin-Spiegeln und dem systolischen und diastolischen Blutdruck bei Jugendlichen mit primärer Hypertonie (Tenderenda-Banasiuk *et al.* Pediatr Nephrol 2014). In der vorliegenden Studie konnte zwar keine direkte Korrelation zwischen einem erhöhten Blutdruck und der Copeptinkonzentration dargestellt werden, es zeigte sich jedoch eine deutliche Korrelation zwischen einer erhöhten Nüchtern-Osmolalität und hohen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Da eine Hyperosmolalität der Hauptstimulus für die Ausschüttung von ADH ist, was wiederum zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes und einer Zunahme des Blutvolumens führt, ist über diesen Mechanismus eine Steigerung des Blutdrucks zu erklären. Dieser Effekt auf den Blutdruck durch die Wirkung von ADH wurde unter anderem anhand eines Experiments an Mäusen beschrieben (Littlejohn *et al.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Copeptin-Werten und einem Bluthochdruck wäre physiologisch in jedem Fall denkbar, konnte in der vorliegenden Studie jedoch statistisch nicht gesichert werden. Dafür zeigte sich bei den Probanden, bei welchen die Insulinkonzentration bestimmt worden war, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration und des systolischen Blutdrucks. Außerdem ging ein hoher HOMA-Index, als Maß für die endogene Insulinresistenz, ebenfalls statistisch nachweisbar mit einem erhöhten systolischen Blutdruck einher. Dies beweist eine enge physiologische Beziehung zwischen einer gestörten Glukosetoleranz und einer arteriellen Hypertonie und deutet auf ein nicht rein zufälliges Resultat der gleichen Risikofaktoren hin, sondern macht *Diabetes mellitus* zur möglichen Ursache der arteriellen Hypertonie.

Eine weitere Verknüpfung kann durch eine ebenfalls von der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universitätsmedizin Rostock durchgeführte Promotions-Studie hergestellt werden. Dabei wurden 24 Probanden über einen längeren Zeitraum untersucht, welche eine Umstellung der *Diabetes*-Therapie, zum Beispiel durch gezielte Aufklärung oder eine Änderung im Insulinbehandlungsregime, erhielten. Dafür wurden verschiedene Parameter, darunter Insulin, HbA1c und NT-proBNP, als Marker für eine erhöhte Volumenbelastung des Herzens, bestimmt. Dabei zeigte sich, dass ein Abfall des HbA1c-Wertes durch die Interventionen signifikant mit einem niedrigen NT-proBNP korrelierte, also ein niedriger Langzeitblutzucker zu einer geringeren Volumenbelastung führte (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020). Eine chronische Volumenbelastung kann über Scherbelastungen an den Gefäßen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder



kardiovaskulären Ereignisse zur Folge haben. Dadurch haben SGLT2-Inhibitoren nicht nur antidiabetische Effekte, sondern zeigten in der EMPA-REG Outcome Studie ebenfalls eine deutliche Senkung der kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität (Abdul-Ghani *et al.* Diabetes Care 2016). Dies zeigt ebenfalls die enge physiologische und klinische Verknüpfung der Pathogenese.

Um die Theorie zu stärken, dass Zucker – ähnlich wie Salz – zu einer Volumenveränderung beiträgt und welcher Mechanismus dafür verantwortlich ist, betrachteten wir, wie sich die Osmolalität des Blutes bei Veränderung der Blutzuckerkonzentration verhält.

Eine Auswirkung des Blutzuckerspiegels auf die Osmolalität des Blutes ist vor allem im Zusammenhang mit dem sogenannten hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom bekannt, einer schwerwiegenden Komplikation des *Diabetes mellitus* – meistens Typ 2. Dabei kommt es durch chronisch ausgeprägte Hyperglykämien (>33,3 mmol/l) durch Polyurie und andere Mechanismen zur schweren Dehydratation und *per definitionem* einer Serum-Osmolalität >320 mosm/kg, was eine lebensbedrohliche Elektrolytentgleisung zur Folge hat. Wie sich jedoch geringere Blutzuckererhöhungen auf die Plasmaosmolalität auswirken, ist bisher nur wenig beschrieben. In der vorliegenden Studie zeigte sich zwar eine signifikante Änderung der Blutosmolalität nach einer Stunde durch orale Glukoseaufnahme, jedoch stellte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang nur zwischen dem Nüchtern-Blutzucker und der Blutosmolalität vor Durchführung des oGTTs dar. Weitere signifikante Korrelationen zwischen Osmolalität und Blutzuckerspiegel im Rahmen des oGTTs bestanden nicht. Somit ist von einem Zusammenhang zwischen Glukosekonzentration und Blutosmolalität auszugehen, jedoch führt der sofortige Anstieg des Blutzuckers nicht zu einer statistisch belegbaren Erhöhung der Osmolalität. Es scheint sich erst ein über einen längeren Zeitraum erhöhter Glukosespiegel signifikant auf die Osmolalität auszuwirken. Um dies zu nachzuweisen, wurde der HbA1c-Wert betrachtet.

