

**Diplomarbeit**

**DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NÄCHTLICHER  
HERZFREQUENZ UND DEM GLUKOSESTOFFWECHSEL  
BEI BESTEHENDER ARTERIELLER HYPERTONIE**

**Diplomarbeit im Rahmen der Steirischen Vitamin D  
Bluthochdruckstudie**

eingereicht von

**Jana Grogorenz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,  
Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Pilz, PhD;**

**Dr. Martin Gaksch**

*eingereicht am 23.07.2014*

### *Eidesstattliche Erklärung*

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

*J. Grogorenz*

*Graz, am 23.07.2014*

# DANKSAGUNG

---

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Pilz, PhD und Dr. Martin Gaksch, die mir dieses Thema zur Verfügung gestellt haben und alle formellen Schritte rasch erledigt haben, herzlichst bedanken. Für die sehr zeitaufwendige Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung geht hier der Dank besonders an Dr. Martin Gaksch und Martin Grübler.

Im Weiteren danke ich meinen Eltern und meinen Schwestern, die während der gesamten Studienzeit hinter mir standen und mir emotional eine große Unterstützung waren.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Freunden danken, mit denen ich immer wieder schöne Momente erlebt habe und die auch in der gesamten Studienzeit für mich da waren.

Ein weiterer Dank geht an meinen Arbeitgeber, die Privatklinik Graz Ragnitz, wo es mehrere Mitarbeiter möglich gemacht haben, dass ich über 4 Jahre lang meinen Beruf als Gesundheits- und Krankenpflegerin neben dem Studium ausüben konnte und dies somit einerseits eine große finanzielle Unterstützung war und andererseits auch viele Vorteile für mein Studium erbrachte.

Danke!

Ich möchte diese Diplomarbeit meinem schwer erkrankten Großvater widmen, der immer an mich geglaubt hat und so lange wie es möglich war, mich bei meinem Studium und vielen anderen Dingen unterstützt hat.

„Wollt ihr irgendetwas Gutes in der Medizin tun,  
dann senkt den Blutdruck,  
denn dann habt ihr schon viel erreicht.“

(Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Pilz, PhD; 2014)

# ZUSAMMENFASSUNG

---

**Hintergrund/Ziel:** Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz ist ein etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor und es gibt diverse Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Störungen des Glukosestoffwechsels inklusive Diabetes Mellitus. In der Literatur finden sich allerdings keine ausreichenden Daten zur nächtlichen Herzfrequenz, wie sie z.B. im Rahmen einer 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM = Ambulatory blood pressure monitoring) ermittelt werden können, und Pathologien des Glukosestoffwechsels. Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurde daher dieser Zusammenhang in einer Querschnittsstudie bei hypertensiven PatientInnen untersucht.

**Material und Methoden:** Im Rahmen der Steirischen Bluthochdruckstudie wurden bei ambulanten BluthochdruckpatientInnen mittels eines ABPM sowohl genaue Blutdruck- wie auch Herzfrequenzdaten aufgezeichnet. Weiteres wurde eine genaue Charakterisierung des Glukosestoffwechsels inklusive HbA1c Bestimmung durchgeführt. Die statistischen Auswertungen erfolgten durch das Computerprogramm SPSS(IBM Corp, Armonk, USA).

**Ergebnisse:** Wir untersuchten 341 PatientInnen, wobei bei 68 (20%) davon ein Diabetes Mellitus vorbekannt war. Die mittlere nächtliche Ruhe-Herzfrequenz (=Strictly night heart rate  $\pm$  Standardabweichung) lag bei  $62.3 \pm 9.1$  Schlägen pro Minute und der Median (mit Interquartilrange) des HbA1c bei 39.0 mmol/mol (36.0-44.0mmol/mol). Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen nächtlicher Ruhe-Herzfrequenz und HbA1c war signifikant mit 0.183. In einer multivariaten Regressionsanalyse blieb dieser Zusammenhang statistisch signifikant.

**Schlussfolgerung:** Wir konnten einen Zusammenhang zwischen dem HbA1c und der nächtlichen Herzfrequenz nachweisen. Ob es sich hierbei um einen kausalen Zusammenhang handelt muss noch in weiteren Studien geklärt werden um das Potenzial dieser Assoziation für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch entsprechende Therapien auch suffizient beurteilen zu können.

## ABSTRACT

---

**Background:** Resting heart rate (RHR) is an established cardiovascular risk factor and several lines of evidence suggest that RHR is associated with impaired glucose homeostasis including diabetes mellitus. There are however hardly any data available on strictly night heart rate, as it can be determined by a 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and pathologies of glucose homeostasis. We therefore aimed to investigate this association in a cross-sectional study in hypertensive patients.

**Material and Methods:** In the Styrian Hypertension Study we performed ABPM in hypertensive patients from our outpatient clinics to determine blood pressure and heart rate data. In addition, we performed a detailed characterization of glucose homeostasis including measurements of HbA1c. Statistical analyzes were done by using SPSS (IBM Corp, Armonk, USA).

**Results:** We investigated 341 patients including 68 (20%) with previously known diabetes mellitus. Mean ( $\pm$  standard deviation) strictly night HR was  $62.3 \pm 9.1$  beats per minute and median (with interquartile ranges) HbA1c was 39.0 mmol/mol (36.0-44.0 mmol/mol). Spearman correlation coefficient between strictly night heart rate and HbA1c was significant with 0.183 ( $P=0.001$ ). This association remained statistically significant in a multivariate regression analysis.

**Conclusion:** We have shown a significant association between HbA1c and strictly night heart rate. Whether this relationship reflects a causal association deserves further studies in order to elucidate the potential to reduce cardiovascular diseases by targeting these parameters with therapeutic interventions.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

Danksagung .....	3
Zusammenfassung .....	5
Abstract .....	6
Inhaltsverzeichnis .....	7
Glossar und Abkürzungen .....	9
1. Einleitung.....	11
2. Allgemeines.....	13
2.1. Diabetes mellitus .....	13
2.1.1 Definition des Diabetes mellitus .....	13
2.1.2 Epidemiologie.....	13
2.1.3 Klassifikation .....	14
2.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie .....	15
2.1.5 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ II.....	17
2.1.6 Der HbA1c-Wert .....	19
2.1.7 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus II.....	21
<i>Diabetische Neuropathie</i> .....	21
<i>Diabetische Retinopathie</i> .....	23
<i>Diabetische Nephropathie</i> .....	24
<i>Makroangiopathie</i> .....	25
2.2. Arterielle Hypertonie.....	29
2.2.1 Definition .....	29
2.2.2 Klassifikation .....	29
2.2.3 Epidemiologie der arteriellen Hypertonie.....	30
2.2.4 Arterielle Hypertonie als Hauptrisikofaktor fuer die Entstehung von Krankheiten.....	31

<i>Arteriosklerose</i> .....	31
<i>Herzerkrankungen</i> .....	31
<i>Cerebrale Erkrankungen</i> .....	32
<i>Nierenerkrankungen</i> .....	33
<i>Hypertensive Retinopathie</i> .....	33
2.3. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung.....	35
2.3.1 Durchführung des ambulanten Blutdruckmonitoring.....	35
2.3.2 Grenzwerte.....	35
2.3.3 Hintergrund der ambulanten 24-Stunden- Blutdruckmessung.....	36
2.3.4 Messung der Resting heart rate mittels ABPM.....	40
2.4. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.....	41
3. Material und Methoden.....	43
3.1. Studienhintergrund .....	43
3.2. Studienziel.....	44
3.3. Studienablauf .....	44
3.4. Beschreibung der Methoden .....	45
3.4.1 Studienpopulation.....	45
3.4.2 ABPM .....	46
3.4.3 Laboruntersuchung .....	46
3.4.4 Statistische Analyse .....	46
4. Ergebnisse .....	48
5. Diskussion.....	53
6. Anhang.....	55
6.1. Tabellenverzeichnis.....	55
6.2. Abbildungsverzeichnis.....	56
6.3. Literaturverzeichnis .....	57

# GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

---

<b>UKPDS</b>	<b>United Kingdom Prospective Diabetes Study</b>
<b>z.B.</b>	<b>zum Beispiel</b>
<b>IDF</b>	<b>International Diabetes Federation</b>
<b>LADA</b>	<b>latent autoimmune diabetes in adults</b>
<b>Mio.</b>	<b>Millionen</b>
<b>u.a.</b>	<b>unter anderem</b>
<b>AK</b>	<b>Antikörper</b>
<b>bzw.</b>	<b>beziehungsweise</b>
<b>β</b>	<b>Beta</b>
<b>ADA</b>	<b>American diabetes association</b>
<b>oGTT</b>	<b>oraler Glucosetoleranztest</b>
<b>ca.</b>	<b>circa</b>
<b>h</b>	<b>Stunden</b>
<b>DM II</b>	<b>Diabetes mellitus Typ II</b>
<b>IFCC</b>	<b>International Federation of clinical chemistry</b>
<b>DCCT</b>	<b>Diabetes Control and Complications Trial</b>
<b>ACCORD</b>	<b>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</b>
<b>ADVANCE</b>	<b>Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation</b>
<b>mmol/mol</b>	<b>Millimol pro Mol</b>
<b>LDL</b>	<b>low density Lipoprotein</b>
<b>HDL</b>	<b>high density Lipoprotein</b>
<b>hs-CRP</b>	<b>high-sensitive C-reactive Protein</b>
<b>ESH</b>	<b>European Society of Hypertension</b>

<b>ESC</b>	<b>European Society of Cardiology</b>
<b>mmHg</b>	<b>Millimeter Quecksilbersäule</b>
<b>KHK</b>	<b>Koronare Herzkrankheit</b>
<b>MRT</b>	<b>Magnetresonanztomographie</b>
<b>CT</b>	<b>Computertomographie</b>
<b>ABPM</b>	<b>Ambulatory blood pressure monitoring</b>
<b>ABDM</b>	<b>Ambulantes Blutdruck-Monitoring</b>
<b>RHR</b>	<b>Resting heart rate</b>
<b>ACE</b>	<b>Angiotensin converting Enzyme</b>
<b>AT II</b>	<b>Angiotensin II</b>
<b>GFR</b>	<b>Glomeruläre Filtrationsrate</b>
<b>CKD</b>	<b>Chronic kidney disease</b>
<b>CKD EPI</b>	<b>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</b>
<b>RR</b>	<b>Riva Rocci (Blutdruckmessung nach RR)</b>
<b>BMI</b>	<b>Body mass index</b>

# 1. EINLEITUNG

---

Bereits vor 3500 Jahren gab es erste Beschreibungen der Erkrankung Diabetes mellitus in Ägypten. Die Medizin hat ein großes Interesse in den letzten Jahren an der detaillierten Erforschung des Diabetes mellitus gezeigt. Es gab viele Studien, die unterschiedliche Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten brachten. Eine der größten Studien, die vor allem den Diabetes mellitus Typ II genauer untersuchte, war die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), welche in Großbritannien durchgeführt wurde. (1)

Leider hat in den letzten Jahren nicht nur die Erkenntnis über diese Erkrankung zugenommen, sondern auch ihre Prävalenz. Schätzungen zufolge wird diese in den nächsten Jahren auch weiter ansteigen. (2)

Lange Zeit war man der Meinung, dass gerade der Diabetes mellitus Typ II eine typische Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Doch aktuelle Studien zeigen, dass dieses Thema mittlerweile auch bei Kindern und Jugendlichen schon eine bedeutende Rolle spielt. Auch hier ist die weltweite Prävalenz gestiegen. Hauptrisikofaktor ist das vermehrte Auftreten eines metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter, das bereits in jungen Jahren zu Komplikationen führen kann. An erster Stelle stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen. (3,4)

Eine weitere weit verbreitete Diagnose ist die arterielle Hypertonie. In einer Studie von 2003 wird eine Prävalenz in Europa von 44% bei den über 35jährigen angegeben (5). Meistens spricht man von der primären oder essenziellen Hypertonie, bei der die Ursache weitgehend unbekannt ist. Man geht von einer polygenen Vererbung sowie einem multifaktoriellen Entstehungsmechanismus aus.

Doch gerade der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie treten häufig in Kombination auf. Diese Tatsache hat natürlich zur Folge, dass es noch frühzeitiger zu Komplikationen kommt. Auch diese Thematik war Schwerpunkt der UKPDS-Studie, deren Ergebnisse die Wichtigkeit einer gleichzeitig vorliegenden guten Blutzucker- und Blutdruckeinstellung in den Mittelpunkt rückten. (1,6)

Es scheint also kein Zufall zu sein, dass diese beiden Krankheitsbilder oft in Verbindung auftreten. Es stellt sich natürlich immer die Frage, welche Erkrankung war zuerst da. War es der Diabetes mellitus oder die arterielle Hypertonie? Und wie beeinflussen sich diese zwei Erkrankungen gegenseitig?

In unserer Steirischen Bluthochdruck-Studie wurden u.a. Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II und einer arteriellen Hypertonie genauer untersucht. Mit Hilfe der 24-Stunden-Blutdruckmessung erhoben wir verschiedene Parameter, welche die aktuelle Kreislaufsituation am Tag und in der Nacht widerspiegeln. Wir untersuchten den Zusammenhang dieser Werte und den aktuellen Blutzuckerparametern, um eine mögliche Verbindung zu erkennen.

## 2. ALLGEMEINES

---

### 2.1. DIABETES MELLITUS

---

#### 2.1.1 DEFINITION DES DIABETES MELLITUS

---

Diabetes mellitus heißt wortwörtlich übersetzt „Honigsüßer Durchfluss“. Es handelt sich um eine Stoffwechselerkrankung mit heterogenen Störungen, bei denen es zu einer chronischen Hyperglykämie im Körper kommt. Hauptursache ist eine Funktionsminderung des Insulins. Dabei muss man unterscheiden, ob die Menge des Insulins nicht mehr ausreichend ist, also das Pankreas zu wenig produziert, oder ob die Wirkung dieses Hormons an den Erfolgszellen abgeschwächt ist. (7)

#### 2.1.2 EPIDEMIOLOGIE

---

Die IDF (International Diabetes Federation) hat 2013 die aktuellsten Zahlen und Fakten zum Diabetes mellitus bekannt gegeben. Zu diesem Zeitpunkt waren weltweit 382 Mio.(= Millionen) Menschen erkrankt. Die Zahlen beziehen sich allgemein auf die Diabetes – Erkrankung und sind keinem bestimmten Typ zugeordnet. In Österreich waren 2013 ca. 0,6 Mio. Menschen diagnostiziert. Die Statistik Austria hat zuletzt im Jahr 2008 aktuelle Zahlen herausgebracht. Bereits damals waren in Österreich 5,9% der Bevölkerung betroffen. Die Prävalenz lag bei 5,4% bei Männern und bei 6,4% bei Frauen. Im Vergleich zu Europa mit insgesamt 5 Mio. DiabetikerInnen ist die Region im West – Pazifik mit 138 Mio. dominierend. In Nordamerika gab es 37 Mio. bekannte Fälle. Die IDF geht davon aus, dass ungefähr 46 % der Weltbevölkerung noch „undiagnostiziert“ sind. Die meisten Erkrankungsfälle liegen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Nur in Europa ist diese Altersspanne etwas verschoben und die Mehrheit der Betroffenen ist zwischen 60 und 79 Jahren alt. Auffallend ist, dass 80 % der Betroffenen ein niedriges oder mittleres Einkommen haben. Dies spricht dafür, dass bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ II (DM II) auch Verhaltens- und Sozialfaktoren eine Rolle spielen (siehe 2.1.4). (2,8)

Eine Studie von 2013 weist auch auf die steigende Prävalenz des DM II bei Kindern und Jugendlichen hin. Hier ist vor allem die Neuerkrankungsrate der USA mit 12:100.000 relativ hoch. In Europa liegt sie bei 2,5:100.000. Ursache dafür ist nicht hauptsächlich die steigende Prävalenz der Adipositas allgemein, sondern die Zunahme des Ausmaßes der Fettleibigkeit und dem damit erhöhten Risiko der Erkrankung. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Manifestation des DM II oft asymptomatisch. (4)

Auffallend ist auch, dass bestimmte ethnische Gruppen wie Hispanics oder Afroamerikaner vermehrt betroffen sind. (4)

### 2.1.3 KLASSIFIKATION

---

Der Diabetes mellitus wird in verschiedene Typen unterteilt. Man unterscheidet den Diabetes mellitus Typ I, den Diabetes mellitus Typ II, andere Diabetes-Typen und den Gestationsdiabetes.

**Diabetes mellitus Typ I:** Der Typ I-Diabetes ist eine Erkrankung, die bereits im Kindesalter vorkommt. Dabei kommt es zu einem *absoluten* Insulinmangel, der bedingt ist, durch eine Zerstörung der  $\beta$ -Zellen ( $\beta$ =Beta) im Pankreas. In vielen Fällen ist eine Autoimmunerkrankung die Ursache der Zellzerstörung, auch Infekte werden diskutiert. Bei diesen PatientInnen ist der Körper nicht mehr in der Lage ausreichend Insulin zu produzieren. Dies hat zur Folge, dass Insulin von außen substituiert werden muss. Eine Sonderform ist der LADA (latent autoimmune diabetes in adults). Dieser tritt erst im Erwachsenenalter auf. (7,9)

**Diabetes mellitus Typ II:** Diese Form des Diabetes ist die weitaus bekanntere und häufigere Form. In der Bevölkerung ist er auch unter „Altersdiabetes“ oder „Zuckerkrankheit“ bekannt. Beim Typ-II-Diabetes liegt im Verlauf ein *relativer* Insulinmangel vor. Durch verschieden Ursachen kann es zu einer Resistenzentwicklung der Zellen gegenüber Insulin kommen. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Glukose im Blut bleibt und der Körper häufig anfangs kompensatorisch mehr Insulin produziert. Dieser Prozess führt auf Dauer zur Erschöpfung der  $\beta$ -Zellen im Pankreas und es kommt letztendlich zur Zelledestruktion und somit wiederum zu einem sekretorischen Defekt. (7,9)

**Andere Diabetes–Typen:** Hier liegen entweder andere Grunderkrankungen vor, die einen Diabetes als Folgeerscheinung haben, oder bestimmte genetische Defekte, die einerseits Auswirkung auf die Funktion der  $\beta$ -Zellen selbst haben können oder auf die Wirkung des Insulins an den Zielzellen. Der Typ-II-Diabetes als Folgeerkrankung kann z.B. auftreten nach einer Pankreatitis, nach Infektionen (z.B. Röteln) oder beim Cushing-Syndrom. Auch Medikamente wie Kortison oder verschiedene Neuroleptika können einen Diabetes hervorrufen. (7)

**Gestationsdiabetes:** Der Gestationsdiabetes ist eine Form des Diabetes, die sich erstmalig bei den Betroffenen während der Schwangerschaft manifestiert und sich meistens danach wieder zurück bildet. (7)

#### 2.1.4 ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

---

**Diabetes mellitus Typ I:** Ursache bei diesem Typ ist meist eine Autoimmunreaktion. Dabei kommt es zur Bildung von Autoantikörpern, welche gegen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas gerichtet sind und diese zerstören. Erst bei einem Verlust von ca. 80 % wirkt sich dies auf den Blutzuckerspiegel aus, sodass es in der Folge zu einer chronischen Hyperglykämie kommt. Im Weiteren kommt es zu einem absoluten Insulinmangel. Damit eine Autoimmunreaktion stattfinden kann, müssen T-Lymphozyten im Körper vorhanden sein, die sich gegen Antigene der  $\beta$ -Zellen richten. Diese werden durch Immunprozesse, welche z.B. durch eine Virusinfektion ausgelöst werden können, aktiviert. Allerdings können auch Autoantikörper vorliegen, die sich gegen andere Strukturen richten. Dies können z.B. Insulin-Auto-AK (AK=Antikörper), Anti-GAD-AK, Anti-IA-2-AK oder Anti-ZnT8 sein. Dieser autoimmun-bedingte Typ wird auch als *Typ IA* bezeichnet. Es gibt aber auch Patienten, bei denen keine Autoantikörper nachweisbar sind. Dann spricht man vom Diabetes mellitus *Typ IB*.

Bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ I spielt die Genetik eine prädisponierende Rolle. Einerseits kann eine positive Familienanamnese ein Risikofaktor sein und andererseits hat man festgestellt, dass über 90% der Fälle Träger von den Antigenen HLA-DR3 und/oder HLA-DR4 sind. (9,10)

**Diabetes mellitus Typ II:** Diese Form ist die häufigste des Diabetes mellitus, die in der Bevölkerung vorkommt. Sie entwickelt sich im Vergleich zum Typ I über mehrere Jahre schleichend. Bei diesem Typ spielt die Genetik eine noch entscheidendere Rolle als beim Typ I. Man geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit am Typ II zu erkranken 50 % beträgt, wenn ein Elternteil auch diese Erkrankung vorliegen hat. Man hat in der Vergangenheit verschiedene genetische Defekte entdeckt, die für die Entwicklung des Typ II-Diabetes verantwortlich sind. Eine chinesische Studie, die 2014 veröffentlicht wurde, hat verschiedene Insulinresistenzgene untersucht und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass wahrscheinlich die Gene ADIPOQ und LEPR zu den Risikofaktoren gehören (9-11). Im Weiteren können auch die Gene der Glukonidase oder von Elementen der Signaltransduktion (= Postrezeptordefekt) betroffen sein. Neben der Genetik gibt es auch noch Sozial- und Verhaltensrisikofaktoren. Fettstoffwechselstörungen (z.B. Hypertriglyzeridämie, LDL-Erhöhung), die häufig durch falsche Ernährung entstehen, sind als eine mögliche Ursache zu erwähnen.

Neben der genetischen Komponente der Insulinresistenz ist auch eine Assoziation mit Lipiden bekannt. Eine hohe Konzentration von freien Fettsäuren im Blut beeinträchtigt die insulinvermittelte Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen. Insulin sorgt im Normalfall dafür, dass die Glukose über spezielle Transporter (z.B. GLUT 4) in die Zellen aufgenommen wird und fördert zudem die Umwandlung von Kohlenhydraten in Lipide, welche die Speicherform von Kalorien im Fettgewebe darstellen. Bleibt zu viel Glukose im Blut, wirkt der Körper kompensatorisch mit einer Hyperinsulinämie entgegen. Dadurch kommt es zusätzlich zu einer Down-Regulation der Rezeptoren, wodurch die Insulinresistenz und die chronische Hyperglykämie noch verstärkt werden. Irgendwann erschöpfen die  $\beta$ -Zellen durch die vermehrte Insulinproduktion. Es kommt zur Apoptose dieser, was zu einem relativen Insulinmangel führt.

Oft ist die Insulinausschüttung aber schon primär gestört und stellt somit die Ursache der Hyperglykämie dar.

Bei adipösen Jugendlichen ist die Gefahr einer Diabetes-Typ II-Entwicklung während der Pubertät am größten. In dieser Zeit kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormonen, für die vermutet wird, dass sie eine

Insulinresistenz hervorrufen. Dadurch kommt es im Körper wiederum kompensatorisch zu einer Hyperinsulinämie. Bestätigt wird dieser Verdacht durch die Tatsache, dass der Altersgipfel für Jugendliche mit Diabetes Typ II in der Mitte der Pubertät liegt. Adipöse Kinder haben einen bis zu 40 % niedrigeren insulinstimulierten Glukosestoffwechsel.

Generell hat die chronische Hyperglykämie zur Folge, dass es im Verlauf zu einer Bindung der Kohlenhydrate an Proteine im Plasma durch Glykosylierung kommt. Diese Bindung ist irreversibel und es entstehen die sogenannten „advanced glycation end products“ (AGE). Diese Komplexe lagern sich in den Gefäßen und Organen ab und führen so zu Folgeerkrankungen. Sie fördern auch die Kollageneinlagerung in die Basalmembran der Gefäße.

Die Hyperglykämie verursacht auch eine Hyperosmolarität und osmotische Schwellung von Zellen (z.B. Schwann-Zellen, Zellen der Augenlinse), die dadurch geschädigt werden. (4,9,10,12)

### 2.1.5 DIAGNOSTIK DES DIABETES MELLITUS TYP II

---

Bei der Diagnostik des DM II sollten zuerst eine ausführliche Eigen-, Familien-, Sozial- und Verhaltensanamnese (z.B. Ernährung, sportliche Aktivität) durchgeführt werden. Auch der Body-Mass-Index sollte errechnet werden. Am wichtigsten ist aber die Bestimmung der Glukosekonzentration im Blutplasma. Bei diesen Werten orientiert man sich vor allem an den Vorgaben der ADA (= American Diabetes Association), die ihre Leitlinien immer wieder neu überarbeitet. Grundsätzlich gilt, dass jeder diagnostische Test wiederholt werden sollte, um einen Laborfehler auszuschließen. Es können aber auch zwei verschiedene Testverfahren angewendet werden und wenn beide Ergebnisse über den Grenzwerten liegen, gilt die Diagnose ebenfalls als bestätigt. Widersprechen sich die Ergebnisse beider Tests, dann müssen sie wiederholt werden. (13)

**(Gelegenheits-)Plasmaglukose:** Bei diesem Parameter wird der Blutzucker ohne Berücksichtigung spezieller Umstände gemessen. Der Wert sollte nicht  $\geq 200$ mg/dl bzw.  $\geq 11,1$ mmol/l betragen. Die Aussagekraft dieses Parameters ist allerdings allein für die Diagnosestellung sehr gering und dient nur als *möglicher* Hinweis auf einen Diabetes mellitus. Eine Studie von 1997, welche in der „Diabetes Care“ der

ADA veröffentlicht wurde (14), beschreibt aber, dass zur Verlaufskontrolle des Diabetes Typ II die Ermittlung der postprandialen Blutzuckerwerte aussagekräftiger ist, als die Bestimmung des Nüchternblutzuckers (siehe unten). (7,15)

**Fasting plasma glucose:** Hierbei handelt es sich um den Nüchternblutzucker. Dazu sollte der/die zu Untersuchende mindestens 8 Stunden keine Nahrung und Flüssigkeit zu sich genommen haben. Der Wert sollte laut ADA  $<126\text{mg/dl}$  bzw.  $<7\text{mmol/l}$  sein. Doch auch ein unauffälliger Nüchternblutzucker schließt die Diagnose „Diabetes mellitus“ nicht aus. Daher sollte bei weiter bestehendem Verdacht ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. (13,16) Wenn der Wert zwischen  $100\text{-}125\text{mg/dl}$  bzw.  $5,6\text{-}6,9\text{mmol/l}$  liegt, spricht man von der „**impaired fasting glucose**“. Dabei handelt es sich um einen abnormen Nüchternblutzucker, der aber für die Diagnose „Diabetes mellitus“ noch nicht ausreichend hoch ist. Er sollte aber bereits als Warnsignal gesehen werden. (7)

**Oraler Glukosetoleranztest:** Dieser Test wird ebenfalls bei dem/der nüchternen PatientIn, der/die ca. 10-16 h kein Essen und Trinken zu sich genommen hat, durchgeführt. Für die Durchführung gibt es genaue Vorgaben von der WHO. Der Test wird in der Regel in der Früh im Sitzen oder Liegen durchgeführt und der/die zu Untersuchende darf vor und während des Tests nicht Rauchen. Vor Beginn wird der Blutzucker gemessen. Danach erhält der/die PatientIn 75g Glukose in ca. 300ml Wasser gelöst, die innerhalb von 5 Minuten getrunken werden müssen. Nach 2 Stunden wird der Blutzucker erneut gemessen. Der Wert gilt als pathologisch, wenn er  $\geq 200\text{mg/dl}$  bzw.  $\geq 11,1\text{mmol/l}$  beträgt. Bei einem bekannten Diabetes mellitus ist dieser Test kontraindiziert. Zur Feststellung eines Gestationsdiabetes wird der Blutzucker bereits eine Stunde nach der Glucoseaufnahme gemessen. (7,13,16)

**HbA1c:** Beim HbA1c handelt es sich um den Gehalt an glykosierten Hämoglobin im Blut. Dieses entsteht, wenn Glukose aus dem Plasma an die  $\beta$ -Ketten des roten Blutfarbstoffes über Glykosylierung gebunden wird. Das HbA1c bindet Sauerstoff stärker und gibt diesen somit in der Peripherie schlechter an das Gewebe ab.

Seit 2010 gehört dieser Wert zur Standarddiagnostik des Diabetes mellitus Typ II, da er Auskunft über die Glukosekonzentration der letzten 8-12 Wochen gibt. Der Referenzwert für den HbA1c ist  $\leq 6,5\%$  bzw.  $\leq 48\text{mmol/mol}$  nach IFCC(=International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) - Standard. (13)

### 2.1.6 DER HBA1C-WERT

---

Der HbA1c ist ein sehr aussagekräftiger Diagnose-Parameter für den Diabetes mellitus Typ II. Dies haben verschiedene Organisationen wie die ADA oder IDF im Jahr 2009 empfohlen und seit 2010 wird er standardmäßig bei der Diagnostik bestimmt. Doch er dient auch zur Überwachung der Blutzuckereinstellung und Quantifizierung für das Risiko von Komplikationen und Folgeerkrankungen bei schon diagnostiziertem DM Typ II und zur Verlaufskontrolle.