Es konnte eine deutliche und statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Langzeitblutzucker-Wert und der Nüchtern-Osmolalität nachgewiesen werden. Dies deutet auf eine Auswirkung eines chronisch erhöhten Blutzuckerspiegels auf die osmotische Homöostase hin. Die osmotische Belastung ist auch über die gleichzeitige Retention von Natrium bei erhöhter Glukoselast über den SGLT2-Transporter denkbar (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020) und könnte über einen längeren Zeitraum so die ADH-Sekretion beeinflussen. Allerdings konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen einem Anstieg des HbA1c-Werts und einer erhöhten Copeptinkonzentration festgestellt werden. Eine an Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen durchgeführte Studie ergab jedoch eine signifikante Korrelation zwischen einer unabhängigen ADH-Sekretion und einem erhöhten HbA1c-Wert. Das bedeutet, dass Personen vermehrt ADH ausschütteten, ohne

dass dies durch eine erhöhte Blutosmolalität erklärt werden konnte, dafür aber durch einen hohen HbA1c-Wert (Murakami *et al.* Heart Vessels 2019). In der vorliegenden Studie wurde andererseits nicht bei allen Probanden der HbA1c-Wert bestimmt. So wäre mit einer Vergrößerung der Daten eine Korrelation mit Copeptin gegebenenfalls denkbar gewesen.

Für eine Auswirkung eines chronisch erhöhten Blutzuckers auf die Homöostase spricht zudem, dass der HOMA-Index, als Marker für die Insulinresistenz, signifikant mit der Plasmaosmolalität korrelierte. Obgleich die Insulinkonzentration bei nur einem ebenso sehr kleinen Patientenkollektiv gemessen wurde.

Auch in einer Studie von 2018 wurden Zusammenhänge zwischen Hyperosmolalität und chronischer Hyperglykämie untersucht. Ziel war es herausfinden, ob eine Erhöhung der Blutosmolalität mitunter zur Ausprägung eines Makulaödems führt, einer häufigen Folgeerscheinung eines langjährigen *Diabetes mellitus*. Es wurde beschrieben, dass sich hyperosmolarer Stress auf die retinal pigmentierten Epithelzellen auswirkt und so zur Entstehung der diabetischen Retinopathie beiträgt (Willemain *et al.* Int J Mol Sci 2018). Das lässt vermuten, dass auch für weitere Komplikationen eines *Diabetes* nicht nur die Hyperglykämie, sondern ebenso die Hyperosmolalität verantwortlich sein könnte.

In der Auswertung fiel ebenfalls ein vorwiegend negativer Zusammenhang zwischen der Blutosmolalität und dem Körpergewicht bzw. BMI auf. Dies ist damit zu erklären, dass ein höheres Körpergewicht zu einem größeren Verteilungsvolumen führt, welches sich wiederum durch eine niedrigere Osmolalität bemerkbar macht. Da bei mehr als der Hälfte der Probanden eine Adipositas, gemessen an einem BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ , vorlag, kann eine Verschleierung von erhöhten Osmolalitätswerten vorliegen, die in Relation zu einem Normalgewicht möglicherweise deutlich geworden wären.

Zusammenfassend führt ein Anstieg des Blutzuckerspiegels langfristig zu einer erhöhten Osmolalität. Da eine Hyperosmolalität der Hauptstimulus für eine Ausschüttung von ADH ist, kann über diesen Mechanismus auf eine Erhöhung des Plasmacopeptins geschlossen werden (Fenske *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2018).

Auch unabhängig der Osmolalität sind bereits Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Plasmacopeptin und Merkmalen eines metabolischen Syndroms beschrieben worden. Bereits 2009 konnte nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Copeptin-Spiegel und BMI, Nüchtern glukose sowie Insulin besteht (Saleem *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie, die wenig später in Schweden an über 4700 Probanden durchgeführt wurde. Dabei bestanden Korrelationen zwischen erhöhtem Copeptin und Übergewicht sowie Bluthochdruck (Enhörning *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2011). Dieser Zusammenhang bestätigte sich in der vorliegenden Studie