Bis vor einigen Jahren gab es allerdings das Problem, dass die Testsysteme in den Laboren für die HbA1c-Bestimmung nicht standardisiert waren. Somit wurden teilweise nicht nur HbA1c-Fraktionen gemessen und die Werte waren dadurch verfälscht bzw. untereinander nicht vergleichbar. Seit 01.01.2012 ist in allen Laboratorien Österreichs eine neue Methode eingeführt worden, die eine genauere Bestimmung des HbA1c zulässt. Auch eine neue Einheit wurde von der IFCC (=International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) in den letzten Jahren eingeführt und somit werden die Werte heute statt in % in mmol/mol angegeben. Zum besseren Verständnis der PatientInnen werden in vielen Laboren während der Übergangsphase noch beide Einheiten angegeben. (17)

Der Vorteil vom HbA1c im Vergleich zu den anderen Parametern, die für die Diagnose des DM II angewendet werden, besteht darin, dass kein Fasten notwendig ist und der Wert von Faktoren wie Stress, Tageszeiten oder Begleiterkrankungen unbeeinflusst bleibt. Auch Medikamente wie Antidiabetika oder Steroide, die akut gegeben werden müssen, verfälschen den Wert kurzfristig nicht. (1,15)

Im Jahr 2011 wurde in einer Studie (18) untersucht, ob der Grenzwert von 6,5 %

für eine Diagnose „Diabetes mellitus“ angemessen ist. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass der optimale Wert bei 6,1% liegen würde, aber die 6,5% trotzdem als ein guter Grenzwert angesehen werden können. Ursprünglich hat man sich bei dieser Festlegung an der Entstehung der Retinopathie, als eine mögliche Komplikation des DM II orientiert.

Da der HbA1c in den letzten Jahren so wertvoll für die Diagnostik geworden ist, gab es auch viele Studien, die diesen Parameter genauer thematisierten. Die UKPDS-Studie ist zwar bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, dass es bei intensiviert therapierten PatientInnen mit DM II im Vergleich zu konventionell behandelten nur geringe Unterschiede bei den HbA1c-Werten gab, aber es wurde auch heraus gefunden, dass Gefäß- und Nervenkomplikationen als Folgeerscheinungen vermehrt auftraten, wenn der Wert  $\geq 6,5\%$  war. (1,19)

Die DCCT-Studie (=Diabetes Control and Complications Trial) hat bereits 1993 den Diabetes mellitus Typ I und dessen Insulintherapie genauer betrachtet. Das Ergebnis war eindeutig. Ein gut eingestellter HbA1c-Wert durch intensive Insulintherapie verursacht weniger mikroangiopathische und neuropathische Folgeschäden. Doch es kam ein neuer Aspekt hinzu: Das Auftreten von Makroangiopathien bei den ProbandInnen hat zugenommen. Erklärung dafür ist eine Gewichtszunahme der PatientInnen infolge der erhöhten Insulinzufuhr zur Blutzuckersenkung. Hier waren vor allem die DiabetikerInnen betroffen, die in Hinblick auf die Ernährung keine Diät einhielten und ihr Insulinbedarf somit noch weiter anstieg. (1,19)

Die ACCORD- (=Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) und die ADVANCE-Studie (=Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) haben sich in den darauffolgenden Jahren mit dieser Thematik genauer beschäftigt. Die ACCORD-Studie untersuchte ausschließlich die makrovaskulären Ereignisse bei ProbandInnen, die durch eine intensivierte Diabetes-Behandlung einen HbA1c  $\leq 6,0\%$  erzielten, verglichen mit einer Gruppe, deren Werte zwischen 7,0% und 7,9% lagen. Bei der Gruppe mit Werten  $\leq 6,0\%$  musste die Studie 2008 vorzeitig abgebrochen werden, da die Gesamtmortalität stark angestiegen ist. Die Ursache dafür ist unklar, aber bei

diesen TeilnehmerInnen wurden vermehrt Hypoglykämien beobachtet und es kam ebenfalls zu einer vermehrten Gewichtszunahme.

Die ADVANCE-Studie wurde 2007 publiziert. Sie untersuchte makro- und mikrovaskuläre Ereignisse bei DiabetikerInnen mit einem HbA1C-Wert  $\leq 6,5\%$  und bezieht zusätzlich auch eine gute Einstellung einer bekannten Hypertonie mit ein. Auf die mikrovaskulären Folgeerkrankungen hatte dies einen positiven Einfluss, aber die Gesamtmortalität und die makrovaskulären Ereignisse wurden nicht signifikant gesenkt. Allerdings kam es hier in den Gruppen zu *keiner* Gewichtszunahme. (20,21)

Die Studien haben also gezeigt, dass ein gut eingestellter Blutzucker wichtig für die Reduktion von mikrovaskulären Folgeerkrankungen ist, aber das ein Absenken des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% nur dann von Vorteil ist, wenn es nicht mit begleitenden Nebenwirkungen, wie Hypoglykämien, Gewichtszunahme oder Erhöhung der Fettspiegel, einher geht. Im Weiteren wurde daraus der Entschluss gezogen, dass es auch auf die Art der intensivierten Therapie an kommt. Es sollte nicht so sein, dass der Blutzuckerspiegel durch Mehrfachkombination von oralen Antidiabetika und eventuell noch zusätzlicher Gabe von Insulin gesenkt wird. (1,20)

### 2.1.7 FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES MELLITUS II

---

Da der DM II eine langsam fortschreitende Erkrankung ist, kommt es im Verlauf zu Spätkomplikationen. Diese entstehen durch verschiedene Pathomechanismen. Durch die anhaltende Hyperglykämie wird einerseits vermehrt Sorbit gebildet, welches zur osmotischen Schwellung in Zellen führen kann, andererseits kommt es zu einer extrazellulären Hyperosmolarität und zur Glykosylierung von Proteinen, was ebenfalls zu Schäden führen kann. Die Bildung der AGEs führt u.a. zu Mikro- und Makroangiopathien. (12)

### DIABETISCHE NEUROPATHIE

---

Die Neuropathie ist eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus. Wenn zu viel Glukose in die Schwann-Zellen aufgenommen wird, wird diese zu Sorbit

umgewandelt, welches die Zelle nicht mehr verlassen kann. Die intrazelluläre Konzentration steigt und es kommt zu einer osmotischen Schwellung. Dies beeinträchtigt die Leitbarkeit der Nerven. Durch eine entstehende Mikroangiopathie wird dies noch verstärkt. (12)

Bei der Neuropathie sind immer die peripheren Nerven betroffen. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen der sensomotorischen und der autonomen diabetischen Neuropathie. Somit können die Motorik, Sensibilität und/oder vegetative Funktionen beeinträchtigt sein. Sie kann symmetrisch oder asymmetrisch auftreten und kommt verstärkt an distalen Körperregionen vor. Das Risiko für die Entstehung steigt, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. lange Diabetesdauer, peripher arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas oder schlechte Diabeteseinstellung bestehen. Es gibt verschiedene Verlaufsformen der diabetischen Neuropathie. Sie kann z.B. subklinisch, schmerzhaft, schmerzlos, diffus oder fokal verlaufen. Bei bis zu 50% der Betroffenen verläuft sie asymptomatisch. Grundsätzlich handelt es sich bei der diabetischen Neuropathie um eine Ausschlussdiagnose, d.h. alle Differentialdiagnosen müssen genau abgeklärt werden. (13,22)

Bei der sensomotorischen diabetischen Neuropathie ist das somatische Nervensystem betroffen. Sie ist mit 85-90% die Ursache für die Entstehung des diabetischen Fußsyndroms, welches bei 2-10% aller DiabetikerInnen vorkommt und eine Inzidenz von 2,2-5,9% aufweist. (22,23)

Die autonome diabetische Neuropathie kann grundsätzlich jedes Organ betreffen, welches vom autonomen Nervensystem versorgt wird. Sie kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen und geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher. Hier ist vor allem die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie zu erwähnen, bei der es zu einer vagalen Schädigung kommt, was eine Erhöhung der Ruhfrequenz sowie eine orthostatische Hypotonie zur Folge hat. Das Risiko in den nächsten 16 Jahren zu versterben ist um das 3,5fache erhöht. Zudem hat man nachgewiesen, dass die kardiovaskuläre autonome Neuropathie mit anderen mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert ist. (24)

Bei der autonomen Neuropathie des Gastrointestinaltraktes können Verdauungsstörungen jeglicher Art auftreten. Es können alle Abschnitte des

Verdauungstraktes betroffen sein. Auch eine Gastroparese kann auftreten. Es müssen sämtliche Differentialdiagnosen mit Hilfe verschiedener diagnostischer Untersuchungen sorgfältig ausgeschlossen werden. (12,13,22)

Auch der Urogenitaltrakt kann betroffen sein. Bei Männern kann es z.B. zu einer erektilen Dysfunktion kommen. (13)

---

## DIABETISCHE RETINOPATHIE

---

Bei der Retinopathie handelt es sich um eine Erkrankung der Netzhaut (Retina). Sie ist die häufigste Folge mikrovaskulärer Veränderungen beim DM II. Dieser Zusammenhang wurde auch in einer brasilianischen Studie untersucht und nachgewiesen (25). Man geht davon aus, dass bei ca. 80% der DiabetikerInnen vom Typ II nach 15-20 Jahren eine Retinopathie vorliegt. Das Ausmaß ist stark von der Dauer des bestehenden Diabetes abhängig. Zusätzliche Faktoren wie eine arterielle Hypertonie oder Rauchen begünstigen die Entstehung. Die diabetische Retinopathie ist heute die häufigste Ursache für die Erblindung von Menschen zwischen dem 20. und 74. Lebensjahr. (13,26)

Durch die Glykosylierung von Proteinen infolge der chronischen Hyperglykämie kommt es einerseits zur direkten Schädigung der Endothelzellen und andererseits durch Kollageneinlagerung zur Verdickung der Basalmembran der Gefäße. Dadurch wird das Lumen kleiner und die Durchlässigkeit für das Blut vermindert, sodass eine Gewebshypoxie entsteht. Diese wiederum begünstigt die Bildung des Vascular endothelial growth factors (VEGF), was zur Gefäßneubildung führt. Die neu gebildeten Gefäße können sehr schnell platzen und verursachen dann Einblutungen in den Glaskörper. (12)

Die Entstehung der Retinopathie ist ein schleichender Prozess und häufig lange Zeit symptomlos. Das hat zur Folge, dass bei vielen PatientInnen bereits bei der Erstuntersuchung der Augen die Diagnose vorliegt. Daher sind bei DiabetikerInnen auch schon regelmäßige augenärztliche Kontrollen empfohlen, wenn noch keine Symptome angegeben werden. (13,26)

Bevor man die glomeruläre Filtrationsrate bestimmen konnte, wurde die Augenuntersuchung genutzt, um eine Beurteilung bzw. Prognose für die diabetische Nephropathie abzugeben. (27)

Im weiteren Verlauf des DM II kann durch die mikrovaskulären Veränderungen auch die Makula (=Stelle des schärfsten Sehens) geschädigt werden, was zum Verlust der Sehschärfe führt. Dann spricht man von einer **Makulopathie**, welche bei ca. 25% der Typ II DiabetikerInnen vorkommt. (12,26)

---

## DIABETISCHE NEPHROPATHIE

---

Ca. 20-40% der DiabetikerInnen entwickeln im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie. Je älter die PatientInnen sind, umso häufiger tritt sie auf. Es kommt zu einer erhöhten Albuminausscheidung über die Nieren und die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab. Man unterteilt verschiedene Stadien. Es beginnt mit einer persistierenden Mikroalbuminurie, später entwickelt sich eine Makroalbuminurie und geht bis hin zur Niereninsuffizienz. Allerdings muss für die Diagnose einer Nephropathie nicht nur das Vorliegen einer Mikroalbuminurie, sondern auch eine Verminderung der Filtrationsleistung gegeben sein. Die durch Diabetes mellitus verursachte Nephropathie ist die häufigste Ursache für das terminale Nierenversagen. (13,16,28,29)

Durch die AGE-begünstigte Kollageneinlagerung kommt es in der Niere u.a. zur Glomerulosklerose und damit zur Schädigung der Glomeruli, was die erhöhte Albuminausscheidung verursacht. Die Entwicklung einer Niereninsuffizienz wird zusätzlich noch durch die Makroangiopathie oder durch zusätzliche Risikofaktoren, wie Rauchen, arterielle Hypertonie oder erhöhte Eiweiß-Zufuhr, begünstigt. Andererseits erhöht eine Nephropathie das Risiko der Entstehung einer arteriellen Hypertonie bzw. verschlechtert einen schon bestehenden Bluthochdruck. Die Frühform der diabetischen Nephropathie ist durch eine Minderung der Risikofaktoren verhinderbar bzw. lange Zeit noch reversibel. Daher sind bei DiabetikerInnen regelmäßige Nierenuntersuchungen sehr wichtig, auch wenn noch keine Albuminurie vorliegt. Bei bestehender Nephropathie muss differentialdiagnostisch immer abgeklärt werden, ob es sich wirklich um eine diabetische oder eventuell um eine nicht-diabetische handelt. Das regelmäßige Screening hat noch eine weitere wichtige Funktion. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden auch zur Abschätzung des Risikos für

kardiovaskuläre Ereignisse herangezogen. Das heißt, dass eine bestehende diabetische Nephropathie immer auch ein *indirekter* Hinweis für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. (12,28,29)

Zur Primärprävention wird ein HbA1c- Wert von 6,5-7,5% bzw. 48-58mmol/mol empfohlen. Bei PatientInnen mit dem Risiko oder Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen sollte eher der obere Grenzwert angestrebt werden (→ siehe Kapitel 2.1.6). Um eine bestehende Nierenschädigung nicht zu verschlechtern, sollte auch die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika und Röntgenkontrastmitteln vermieden werden. Allgemein ist bei der Medikamentengabe darauf zu achten, ob die Arzneimittel über die Niere ausgeschieden werden oder zu Schäden führen können. (28)