nicht. Aus einer anderen Studie von Enhörning et al. geht jedoch hervor, dass Copeptin vor allem als Parameter zur Vorhersage einer zukünftigen *Diabetes*-Erkrankung geeignet sein könnte. Denn es stellte sich heraus, dass erhöhte Copeptin-Spiegel mit einer *Diabetes*-Inzidenz korrelierten, obwohl die Nüchtern-Blutzuckerspiegel unauffällig waren und kein Übergewicht vorlag (Enhörning et al. Int J Obes 2013). Damit könnte Copeptin ein wichtiger Screening-Parameter zur Detektion von Risikopatienten sein, die keine offensichtlichen Symptome zeigen. In der Auswertung der erhobenen Messergebnisse konnte zwischen dem Nüchtern-Blutzuckerspiegel bzw. der Blutzuckerkonzentration 60 min nach Glukoseaufnahme und der anstelle von ADH bestimmten Copeptinkonzentration kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Dies ist vor allem deshalb eine wichtige Erkenntnis, da es widerlegt, dass ein erhöhtes ADH über eine Induktion der Glykogenolyse zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel führt und nur aus diesem Grund eine Korrelation vorliegt. Dafür ging aber ein erhöhtes Copeptin signifikant mit einem erhöhten 2-Stunden-Blutzuckerspiegel einher. Dies verstärkt unsere Hypothese, dass eine Störung der Verstoffwechslung von Glukose zu einer osmotischen Belastung führt, welche sich durch eine Erhöhung des Copeptins bemerkbar macht. Es korrelierten die gemessenen Copeptinkonzentrationen zu allen drei Zeitpunkten signifikant mit dem Blutzuckerspiegel 120 min nach oraler Glukoseaufnahme. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der 2h-Wert entscheidend für die Diagnosestellung eines *Diabetes* ist (Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Nauck et al. Diabetologie 2018). Es zeigt auch, dass bei den Probanden bereits eine erhöhte Nüchtern-Copeptinkonzentration vorlag, bevor eine Störung des Blutzuckerstoffwechsels im oGTT nachgewiesen wurde. Außerdem ist hervorzuheben, dass erhöhte Copeptinkonzentrationen nicht über eine Aktivierung der unterschiedlichen V1A- und V1B-Rezeptoren zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führten, da in der Ergebnisauswertung keine Korrelation zwischen der Copeptinkonzentration und dem Nüchtern-Blutzuckerspiegel besteht. Vielmehr äußert sich eine bestehende osmotische Belastung aufgrund einer gestörten Verstoffwechslung von Glukose in einer Erhöhung des Plasmacopeptins, bereits vor dem Auftreten auffälliger Nüchtern-Blutzuckerwerte.

Damit wäre Copeptin auch als Screening-Parameter für Patienten mit möglicher Entwicklung einer *Diabetes*-Erkrankung ohne klinische Risikofaktoren interessant. Bereits eine Studie von 2010 deutete auf eine solche Möglichkeit hin. In diese waren 4742 Probanden involviert (Enhörning et al. Circulation 2010). So spricht es für die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass trotz des sehr kleinen Patientenkollektivs, eine deutliche Korrelation zwischen Copeptin und gestörter Glukosetoleranz besteht.

Neuere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Alter einen modifizierenden Effekt auf die Korrelation zwischen Copeptin und einer gestörten Glukosetoleranz haben könnte (Canivell

*et al.* J Endocrinol Invest 2018). In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass bei älteren Probanden zwar höhere Copeptin-Spiegel nach Gabe von Glukose vorhanden sind. Dies ist jedoch bei nur rund 6 % durch das Alter bedingt. Betrachtet man dagegen ausschließlich die älteren Probanden ab einer Altersgrenze von 60 Jahren, ist keine Korrelation mehr zwischen der Copeptinkonzentration und dem 2h-Glukosewert nachzuweisen. Somit kann in dieser Studie keine Verbesserung der prognostischen Aussage von Copeptin bei zunehmendem Alter festgestellt werden. Lediglich die Gesamtkorrelation zwischen Alter und Höhe der Copeptinkonzentration war in der Altersgruppe ab 60 Jahren signifikant stärker. Da höheres Alter häufig mit einer reduzierten Flüssigkeitsaufnahme oder abnehmender Nierenfunktion einhergeht, können höhere Copeptin-Spiegel im Alter vermutlich auch darauf zurückgeführt werden. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche Zunahme der Korrelation zwischen der Osmolalität in nüchternem Zustand und der Copeptinkonzentration, wenn nur die Probanden ab einem Alter von 60 Jahren mit einbezogen wurden. So scheint es, dass eine hohe Blutosmolalität mit steigendem Alter einen noch größeren Einfluss auf die Ausschüttung von ADH haben könnte.

Durch die Zusammenarbeit mit der schlesischen medizinischen Universität in Katowice ist ein Großteil des untersuchten Patientenkollektivs polnischer Herkunft. Es fällt auf, dass 26 der 45 polnischen Studienteilnehmer ein pathologisches Ergebnis im oGTT zeigten und damit 57,8 % eine Glukosetoleranzstörung hatten. Dagegen hatten lediglich 32,1 % der 28 deutschen Probanden einen auffälligen Blutzuckerwert. Wiederum sind drei der vier Studienteilnehmer, bei denen eine manifeste *Diabetes*-Erkrankung diagnostiziert wurde, deutscher Herkunft. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in Deutschland viele Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz bereits durch einen hohen Nüchtern- oder Gelegenheitsblutzucker auffallen und sich daher keinem oGTT mehr unterziehen müssen, während in Polen häufiger noch der oGTT zur Primärdiagnostik genutzt wird. Darüber hinaus konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass regionale Unterschiede eine bedeutende Rolle in der *Diabetes*-Prävalenz spielen. Dabei liegen innerhalb Deutschlands 2015 die östlichen Regionen mit 11,6 % Prävalenz deutlich über denen im Westen mit 8,9 % (Jacobs *et al.* Diabetologie und Stoffwechsel 2017). Auch Ergebnisse aus dem DIAB-CORE-Verbund legen nahe, dass die Prävalenz an *Diabetes*-Erkrankungen in Regionen der ehemaligen DDR besonders hoch ist (Schipf *et al.* Diabet Med 2012). Dabei spielen vor allem Unterschiede in Ernährungsweise, Gesundheitsbewusstsein und Sozialstatus eine Rolle.

Zusätzlich wurden von der schlesischen Universität entgegen unserem Protokoll auch Patienten mit einem Lebensalter über 75 Jahre in die Studie mit aufgenommen, womit der Altersdurchschnitt bei den polnischen Probanden bei 54,6 Jahren liegt. Dies steht im

Gegensatz zu einem Altersdurchschnitt von 41,8 Jahren bei den deutschen Teilnehmern. Da die Prävalenz eines T2DM besonders ab ca. 50 Jahren stark ansteigt und in der Altersgruppe ab 80 Jahren am höchsten ist (Zylka-Menhorn Dtsch Arztebl 2017), muss dies ebenfalls als beeinflussender Faktor auf die Ergebnisse beachtet werden.

Von den 71 Probanden, deren Gewicht bestimmt wurde, bestand bei 57,7 % (41 Personen) eine Adipositas, gemessen an einem BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ . Von den übergewichtigen Studienteilnehmern hatten 46,3 % (19 Teilnehmer) eine Glukosestoffwechselstörung (abnormal erhöhte Nüchternglukose, gestörte Glukosetoleranz oder manifester *Diabetes mellitus*) laut oGTT. Dagegen hatten von den 30 laut BMI normalgewichtigen Probanden, 53,3% (16 Teilnehmer) ein auffälliges Ergebnis im oGTT. Obwohl das Risiko für einen *Diabetes mellitus* Typ 2 bekanntermaßen mit einem erhöhten Gewicht assoziiert ist (Gray *et al.* South Med J 2015), konnte in unserer Studie keine signifikante Korrelation zwischen Körpergewicht und einer erhöhten Glukosekonzentration nachgewiesen werden. Die ausgewählte Studienpopulation entspricht jedoch nicht einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung. Die Probanden, die nicht an Adipositas leiden, hatten aufgrund anderer Ursachen (z.B. Cushing-Syndrom oder Hyperthyreose) ein erhöhtes Hyperglykämie-Risiko und daher eine Indikation für die Durchführung eines oGTTs. Es fand dementsprechend eine gewisse Vorselektion statt und folglich ist diese fehlende Korrelation nicht für die allgemeine Bevölkerung gültig.

In der Studienpopulation herrschte mit 71,2 % ein deutlicher Frauenüberschuss. Von den 21 männlichen Probanden wiesen 13 eine gestörte Glukosetoleranz im oGTT auf, was einem Anteil von 61,9 % entspricht. Der Anteil betroffener Frauen lag dagegen bei nur 42,3 %. Es ist bekannt, dass Männer, ungeachtet welcher Altersgruppe, häufiger an *Diabetes* leiden als Frauen (Zylka-Menhorn Dtsch Arztebl 2017). In unserer Studienpopulation wurde ein manifester *Diabetes mellitus* Typ 2 jedoch bei drei weiblichen und nur einem männlichen Probanden diagnostiziert, was vermutlich dem deutlichen Frauenüberschuss in der Kohorte geschuldet ist.