---

## MAKROANGIOPATHIE

---

Die Makroangiopathie betrifft die größeren Gefäße im Körper. Die Pathomechanismen sind vielseitig. Hauptursache ist aber auch hier die Bildung der AGEs. Diese verursachen einerseits Endothelschäden, andererseits wird durch die Glykosylierung von Proteinen wie Fibrinogen oder den Gerinnungsfaktoren V und VII auch die Blutgerinnungsbereitschaft und Viskosität des Blutes erhöht. Eine bestehende und durch Nierenschädigung entwickelnde Hypertonie schädigt die Gefäße noch zusätzlich. Bei vielen DiabetikerInnen vom Typ II ist auch der Fettstoffwechsel gestört und z.B. das LDL (=low density Lipoprotein) erhöht. Auch dieses kann glykosyliert und oxidiert werden. Alle genannten Faktoren führen zu einer Arteriosklerose und Schädigung der Gefäße. In der Folge sind diese PatientInnen dem erhöhten Risiko für Schlaganfälle, kardiovaskuläre Ereignisse oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ausgesetzt. Eine Studie, die 2013 veröffentlicht wurde (30), hat den Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen und der Entstehung der Makroangiopathie untersucht. Man vermutet, dass das Interleukin 8 eine wichtige Rolle dabei spielt und dass bei der Entstehung der Arteriosklerose Entzündungsprozesse ablaufen. Man hat heraus gefunden, dass bei Typ II-DiabetikerInnen das hs-CRP (=high-sensitive C-reactive protein) bereits vor der vollen Entfaltung einer koronaren

Herzkrankheit erhöht ist. Somit kann die Erhöhung dieses Parameters eine eventuell bevorstehende koronare Herzerkrankung voraus sagen. (12,31,32)  
Am häufigsten kommt die kardiovaskuläre Makroangiopathie in Form der

koronaren Herzkrankheit vor. Sie ist die Hauptursache für die hohe Mortalität und Morbidität bei DiabetikerInnen, denn ca. 55% versterben an einem Herzinfarkt. Viele PatientInnen erleiden aber einen „stummen Infarkt“, da sie die Schmerzen aufgrund einer vorliegenden autonomen diabetischen Neuropathie nicht wahrnehmen (siehe Unterkapitel „Diabetische Neuropathie“). Bei DiabetikerInnen, die bisher keine Herzprobleme angegeben haben, treten diese „stummen Infarkte“ doppelt so häufig auf als bei Nicht-DiabetikerInnen. Wenn es zu einer Störung der diastolischen Funktion kommt, kann zusätzlich noch eine Kardiomyopathie entstehen. (10,33,34)

Viele Studien haben sich mit der Makroangiopathie beschäftigt. Eine englische (2007) und eine spanische Studie (2013) haben gezeigt, dass diabetische Frauen eher zur Entwicklung dieser neigen. Bei männlichen Diabetikern des Typ II ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen 2-3mal höher als bei Nicht-Diabetikern. Bei den Frauen ist es sogar 2-6mal höher. Bei ihnen ist der Diabetes mellitus Typ II somit ein größerer Risikofaktor. Dies wird durch eine bereits 2006 veröffentlichte Studie unterstützt. Diese gab bekannt, dass bei Diabetikerinnen allgemein das Risiko für die Entwicklung einer Makroangiopathie größer ist, als bei männlichen Diabetikern. Die Ursache dafür ist noch ungeklärt. Man vermutet, dass bei Frauen der Pathomechanismus der Arteriosklerose schneller abläuft. Vermutlich fällt der gefäßschützende Effekt des Östrogens durch die chronische Hyperglykämie weg. Im Weiteren sind Frauen wahrscheinlich anfälliger für Fettstoffwechselstörungen. Eine Studie aus den USA (von 2008) hat den Zusammenhang der Arteriosklerose und des Diabetes mellitus genauer untersucht und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass der Verkalkungsgrad bei DiabetikerInnen deutlich ausgeprägter war und der Entstehungsprozess schneller abläuft als bei Nicht-DiabetikerInnen. Grundsätzlich sollten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus regelmäßige Kontrollen diesbezüglich durchgeführt werden. Vor allem wenn zusätzliche Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen oder Adipositas bestehen, denn dann steigt das Risiko einer Makroangiopathie auf das 6,4fache an. Wenn bereits eine Retinopathie vorliegt, ist es sogar um das 8,23fache höher. Ein Zusammenhang zwischen *der Schwere* einer bekannten Nephropathie und makrovaskulären Veränderung konnte nicht nachgewiesen werden. (35-37)

Auch das Schlaganfallrisiko ist bei DiabetikerInnen deutlich erhöht. PatientInnen mit Typ I-Diabetes haben ein 6mal höheres Risiko und die mit Typ II-Diabetes ein 2fach erhöhtes. Beim Typ II konnte allerdings im Vergleich zum Typ I keine erhöhte Gefahr eines *hämorrhagischen* Schlaganfalls nachgewiesen werden. (38)

## 2.2. ARTERIELLE HYPERTONIE

---

### 2.2.1 DEFINITION

---

Die arterielle Hypertonie ist eine Gefäßerkrankung, bei der die Blutdruck-Werte in den Arterien chronisch erhöht sind. Laut ESH-/ESC- Leitlinien (ESH =European Society of Hypertension; ESC=European Society of Cardiology) spricht man von Bluthochdruck, wenn der systolische Wert  $\geq 140$ mmHg und/oder der diastolische  $\geq 90$ mmHg beträgt (= Grad 1 Hypertonie). Diese Grenzbereiche gelten für Erwachsene jeden Alters. Für Kinder und Jugendliche gibt es andere Normwerte. (39,40)

### 2.2.2 KLASSIFIKATION

---

Diese Einteilung bezieht sich auf die manuelle Blutdruckmessung in der Ordination oder im Krankenhaus.

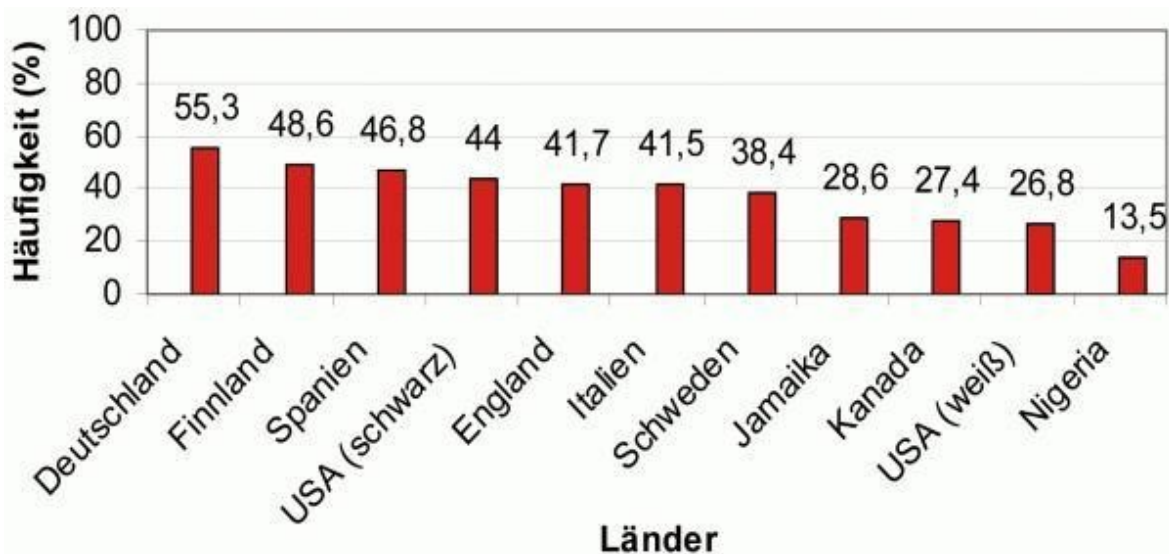
Kategorie	Systolisch in mmHg		Diastolisch in mmHg
Optimal	< 120	und/oder	< 80
Normal	120 - 129	und/oder	80 – 84
Hoch-normal	130 - 139	und/oder	85 – 89
Grad 1 Hypertonie	140 - 159	und/oder	90 – 99
Grad 2 Hypertonie	160 - 179	und/oder	100 – 109
Grad 3 Hypertonie	$\geq 180$	und/oder	$\geq 110$
Isolierte systolische Hypertonie	$\geq 140$	und/oder	< 90

TABELLE 1: EINTEILUNG DES BLUTDRUCKES (39)

### 2.2.3 EPIDEMIOLOGIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

Die arterielle Hypertonie ist wie der Diabetes mellitus keine seltene Diagnose. Weltweit sind ca. 30-45% der Bevölkerung betroffen. Mit steigendem Alter steigt auch die Prävalenz. In Österreich gaben bei einer Gesundheitsbefragung der Statistik Austria im Jahre 2006/2007 21,3% der Bevölkerung eine arterielle Hypertonie an. Davon war das Burgenland mit 27,3% am stärksten beteiligt. Die Prävalenz in Österreich ist in der Alterskategorie der über 75jährigen am höchsten. In Deutschland haben nach aktuellen Kenntnissen ca. 35 Mio. Menschen eine Hypertonie, aber nur ca. 17,5% davon sind wirklich diagnostiziert und kennen ihre Diagnose. Die Inzidenz ist auch hier stetig wachsend. Bei den Frauen ist die Prävalenz bis zum 50. Lebensjahr geringer als bei Männern. Dies gleicht sich aber mit zunehmendem Alter an. (8,41,42)

In der folgenden Abbildung sind einzelne Länder und die dazugehörige Prävalenz der Hypertonie dargestellt.



Thonack J, Hoffmann W Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2012; 19 (1-2): 7-10 ©

ABBILDUNG 1: PRÄVALENZ DER HYPERTONIE (43)

## 2.2.4 ARTERIELLE HYPERTONIE ALS HAUPTTRISIKOFAKTOR FÜR DIE ENTSTEHUNG VON KRANKHEITEN

---

Die arterielle Hypertonie stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von verschiedenen Erkrankungen dar. An erster Stelle steht vor allem die Entwicklung einer Arteriosklerose, die wiederum Ausgangspunkt für andere Krankheiten ist.

### ARTERIOSKLEROSE

---

Der Mechanismus der Entstehung der Arteriosklerose ist sehr komplex und wissenschaftlich noch nicht vollständig erforscht. Man orientiert sich heute an der „Response-to-injury-Hypothese“, die einen ausführlichen chronischen entzündlichen Entstehungsmechanismus beschreibt. Die arterielle Hypertonie stellt dabei nur einen von vielen Einflussfaktoren dar. Durch einen chronisch zu hohen Blutdruck in den Arterien kommt es zu einer dauerhaften mechanischen Beanspruchung der Gefäßwände. Dadurch wird das Gefäßendothel geschädigt und im Weiteren ein komplexer Entzündungsprozess ausgelöst, der schließlich zur Bildung von Plaques und zum Elastizitätsverlust der Gefäße führt. Man unterscheidet zwischen stabilen Plaques, die zur Gefäßeinengung führen, und instabilen Plaques, die sich im Verlauf ablösen und als Abscheidungsthromben zu Gefäßverschlüssen führen können.

Die Arteriosklerose als Grunderkrankung kann im Weiteren u.a. zu einer koronaren Herzkrankheit, Nierenerkrankungen, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit führen. (44,45)

### HERZERKRANKUNGEN

---

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK). HypertonikerInnen besitzen ein deutlich größeres Risiko für eine KHK, als Menschen mit normalem Blutdruck. Trotzdem ist das Risiko bei isolierter Hypertonie geringer, als wenn weitere Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen oder ein metabolisches Syndrom, vorliegen. Bei zwei oder mehr Faktoren wird das Gesamtrisiko deutlich erhöht. Dies zeigen auch die Ergebnisse der Framingham-Studie. Bei Frauen mit isolierter Hypertonie kam es bei 5% zu koronaren Ereignissen, bei Männern waren es 14%.

Wenn aber zusätzliche Risikofaktoren vorlagen waren 68% der Frauen und 40% der Männer davon betroffen. (39,46,47)

Die KHK entsteht, da es zur Arteriosklerose der Herzkranzgefäße kommt. Das hat zur Folge, dass der Herzmuskel weniger mit Blut und Sauerstoff versorgt wird, was wiederum zur Angina pectoris, zu Myokardinfarkten oder Herzinsuffizienz führen kann.

Durch den chronisch erhöhten Druck in den Gefäßen, muss das Herz, hier vor allem die linke Herzkammer, mehr Arbeit aufbringen um das Blut in den Kreislauf zu transportieren. Dies führt zur vermehrten Belastung und somit zu einer Hypertrophie der Muskulatur, in erster Linie zu einer Linksherzhypertrophie. Mehr Muskulatur im Herzen heißt aber auch, dass der Sauerstoffbedarf steigt und die Blutversorgung erhöht werden muss. Durch die meist bestehende Arteriosklerose in den Koronararterien ist die Blutversorgung aber zumeist sowie so schon verringert. Und damit entsteht ein „Teufelskreis“, der die Herzinsuffizienz voran schreiten lässt. Bei weiterhin bestehender chronischer Belastung des Herzens kommt es zur Erweiterung des linken Ventrikels, wodurch vor allem die diastolische Funktion zunächst eingeschränkt wird. Auch das verstärkt die Herzinsuffizienz. Insgesamt spricht man dann von einer **hypertensiven Herzerkrankung**. (39,48-50)

---

## CEREBRALE ERKRANKUNGEN

---

Auch die zerebralen Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie sind hauptsächlich durch die Arteriosklerose bedingt, wodurch es auch in den Hirngefäßen zu Verengungen kommen kann. Somit ist das Schlaganfallrisiko erhöht. Eine unbehandelte Hypertonie führt in 20% der Fälle zu einem Hirninfarkt. Somit ist der chronisch erhöhte Blutdruck ein entscheidender Faktor, der das Risiko auf das 6-8fache ansteigen lässt. Wichtig ist auch die Tatsache, je höher der Blutdruck ist, umso größer wird die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden. Häufig findet ein Hirninfarkt auch unbemerkt statt. Dabei handelt es sich um lakunäre Infarkte, die nur in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) nachgewiesen werden können. Mehrere Studien (39,51) haben gezeigt, dass eine Blutdrucksenkung auch das Schlaganfallrisiko reduziert. Wenn geschädigte zerebrale Gefäße einem dauerhaft hohen Druck

ausgesetzt sind, kann es auch zu hypertensiven Massenblutungen oder zur Hochdruckenzephalopathie kommen. (39,50,52,53)

---

## NIERENERKRANKUNGEN

---

Auch die chronischen Nierenerkrankungen und der Bluthochdruck stehen in direkter Beziehung. Daher liegen meistens auch beide Diagnosen gemeinsam vor. Entscheidender Parameter für die hypertensive Nierenschädigung ist vor allem die Proteinurie, zu der es bei einer glomerulären Schädigung kommt. Der chronische Bluthochdruck schädigt einerseits die Gefäße und verändert damit die Permeabilität und Filterfunktion und andererseits wird die Durchblutung der Niere durch die entstehende Arteriosklerose vermindert. Somit entsteht ein „Teufelskreis“. Durch die Verengung der Gefäße ist ein noch höherer Blutdruck erforderlich, um die Versorgung der Niere aufrecht zu erhalten. Wenn die Nierenfunktion und die Durchblutung abnehmen, reagiert die Niere mit der Ausschüttung des Hormons Renin, welches über das Angiotensin-Aldosteron-System zum weiteren Anstieg des Blutdrucks führt. Doch durch den ansteigenden Druck werden auch die Gefäße weiter geschädigt. (39,54)

Die Proteinurie dient als Prädiktor für eine mögliche Progression der Nierenschädigung. Somit ist das therapeutische Ziel, die Proteinurie zu verhindern bzw. so gering wie möglich zu halten. Dieser Aspekt wurde von mehreren Studien untersucht. (39,55,56)

---

## HYPERTENSIVE RETINOPATHIE

---

Die hypertensive Retinopathie ist meist durch einen chronischen Bluthochdruck bedingt. Sie kann aber auch akut, z.B. durch hypertensive Krisen, auftreten. Durch die systemische arterielle Hypertonie werden die Gefäße am Augenhintergrund geschädigt. Besonders betroffen sind dabei die Arteriolen der Retina und die Gefäße der Chorioidea, die u.a. die Sinneszellen versorgen. Durch den hohen Gefäßdruck kommt es zur Verengung oder im schlimmsten Fall zu einem Gefäßverschluss. In der Folge ist die Nährstoffversorgung eingeschränkt. Es kommt zu Ablagerungen in den Gefäßen. Die Blut-Retina-Schranke wird geschädigt und es kann zu Einblutungen kommen. Auch Nervenfasern können durch diese Prozesse zerstört werden. Kleine Mikroinfarkte der

Nervenfaserschicht führen zu Axonschwellungen, die sich als sogenannte *Cotton-wool-Herde* in der Funduskopie darstellen.