Aus Ergebnissen einer früheren Analyse geht hervor, dass übergewichtige Männer höhere Plasmakonzentrationen an Copeptin im Blut haben, im Vergleich zu normalgewichtigen Männern desselben Alters. Außerdem wurde in der gleichen Untersuchung ein Einfluss auf den Glukosestoffwechsel durch erhöhte Copeptin-Spiegel in Form einer Insulinresistenz bzw. erhöhten Insulinspiegeln festgestellt (Asferg *et al.* Diabet Med 2014). Bei den männlichen Probanden in der vorliegenden Studie bestand weder ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gewicht und Copeptinkonzentration, noch konnte eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Blutzuckerkonzentration nachgewiesen werden. Allerdings wiesen die männlichen Studienteilnehmer insgesamt deutlich höhere

Copeptinkonzentrationen im Vergleich zu den Teilnehmerinnen auf. Außerdem fiel auf, dass bei isolierter Betrachtung der männlichen Kohorte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Körpergewicht und systolischem Blutdruck bestand, sowie eine signifikante Korrelation zwischen BMI und systolischem und diastolischem Blutdruckwert. Demnach zeigte die Studie bei den männlichen Teilnehmern eine mehr als doppelt so starke Korrelation zwischen Übergewicht und erhöhten Blutdruckwerten im Vergleich zur gesamten Kohorte. Es ist bekannt, dass sich bei Männern ein Übergewicht stärker auf das kardiometabolische Risiko auswirkt als bei Frauen (Soriano-Maldonado *et al.* Int J Cardiol 2016). Diese Assoziation wird durch die genannte Korrelation auch in der vorliegenden Studie deutlich. Zudem war der Zusammenhang zwischen der Copeptinkonzentration in nüchternem Zustand und der Osmolalität nach 120 min, welche auch in der gesamten Studienpopulation aufgefallen war, in der männlichen Fraktion ausgeprägter, während dieser Zusammenhang bei den Studienteilnehmerinnen nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich der Osmolalität konnten nur noch in der weiblichen Kohorte statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden, wie die Änderung der Osmolalität durch Glukosegabe sowie die Korrelation zwischen Nüchternblutzucker und -osmolalität. Da die gleichen Zusammenhänge auch in der gesamten Kohorte ermittelt wurden, liegt dieses Erkenntnis möglicherweise weniger am weiblichen Geschlecht, sondern an der zu geringen Anzahl männlicher Probanden. Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 besagt, dass bei Frauen Copeptin – als Surrogatparameter für ADH – eine bessere Vorhersagekraft für die Entwicklung eines *Diabetes* im Vergleich zu Männern hat (Abbasi *et al.* Diabetologia 2012). In unserer Studie bestand bei Frauen und Männern kein Unterschied in der Korrelation zwischen Glukose- und Copeptinkonzentration.

## Limitation

Die vorliegende Studie umfasst eine vergleichsweise sehr geringe Anzahl an Probanden. Grund dafür ist vor allem die gleichwertige Aussagekraft von Nüchternblutzucker und HbA1c-Wert zur Diagnostik von *Diabetes mellitus*. Da dafür ein geringerer Aufwand nötig ist, ist die Durchführung eines oGTTs zur Primärdiagnostik mit der Zeit in den Hintergrund geraten. So wird heute nur noch bei speziellen Fragestellungen ein oGTT durchgeführt. Trotz eines Beobachtungszeitraumes von 21 Monaten ergab sich daher nur eine Anzahl von 28 Probanden aus der Universitätsmedizin Rostock, welche mit 45 polnischen Studienteilnehmern ergänzt wurde. So hätten mit einer Vergrößerung des Patientenkollektivs möglicherweise einige Korrelationen, welche in groß angelegten Studien gezeigt wurden, ebenfalls nachgewiesen werden können.

Da bei den Probanden vor Durchführung des oGTTs keine Glukosestoffwechselstörung vorlag, wurde häufig im Rahmen der Diagnostik kein HbA1c-Wert bestimmt. Durch den Vergleich mit dem Langzeitblutzucker, hätte die Auswirkung einer chronischen Hyperglykämie noch betont werden können.

Die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten wurde nur unzureichend erfragt und vorwiegend verneint, weswegen ein pharmakologischer Einfluss nicht ermittelt werden konnte.

Es gab keine Vergleichs- oder Kontrollgruppe. Mit Durchführung eines oGTTs an einer ähnlichen Probandenzahl ohne Hyperglykämie-Risiko, könnte verglichen werden, inwieweit die Ergebnisse auf eine Pathologie oder eine generelle Kausalität bzw. Korrelation zurückzuführen sind.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

*Diabetes mellitus* Typ 2 ist eine weiterhin stark fortschreitende Erkrankung, die weltweit zu einer starken gesundheitsökonomischen Belastung führt. Ursächlich dafür sind, neben der demographischen Alterung der Gesellschaft, genetische Faktoren sowie ungesunde Ernährung und mangelnde Bewegung. Es ist bewiesen, dass eine frühzeitige Änderung des Lebensstils das Fortschreiten der Krankheit aufhalten und sogar verhindern kann und somit schwerwiegende mikro- und makrovaskuläre Komplikationen vermieden werden können. Denn vor allem Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen oder eine chronische Niereninsuffizienz sind der Grund für eine hohe Morbidität und Mortalität.