Zu Beginn merken die Betroffenen meist noch keine Veränderungen, aber im weiteren Verlauf kommt es zu Sehverschlechterungen. (57,58)

## 2.3. DIE 24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNG

---

Die 24-Stunden-Blutdruckmessung ist eine Methode zur Diagnostik und Therapieüberwachung der arteriellen Hypertonie, welche den Blutdruck über 24 Stunden misst. Sie wird ambulant durchgeführt und ist daher auch unter den Abkürzungen ABDM ( **A**mbulantes **B**lutdruck**m**onitoring ) oder ABPM ( **A**mbulatory **b**lood **p**ressure **m**onitoring ) bekannt.

### 2.3.1 DURCHFÜHRUNG DES AMBULANTEN BLUTDRUCKMONITORING

---

Der/Die zu Untersuchende erhält an den nicht-dominanten Arm im Bereich der Arteria brachialis für ca. 24-25 Stunden eine Blutdruckmanschette, welche mit einem kleinen tragbaren Gerät verbunden ist. Tagsüber wird in einem 15min – Intervall automatisch der Blutdruck gemessen. In der Nacht ist dieser Abstand auf 30 min verlängert. Der/Die zu Untersuchende sollte am Tag dieser Untersuchung keine übermäßig anstrengenden Tätigkeiten durchführen. Der Arm sollte während einer Messung in Herzhöhe gehalten werden, d.h. wenn die Manschette pumpt sollte er am besten entspannt sein und gerade und ruhig nach unten gehalten werden. Im Idealfall sollte dann auch nicht gesprochen werden. In den 24 Stunden Messzeit sollten von dem Patienten / von der Patientin alle ausgeführten Tätigkeiten, Essenszeiten, Medikamenteneinnahmen und Schlafenszeiten auf einem Protokoll notiert werden.

Für eine genaue Auswertung sind insgesamt 70% erfolgreiche Messungen notwendig. Sonst sollte die Untersuchung wiederholt werden. (39,59)

### 2.3.2 GRENZWERTE

---

Die ESH/ESC hat für den 24-Stunden-Blutdruck genaue Grenzwerte heraus gegeben, die sich von den Werten der (einmaligen) manuellen Blutdruckmessung in der Ordination oder im Krankenhaus unterscheiden.

Der *24-Stunden-Mittelwert* ist mit einem Normbereich von <130/80mmHg angegeben. Der *Tagesmittelwert* sollte 135mmHg systolisch und/oder 85mmHg diastolisch nicht überschreiten und der *Nachtmittelwert* nicht über 120mmHg

systolisch und/oder 70mmHg diastolisch liegen.

Oft werden bei der Auswertung andere Intervall-Zeiten, die den Zeitraum „Tag“ bzw. „Nacht“ definieren, genutzt. So kann die Nachtzeit z.B. von 1Uhr bis 6 Uhr definiert sein. Die gemessenen Werte stimmen dann besser mit denen der vorgegebenen Blutdruckkurven überein. Jeder Mensch geht individuell am Abend in sein Bett und bei diesem Zeitraum (1Uhr bis 6 Uhr) geht man davon aus, dass die meisten dann schlafen. Das ist vor allem bei der Auswertung von Studien, um die Sicherheit der Ergebnisse zu erhöhen, und der Vergleichbarkeit untereinander ein wichtiger Punkt. (39,53)

### 2.3.3 HINTERGRUND DER AMBULANTEN 24-STUNDEN- BLUTDRUCKMESSUNG

---

Wenn ein/e Patient/in in der Ordination oder im Krankenhaus den Blutdruck gemessen bekommt, ist dieser häufig aufgrund der Umstände erhöht. Das ist ganz normal, denn unser Körper reagiert in Stress- und Angstsituationen mit einem Blutdruckanstieg. Dadurch wird aber die Einschätzung der normalen Blutdrucksituation im Körper erschwert, da es sich nur um eine „Momentaufnahme“ handelt und diese eventuell situationsbedingt noch verfälscht ist. Durch die 24-Stunden- Überwachung des Blutdrucks erreicht man somit gleich mehrere Vorteile. Der/Die PatientIn ist während der Messungen in seinem gewohnten Umfeld und übt alltägliche Tätigkeiten aus. Der Blutdruck wird am Tag bei allen Aktivitäten und in der Nacht, also auch während des Schlafens, gemessen. Somit erhält man bei der Auswertung ganz normale situationsabhängige und tagesrhythmische Schwankungen, die uns zeigen, wann der Druck steigt und wann er wieder absinkt. Man erhält eine Blutdruckkurve, bei der die Werte variieren und sich so beurteilen lässt, wie der Blutdruck in verschiedenen Situationen reagiert. Durch die ermittelten Mittelwerte erhalten wir einen Überblick über den Druck, wie hoch er die meiste Zeit in den arteriellen Gefäßen ist. Das ermöglicht eine zuverlässigere Einschätzung und Reproduzierbarkeit.

Es kann auch vorkommen, dass die gemessenen Blutdruckwerte von mehreren einzelnen Ordinationsbesuchen stark schwanken oder die Unterschiede zwischen

„Ordinations-Druck“ und zuhause gemessenen Werten sehr groß sind. Mit Hilfe der ABPM erhält man die durchschnittlichen Blutdruckwerte und sieht anhand der Blutdruckkurven mögliche Schwankungen des Blutdrucks.

Ganz wichtig ist auch die Auswertung der Nacht-Werte, denn da sollte im Normalfall ein Blutdruckabfall beobachtet werden. Man spricht vom sogenannten „Dipping“. Fehlt dieses, dann kann es z.B. ein Hinweis auf ein Schlafapnoe-Syndrom sein. Die Bestimmung des Nacht-Blutdruckes ist ein sehr großer Vorteil der 24-Stunden- Blutdruckmessung, denn das ist ein Punkt, der nur durch den Ordinationsbesuch mit einmaliger Messung nie erfasst wird, aber von sehr großer Bedeutung ist. (39,53,60)

Viele PatientInnen leiden unter dem sogenannten „Weißkittelhochdruck“. Allein durch die Situation beim Arzt oder im Krankenhaus kommt es zum plötzlichen Blutdruckanstieg. Dieser „Weißkitteleffekt“ führt dazu, dass bis zu 20-30% der Betroffenen fälschlicherweise als HypertonikerInnen diagnostiziert werden. Durch die Blutdruckmessung in gewohnter Umgebung wird dieser Einflussfaktor ausgeschaltet. (39,61)

Ab einem Tagesmittelwert von  $\geq 135$ mmHg systolisch und/oder  $\geq 85$ mmHg diastolisch spricht man von einem manifesten Bluthochdruck. Man hat in Studien herausgefunden, dass eine gute Korrelation zwischen pathologischen Werten des ABPM und Endorganschäden, wie Linksherzhypertrophie, kardiovaskuläre Ereignisse, Nierenerkrankungen oder Schlaganfall, besteht. Somit sind die auf diese Weise ermittelten Bluthochdruckwerte auch ein guter Prädiktor und ermöglichen eine bessere Risikoabschätzung für solche krankhaften Veränderungen. Man hat z.B. festgestellt, dass erhöhte systolische oder diastolische Werte zur Vorhersage von kardiovaskulären Erkrankungen genutzt werden können. Ein mittlerer 24-Stunden-Tageswert  $\geq 135/85$ mmHg führt zu doppelt so vielen kardialen Ereignissen. Wenn der physiologische nächtliche Blutdruckabfall ausbleibt, ist dieses Risiko noch größer. Man spricht dann von einem sogenannten „Non-Dipping“. Damit stellt der Nacht-Blutdruck sogar einen noch stärkeren Prädiktor dar. Dieser wird aber nur während der 24-Stunden-Blutdruckmessung genau ermittelt. Ist der Blutdruck nachts sogar höher als am Tag, spricht man von einer schweren Form der Hypertonie. Auch überschießend

morgendliche Blutdruckanstiege oder außergewöhnliche Blutdruckabfälle bzw. hypotensive Episoden lassen sich mit Hilfe der 24-Stunden-Blutdruckmessung besser diagnostizieren. (60-63)

Das ABPM dient aber auch zur Kontrolle der Wirkung und Wirkdauer von Blutdruckmedikamenten. Sollte es nachts zu einem Non-Dipping kommen, dann könnte es sein, dass der/die PatientIn auch am Abend noch einen Blutdrucksenker benötigt. Die individuelle Anpassung der Blutdruckmedikamente und damit eine optimale Therapie werden durch eine Langzeitüberwachung besser erreicht und kontrolliert. Gerade bei DiabetikerInnen oder PatientInnen mit Nierenfunktionsstörung ist die genaue Blutdruckeinstellung und Überwachung für die Prognose sehr entscheidend.

Auch die maskierte Hypertonie lässt sich mit dem ABPM gut diagnostizieren. Bei dieser Hypertonie-Form ist der gemessene Blutdruckwert in der Praxis normal, aber der durchschnittliche Langzeit-Wert zu hoch. Daher spricht man auch von „White-Coat-Normotonie“. Sie wird häufiger bei männlichen Rauchern beobachtet. (39,60,63)

In der Praxis wird für die Diagnostik, das Screening und die Behandlung der arteriellen Hypertonie noch immer die herkömmliche einmalige Ordinations- oder Stationsmessung als Standard verwendet. Bei grenzwertigen oder auffälligen Befunden kann das ABPM zur Bestätigung angewendet werden. Auch bei PatientInnen, die kognitiv oder körperlich beeinträchtigt sind und mit der manuellen Messmethode nicht vertraut gemacht werden können, kann sich dieses Verfahren gut eignen. Fast unumgänglich ist das ABPM bei schon erwähnten Krankheitsbildern wie der nächtlichen Hypertonie, der Schlafapnoe (bei der es auch nachts zum Blutdruckanstieg kommt), chronischen Nierenerkrankungen oder beim Diabetes mellitus. Auch bei bestehender Schwangerschaft oder Verdacht auf Präeklampsie kann diese Methode hilfreich sein. (39,60)

Alle genannten Punkte verdeutlichen, dass die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung eine erhöhte Sicherheit bei der Bewertung, Diagnose und Therapie der arteriellen Hypertonie darstellt. (63)

In der Abbildung 2 sieht man ein Beispiel für die graphische Darstellung der

Rohdaten von der 24h-Messung, die mit Hilfe spezieller Computerprogramme ausgelesen und erstellt wird. Man sieht im oberen Teil die Blutdruck-Kurve (BD) mit den systolischen Werten (rote Linie) und den diastolischen (blaue Linie). Mit der zweiten Kurve ist der Pulsdruck dargestellt (PD). Die letzte Darstellung ist der Verlauf der Herzfrequenz (HF), welche wie der Blutdruck sehr wichtig für diese Diplomarbeit war. Der Pulsdruck ist die Differenz zwischen dem mittleren systolischen und diastolischen Druck. Werte <53mmHg gelten als normal. (64)

In dem dargestellten Beispiel sind die Blutdruckwerte sowohl am Tag, als auch in der Nacht zu hoch. Es ist nachts nur ein geringes „Dipping“ zu sehen, welches den Blutdruck aber nicht in den Referenzbereich absinken lässt.

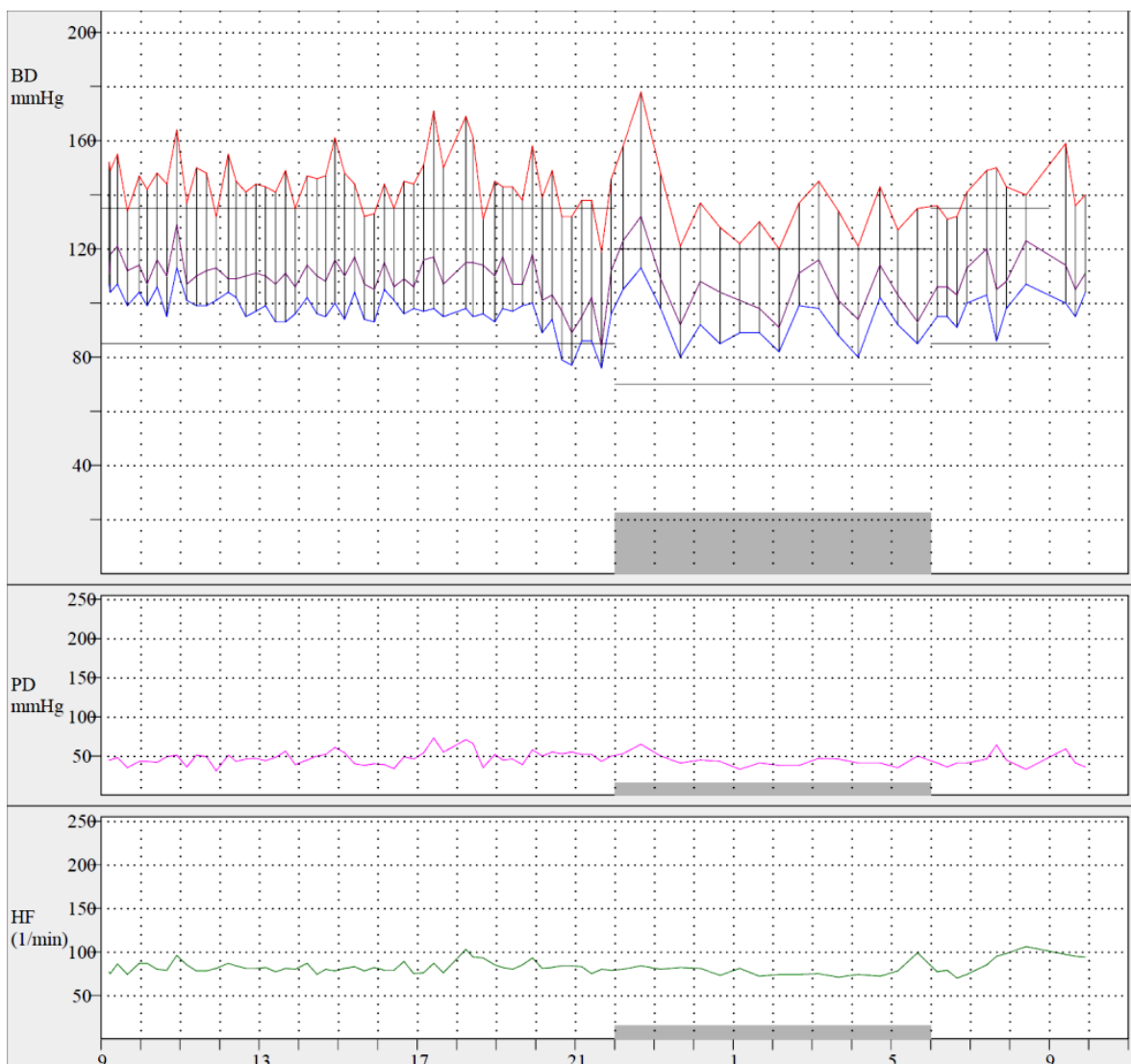


ABBILDUNG 2: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ROHDATEN

#### 2.3.4 MESSUNG DER RESTING HEART RATE MITTELS ABPM

---

Die Resting heart rate (RHR) ist die Herzfrequenz in Ruhe. Sie ist von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Trainingszustand abhängig. Allgemein sollte sie beim Erwachsenen zwischen 60-80 Schläge pro Minute sein. Die Ruhe-Herzfrequenz hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Sie wurde in vielen Studien untersucht und man hat festgestellt, dass eine Erhöhung von 10 Schlägen pro Minute das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen, Schlaganfall und frühzeitige Sterblichkeit deutlich erhöht. Auf die Entstehung einer KHK hat die RHR allerdings keinen Einfluss. Neuen Erkenntnissen zufolge könnte eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz ein Marker für Low-grade-Entzündungen sein, denn in einer Studie von 2011 wurde ein Zusammenhang zwischen dieser und einem erhöhten hsCRP (= high-sensitive C-reactive Protein) und Fibrinogen beobachtet. (65-69)

Eine für uns sehr interessante Studie wurde 2010 veröffentlicht. Dabei hat man bei Frauen den Zusammenhang zwischen erhöhter RHR und der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ II untersucht. Man fand heraus, dass die Erhöhung der Ruhe-Herzfrequenz mit dem erhöhten Risiko für eine Diabetes mellitus Typ II-Entstehung assoziiert ist. Deutlich höher ist dieses Risiko, wenn zusätzlich der BMI, die Waist-to-hip-ratio oder der Blutdruck über den Normwerten liegen. Bei dieser Studie wurde also der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Diabetes mellitus genau anders herum betrachtet. (70)

Mittels der ABPM kann man die Herzfrequenz über 24 Stunden verteilt mitbestimmen. Für unsere Studie haben wir die Strictly night heart rate, die bevorzugt während des Schlafens gemessen wird, mit der RHR gleichgesetzt. Es ist somit ein reiner Nacht-Wert.

## 2.4. ARTERIELLE HYPERTONIE UND DIABETES MELLITUS

---

Die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus Typ II treten als Diagnosen häufig in Kombination auf. Sie beeinflussen sich gegenseitig und beide stellen sehr wichtige Risikofaktoren für Folgeerkrankungen dar. Daher ist bei Vorliegen beider Diagnosen die Blutzucker- und Blutdruckkontrolle sehr wichtig. Eine gute Blutzucker- und Blutdruckeinstellung senkt das Risiko für Komplikationen. Allerdings geht man heute davon aus, dass die Blutdrucksenkung den wichtigsten Faktor zur Prävention darstellt. Dies reduziert somit gleichzeitig die diabetesbedingte Morbidität und Mortalität. Makro- und mikrovaskuläre Folgeerkrankungen, wie Schlaganfall oder Herzinsuffizienz können so bis auf die Hälfte reduziert werden. Eine Studie mit zwei Gruppen hat gezeigt, dass die Gruppe mit DiabetikerInnen und zusätzlicher arterieller Hypertonie, welche *intensiv* (exakte HbA1c-Einstellung mittels Antidiabetika und/oder Insulin) behandelt wurde, weniger kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle hatte und es insgesamt zu 32% weniger diabetesbedingten Todesfällen kam. Es wird empfohlen den Blutdruck innerhalb von zwei bis drei Jahren in einen bestimmten Normbereich zu senken. Dieser wurde lange mit Werten <140/90mmHg angegeben. Auch das Joint National Committee 8 hat Ende 2013 diese Werte empfohlen. Die aktuellen ESC/ESH-Guidelines geben bei DiabetikerInnen systolische Werte <140mmHg und diastolische <85mmHg als optimal an. Diese Referenzbereiche werden auch durch die UKPDS-Studie unterstützt. Wie weit unter diese Werte der Blutdruck gesenkt werden sollte, ist noch unklar. Die ACCORD-Studie hat neben dem zu starken Senken des HbA1c auch gezeigt, dass ein zu niedriger systolischer Wert (z.B. <120mmHg) keinen positiven Effekt mehr auf die Entstehung von Folgeerkrankungen hat. Es gibt auch Studien, die empfehlen, den diastolischen Wert unter 80mmHg zu halten.

Gerade für die Reduktion der makrovaskulären Folgen ist ein strenges Management des Blutdrucks wichtig. Eine klinische Studie zeigte, dass 65% der PatientInnen mit beiden Diagnosen zwei oder mehr blutdrucksenkende Medikamente benötigen, um die optimale Einstellung zu erreichen. Doch neben einer guten medikamentösen Therapie spielt auch die Lebensstiländerung eine große Rolle. (6,21,39,71-73)

Die Blutzuckersenkung führt im Vergleich zur Blutdrucksenkung nur zu einer geringen Risikoreduktion, da es beim Diabetes mellitus in bestimmten Krankheitsstadien oder durch die Behandlung der Hyperglykämie zu einem Insulinstieg kommt und dieser einerseits zur Gewichtszunahme und andererseits aber auch zu Hypoglykämien führen kann. Somit kann eine zu strenge Blutzuckerkontrolle wiederum zu Schäden führen, vor allem dann, wenn bei dem/der Betroffenen bereits Komplikationen bekannt sind. Dennoch ist es wichtig, dass auch der Blutzucker unter Kontrolle bleibt, denn wie schon in anderen Kapiteln erwähnt, ist z.B. der Diabetes mellitus durch die entstehende diabetische Nephropathie die häufigste Ursache für eine Niereninsuffizienz. Wenn die Proteinurie schon um 30% verringert werden kann, bedeutet das ein deutliches Einschränken des Fortschreitens der Erkrankung und damit auch eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos, denn die diabetesbedingte Proteinurie ist ja bekanntlich ein Prädiktor für dieses. (6,71,72)

Eine Studie bei DiabetikerInnen des Typ II einerseits mit und andererseits ohne Hypertonie untersucht wurden, hat auch gezeigt, dass der zusätzliche Bluthochdruck die Endorganschäden verstärkt. So wirkte zwar der Diabetes bei beiden Vergleichsgruppen negativ auf die arteriellen Gefäße, aber die HypertonikerInnen wiesen eine deutlich niedrigere Aortendehnbarkeit und stärker ausgeprägte endotheliale Dysfunktion auf. (74)

### 3. MATERIAL UND METHODEN

---

Im Dezember 2010 startete an der medizinischen Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, die Steirische Bluthochdruckstudie, deren Datensammlung Mitte 2014 endete. Bei unserer Studie werden Parameter des Diabetes mellitus im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie und dem kardiovaskulären Risiko untersucht. Es wurden PatientInnen aufgenommen, bei denen entweder in einem medizinischen Zusammenhang ein Bluthochdruck diagnostiziert wurde oder die diesen auf Befragung hin angaben.

#### 3.1. STUDIENHINTERGRUND

---

Es gibt viele Studien, die sich mit dem Bluthochdruck und seinen Werten auseinander gesetzt haben, aber kaum Auswertungen, die auf der Basis einer 24-Stunden- Überwachung entstanden sind. Mit Hilfe des ABPM erhält der Untersucher mehr Werte und Informationen, was zu einer besseren Beurteilbarkeit führt. So kann auch die Strictly night heart rate (absolute Nacht-Herzfrequenz), die in unserer Studie mit der Ruhe-Herzfrequenz (=Resting heart rate RHR) gleichgestellt wird, gut ermittelt werden. Auch hier haben sich frühere Studien eher auf die Tages-Herzfrequenz beschränkt.

Es ist bekannt, dass der Diabetes mellitus sich als Spätfolge u.a. auch auf das autonome Nervensystem, in Form der diabetischen Neuropathie, auswirken kann. Es gibt aber bislang kaum Publikationen, wie sich diese Folgeerkrankung mit dem HbA1c-Wert, der als Diagnosekriterium und zur Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus gemessen wird, verhält. Wie verändert sich die Ruhe-Herzfrequenz, wenn die autonomen Nervenfasern zerstört werden? Es wurde bislang nicht untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem HbA1c gibt.

## 3.2. STUDIENZIEL

---

Ziel der Steirischen Bluthochdruckstudie war es, mit Hilfe des ABPM verschiedene Parameter über 24 Stunden bei HypertonikerInnen zu bestimmen und diese Werte mit biochemischen Parametern in Verbindung zu setzen. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, speziell die Strictly night heart rate mit dem HbA1c dieser PatientInnen zu vergleichen. Im Weiteren wurde in diesem Zusammenhang auf den Einfluss verschiedener Faktoren, wie Alter, Medikamente oder Body mass Index (BMI) geachtet.

## 3.3. STUDIENABLAUF

---

Die Steirische Bluthochdruckstudie startete im Dezember 2010. Der Teil, der für diese Diplomarbeit relevant ist, beinhaltet eine Querschnittsstudie und schließt die ersten 341 PatientInnen ein, wobei nur von 315 die Daten für die Auswertung verwendet werden konnten.

Die ausgewählten ProbandInnen wurden über die Ambulanzen der Abteilung für Kardiologie und der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Inneren Medizin der Medizinischen Universität Graz telefonisch eingeladen.

Bei der ersten Visite wurden die TeilnehmerInnen über die Studie aufgeklärt und die Einverständniserklärung wurde unterschrieben. Zeitlich erfolgte die erste Visite am Vormittag, da die PatientInnen gebeten wurden, sich nüchtern, ohne Medikamenten-Einnahme und wenn möglich ohne in der Früh geraucht zu haben, vorzustellen. Es wurde eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt, um herauszufinden, ob die Einschlusskriterien erfüllt sind und keine Ausschlusskriterien (siehe 3.4.1) vorliegen. Dabei ermittelte der Untersucher u.a. auch die Körpergröße, das Gewicht und den Bauch- und Hüftumfang. Nachdem der/die ProbandIn 5min gesessen hat, wurde manuell an beiden Armen der Blutdruck gemessen. Nach 10min Sitzen wurde Blut abgenommen und anschließend ein 24-Stunden-Blutdruckmessgerät (Spacelabs 90207, OSI Systems Inc., Issaquah, Washington, USA) angelegt. Den PatientInnen wurden Hinweise gegeben, was während den einzelnen Messungen zu beachten ist

(siehe 2.3.1). Zum Schluss erhielt der/die TeilnehmerIn einen Fragebogen mit nach Hause, um die Anamnese noch etwas detaillierter vervollständigen zu können.

Die zweite Visite erfolgte im Idealfall gleich am nächsten Tag, wo das Messgerät und der Fragebogen abgegeben wurden und die Auswertung der Daten durchgeführt wurde, um noch einmal die Ein- und Ausschlusskriterien zu evaluieren.

## **3.4. BESCHREIBUNG DER METHODEN**

---

### **3.4.1 STUDIENPOPULATION**

---

Die TeilnehmerInnen mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme abgeben. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit einem stattgefundenen Schlaganfall oder Myokardinfarkt in den letzten 4 Wochen, Schwangere, stillende Frauen und wenn die geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr lag. Teilweise lag bei den ProbandInnen ein diagnostizierter Diabetes mellitus vor und teilweise nicht. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und entspricht den Good-Clinical-Practice-Guidelines und der Deklaration von Helsinki. Es wurden bis Ende 2013 insgesamt 341 TeilnehmerInnen einbeschlossen, wobei nur von 315 die Daten verwendet werden konnten. Bei ihnen wurde jeweils ein ABPM durchgeführt, der Hüft- und Bauchumfang ausgemessen, Körpergewicht und Körpergröße ermittelt, wobei keine Schuhe und nur leichte Bekleidung getragen werden durften. Der Body-Maß-Index wurde mit der Formel  $\text{kg/m}^2$  berechnet. Mithilfe einer ausführlichen Anamnese und eines Fragebogens erfassten wir u.a. den Raucherstatus, das Vorliegen eines Diabetes mellitus (laut ADA-Kriterien), kardiovaskuläre Erkrankungen, stattgefundenen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke sowie die Einnahme von Medikamenten. (75)

### 3.4.2 ABPM

---

Für die Erhebung der Blutdruckwerte haben wir die 24h-Messung mithilfe des ABPM gewählt. Dazu bekam jede(r) TeilnehmerIn ein SPACELABS-Gerät (Spacelabs 90207, OSI Systems Inc., Issaquah, Washington, USA). Es wurde der Oberarmumfang ausgemessen, um die richtige Manschettengröße zu wählen. Am Tag wurde im Zeitraum von 6Uhr bis 22 Uhr im 15min-Intervall gemessen und nachts zwischen 22 Uhr und 6 Uhr alle 30min. Alle Messungen wurden von geschultem Personal der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Aus den Messungen wurde neben dem mittleren systolischen Blutdruck, dem mittleren diastolischen Blutdruck und dem 24-h-Blutdruck-Mittelwert auch die absolute Nacht-Herzfrequenz (Strictly night heart rate = Resting heart rate RHR) ermittelt.

### 3.4.3 LABORUNTERSUCHUNG

---

Den ProbandInnen wurde in der Zeit zwischen 7:00 und 10:00 Uhr nach einer Nüchternzeit von 12h und nach 10min Ruhezeit in sitzender Position Blut abgenommen. Die PatientInnen wurden auch darum gebeten, dass sie an diesem Tag bis zur Blutabnahme auf das Rauchen verzichten und wenn möglich keine Medikamente einnehmen.

Alle Blutproben wurden entweder innerhalb der ersten 4 Stunden ausgewertet oder bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt. Vor der Analyse oder dem Einfrieren wurden die Proben auf Raumtemperatur gehalten.

Aus den Proben wurden das HbA1c in mmol/mol, die Cholesterol – HDL ratio, das Total cholesterol in mg/dl in Lithium-heparin-Plasma, HDL in mg/dl in Lithium-heparin-Plasma, LDL in mg/dl in Lithium-heparin-Plasma, Triglyceride in mg/dl, die Leukozyten in G/L, das C-reaktive Protein in mg/L in Lithium-heparin-Plasma lower detection limit 0.6 mg/L und die GFR nach der EPI-Formel bestimmt. (75)

### 3.4.4 STATISTISCHE ANALYSE

---

Die Normalverteilung unserer Variablen wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests, der Normalverteilungskurve im Histogramm und der Schiefe bzw.

Kurtosis getestet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde die Variable logarithmiert.

Für die stetigen Werte mit Normalverteilung wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, für nicht-normalverteilte der Median mit Interquartilbereich (25. Und 75. Perzentile) und für die absoluten der Prozentwert angegeben.

Gruppenvergleiche wurden für absoluten Variablen mit einem Chi-Quadrat-Test, für stetige und gleichzeitig normalverteilte Variablen mit der Varianzanalyse ANOVA und stetige, aber nicht-normalverteilte mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Für die nichtparametrische Korrelationsbestimmung wurde das Verfahren nach Spearman angewendet.

Der Einfluss verschiedener Variablen wurde durch die Regressionsanalyse ermittelt.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Computerprogramm SPSS (IBM Corp, Armonk, USA) verwendet. Ein P-Wert  $< 0,05$  galt als statistisch signifikant.

Die Daten des ABPM wurden durch das Programm ‚Spacelabs Healthcare‘ ausgelesen.

## 4. ERGEBNISSE

---

Es wurden 341 TeilnehmerInnen mit einer Hypertonie untersucht. Von 315 wurden die Daten für die statistische Analyse verwendet. Die durchschnittliche Nacht-Herzfrequenz lag bei  $62.3 \pm 9.1$  Schlägen pro Minute und der HbA1c bei  $39.0 \text{ mmol/mol}$  ( $36.0\text{-}44.0 \text{ mmol/mol}$ ). Bei 20% der TeilnehmerInnen bestand ein diagnostizierter Diabetes mellitus, bei 17,5 % ein Typ II.

Bei der Untersuchung der Normalverteilung stellte sich heraus, dass die Strictly night heart rate (entspricht in unserem Fall der RHR ) normalverteilt ist und der HbA1c linksschief verteilt ist. Diese Schiefe war auch durch ein Logarithmieren nicht zu verändern, sodass für alle weiteren statistischen Messungen diese Nicht-Normalverteilung berücksichtigt wurde. In Tabelle 2 sind die Grundwerte der Basischarakteristika aus unserer Gesamtgruppe dargestellt.

<b>Basischarakteristika</b>	<b>Werte</b>
HbA1c in mmol/mol	39.0 (36.0-44.0)
Strictly night heart rate (Schläge pro Minute)	$62.3 \pm 9.1$
Age in years	$61.2 \pm 10.6$
Gender, woman %	53
Known diagnosis of diabetes mellitus in %	20
Diabetes mellitus Typ II in %	17,5
Regular intake of any Betablocker, %	53
Regular intake of any ACE-inhibitor, %	37
Regular intake of any AT II blocker, %	30
Regular intake of any calcium antagonist, %	25
Regular intake of any loop diuretic, %	4
Regular intake of any thiazide diuretic, %	42
Body mass index	$29.4 \pm 4.7$
GFR calculated according to the CKD EPI formula (mL/min)	$79.2 \pm 18.5$
Mean systolic blood pressure in mmHg of the 24h RR measurement	$128.0 \pm 12.3$
Mean diastolic blood pressure in mmHg of the 24h RR measurement	$76.6 \pm 8.7$

Metformin therapy, %	13
Insulin therapy, %	9
Active smoker (yes/no), %	13
Cholesterol – HDL ratio	3.6 ± 1.1
Total cholesterol mg/dl	199.5 ± 47.8
HDL in mg/dl	58.9 ± 17.3
LDL mg/dl	116.7 ± 38.3
Triglycerides mg/dl	111.0 (77.0-151.0)
C-reaktive protein in mg/L	1.8 (0.9-3.3)
Leukocytes in G/L	5.9 ± 1.6

**Abkürzungen:** ACE – Angiotensin-Converting-Enzyme ; AT II – Angiotensin II ; GFR – Glomeruläre Filtrationsrate ; CKD EPI – chronic kidney disease epidemiology collaboration ; RR – Riva Rocci (Blutdruck); HDL - High-density lipoprotein ; LDL - Low Density Lipoprotein  
Stetige Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median mit Interquartilbereich (25.und 75. Perzentile) angegeben, absolute Werte sind in Prozenten angezeigt.

TABELLE 2: BASISCHARAKTERISTIKA DER GESAMTGRUPPE

Wir haben die Gesamtgruppe mit Hilfe des Medians in zwei Untergruppen unterteilt, bei denen die eine Gruppe einen HbA1c ≤ 39.0mmol/mol und die andere einen HbA1c > 40.0mmol/mol hatte. Die Werte der Basischarakteristika haben wir untereinander verglichen. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Basischarakteristika	Werte HbA1c		P-Wert aus dem Gruppenvergleich
	≤39.0mmol/mol	>40.0mmol/mol	
Strictly night heart rate	60.1 ± 8.6	63.9 ± 9.4	0.005
Age in years	58.6 ± 11.4	64.0 ± 9.0	0.000
Gender, woman %	55	50	0.426
Regular intake of any Betablocker, %	49	57	0.174
Regular intake of any ACE-inhibitor, %	35	38	0.542
Regular intake of any AT II blocker, %	25	36	0.026
Regular intake of any calcium antagonist, %	19	32	0.006

Regular intake of any loop diuretic, %	2	7	0.029
Regular intake of any thiazide diuretic, %	35	50	0.006
Body mass index	28.1 ± 4.4	30.9 ± 4.5	0.000
GFR calculated according to the CKD EPI formula mL/min	82.1 ± 16.9	76.0 ± 19.7	0.003
Mean systolic blood pressure in mmHg of the 24h RR measurement	127.1 ± 11.4	129.0 ± 13.2	0.163
Mean diastolic blood pressure in mmHg of the 24h RR measurement	77.8 ± 8.1	75.3 ± 9.1	0.010
Metformin therapy, %	0	28	0.000
Insulin therapy, %	0	19	0.000
Active smoker (yes/no), %	16	10	0.141
Cholesterol – HDL ratio	3.6 ± 1.1	3.6 ± 1.1	0.571
Total cholesterol mg/dl	208.6 ± 51.3	189.4 ± 41.4	0.000
HDL in mg/dl	61.1 ± 18.0	56.4 ± 16.1	0.016
LDL mg/dl	124.3 ± 38.0	107.8 ± 36.9	0.000
Triglycerides mg/dl	99.5 (68.0–138.0)	121.0 (88.5–170.0)	0.001
C-reaktive protein in mg/L	1.7 (0.8-3.2)	1.9 (1.0-3.6)	0.000
Leukocytes in G/L	5.5 ± 1.4	6.3 ± 1.7	0.000

**Abkürzungen:** ACE – Angiotensin-Converting-Enzyme ; AT II – Angiotensin II ; GFR – Glomeruläre Filtrationsrate ; CKD EPI – chronic kidney disease epidemiology collaboration ; RR – Riva Rocci, Blutdruck ; HDL - High-density lipoprotein ; LDL - Low Density Lipoprotein  
Stetige Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median mit Interquartilbereich (25.und 75. Perzentile) angegeben, absolute Werte sind in Prozenten angezeigt.

TABELLE 3: BASISCHARAKTERISTIKA DER UNTERGRUPPEN

Um herauszufinden, ob zwischen dem HbA1c-Wert und der Strictly night heart rate eine Wechselbeziehung besteht, haben wir den Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Diese Methode wurde gewählt, da beim HbA1c keine Normalverteilung vorliegt. Dieser Zusammenhang war mit P=0.001 signifikant.

		HbA1c in mmol/mol	Strictly night heart rate
<b>HbA1c in mmol/mol</b>	Korrelationskoeffizient	1.0	0.183
	Signifikanz (2-seitig)	-	0.001
<b>Strictly night heart rate</b>	Korrelationskoeffizient	0.183	1.0
	Signifikanz (2-seitig)	0.001	-

TABELLE 4: NICHTPARAMETRISCHE KORRELATION VON HBA1C UND RHR

Bei der linearen Regressionsanalyse untersuchten wir den Einfluss einiger ermittelter Variablen auf die Strictly night heart rate, die in diesem Fall unsere abhängige Variable war. Dabei haben wir gesehen, dass sich auch durch die Variablen Alter, BMI und Einnahme von Calcium-Antagonisten der signifikante Zusammenhang des HbA1c zur Strictly night heart rate nicht verändert. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse aufgelistet.

	R <sup>2</sup>	β-Koeffizient	P-Wert
<b>Modell 1</b>	0.061	0.246	0.000
<b>Modell 2</b>	0.110	0.289	0.000
<b>Modell 3</b>	0.117	0.263	0.000
<b>Modell 4</b>	0.125	0.251	0.000

**Legende:** Modell 1: HbA1c; Modell 2: Modell 1 + Age; Modell 3: Modell 2 + BMI; Modell 4: Modell 3 + Regular intake of any calcium antagonist

TABELLE 5: REGRESSIONSANALYSE (ANHÄNGIGE VARIABLE: STRICTLY NIGHT HEART RATE; UNTERSUCHTE VARIABLE: HBA1C)

Da wir in unserer Anamnese und dem Fragebogen auch die Medikamenteneinnahme der ProbandInnen erfragten, haben wir uns zusätzlich für diese Patientengruppen (mit der Anzahl N), die entweder ein einzelnes Medikament oder Medikamentenkombinationen einnehmen, den Median des HbA1c und die mittlere Strictly night heart rate berechnen lassen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgelistet. Dabei haben wir gesehen, dass der HbA1c-Wert bei PatientInnen mit bestimmten Medikamenten und vor allem bei Medikamentenkombinationen höher ist, als z.B. bei denen, die kein

Antihypertensivum nehmen. Ob dies an den Präparaten oder an der Grunderkrankung liegt, ist ungeklärt.

	Anzahl N	HbA1c in mmol/mol	Strictly night heart rate
Kein Antihypertensivum	43	37.0 (34.0-40.0)	62.4 ± 9.6
Calcium-Antagonisten	79	41.0 (37.0-52.0)	63.8 ± 9.8
ACE-Hemmer	115	39.0 (36.0-45.0)	62.5 ± 8.4
Beta-Blocker	167	40.0 (37.0-45.0)	61.6 ± 8.2
Beta-Blocker & ACE-Hemmer	60	40.0 (37.0-52.8)	61.1 ± 7.5
Beta-Blocker & ACE-Hemmer & Calcium-Antagonisten	19	52.0 (40.0-64.0)	64.4 ± 7.5
Diuretika	141	40.0 (37.0-48.5)	63.0 ± 9.0
Diuretika & ACE-Hemmer	57	40.0 (37.5-53.0)	62.6 ± 7.9
Diuretika & Statine	62	41.5 (39.0-54.0)	63.0 ± 9.5
Statine	104	41.0 (38.3-52.8)	63.0 ± 9.0
Orale Antikoagulantien	22	40.5 (38.8-42.0)	66.3 ± 10.5
Diabetes Mellitus	63	57.0 (49.0-65.0)	67.1 ± 9.8
Metformin	41	56.0 (48.5-63.5)	66.2 ± 9.8
Insulin	28	64.0 (56.0-69.5)	69.6 ± 9.8

**Abkürzungen:** ACE – Angiotensin-Converting-Enzyme

HbA1c als Median mit Interquartilbereich (25. und 75. Perzentile) angegeben; Strictly night heart rate wurde als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

TABELLE 6: VERGLEICH VON HBA1C UND RHR BEI EINHAME VERSCHIEDENER MEDIKAMENTE

## 5. DISKUSSION

---

In unserer Studie haben wir eine relativ große Anzahl von ProbandInnen eingeschlossen, wodurch die statistische Power der Studie erhöht ist und somit die Aussagekraft unserer Ergebnisse hoch ist. Als Limitierung unserer Daten ist allerdings anzuführen, dass nur 63 DiabetikerInnen eingeschlossen wurden und es insgesamt nur 59 TeilnehmerInnen gab, die einen HbA1c-Wert  $> 6,5\%$  aufwiesen. Das hat zur Folge, dass unser mittlerer HbA1c mit  $39.0\text{mmol/mol}$  ( $36.0\text{--}44.0$ ) nach den ADA-Kriterien ein Normalwert ist und damit wiederum die Wechselbeziehung zwischen diesem und der Strictly night heart rate nicht für den wirklich „schlecht eingestellten Blutzucker“ getestet wurde, da wir kaum PatientInnen mit sehr hohen HbA1c Werten untersucht haben. Somit fehlen uns die Daten, dass wir die Ergebnisse auf den Diabetes mellitus und die autonome diabetische Neuropathie als Spätfolge beziehen können. Durch diese Daten wird aber auch unterstrichen dass die PatientInnen welche an der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechsel in Behandlung sind bzgl. der Blutzuckerkontrolle sehr gut eingestellt sind. Grundsätzlich wäre es aber sicherlich interessant zu untersuchen, wie sich die einzelnen Parameter verhalten bzw. unsere Ergebnisse möglicherweise verändern würden, wenn die Mehrheit der TeilnehmerInnen pathologische HbA1c-Werte aufweisen würde.

Auch die mittlere Herzfrequenz mit  $62.3 \pm 9.1$  Schlägen pro Minute entspricht physiologischen Werten und lässt uns vermuten, dass die meisten HypertonikerInnen durch ihre Medikamente sehr gut eingestellt sind. Der BMI war bei beiden Vergleichsgruppen hoch, was das aktuelle epidemiologische Problem des metabolischen Syndroms als Risikofaktor für den Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie widerspiegelt.

Generell konnten wir für unsere Werte eine signifikante Korrelation zwischen Strictly night heart rate und HbA1c nachweisen, wobei jedoch ein Korrelationskoeffizient von  $0.183$  eine zwar statistisch signifikante jedoch grundsätzlich eher geringe Stärke des Zusammenhangs beschreibt. Dennoch blieb dieser Zusammenhang selbst nach statistischer Adjustierung für diverse potenzielle Confounder statistisch signifikant. Ob es sich hierbei um einen

kausalen Zusammenhang handelt muss noch in weiteren Studien geklärt werden, um das Potenzial dieser Assoziation für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch entsprechende Therapien auch suffizient beurteilen zu können. Möglicherweise könnte der Zusammenhang dadurch bedingt sein, dass eine schlechtere Stoffwechselkontrolle zu pathologischen Veränderungen wie Neuropathien oder diabetischer Kardiomyopathie führt, die wiederum mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergehen. Alternativ kann man auch spekulieren, ob es nicht einen gemeinsamen kausalen Faktor gibt, der sowohl eine hohe Herzfrequenz als auch einen hohen HbA1c bedingt. Dies könnten z.B. endokrinologische Faktoren sein, wie z.B. Stresshormone (z.B. Cortisol). Ob Änderungen des myokardialen Stoffwechsels bei höheren Herzfrequenzen wie z.B. ein Verschiebung des Verhältnisses von Glukoseverbrennung zu Fettverbrennung dazu führen könnten, dass dieser Zusammenhang zwischen HbA1c und Strictly night heart rate entsteht, bleibt aktuell noch reine Spekulation. Es bedarf hier noch weiterer Studien um die pathophysiologischen Grundlagen unserer Ergebnisse besser erklären zu können.

Zusammenfassend ist festzuhalten dass wir in unserer Studie erstmals einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen HbA1c und Strictly night heart rate nachweisen konnten, welcher auch nach Adjustierung für diverse mögliche Confounder statistisch signifikant blieb.

## 6. ANHANG

---

### 6.1. TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Einteilung des Blutdruckes (39) .....	29
Tabelle 2: Basischarakteristika der Gesamtgruppe .....	49
Tabelle 3: Basischarakteristika der Untergruppen .....	50
Tabelle 4: Nichtparametrische Korrelation von HbA1c und RHR .....	51
Tabelle 5: Regressionsanalyse (abhängige Variable: strictly night . heart rate; untersuchte Variable: HbA1c) .....	51
Tabelle 6: Vergleich von HbA1c und RHR bei Einahme verschiedener . Medikamente .....	52

## 6.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Prävalenz der Hypertonie (43).....	30
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Rohdaten .....	39

### 6.3. LITERATURVERZEICHNIS

---

(1) King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999 November(48(5)):643-648.

(2) International Diabetes Federation Brüssel, Belgien. IDF Diabetes Atlas, 6.Auflage. 2013; Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas/data-visualisations>. Accessed Februar/06., 2014.

(3) Prendergast C, Gidding SS. Cardiovascular risk in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2014 Feb;14(2):454-013-0454-0.

(4) Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World J Diabetes 2013 Dec 15;4(6):270-281.

(5) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003 May 14;289(18):2363-2369.

(6) Brockes C. Blutdruckbehandlung bei Diabetes mellitus. 21. August 2002; Available at: [http://www.infomed.ch/pk\\_template.php?pkid=52](http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=52). Accessed 30.01.2014, 2014.

(7) Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel (Thieme) 2013 Oktober(8. Jahrgang S2/2013):103-204.

(8) STATISTIK AUSTRIA Gesundheitsbefragung 2006/07. Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme. 2008; Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische\\_krankheiten/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html). Accessed 03/09, 2014.

(9) Silbernagl S, Lang F. Ursachen des Diabetes mellitus. In: Silbernagl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3. Auflage ed. Würzburg, Tübingen: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2009. p. 308-309.

(10) Herold G, Mitarbeiter. Endokrinologie, Diabetes mellitus. In: Dr. med. Gerd Herold, editor. Innere Medizin 2013. Neuauflage Ausgabe 2013 ed. Köln: Gerd Herold; 2012. p. 717-730.

(11) Jiang B, Liu Y, Liu Y, Fang F, Wang X, Li B. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. Mol Biol Rep 2014 Feb;41(2):925-933.

(12) Silbernagl S, Lang F. Spätkomplikationen langfristiger Hyperglykämie. In: Silbernagl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3. Auflage ed. Würzburg, Tübingen: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2009. p. 312-313.

- (13) American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2013. Diabetes Care 2013 Januar;36(Suppl 1):S 11-S 66.
- (14) Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 1997 Dec;20(12):1822-1826.
- (15) Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel (Thieme) 2013 Oktober(8. Jahrgang S2/2013):146-158.
- (16) Univ Prof Dr Martin Clodi, Prim Univ Prof Dr Peter Fasching, Prim Univ Prof Dr Friedrich Hoppichler, Univ Prof Dr Alexandra KautzkyWiller, Univ Prof Dr Monika Lechleitner, Univ Prof Dr Bernhard Ludvik, et al. „Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis“ Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009. Wiener klinische Wochenschrift The Middle European Journal of Medicine 2009(Beilage zu Wien. Klin. Wochenschr. 121, Heft 21–22 (2009)):3-83.
- (17) Petschacher C. HbA1c - neuer Referenzstandard. 10.11.2011; Available at: <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2011/oeaez-21-10112011/hba1c-referenzstandard-diabetes-ifcc.html>. Accessed 01/31, 2014.
- (18) Zemlin AE, Matsha TE, Hassan MS, Erasmus RT. HbA1c of 6.5% to diagnose diabetes mellitus -- does it work for us? -- the Bellville South Africa study. PLoS One 2011;6(8):e22558.
- (19) Gubitosi-Klug RA, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. Diabetes Care 2014 Jan;37(1):44-49.
- (20) DDG-Präsident DDG-Vorstand DDG-Ausschuß Pharmakotherapie DDG-Leitlinien Kommission. Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien. 07.08.2008; Available at: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ACCORD\\_ADVANCE\\_DDG\\_Stellungnahme\\_2008\\_07\\_09.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf). Accessed 17.02, 2014.
- (21) Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, Fleg JL, Cohen RM, Booth GL, et al. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. Diabetes Care 2012 Jul;35(7):1401-1405.
- (22) Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel (Thieme) 2013 Oktober(8. Jahrgang S2/2013):108-118.
- (23) Teichmann J, Sabo D. Epidemiologie und Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms. Der Orthopäde 2009 12(Volume 38, Issue 12):1139-1139.

- (24) Motataianu A, Balasa R, Voidazan S, Bajko Z. Cardiovascular autonomic neuropathy in context of other complications of type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int* 2013;2013:507216.
- (25) Schellini SA, Carvalho GM, Rendeiro FS, Padovani CR, Hirai FE. Prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in a brazilian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2014 Feb;21(1):33-38.
- (26) Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie und Stoffwechsel (Thieme)* 2013 Oktober(8. Jahrgang S2/2013):123-127.
- (27) Kleophas W, Dellanna F. Interdisciplinary interaction in vascular diseases of the eye, diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmologie* 2014 Jan;111(1):19-22.
- (28) Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel (Thieme)* 2013 Oktober(8. Jahrgang S2/2013):119-122.
- (29) Prof. Dr. med. Abholz H, Prof. Dr. med. Anlauf, M., Prof. Dr. med. Fritschka, E., Prof. Dr. med. Haller, H., Dr. rer. medic. Haller N, Prof. Dr. med. Hasslacher C, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter Langfassung . Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien Träger: Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften September 2010 Zuletzt geändert: Mai 2013;1. Auflage, Version 5:1-170.
- (30) Nelaeva AA, Khasanova I, Khobotova ES. Role of proinflammatory cytokines in the development and progression of micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Angiol Sosud Khir* 2013;19(3):9-13.
- (31) Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006 Feb;29(2):329-333.
- (32) Diabetische Angiopathie. Available at: [http://flexikon.doccheck.com/de/Diabetische\\_Angiopathie](http://flexikon.doccheck.com/de/Diabetische_Angiopathie). Accessed 02/28, 2014.
- (33) Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways. *Pharmacol Ther* 2014 Jan 22.
- (34) DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS, Sandhu R, Butt A, Akoybyan A, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006 Oct 15;98(8):1045-1046.

- (35) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jul 22;52(4):255-262.
- (36) Nadal JF, Gutierrez PC. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: is comprehensive treatment required? *Med Clin (Barc)* 2013 Sep;141 Suppl 2:7-13.
- (37) Zandbergen AA, Sijbrands EJ, Lamberts SW, Bootsma AH. Normotensive women with type 2 diabetes and microalbuminuria are at high risk for macrovascular disease. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1851-1855.
- (38) Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007 Jul;30(7):1730-1735.
- (39) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2159-2219.
- (40) Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®. Was ist Bluthochdruck. 2011; Available at: <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck.html>. Accessed 03/09, 2014.
- (41) Deutsche Hochdruckliga e.V. Bluthochdruck ist eine heimtückische Krankheit. 2011; Available at: <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-in-zahlen.html>. Accessed 03/09, 2014.
- (42) Midekke M. Epidemiologie. In: Midekke M, editor. *Arterielle Hypertonie* />Empfohlen von der Deutschen Hochdrucklige/Deutsche Hypertonie Gesellschaft Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 1-3.
- (43) Thonack J, Hoffmann W. Lifestyle-Modifikation bei hohem Blutdruck . *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2012(19 (1-2), 7-10):7-7.
- (44) Silbernagl S, Lang F. Arteriosklerose. In: Prof. Dr.med. Stefan Silbernagl, Prof. Dr. med. Florian Lang, editor. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3.Auflage ed. Würzburg, Thübingen: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2009. p. 252-255.
- (45) Zirlik A. Was ist Artherosklerose überhaupt? 2012; Available at: <http://www.dgaf.de/fuer-patienten/>. Accessed 04/08, 2014.
- (46) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S-10S.
- (47) Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001 May;37(5):1256-1261.

(48) DocCheck Medical Services GmbH. Linksherzhypertrophie. 2014; Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Linksherzhypertrophie>. Accessed 04/09, 2014.

(49) med. Redaktion Dr. med. Werner Kellner. Herzerkrankungen. 2009; Available at: <http://www.bluthochdruck.medhost.de/herzerkrankungen.html>. Accessed 04/09, 2014.

(50) Silbernagl S, Lang F. Hochdruck. In: Prof. Dr. med Stefan Silbernagl, Prof. Dr.med. Florian Lang, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3.Auflage ed. Würzburg, Tübingen: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2009. p. 220-227.

(51) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke 1997 Dec;28(12):2557-2562.

(52) Kompetenznetz Schlaganfall Charité Campus Mitte. Risikofaktoren. Available at: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/48.0.html>. Accessed 04/09, 2014.

(53) Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL ® Deutsche Hypertonie Gesellschaft Deutsches Kompetenzzentrum Bluthochdruck. Blutdruck – Bluthochdruck und seine Folgen. Available at: [http://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/folien/Foliensatz\\_1.pdf](http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/folien/Foliensatz_1.pdf). Accessed 04/09, 2014.

(54) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Nieren und Bluthochdruck. 2014; Available at: <http://www.dgfn.eu/patienten/wechselwirkungen-die-rolle-der-niere-bei-anderen-erkrankungen/nieren-und-bluthochdruck.html>. Accessed 04/10, 2014.

(55) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003 Aug 19;139(4):244-252.

(56) Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. Arch Intern Med 2005 Apr 25;165(8):947-953.

(57) DocCheck Medical Services GmbH. Fundus hypertonicus. 2014; Available at: [http://flexikon.doccheck.com/de/Fundus\\_hypertonicus](http://flexikon.doccheck.com/de/Fundus_hypertonicus). Accessed 04/10, 2014.

(58) Dr. med. Osthoff C. Netzhauterkrankung bei Bluthochdruck ( Hypertensive Retinopathie). 2013; Available at: <http://www.apotheken-umschau.de/bluthochdruck/hypertensive-retinopathie>. Accessed 04/10, 2014.

(59) Byrd JB, Brook RD. Arm Position During Ambulatory Blood Pressure Monitoring: A Review of the Evidence and Clinical Guidelines. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014 Jan 28.

- (60) Franco M, Benedict M. Blutdruckmessung und Hypertonieeinteilung . Curriculum 2009(Schweiz Med Forum 2009;9(35)):606-609.
- (61) White WB. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. N Engl J Med 2003 Jun 12;348(24):2377-2378.
- (62) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003 Jun 12;348(24):2407-2415.
- (63) Midekke M. ABDM. MANAGEMENT HYPERTONIE JOURNAL BY FAX 2004;4.Jahrgang(Nr.13).
- (64) Dr. Zweiker R. Richtlinien für das ambulante Blutdruckmonitoring. Available at: <http://www.holter.or.at/ABDM.htm>. Accessed 22.07.2014, 2014.
- (65) Target Heart Rates. 2013; Available at: [http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/PhysicalActivity/Target-Heart-Rates\\_UCM\\_434341\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/PhysicalActivity/Target-Heart-Rates_UCM_434341_Article.jsp). Accessed 22.07.2014, 2014.
- (66) Dr. Antwerpes F, Beutler B, Kupka F. Herzfrequenz. Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Herzfrequenz>. Accessed 22.07., 2014.
- (67) Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol 2012 Feb;19(1):102-108.
- (68) Legeai C, Jouven X, Tafflet M, Dartigues JF, Helmer C, Ritchie K, et al. Resting heart rate, mortality and future coronary heart disease in the elderly: the 3C Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011 Jun;18(3):488-497.
- (69) Woodward M, Webster R, Murakami Y, Barzi F, Lam TH, Fang X, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. Eur J Prev Cardiol 2012 Jun 20;21(6):719-726.
- (70) Zhang X, Shu XO, Xiang YB, Yang G, Li H, Cai H, et al. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes in women. Int J Epidemiol 2010 Jun;39(3):900-906.
- (71) König P, Peacock J, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes <br /> . Br J Clin Pharmacol 1999 November(48 (5)):643-648.
- (72) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. 2000 Sep;36(3):646-661.

(73) Einecke D. Hypertonie - Neue US-Leitlinien lockern Therapieziele. 2014; Available at: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/bluthochdruck/artic/e/853315/hypertonie-neue-us-leitlinien-lockern-therapieziele.html>. Accessed 22.07.2014, 2014.

(74) Shan Y, Lin J, Xu P, Zeng M, Lin H, Yan H. The combined effect of hypertension and type 2 diabetes mellitus on aortic stiffness and endothelial dysfunction: An integrated study with high-resolution MRI. Magn Reson Imaging 2013 Dec 27.

(75) Grübler MR, Kienreich K, Gaksch M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Schmid J, Grogorenz J et al. Aldosterone to active renin ratio is associated with nocturnal blood pressure in obese and treated hypertensive patients: the Styrian Hypertension Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014 Apr;16(4):289-294.