Die vorliegende Studie deckt weitere Zusammenhänge zwischen den als metabolisches Syndrom bekannten Symptomen auf und deutet darauf hin, dass vor allem *Diabetes mellitus* und Hypertonie mehr als ein und dieselbe Erkrankung denn als zufällige Folge derselben Risikofaktoren verstanden werden sollte.

Außerdem könnte Copeptin ein möglicher Screening-Parameter zur frühzeitigen Erkennung von Stoffwechselerkrankungen sein, die den Blutzucker betreffen. Es könnten vor allem die Patienten davon profitieren, die noch keine erhöhten Nüchternblutzucker-Konzentrationen aufweisen oder besondere Risikofaktoren haben. So könnte Copeptin bereits vor oder auch anstelle eines oGTTs bestimmt werden, was eine deutliche zeitliche Erleichterung für Arzt und Patienten bedeuten würde. Um Copeptin als festen Bestandteil der Diagnostik zu deklarieren, müsste eine größere Anzahl an Probanden getestet und außerdem der Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und Copeptin genauer untersucht werden.



## 7 THESEN

1. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel führt langfristig zu einer Hyperosmolalität – über die osmotische Wirkung der Glukose und/oder die renal gesteigerte Rückresorption von Natrium.
2. Eine Glukosestoffwechselstörung macht sich durch erhöhte Copeptinkonzentrationen bemerkbar.
3. Eine erhöhte Blutosmolalität wirkt sich auf den systolischen und den diastolischen Blutdruckwert aus.
4. Pathologische Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen gehen mit erhöhten Blutdruckwerten einher.
5. Ältere Menschen haben eine höhere Plasmakonzentration an Copeptin im Blut als jüngere.
6. Übergewichtige Menschen weisen eine niedrigere Blutosmolalität auf, weil das Verteilungsvolumen größer ist. Das könnte auch einen Teilmechanismus der Insulinresistenz darstellen.
7. Menschen mit Adipositas haben häufiger erhöhte – vor allem systolische – Blutdruckwerte.
8. Mit zunehmendem Alter steigen sowohl die nüchterne als auch die postprandiale Blutzuckerkonzentration.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Abbasi A, Corpeleijn E, Meijer E, Postmus D, Gansevoort RT, Gans RO, Struck J, Hillege HL, Stolk RP, Navis G, Bakker SJ. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia* 2012; 55:1963-70.
- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016; 39:717-725.
- Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, Goetze JP, Jeppesen JL. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men. *Diabet Med* 2014; 31:728-32.
- BÄK, KBV, AWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes - Strukturierte Schulungsprogramme – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013. [www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_schulung](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_schulung) (zuletzt geprüft am 14.09.2020).
- Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem* 2016; 73:29-64.
- Böttcher Y, Kovacs P, Tönjes A, Stumvoll M. Genetik des Typ- 2- Diabetes. *Internist* 2005; 46:741.
- Canivell S, Mohaupt M, Ackermann D, Pruijm M, Guessous I, Ehret G, Escher G, Pechère-Bertschi A, Vogt B, Devuyst O, Burnier M, Martin PY, Ponte B, Bochud M. Copeptin and insulin resistance: effect modification by age and 11  $\beta$ -HSD2 activity in a population-based study. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:799-808.
- Carroll HA, Templeman I, Chen YC, Edinburgh RM, Burch EK, Jewitt JT, Povey G, Robinson TD, Dooley WL, Jones R, Tsintzas K, Gallo W, Melander O, Thompson D, James LJ, Johnson L, Betts JA. Effect of acute hypohydration on glycemic regulation in healthy adults: a randomized crossover trial. *J Appl Physiol* 2019; 126:422-430.
- diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015; [www.diabetesde.org/Gesundheitsbericht\\_2015.pdf](http://www.diabetesde.org/Gesundheitsbericht_2015.pdf) (zuletzt geprüft am 11.08.2020).
- Dobsa L, Edozien KC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med* 2013; 23:172-90.
- Ebert T, Platz M, Kralisch S, Lossner U, Jessnitzer B, Richter J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum Levels of Copeptin are Decreased in Gestational Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124:257-60.
- Enhörning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M, Morgenthaler NG, Nilsson PM, Melander O. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes* 2013; 37:598-603.
- Enhörning S, Melander O. The Vasopressin System in the Risk of Diabetes and Cardiorenal Disease, and Hydration as a Potential Lifestyle Intervention. *Ann Nutr Metab* 2018; 2:21-27.
- Enhörning S, Sjögren M, Hedblad B, Nilsson PM, Struck J, Melander O. Genetic vasopressin 1b receptor variance in overweight and diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:69-75.
- Enhörning S, Struck J, Wirfält E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1065-72.

- Enhörning S, Tasevska I, Roussel R, Bouby N, Persson M, Burri P, Bankir L, Melander O. Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: a water intervention in humans. *Eur J Nutr* 2019; 58:315-324.
- Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Lindholm E, Groop L, Lyssenko V, Orho-Melander M, Newton-Cheh C, Melander O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 121:2102-8.
- Fenske WK, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, Fassnacht M, Strauss K, Christ-Crain M. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:505-513.
- Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1:695-703.
- Gabor S, Morgenthaler NG, Kaspar B, Struck J, Müller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3973-8.
- Geva M, Shlomai G, Berkovich A, Maor E, Leibowitz A, Tenenbaum A, Grossman E. The association between fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in the prediabetes range and future development of hypertension. 1. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18:53.
- Ghadiri-Anari A, Gholami S, Zolfaghari F, Namiranian N. Prediabetes and gastrointestinal (GI) symptoms; a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13:844-846.
- Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J* 2015; 108:29-36.
- Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist* 2007; 48:117-25.
- Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland? DEGS-Symposium. Robert-Koch-Institut 2012. [www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs\\_w1/Symposium/degs\\_diabetes.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_diabetes.pdf) (zuletzt geprüft am 14.09.2020).
- Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schlüter S, Naudorf M, von Sengbusch S, Lange K, Freckmann G. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2018; 13:97-119.
- Hu W, Ni YJ, Ma L, Hao HR, Chen L, Yu WN. Serum copeptin as a new biomarker in the early diagnosis of decline in renal function of type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:9730-6.
- Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes/ Epidemiology of diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12:437-446.
- Johnson EC, Bardis CN, Jansen LT, Adams JD, Kirkland TW, Kavouras SA. Reduced water intake deteriorates glucose regulation in patients with type 2 diabetes. *Nutr Res* 2017; 43:25-32.
- Kittithaworn A, Dy R, Hatthachote P, Rangsin R, Narindrarangkura P, Piyaraj P. Incidence and Associated Factors of Type 2 Diabetes: A Community-Based Cohort Study in the Central Region of Rural Community in Thailand. *Asia Pac J Public Health* 2019; 31:72-83.
- Lewandowski KC, Brabant G. Potential Clinical Utility of Copeptin (C-terminal provasopressin) measurements in clinical medicine. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124:173-7.

- Littlejohn NK, Siel RB Jr, Ketsawatsomkron P, Pelham CJ, Pearson NA, Hilzendeger AM, Buehrer BA, Weidemann BJ, Li H, Davis DR, Thompson AP, Liu X, Cassell MD, Sigmund CD, Grobe JL. Hypertension in mice with transgenic activation of the brain renin-angiotensin system is vasopressin dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304:R818-28.
- Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Hu R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One* 2013; 8:e61053.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
- Mavani GP, DeVita MV, Michelis MF. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. *Front Med* 2015; 2:3-4.
- Mohan S, Moffett RC, Thomas KG, Irwin N, Flatt PR. Vasopressin receptors in islets enhance glucose tolerance, pancreatic beta-cell secretory function, proliferation and survival. *Biochimie* 2019; 158:191-198.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52:112-9.
- Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:43-9.
- Murakami T, Horibata Y, Tateno S, Kawasoe Y, Niwa K. Relationship between non-osmotic arginine vasopressin secretion and haemoglobin A1c levels in adult patients with congenital heart disease. *Heart Vessels* 2019; 34:809-814.
- Nakamura K, Velho G, Bouby N. Vasopressin and metabolic disorders: translation from experimental models to clinical use. *J Intern Med* 2017; 282:298-309.
- Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2018; 13:90-96.
- Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20:348-54.
- Roche Diagnostics Deutschland GmbH: Elecsys Insulin; ©2018. [www.roche.de/res/content/7852/201808-insulin-factsheet.pdf](http://www.roche.de/res/content/7852/201808-insulin-factsheet.pdf) (zuletzt geprüft am 11.08.2020).
- Roussel R, Fezeu L, Bouby N, Balkau B, Lantieri O, Alhenc-Gelas F, Marre M, Bankir L. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care* 2011; 34:2551-4.
- Rutishauser J. Copeptin: diagnostic parameter, biomarker, or both? *Ther Umsch* 2009; 66:731-4.

- Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2558-64.
- Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R et al. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2:21-28.
- Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, Meisinger C, Thorand B, Berger K, Mueller G, Moebus S, Bokhof B, Kluttig A, Greiser KH, Neuhauser H, Ellert U, Icks A, Rathmann W, Völzke H. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med* 2012; 29:88-95.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:1-47.
- Sondermann M, Holecki M, Kirsch AM, Bastian M, Fischer DC, Willenberg HS. Diabetes Mellitus and Hypertension-A Case of Sugar and Salt? *Int J Mol Sci* 2020; 21:5200.
- Soriano-Maldonado A, Aparicio VA, Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D. Severity of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: Sex differences and role of physical activity. The HERMEX study. *Int J Cardiol* 2016; 223:352-359.
- Tasevska I, Enhörning S, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart* 2016; 102:127-32.
- Tasneem M, Mannix C, Wong A, Zhang J, Rangan G. Is serum copeptin a modifiable biomarker in autosomal dominant polycystic kidney disease? *World J Nephrol* 2018; 7:51-57.
- Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:423-9.
- Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61:2098-2107.
- Willermain F, Scifo L, Weber C, Caspers L, Perret J, Delporte C. Potential Interplay between Hyperosmolarity and Inflammation on Retinal Pigmented Epithelium in Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci* 2018; 19.
- Zylka-Menhorn V. Diabetes mellitus: Inzidenz und Prävalenz steigen in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 2017; 114:A-748, B-634, C-620.

## DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Holger Sven Willenberg für die Bereitstellung des Themas und die immer offenen und unterstützenden Worte bei den zahlreichen Gesprächen bedanken.

Weiterhin ein großer Dank an Prof. Dr. hab. n. med. Michał Holecki für die Kooperation und Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei dem Team der endokrinologischen Ambulanz, vor allem Schwester Doreen und Schwester Christiane für die gute Zusammenarbeit und zuverlässige Gewinnung des Probenmaterials bedanken.

Ein großes Dankeschön ebenfalls an Shaima Almansor für die große Hilfe bei der wissenschaftlichen Dokumentation.

Ebenfalls möchte ich mich bei Manuela Bastian für die Laboranalytik bedanken, die mir immer für Rückfragen zur Verfügung stand.

Katrin Schulz, Tilman Leicht, Franziska Swoboda und Sina Hödl danke ich sehr für das Korrekturlesen der Arbeit.

Zuletzt ein großer Dank an meine Familie und Chris Gutenmorgen für die liebevolle persönliche Unterstützung.

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten

Andrea Marita Kirsch  
\*14. August 1990 in Regensburg

## Studium

10/2014-12/2018

Universität Rostock  
Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt)  
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 10/2017  
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 12/2018

09/2012-06/2014

Universität Pécs, Ungarn  
Studium der Humanmedizin (vorklinischer Abschnitt)  
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 06/2014

## Klinische Erfahrung

Seit 09/2021

Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Albertinen-Krankenhaus Hamburg

04/2019-08/2021

Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus Winsen

07-10/2018

PJ Gynäkologie und Geburtshilfe Krankenhaus Winsen

03-07/2018

PJ Chirurgie Krankenhaus Bethel Berlin

11/2017-03/2018

PJ Innere Medizin Universitätsklinik Rostock, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

## Publikation

07/2020

»Diabetes mellitus and hypertension – a case of sugar and salt«  
in: International Journal of Molecular Sciences,  
Nr. 21/15, S. 5200  
Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen,  
Universitätsmedizin Rostock

	<p><b>Sprachkenntnisse</b></p> <p>Englisch (fließend)  Französisch (Grundkenntnisse)  Ungarisch (Grundkenntnisse)</p>
<p>10-11/2016  06-07/2016  09-12/2013</p>	<p><b>Praktika und Nebenerwerbstätigkeiten</b></p> <p>OP-Assistenz Unfallchirurgie Südstadtklinik Rostock  Praktikumsbetreuung Institut für Physiologie Rostock  Präparationsassistentz Institut für Anatomie Pécs</p>
<p>04/2011-07/2012</p>	<p><b>Ausbildung</b></p> <p>Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin  Krankenhaus St. Josef Regensburg</p>
<p>2001-2010</p>	<p><b>Schulbildung</b></p> <p>Albrecht-Altdorfer-Gymnasium Regensburg  Leistungskurse: Latein, Biologie</p>

Hamburg, den 12. Mai 2022



## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unzulässige Hilfe verfasst habe. Alle Passagen der Arbeit, welche wörtlich oder sinngemäß aus anderen Veröffentlichungen oder Äußerungen entnommen wurden, sind kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde noch keiner anderen Universität vorgelegt und ist von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden.