

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke



**Assoziation der vasoaktiven Prohormone Copeptin, MR-proADM und MR-proANP mit dem Metabolischen Syndrom, dem Typ 2 Diabetes und vorzeitiger Atherosklerose**

Habilitationsschrift  
vorgelegt von  
Dr. med. Cornelia Then  
aus Ulm

2017

# Inhalt

1. Einleitung .....	3
1.1. Bedeutung des Typ 2 Diabetes und vorausgehender metabolischer Veränderungen .	3
1.2. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen des Typ 2 Diabetes und des Metabolischen Syndroms .....	4
2. Zielsetzung.....	8
3. Ergebnisse und Zusammenfassung .....	9
3.1. Verminderte frühe Insulinsekretion und Veränderungen von Metaboliten bei gesunden TCF7L2-Risikoallel-Trägern .....	9
3.2. Assoziation von Copeptin mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der IMT .....	15
3.3. Assoziation von MR-proANP mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron- System und der IMT.....	26
3.4. Assoziation von MR-proADM mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron- System und der IMT.....	31
3.5. Assoziation von Renin und Aldosteron mit der IMT .....	36
3.6. Zusammenfassung .....	38
3.7. Summary .....	40
4. Referenzen.....	42
5. Abkürzungsverzeichnis.....	48
6. Definition der als <i>Confounder</i> oder zur Unterteilung von Untergruppen einbezogenen Variablen .....	49
7. Danksagung .....	50
8. Publikationsliste.....	51
9. Für die Habilitationsarbeit relevante Publikationen .....	55

# 1. Einleitung

## 1.1. Bedeutung des Typ 2 Diabetes und vorausgehender metabolischer Veränderungen

Der Typ 2 Diabetes mellitus (T2D) besitzt eine enorme sozioökonomische Bedeutung für die einzelnen Betroffenen und die Gesellschaft. Weltweit betrifft die Erkrankung Diabetes einschließlich der geschätzten Dunkelziffer knapp 400 Millionen Menschen (*International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas*, 6. Auflage; 2013). Besorgniserregend ist, dass die Inzidenz des T2D weiter zunimmt. Der T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung, die aus einer komplexen Interaktion von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und Verhalten entsteht. Bisherige Präventionsstrategien, die sich vor allem auf Lebensstilinterventionen oder die prophylaktische Gabe von Medikamenten wie Metformin stützen, sind oft nur moderat erfolgreich, unter anderem, weil sie vermutlich oft zu spät - bei bereits bestehender prädiabetischer Stoffwechsellage - begonnen werden [Barry et al., 2017]. Zudem sind Lebensstilinterventionen für viele Menschen im täglichen Leben schwer dauerhaft umsetzbar. Für die Etablierung effektiverer Präventionsstrategien ist ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen des Diabetes notwendig. Im Hinblick auf eine rechtzeitige Prävention sind insbesondere metabolische Veränderungen interessant, die ein erhöhtes Diabetesrisiko anzeigen und möglicherweise auch mit bedingen, aber zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem die Blutzuckerregulation noch normal ist.

Unsere Hypothese war, dass der Entwicklung einer Glukoseintoleranz Veränderungen der metabolischen Homöostase vorausgehen, die in alterierten Konzentrationen von bestimmten Plasmametaboliten offensichtlich werden, und dass diese Veränderungen so diskret sein könnten, dass sie erst unter metabolischer Belastung messbar zutage treten. Um diese Hypothese zu überprüfen, untersuchten wir Probanden mit einem erhöhten Diabetesrisiko, aber ausgeschlossener manifester Glukosetoleranzstörung. Als Probanden mit einem definierten erhöhten Diabetesrisiko wurden homo- und heterozygote Träger des *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) rs7903146 Polymorphismus aus der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) F4 Kohorte rekrutiert. Die KORA Studie ist eine populationsbasierte Kohortenstudie mit einem umfassend untersuchten epidemiologischen Studienkollektiv. Ziel des vorliegenden Projektes war es, den Stoffwechsel von Probanden mit TCF7L2rs7903146 zu charakterisieren, bevor ein Diabetes oder auch nur eine prädiabetische Stoffwechsellage auftraten. Somit sollten Erkenntnisse über den möglichen Beitrag dieser Allel-Varianten zu metabolischen Veränderungen, die einer (prä-)diabetischen Stoffwechsellage vorausgehen,

gewonnen werden. TCF7L2-Varianten stellen unter den bisher über 50 in Genom-basierten Assoziationsstudien identifizierten Nukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) mit erhöhtem Diabetesrisiko diejenigen mit der größten Steigerung des Diabetesrisikos dar [Lyssenko et al., 2007; Morris et al., 2012; Voight et al., 2010]. Bei den rekrutierten Probanden war das Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung durch einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) im Vorfeld ausgeschlossen worden. So war es möglich, metabolische Veränderungen und Besonderheiten von Probanden mit einem definierten erhöhten Diabetesrisiko zu einem Zeitpunkt festzustellen, an dem alle konventionellen Blutzuckertests (Nüchternglukose, HbA1c, 2-Stunden Glucose im oGTT, Nüchterninsulin und -Proinsulin) unauffällig waren. Da wir nicht nur an den Metaboliten im Nüchternzustand interessiert waren, sondern auch insbesondere an den Veränderungen unter metabolischer Belastung, unterzogen wir die Probanden einem Glukosetoleranztest und einem euglykämisch-hyperinsulinämischen *Clamp*-Test.

## **1.2. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen des Typ 2 Diabetes und des Metabolischen Syndroms**

Nicht nur die Therapie des Diabetes selbst ist für die Betroffenen und die Gesellschaft belastend. Vor allem die Folgeerkrankungen beeinträchtigen Lebensqualität und –dauer. An erster Stelle der Todesursachen bei Diabetikern stehen makrovaskuläre Komplikationen, deren Risiko bei bestehendem Diabetes auf das Doppelte erhöht ist [Saeed and Ballantyne, 2017]. Bereits bei Glukosetoleranzstörungen ohne manifesten Diabetes besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dennoch sind die genauen pathophysiologischen Interaktionen zwischen metabolischen und vaskulären Veränderungen beim T2D bislang unklar. Bezüglich der Prävention von mikro- und vor allem makrovaskulären Folgekomplikationen sind die meisten Interventionen zur besseren Einstellung des Blutzuckers hinter den Erwartungen zurückgeblieben. Es hat sich in großen epidemiologischen Studien gezeigt, dass bei bestehendem Diabetes vor allem eine gute Einstellung von begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere des Fettstoffwechsels und des Blutdrucks entscheidend zur Risikoreduktion von makrovaskulären Komplikationen beitragen kann und ebenso wichtig ist wie eine strenge Blutzuckerkontrolle [Konig et al., 2013]. Entgegen der „glykozentrischen“ Sichtweise scheint also die gesamte Mikro-Physiologie eines Patienten mit T2D weit über den erhöhten Blutzucker hinaus ungünstig verändert zu sein. In der KORA F4 Kohorte beispielsweise war nach multivariater Adjustierung das Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung oder eines manifesten Diabetes kein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (IMT) [Kowall et al., 2012]. Hieraus lässt sich schließen, dass bei der Diabeteserkrankung neben dem erhöhten

Blutzucker weitere Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der vorzeitigen Atherosklerose spielen. Oft ist der T2D Teil eines Metabolischen Syndroms (MetS), welches auch durch seine anderen Komponenten einen ungünstigen Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben kann. Allerdings scheint weiteren, bisher unbekanntem oder unbeachteten Risikofaktoren ebenfalls eine Bedeutung zuzukommen. Da sich Veränderungen der endothelialen Funktion bereits in einem frühen Stadium des MetS und des Prädiabetes finden [Krentz et al., 2009], kann man spekulieren, dass bei der Entwicklung dieser metabolischen Erkrankungen vasoaktive Substanzen fehlreguliert, beispielsweise vasokonstriktive Substanzen übermäßig aktiviert oder freigesetzt werden, beziehungsweise vasodilatative Substanzen vermindert sind. Eine mögliche Verbindung von MetS, T2D und endothelialer Dysfunktion ist die Fehlregulation vasoaktiver Substanzen, die sowohl beim Glukosemetabolismus als auch bei der Endothelzellfunktion eine Rolle spielen können. Hierzu gehören das vasokonstriktiv wirkende Hormon Vasopressin und die vasodilatatorischen Hormone Adrenomedullin (ADM) und Atriales Natriuretisches Peptid (ANP).

Das Neurohormon Vasopressin wird bei Stress, erhöhter Osmolalität und Hypotonie aus dem Hypophysenhinterlappen sezerniert. Vasopressin hat an verschiedenen Vasopressinrezeptoren (VR) unterschiedliche Effekte: V1aR vermittelt Vasokonstriktion, hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse, V2R fördert antidiuretische und antinatriuretische Effekte und aktiviert die Freisetzung von Adrenocorticotropem Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen und V3R stimuliert die Glukagon- und Insulinfreisetzung aus pankreatischen Inselzellen. Daneben hat Vasopressin einen komplexen Einfluss auf die Regulation des Fettstoffwechsels [Holmes et al., 2004]. Das aktive Vasopressin ist im Plasma instabil und hat eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten, so dass zuverlässige Messungen schwierig oder sogar unmöglich sind. Allerdings ist inzwischen die Bestimmung von Copeptin als Surrogatmarker für Vasopressin etabliert [Morgenthaler et al., 2006]. Copeptin ist der stabile C-terminale Anteil des Vasopressin-Vorläuferproteins und wird bei der posttranslationalen Prozessierung von pro-Vasopressin abgespalten. Copeptin und Vasopressin werden daher in äquimolarer Menge in die Zirkulation freigesetzt [Morgenthaler et al., 2006]. Es konnte gezeigt werden, dass Copeptin bei bestehender Herzinsuffizienz [Gegenhuber et al., 2007] und bei akutem Koronarsyndrom [Keller et al., 2010; Reichlin et al., 2009] bei Probanden mit und ohne Diabetes erhöht ist. Desweiteren ist Copeptin mit einer erhöhten Mortalität bei kritisch kranken Patienten assoziiert und hat eine prognostische Aussagekraft bei terminaler Niereninsuffizienz [Fenske et al., 2011], Herzinsuffizienz [Voors et al., 2009], Myokardinfarkt [von Haehling et al., 2012] und Apoplex [De Marchis et al., 2013; Katan et al., 2009]. Auch bei Patienten mit Diabetes ist Copeptin mit der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [Riphagen et al., 2013]. Aufgrund dieser Daten

und der bekannten pathophysiologischen Eigenschaften von Vasopressin war unsere Hypothese, dass Copeptin zum einen direkt mit dem T2D und dem MetS assoziiert sein und zum anderen eine Rolle bei der vorzeitigen Atherosklerose spielen könnte. Daher untersuchten wir bei Teilnehmern der KORA-F4 Kohorte die Copeptin-Plasmaspiegel und setzten diese ins Verhältnis mit verschiedenen metabolischen Parametern, insbesondere dem Vorhandensein eines T2D, Prädiabetes und MetS, mit Parametern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und mit der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (IMT). Durch die ausführliche Charakterisierung der KORA-Studienteilnehmer war es möglich, die erhobenen Daten für eine Vielzahl von möglichen *Confoundern* zu adjustieren. Zudem wurde im Rahmen der KORA-Studie der Glukosetoleranzstatus bei allen Teilnehmern ohne bekannten Diabetes mittels oGTT überprüft. Die Bestimmung der IMT mittels hochauflösender Sonographie ist ein etabliertes nichtinvasives Maß für die Feststellung einer frühen Atherosklerose. Plaques in der Arteria carotis communis sind mit generalisierter Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [Kavousi et al., 2012; Nambi et al., 2010; Polak et al., 2011; Thakore et al., 2007]. Auch innerhalb der KORA-Studie konnte bestätigt werden, dass die IMT mit konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert und eine erhöhte IMT mit einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Diese prospektiven Untersuchungen sind jedoch noch nicht vollständig abgeschlossen und daher nicht Teil der vorliegenden Habilitationsarbeit. Da uns vor allem die IMT-Unterschiede in Bezug auf den Glukosetoleranzstatus interessierten, stratifizierten wir die Studienkohorte anhand von Glukosetoleranzkategorien. Aufgrund höherer Copeptinwerte bei Männern führten wir außerdem geschlechtsspezifische Analysen durch.

ANP ist mit vasodilatatorischen und natriuretischen Eigenschaften ein partieller Antagonist von Vasopressin. Es wird größtenteils im Atrium gebildet, wo die Sezernierung durch mechanische Dehnung gefördert wird. Natriuretische Peptide spielen eine Rolle bei der Regulation des Blutdrucks und Flüssigkeitshaushaltes, indem sie direkte vasodilatatorische, natriuretische und diuretische Funktionen ausüben [Savoia et al., 2010]. Daneben haben sie antiinflammatorische und weitere gefäßprotektive Eigenschaften [Kuhn, 2012]. Zusätzlich fördern natriuretische Peptide die Lipidmobilisation aus Adipozyten, erhöhen den oxidativen Muskelmetabolismus [Lafontan et al., 2008] und beeinflussen durch Bindung an den Guanylylzyklase-A-Rezeptor der Betazellen die glukoseinduzierte Insulinsekretion [Ropero et al., 2010]. Daher war unsere Hypothese, dass niedrige Spiegel natriuretischer Peptide zur Insulinresistenz und Betazellfunktion bei MetS und T2D beitragen können. Ähnlich wie Vasopressin haben aktive natriuretische Peptide eine sehr kurze Plasma-Halbwertszeit und entziehen sich daher der direkten laborchemischen Messung. Wir nutzten deshalb ein neuentwickeltes Verfahren zur Messung des stabilen

mittregionalen Teils von pro-ANP (MR-proANP) und untersuchten die Zusammenhänge von MR-proANP mit metabolischen Erkrankungen bei KORA F4-Teilnehmern. MR-proANP ist zudem ein sensitiver Marker für eine linksventrikuläre Dysfunktion und die Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz [Lainscak et al., 2009; Masson et al., 2010]. Außerdem ist es mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [Kablak-Ziembicka et al., 2011; Maier et al., 2009; Melander et al., 2009]. Wir gingen daher davon aus, dass MR-proANP nicht nur ein Marker für metabolische Veränderungen sein könnte, sondern auch für frühe strukturelle Gefäßveränderungen. Im Hinblick auf eine mögliche Rolle bei der Entstehung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen untersuchten wir die Zusammenhänge von MR-proANP mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als vasokonstriktiv wirkendem Hormonsystem und der IMT als Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen. Die Analysen wurden weitgehend in Analogie mit den Untersuchungen bezüglich Copeptin durchgeführt.

Adrenomedullin (ADM) ist ein weiteres vasodilatatorisch wirksames Peptidhormon, welches in verschiedenen Geweben, unter anderem Nebennierenmark, Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen, gebildet wird [Kato et al., 2005]. Neben dem blutdrucksenkenden Effekt wurden verschiedene weitere biologische Funktionen von ADM beschrieben, hierunter anti-oxidative und anti-apoptotische Eigenschaften sowie eine Hemmung der Insulinsekretion aus Betazellen [Li et al., 2007; Zudaire et al., 2003]. Somit ist ADM ein weiteres Hormon mit einerseits vasoaktiven und andererseits metabolischen Funktionen. ADM korreliert mit arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen [Kato et al., 2005; Wong et al., 2012]. Aufgrund dieser Erkenntnisse untersuchten wir einen möglichen Zusammenhang von MR-proADM (mittregionales Proadrenomedullin als stabiler Surrogatmarker für das instabile ADM) mit dem MetS und dem T2D in der KORA F4-Kohorte. Desweiteren waren wir an möglichen Interaktionen von MR-proADM mit Parametern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems interessiert, da ADM zwar vasodilatativ wirkt, aber in klinischen Studien mit arterieller Hypertonie assoziiert war [Wong et al., 2012]. Da wir vor allem wissen wollten, ob mögliche Interaktionen von ADM mit Renin oder Aldosteron bei Diabetikern verändert sein könnten, wurden die Analysen für Probanden mit und ohne Diabetes getrennt durchgeführt. Nicht zuletzt war für uns ein möglicher Zusammenhang von MR-proADM mit der IMT von Interesse, da wir davon ausgehen, dass eine Fehlregulation vasoaktiver Substanzen einer der Faktoren ist, die die endotheliale Dysfunktion beim Diabetes fördern. In diesem Zusammenhang untersuchten wir zudem, ob Renin und Aldosteron in der KORA F4-Kohorte mit der IMT assoziiert waren, und ob sich hierbei Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne T2D oder Prädiabetes nachweisen ließen.

## 2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, die Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen in einem frühen Stadium besser zu verstehen. Langfristiges Ziel dieser und weiterführender Untersuchungen ist die Entwicklung von Präventionsstrategien gegen den Typ 2 Diabetes und das Metabolische Syndrom sowie gegen kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bei bereits manifestem Diabetes und Metabolischem Syndrom.

Folgende Fragestellungen wurden konkret untersucht:

Gibt es bei Personen mit einem zwar erhöhten Diabetesrisiko, aber noch ohne Vorliegen einer manifesten Glukosetoleranzstörung relevante Stoffwechselveränderungen und wie verhalten sich diese unter metabolischer Belastung?

Gibt es beim Typ 2 Diabetes und beim Metabolischen Syndrom Veränderungen vasoaktiver Hormone und in wie fern sind Veränderungen vasoaktiver Hormone mit der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis als Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen assoziiert?

### 3. Ergebnisse und Zusammenfassung

#### 3.1. Verminderte frühe Insulinsekretion und Veränderungen von Metaboliten bei gesunden TCF7L2-Risikoallel-Trägern

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst:

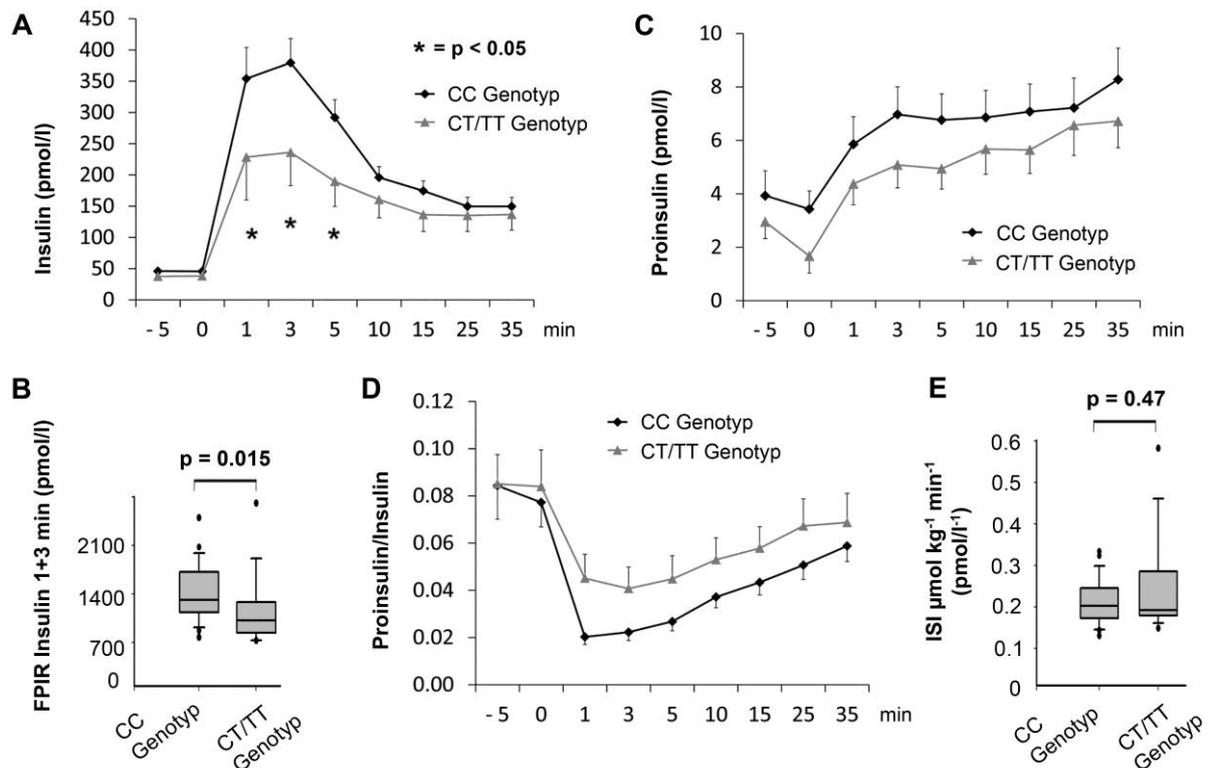
**Then C**, Wahl S, Kirchofer A, Grallert H, Krug S, Kastenmüller G, Claussnitzer M, Illig T, Heier M, Meisinger C, Adamski J, Thorand B, Huth C, Peters A, Suhre K, Heukamp I, Lechner A, Laumen H, Hauner H, Seissler J. *Plasma Metabolomics Reveal Alterations of Sphingo- and Glycerophospholipid Levels in Non-Diabetic Carriers of the Transcription Factor 7-Like 2 Polymorphism rs7903146*. PLoS ONE 2013, 8: e78430.

Arbeitsanteil der Autoren: Studienkonzept und -Planung: C.T., H.G., M.C., T.I., M.H., B.T., C.H., H.L., A.L., H.H., J.S.; Datenerhebung/Durchführung der Experimente: C.T., S.W., A.K., H.G., S.K., G.K., M.C., T.I., M.H., C.M., J.A., C.P., I.H., H.L., A.L., H.H., J.S.; Auswertung der Daten: C.T., S.W., A.K., H.G., S.K., G.K., M.C., T.I., M.H., J.A., A.P., C.P., I.H., H.L., A.L., H.H., J.S.; Interpretation der Ergebnisse und Verfassung des Manuskripts: C.T., S.W., A.K., H.G., S.K., G.K., M.C., T.I., M.H., B.T., C.H., A.P., C.M., I.H., H.L., A.L., H.H., J.S.

Träger des Diabetes-Risikoallels TCF7L2rs7903146 (homozygot (TT; n = 8) bzw. heterozygot (CT; n = 9)) und Kontrollprobanden ohne entsprechende Mutation (CC; n = 24) wurden metabolischen Belastungen ausgesetzt, während derer die metabolische Reaktion der Studienteilnehmer mittels verschiedener Parameter gemessen wurde. Als standardisierte metabolische Belastungen wurden der intravenöse Glukosetoleranztest (iVGTT) und der euglykämisch-hyperinsulinämische *Clamp*-Test gewählt. Durch die intravenöse statt orale Glukosegabe wurde eine mögliche Inkretin-vermittelte Beeinflussung der untersuchten Parameter ausgeschlossen.

Nüchternglukose, basales Insulin, HbA1c-Werte, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterol unterschieden sich nicht zwischen den Studiengruppen. Die Träger des TCF7L2-Risikoallels zeigten jedoch eine signifikant verminderte frühe Phase der Insulinsekretion nach Glukosegabe (Abb. 3.1.1 A/B), was auf eine Betazellfunktionsstörung in einem frühen Stadium hinweist. Proinsulin war bei TCF7L2rs7903146 gemessen an den absoluten Spiegeln ebenfalls vermindert, allerdings nicht signifikant (Abb. 3.1.1 C), während die Proinsulin/Insulin-Ratio erhöht war (Abb. 3.1.1 D). Ein, wenn auch nicht signifikant, erhöhtes Proinsulin/Insulin-Verhältnis ist ein weiterer Hinweis auf eine gestörte Betazellfunktion

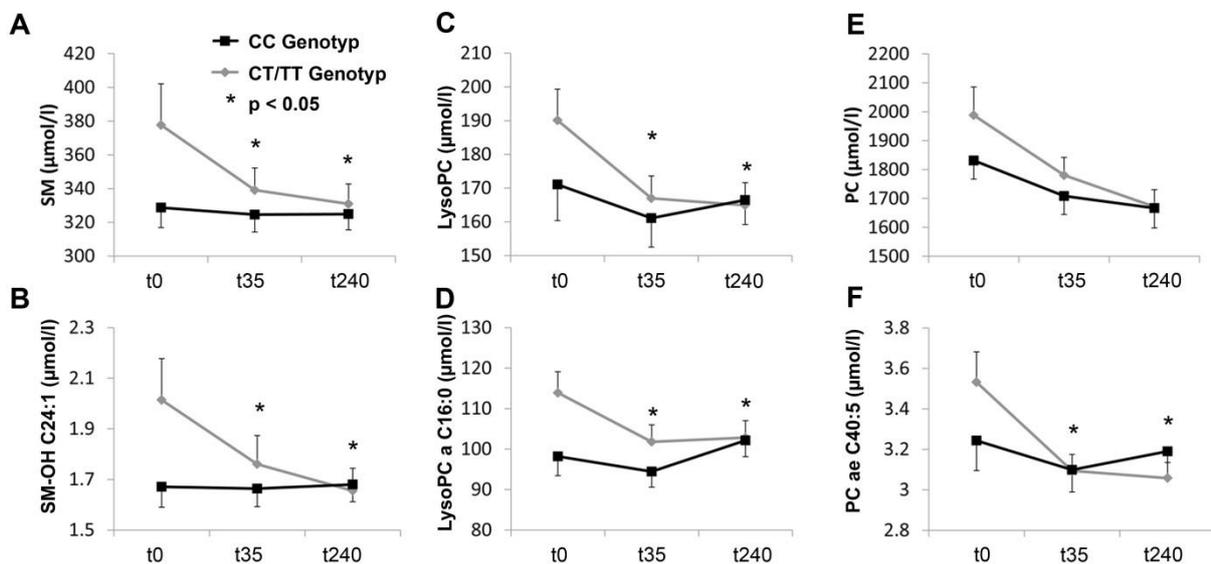
[Pfutzner et al., 2015]. Der euglykämisch-hyperinsulinämische *Clamp* ergab eine normale Insulinsensitivität bei TCF7L2rs7903146-Trägern (Abb. 3.1.1 E) [Then et al., 2013c], so dass die Ursache des erhöhten Diabetesrisikos bei TCF7L2rs7903146 vor allem in einer Betazell-Dysfunktion begründet zu sein scheint.



**Abb. 3.1.1. Reaktion auf den iVGTT und Insulinsensitivität (ermittelt durch den euglykämisch-hyperinsulinämischen *Clamp*) der TCF7L2-Risikoalleleträger (CT/TT Genotyp) im Vergleich zur Kontrollgruppe** (Mittelwerte, adjustiert für Alter und BMI): (A) Verminderte Insulinantwort zu den Zeitpunkten 1 ( $p = 0.03$ ), 3 ( $p = 0.01$ ) und 5 ( $p = 0.01$ ) Minuten. (B) Verminderte frühe Phase der Insulinsekretion (FPIR; Summe der Werte bei Minute 1 + 3). (C) Nicht-signifikant verminderte Proinsulinwerte und (D) erhöhtes Proinsulin-Insulin-Verhältnis. (E) Kein Unterschied in der Insulinsensitivität (ISI).

Mittels einer *Targeted Metabolomics Platform* wurden bei TCF7L2rs7903146-Trägern Veränderungen im Metabolismus von Sphingomyelinen (SM), Phosphatidylcholinen (PC) und Lysophosphatidylcholinen (LysoPC) festgestellt. Interessanterweise handelte es sich weniger um signifikante Unterschiede der Nüchtern-Plasmaspiegel der betreffenden Metabolite, sondern um einen veränderten Metabolismus unter Belastung. Durch die metabolische Belastung durch iVGTT und euglykämisch-hyperinsulinämischen *Clamp* kam es zu einem signifikant stärkeren Abfall von 8 SM, 6 PC und 3 LysoPC bei

TCF7L2rs7903146-Trägern im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 3.1.2) [Then et al., 2013c]. Ursächlich könnten leicht (aufgrund der geringen Probandenzahl nicht signifikant) erhöhte nüchtern-Plasmaspiegel der betreffenden Metabolite sein, die dann unter metabolischer Belastung durch hohe Dosen von Glukose und Insulin einem verstärkten Abbau unterliegen und sich hierbei den Werten der Kontrollgruppe annähern. Jedenfalls zeigten unsere Belastungstests, dass die Veränderungen im metabolischen Profil von gesunden TCF7L2-Risikoallelträgern prinzipiell reversibel sind. Die Hyperinsulinämie, hervorgerufen durch die intravenöse Glukosegabe und die Zuführung von Insulin während des *Clamp*-Tests, oder andere metabolische Faktoren waren in der Lage, die Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuheben. Obwohl sich weder Nüchternglukose noch –Insulin unterschieden, schwächte eine zusätzliche Adjustierung für Nüchterninsulin und FRIP die beobachteten Genotyp-Effekte ab, was darauf hinweist, dass manche der Veränderungen in der metabolischen Homöostase von der beeinträchtigten Insulinsekretion bei TCF7L2 abhängen und durch Gabe hoher Insulindosen rückgängig gemacht werden können. Insulin fördert die zelluläre Aufnahme von freien Fettsäuren und hemmt die Lipolyse. Bei TCF7L2rs7903146 könnte die Zuführung von Insulin die Sphingomyelinase, die Phospholipase A und die Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase induzieren sowie die SM-Synthase herunterregulieren, was zu einem Abfall von SM, LysoPC und PC führen würde.



**Abb. 3.1.2: Metaboliten mit den größten Unterschieden zwischen TCF7L2-Risikoallelträgern (CT/TT Genotyp) und Kontrollgruppe** (Mittelwerte, adjustiert für Alter und BMI): Konzentration der (A) Gesamt-SM, (C) -LysoPC und (E) –PC sowie (B, D, F) ausgewählter Vertreter der drei Gruppen im Nüchternzustand, 35 Minuten nach der intravenösen Glukosegabe (t35) und im *Steady State* des *Clamps* (t240). \*  $p < 0.05$  nach Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg.

SM, PC und LysoPC sind wichtige strukturelle Komponenten von Plasma-Lipoproteinen und Zellmembranen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Zellfunktion, dem Transport von Membranproteinen und bei Entzündungsreaktionen [Gault et al., 2010]. PC stellen 60-70 %, SM und LysoPC jeweils 10-20 % der im Plasma zirkulierenden Phospholipide.

Vor allem erhöhte SM-Plasmaspiegel wurden in der Vergangenheit mit koronarer Herzerkrankung [Chen et al., 2011], Adipositas [Samad et al., 2006] und Diabetes [Zhu et al., 2011] in Zusammenhang gebracht. Auch bei den KORA-Teilnehmern war der Genotyp-Effekt bei den SM am ausgeprägtesten. Nahezu alle untersuchten SM wiesen signifikante Unterschiede im Metabolismus im ivGTT (Tabelle 3.1.1) und/oder hyperinsulinämisch-euglykämien *Clamp* (Tabelle 3.1.2) auf. Es ist daher von einer generellen Veränderung von SM-Synthese und/oder -Abbau auszugehen. Diese Ergebnisse sind besonders interessant im Hinblick auf Daten, die auf eine Rolle der SM bei der Diabetesentstehung hinweisen, wie eine verminderte Insulinsekretion in Folge einer Mitochondriendysfunktion bei gestörtem SM-Membrangehalt [Yano et al., 2011]. Vor allem Veränderungen im SM-Stoffwechsel scheinen in diesem Zusammenhang bedeutend zu sein. SM werden zu Ceramiden verstoffwechselt. Eine Hemmung der Ceramid-Bildung verminderte in einer Studie die Lipotoxizität-vermittelte Betazellapoptose [Boslem et al., 2011]. Es ist also denkbar, dass Ceramide, die bei TCF7L2rs7903146 aus einem gesteigerten SM-Stoffwechsel anfallen, zur Betazellapoptose beitragen und so die verminderte Insulinsekretionsfähigkeit der TCF7L2 Risikoallel-Träger mit erklären könnten.

HDL, LDL und Triglyzeride unterschieden sich weder im Nüchternzustand noch während der metabolischen Tests signifikant zwischen den Probandengruppen. Genotyp-Effekte mit nicht-signifikant erhöhten Nüchternspiegeln und signifikant verstärktem Abbau unter metabolischer Belastung wurden jedoch bei langkettigen LysoPC (C16:0, C16:1, C17:0) und sehr langkettigen PC (C28-C44) gefunden [Then et al., 2013c]. LysoPC werden durch die Phospholipase A2 oder die Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase aus PC gebildet, beispielsweise bei der Hydrolyse von PC während der LDL-Oxidation. Veränderungen im LysoPC- und PC-Stoffwechsel können mit einem T2D und einer verminderten Glukosetoleranz assoziiert sein [Floegel et al., 2012; Ha et al., 2012; Wang-Sattler et al., 2012; Zhu et al., 2011].

**Tabelle 3.1.1.** Metaboliten mit signifikanten Genotyp-Effekten im ivGTT (t0 versus t35).

Metaboliten	Kontrollgruppe		TCF7-Risikoallelträger		Genotyp-Effekt		
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	p (korrigiert)
<b>Phosphatidylcholine</b>							
PC aa C28:1	-0.13	2.40E-01	-0.6	1.40E-05	-0.47	7.30E-03	5.00E-02
PC aa C40:4	-0.05	5.60E-01	-0.48	8.40E-06	-0.43	1.80E-03	3.60E-02
PC ae C40:5	-0.1	4.90E-01	-0.84	1.10E-05	-0.74	2.70E-03	3.60E-02
<b>Lysophosphatidylcholine</b>							
LysoPC a C14:0	0.39	1.30E-02	-0.42	2.60E-02	-0.81	1.60E-03	3.60E-02
lysoPC a C16:0	-0.04	7.50E-01	-0.64	3.40E-05	-0.60	2.60E-03	3.60E-02
lysoPC a C16:1	-0.07	3.60E-01	-0.47	1.40E-06	-0.40	1.20E-03	3.60E-02
lysoPC a C17:0	-0.04	7.60E-01	-0.57	1.40E-04	-0.53	6.10E-03	4.70E-02
lysoPCs	-0.12	2.40E-01	-0.63	2.80E-06	-0.51	3.00E-03	3.60E-02
gesättigte LysoPCs	-0.03	8.10E-01	-0.65	3.20E-05	-0.62	2.20E-03	3.60E-02
<b>Sphingomyeline</b>							
SM-OH C14:1	0.05	6.20E-01	-0.45	9.00E-04	-0.50	4.80E-03	3.90E-02
SM-OH C22:1	0.02	8.40E-01	-0.49	7.30E-04	-0.51	7.10E-03	5.00E-02
SM-OH C22:2	0.04	7.20E-01	-0.57	1.60E-04	-0.61	2.00E-03	3.60E-02
SM-OH C24:1	0.09	4.60E-01	-0.57	1.30E-04	-0.66	8.30E-04	3.60E-02
SM C16:0	0.06	7.00E-01	-0.64	5.70E-04	-0.70	4.30E-03	3.90E-02
SM C16:1	0.02	8.80E-01	-0.64	2.10E-04	-0.66	3.50E-03	3.60E-02
SM C18:0	0.00	9.90E-01	-0.57	2.10E-04	-0.57	4.70E-03	3.90E-02
SM C18:1	0.02	8.90E-01	-0.52	5.20E-04	-0.53	6.50E-03	4.80E-02
SM C24:0	0.05	6.80E-01	-0.61	2.70E-04	-0.67	2.60E-03	3.60E-02
SM C24:1	0.07	6.10E-01	-0.55	7.40E-04	-0.61	4.20E-03	3.90E-02
SMs	0.05	7.20E-01	-0.65	3.70E-04	-0.70	3.50E-03	3.60E-02
SM C	0.05	7.20E-01	-0.64	3.90E-04	-0.70	3.60E-03	3.60E-02
SM-OH	0.04	7.40E-01	-0.53	3.50E-04	-0.57	3.50E-03	3.60E-02
Long SMs	0.06	6.40E-01	-0.60	4.70E-04	-0.66	3.20E-03	3.60E-02
Long SM C	0.06	6.40E-01	-0.60	5.00E-04	-0.66	3.40E-03	3.60E-02
Long SM-OH	0.09	4.60E-01	-0.57	1.30E-04	-0.66	8.30E-04	3.60E-02

**Tabelle 3.1.2.** Metaboliten mit signifikanten Genotyp-Effekten im hyperinsulinämisch-euglykämien *Clamp* (t0 versus t240).

Metaboliten	Kontrollgruppe		TCF7L2-Risikoallelträger		Genotyp-Effekt		p (korrigiert)
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	
<b>Acylcarnitine</b>							
C0	0.66	1.10E-05	0.01	9.50E-01	-0.65	5.40E-03	3.80E-02
<b>Phosphatidylcholine</b>							
PC aa C36:6	-0.18	4.80E-02	-0.65	1.60E-07	-0.47	2.40E-03	3.80E-02
PC aa C40:4	-0.01	9.20E-01	-0.48	1.90E-04	-0.47	4.80E-03	3.80E-02
PC ae C40:2	-0.11	3.80E-01	-0.69	4.00E-05	-0.57	7.40E-03	4.70E-02
PC ae C40:5	0.02	9.10E-01	-0.84	2.80E-04	-0.86	4.20E-03	3.80E-02
PC ae C44:5	0.02	8.90E-01	-0.72	4.00E-05	-0.74	1.10E-03	2.70E-02
PC ae C44:6	-0.02	9.10E-01	-0.74	1.30E-04	-0.72	3.90E-03	3.80E-02
<b>Lysophosphatidylcholine</b>							
LysoPC a C16:0	0.33	3.90E-02	-0.56	4.70E-03	-0.88	7.90E-04	2.20E-02
LysoPC a C16:1	0.09	4.30E-01	-0.47	9.20E-04	-0.55	2.80E-03	3.80E-02
LysoPC a C17:0	0.24	7.80E-02	-0.56	1.10E-03	-0.81	4.50E-04	2.20E-02
LysoPCs	0.06	6.80E-01	-0.66	4.80E-04	-0.72	3.60E-03	3.80E-02
gesättigte LysoPCs	0.33	3.90E-02	-0.57	4.30E-03	-0.90	7.40E-04	2.20E-02
<b>Sphingomyeline</b>							
SM-OH C16:1	0.00	9.90E-01	-0.52	4.50E-04	-0.52	6.90E-03	4.60E-02
SM-OH C22:1	0.04	7.50E-01	-0.62	1.90E-04	-0.66	2.30E-03	3.80E-02
SM-OH C22:2	0.13	3.30E-01	-0.62	2.20E-04	-0.75	7.00E-04	2.20E-02
SM-OH C24:1	0.10	4.60E-01	-0.68	7.80E-05	-0.78	5.40E-04	2.20E-02
SM C16:0	0.03	8.60E-01	-0.75	4.30E-04	-0.78	5.00E-03	3.80E-02
SM C16:1	-0.03	8.60E-01	-0.78	9.50E-05	-0.75	3.70E-03	3.80E-02
SM C18:1	0.04	7.70E-01	-0.6	5.80E-04	-0.64	4.90E-03	3.80E-02
SM C24:0	0.07	6.40E-01	-0.71	2.10E-04	-0.78	1.80E-03	3.70E-02
SMs	0.04	8.00E-01	-0.73	4.20E-04	-0.77	4.40E-03	3.80E-02
SM C	0.04	8.30E-01	-0.72	4.80E-04	-0.76	5.10E-03	3.80E-02
SM-OH	0.06	6.40E-01	-0.63	2.30E-04	-0.69	1.90E-03	3.70E-02
Long SMs	0.06	6.90E-01	-0.65	8.40E-04	-0.71	5.30E-03	3.80E-02
Long SM C	0.06	7.00E-01	-0.64	9.00E-04	-0.70	5.60E-03	3.90E-02
Long SM-OH	0.10	4.60E-01	-0.68	7.80E-05	-0.78	5.40E-04	2.20E-02

LysoPC wirken proinflammatorisch [Ha et al., 2012] und wurden mit pathophysiologischen Zuständen wie Adipositas, Insulinresistenz, endothelialer Dysfunktion und akutem Koronarsyndrom in Verbindung gebracht [Dohi et al., 2012; Kougias et al., 2006; Pietilainen et al., 2006]. *In vitro* konnte durch die Hemmung der Phospholipase A2 und die dadurch verminderte LysoPC-Bildung eine Palmitinsäure-induzierte Insulinresistenz reduziert werden [Han et al., 2011]. Andererseits wurde die Glukoseaufnahme von 3T3-L1-Adipozyten durch LysoPC *via* eine erhöhte Expression des Glukosetransporters Typ 4 an der Zellmembran stimuliert [Yea et al., 2009] und eine Behandlung mit LysoPC verstärkte die Insulinsekretion von kultivierten Inselzellen [Ishida-Oku et al., 2010]. Vermutlich haben LysoPC also negative und positive Effekte sowohl auf die Betazellfunktion als auch auf die Insulinresistenz. Die genaue Rolle der LysoPC bei TCF7L2rs7903146 bleibt offen. Der signifikante Genotyp-Effekt auf LysoPC mit C16:0-, C16:1- und C17:0-Fettsäureketten könnte jedoch auf einen verstärkt proinflammatorischen und proatherogenen Status bei TCF7L2rs7903146 hinweisen.

Zusammenfassend geht das erhöhte Diabetesrisiko von TCF7L2-Risikoallelträgern vermutlich vor allem von einer gestörten Funktion der Betazellen aus. Darüber hinaus weisen gesunde TCF7L2-Risikoallelträger diskrete Veränderungen im Phospholipidstoffwechsel auf. Allerdings ist deren Rolle noch nicht ausreichend charakterisiert, um hieraus bereits interventionelle Strategien zur Diabetesprävention ableiten zu können.

### **3.2. Assoziation von Copeptin mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der IMT**

**Folgende Publikationen wurden hier zusammengefasst:**

**Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Seissler J. *Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study*. Acta Diabetol. 2015;52:103-12.

Arbeitsanteil der Autoren: Studienkonzept und –Planung: C.T., B.K., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., B.K., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., B.K., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., W.R., J.S.

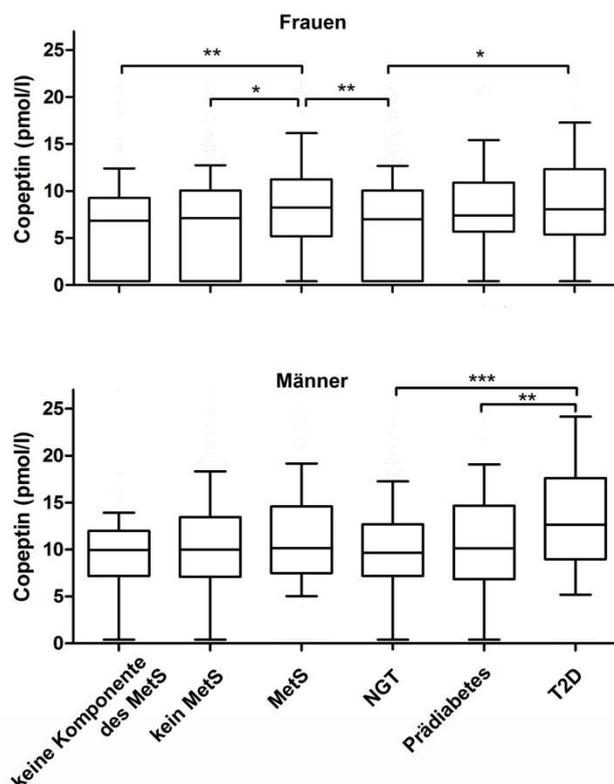
**Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J. *Plasma Copeptin levels are inversely associated with Intima-Media-Thickness in Men: the Population-based KORA F4 Study*. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:168.

Beitrag der Autoren: Studienkonzept und –Planung: C.T., B.K., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., J.T., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., B.K., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., B.K., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., J.T., W.R., J.S.

In der KORA F4-Kohorte waren die Plasma-Copeptinspiegel bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3.2.1). Copeptin war außerdem bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung oder eines MetS (Abb. 3.2.1) erhöht.

**Tabelle 3.2.1:** Copeptinwerte in ihren jeweiligen Quartilen.

Gesamtkohorte (n = 1275)	n	Mittelwert ± Standardabweichung	Median (Q1; Q3)
Q 1	317	2.22 ± 2.47	0.40
Q 2	319	7.45 ± 0.83	7.43
Q 3	320	10.29 ± 0.87	10.28
Q 4	319	21.83 ± 29.53	15.49
<b>Männer (n = 624)</b>			
Q 1	156	4.17 ± 2.89	5.61
Q 2	156	8.81 ± 0.78	8.96
Q 3	156	11.60 ± 1.10	11.44
Q 4	156	25.31 ± 32.76	17.36
<b>Frauen (n = 651)</b>			
Q 1	162	0.78 ± 1.27	0.40
Q 2	163	6.35 ± 0.64	6.38
Q 3	161	8.99 ± 0.88	8.91
Q 4	165	17.85 ± 25.73	12.95



**Abb. 3.2.1:** Copeptinspiegel (als Median, Interquartilenbereiche und 10.-90. Perzentile) in Abhängigkeit vom Glukosetoleranzstatus und dem MetS; n = 1554; \*p< 0.03; \*\*p< 0.005; \*\*\* p< 0.001.

Im Vergleich zu normoglykämien Probanden war Copeptin insbesondere bei Männern mit T2D ( $p < 0.001$ ), aber auch bei Frauen mit T2D ( $p < 0.03$ ) erhöht [Then et al., 2015]. Copeptin korrelierte in der unadjustierten Analyse mit weiteren traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, bei beiden Geschlechtern insbesondere mit dem Alter und der Nierenfunktion (Tabelle 3.2.2).

**Tabelle 3.2.2:** Spearman Korrelationskoeffizienten (p-Werte) zwischen Copeptin und konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (n = 1596).

	Gesamtkohorte (n = 1596)	Männer (n = 780)	Frauen (n = 816)
Alter	<b>0.187 (&lt;0.001)</b>	<b>0.217 (&lt;0.001)</b>	<b>0.157 (&lt;0.001)</b>
BMI	<b>0.106 (&lt;0.001)</b>	-0.020 (0.57)	<b>0.139 (&lt;0.001)</b>
Bauchumfang	<b>0.201 (&lt;0.001)</b>	0.014 (0.69)	<b>0.126 (&lt;0.001)</b>
Systolischer Blutdruck	<b>0.139 (&lt;0.001)</b>	0.014 (0.70)	<b>0.080 (0.02)</b>
Diastolischer Blutdruck	<b>0.051 (0.04)</b>	-0.056 (0.12)	0.002 (0.94)
Triglyzeride	<b>0.094 (&lt;0.001)</b>	-0.020 (0.58)	<b>0.078 (0.03)</b>
HDL	<b>-0.135 (&lt;0.001)</b>	0.011 (0.75)	-0.054 (0.12)
CRP	<b>0.139 (&lt;0.001)</b>	0.115 (0.001)	<b>0.179 (&lt;0.001)</b>
eGFR	<b>-0.142 (&lt;0.001)</b>	<b>-0.200 (&lt;0.001)</b>	<b>-0.156 (&lt;0.001)</b>

Nach multivariater Adjustierung ergab sich bei Männern ein fast dreifach erhöhtes Risiko für einen T2D bei Copeptinwerten in der höchsten Quartile (Q4) im Vergleich zu den Quartilen 1-3 (OR 2.7; Tabelle 3.2.3) [Then et al., 2015], während Frauen weder in der unadjustierten noch in der adjustierten Analyse einen Zusammenhang von Copeptin mit dem T2D oder einem Prädiabetes aufwiesen. Bei Männern war Copeptin auch als lineare Variable mit dem T2D assoziiert (OR = 1.38 je Standardabweichung, 95% CI: 1.13 – 1.70), jedoch wiederum nicht bei Frauen (OR = 1.05 je Standardabweichung, 95% CI: 0.82 – 1.35). Für das Vorhandensein eines Prädiabetes war nach Adjustierung weder bei Männern noch bei Frauen eine signifikante Risikoerhöhung ersichtlich (Tabelle 3.2.3) [Then et al., 2015].

**Tabelle 3.2.3:** Adjustierte ORs (95% CI) für die Glukoseregulation (Prädiabetes, T2D und NGT (Referenz) in Abhängigkeit von Copeptin-Kategorien (Q4 vs. Q1-3). Multinomiale Regression (n = 1540).

	NGT	Prädiabetes	T2D
<b>Modell 1<sup>a</sup></b>			
Männer	1	<b>1.75 (1.16 – 2.64)</b>	<b>3.20 (2.05 – 5.00)</b>
Frauen	1	1.29 (0.84 – 1.98)	1.60 (0.95 – 2.70)
<b>Modell 2<sup>b</sup></b>			
Männer	1	1.27 (0.82 – 1.98)	<b>2.21 (1.37– 3.56)</b>
Frauen	1	1.06 (0.67 – 1.66)	1.24 (0.71 – 2.16)
<b>Modell 3<sup>c</sup></b>			
Männer	1	1.50 (0.94 – 2.38)	<b>2.69 (1.61 – 4.51)</b>
Frauen	1	0.89 (0.56 – 1.44)	1.01 (0.55 – 1.87)
<b>Modell 4<sup>d</sup></b>			
Männer	1	1.46 (0.91 – 2.33)	<b>2.70 (1.60 – 4.59)</b>
Frauen	1	0.93 (0.57 – 1.50)	0.98 (0.52 – 1.83)

<sup>a</sup>ohne Adjustierung; <sup>b</sup>adjustiert für Alter; <sup>c</sup>adjustiert für Alter, BMI, HDL und Hypertonie; <sup>d</sup>adjustiert für Alter, BMI, HDL und Hypertonie, LDL, Herzinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, körperliche Aktivität. Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

Tabelle 3.2.4 gibt die schrittweise adjustierten ORs für den T2D abhängig von Copeptinquartilen wieder. Die höchste Copeptin-Quartile war bei Männern in allen Modellen signifikant mit dem T2D assoziiert (OR 3.3, 95% CI 1.6-6.9 im volladjustierten Modell). Durch die schrittweise Adjustierung wird erkennbar, dass das Alter der stärkste beeinflussende Faktor der Beziehung von Copeptin und T2D ist. Die Hinzunahme von BMI, Hypertonie und HDL schwächte den Zusammenhang nicht weiter ab. Bei Frauen fand sich in keinem Modell ein signifikanter Zusammenhang von Copeptin und T2D. Zudem schwächte sich der Effekt im Gegensatz zu den Männern durch die Hinzunahme des BMI zur Adjustierung weiter ab.

**Tabelle 3.2.4:** Adjustierte ORs (95% CI) für T2D in Abhängigkeit der Copeptinquartile: Schrittweise binomiale Regression.

Modell	Q1	Q2	Q3	Q4
<b>Männer (n = 752)</b>				
unadjustiert	1	1.6 (0.8 - 3.2)	1.8 (0.9 - 3.5)	<b>4.0 (2.1 - 7.5)</b>
+ Alter	1	1.5 (0.7 - 3.2)	1.7 (0.8 - 3.4)	<b>2.8 (1.5 - 5.5)</b>
+ BMI	1	1.6 (0.8 - 3.4)	2.0 (0.97 - 4.3)	<b>3.3 (1.7 - 6.5)</b>
+ HDL	1	1.6 (0.8 - 3.4)	2.0 (0.96 - 4.3)	<b>3.3 (1.6 - 6.5)</b>
+ Hypertonie	1	1.5 (0.7 - 3.2)	2.1 (1.01 - 4.5)	<b>3.4 (1.7 - 6.8)</b>
Multivariable Adjustierung	1	1.5 (0.7 - 3.1)	1.9 (0.9 - 4.2)	<b>3.3 (1.6 - 6.7)</b>
<b>Frauen (n = 788)</b>				
unadjustiert	1	1.2 (0.5 - 2.5)	1.7 (0.8 - 3.5)	2.0 (0.96 - 4.0)
+ Alter	1	1.0 (0.5 - 2.3)	1.3 (0.6 - 2.8)	1.4 (0.7 - 2.9)
+ BMI	1	0.9 (0.4 - 2.0)	1.0 (0.5 - 2.3)	1.0 (0.4 - 2.1)
+ HDL	1	1.1 (0.5 - 2.7)	1.1 (0.5 - 2.6)	1.2 (0.5 - 2.6)
+ Hypertonie	1	1.1 (0.5 - 2.7)	1.2 (0.5 - 2.7)	1.2 (0.5 - 2.7)
Multivariable Adjustierung <sup>a</sup>	1	1.1 (0.5 - 2.7)	1.2 (0.5 - 2.8)	1.1 (0.5 - 2.6)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, BMI, HDL und Hypertonie, LDL, Herzinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, körperliche Aktivität. Fettgedruckt: p < 0.05

Auch für den HbA1c ergab sich bei Männern ein signifikanter Zusammenhang mit Copeptin ( $\beta = 0.094$  je Copeptin-Standardabweichung, 95% CI 0.048 – 0.141, p < 0.001 bzw. OR 4.27 für einen HbA1c  $\geq 6,5$  % bei Copeptinwerten in Q4 vs. Q1-3; Tabelle 3.2.5).

**Tabelle 3.2.5:** Adjustierte ORs für HbA1c-Kategorien (< 5.7% (39 mmol/mol; Referenz),  $\geq 5.7\%$ , < 6.5% (48 mmol/mol; Prädiabetes),  $\geq 6.5\%$  (T2D)) in Abhängigkeit von Copeptin-Kategorien (Q4 vs. Q1-3): Multinomiale logistische Regression.

	HbA1c < 5.7% (39 mmol/mol)	HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), < 6.5% (48 mmol/mol)	HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
<b>Modell 1<sup>a</sup></b>			
Männer	1	<b>1.59 (1.09 – 2.31)</b>	<b>4.27 (2.29 – 7.95)</b>
Frauen	1	<b>1.73 (1.18 – 2.52)</b>	1.81 (0.90 – 3.64)
<b>Modell 2<sup>b</sup></b>			
Männer	1	1.20 (0.81 – 1.79)	<b>2.95 (1.55 – 5.63)</b>
Frauen	1	1.45 (0.97 – 2.17)	1.47 (0.72 – 3.02)
<b>Modell 3<sup>c</sup></b>			
Männer	1	1.36 (0.90 – 2.07)	<b>3.45 (1.76 – 6.78)</b>
Frauen	1	1.29 (0.85 – 1.96)	1.27 (0.59 – 2.73)

<sup>a</sup>ohne Adjustierung; <sup>b</sup>adjustiert für Alter; <sup>c</sup>adjustiert für Alter, BMI, HDL und Hypertonie. Fettgedruckt: p < 0.05.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Copeptin bei Männern nicht allein mit dem Vorhandensein eines Diabetes assoziiert ist, sondern auch mit der Einstellungsgüte des Blutzuckers. Bei Frauen war Copeptin nicht mit dem HbA1c korreliert. HbA1c-Werte im Bereich des Prädiabetes ( $\geq 5.7\%$  (39 mmol/mol) bis  $< 6.5\%$  (48 mmol/mol)) waren weder bei Männern noch bei Frauen mit Copeptin assoziiert. Eine fehlende Korrelation von Copeptin mit dem Prädiabetes und ein nach multivariater Adjustierung fehlender prospektiver Zusammenhang von erhöhten Copeptinwerten (in KORA F4) mit der Neumanifestation eines Diabetes in der KORA FF4-Kohorte (unveröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe) könnten darauf hinweisen, dass es sich bei den erhöhten Copeptinspiegeln diabetischer Männer um einen reaktiven oder adaptiven Prozess handelt. Dass sich die beobachteten Effekte nur bei Männern zeigen, könnte an einer geschlechts-spezifischen Regulation des AVP-Systems liegen. Es wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass der SNP rs1042615 des humanen V1aR nur bei Männern mit Diabetes und erhöhten Nüchternblutglukosewerten assoziiert ist [Enhorning et al., 2009]. Diese Daten weisen auf unterschiedliche AVP-Sensitivität bei den Geschlechtern hin, was wiederum die AVP/Copeptin-Spiegel beeinflussen kann.

Studienteilnehmer mit MetS hatten höhere Copeptinwerte als Probanden ohne MetS ( $p < 0.03$ ) oder ohne eine einzige MetS-Komponente ( $p < 0.003$ ; Abb. 3.2.1). In der unadjustierten Analyse wiesen die MetS-Komponenten Hypertonie und erhöhter Bauchumfang, jedoch nicht erhöhte Triglyzeride und vermindertes HDL, eine erhöhte Inzidenz in höheren Copeptin-Quartilen auf (Tabelle 3.2.6).

**Tabelle 3.2.6:** Anteil der Probanden mit Komponenten des MetS in den verschiedenen geschlechtsspezifischen Quartilen von Copeptin (n = 1540).

	Q4	Q3	Q2	Q1	p <sup>a</sup>
MetS	41.0%	28.3%	32.0%	30.4%	<b>0.001</b>
Erhöhter Bauchumfang	72.9%	67.0%	64.4%	65.2%	<b>0.05</b>
Hypertonie	58.5%	44.5%	49.6%	44.9%	<b>0.001</b>
Erhöhte Triglyzeride	24.7%	22.0%	24.7%	25.7%	0.66
Niedriges HDL	18.8%	17.8%	17.1%	19.2%	0.87
Erhöhte Nüchternblutglukose/T2D	42.5%	29.1%	28.8%	28.6%	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a</sup>Globaltest für die Assoziation zwischen Copeptinquartilen und der jeweiligen MetS-Komponente.

In der adjustierten Analyse ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Copeptin und dem MetS, abdominaler Adipositas, erhöhten Triglyzeriden oder reduzierten HDL-Spiegeln. Neben der gestörten Glukosetoleranz (nach IDF-Kriterien) bei Männern (OR 1.62, 95% CI 1.13 – 2.32) blieb lediglich die arterielle Hypertonie bei Frauen signifikant mit Copeptin assoziiert (OR 1.63, 95% CI 1.11 – 2.39; Tabelle 3.2.7).

**Tabelle 3.2.7:** Adjustierte ORs (95% CI) für einzelne MetS-Komponenten in Abhängigkeit von Copeptinquartilen: Binomiale logistische Regression, adjustiert für Alter, Herzinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, körperliche Aktivität.

	MetS	Erhöhter Bauchumfang	Erhöhte Triglyceride	Niedriges HDL	Hypertonie	Glukosetoleranzstörung
<b>Männer</b>						
Q4 vs Q1-Q3	1.16 (0.81-1.66)	1.10 (0.74-1.64)	0.88 (0.61-1.26)	1.09 (0.68-1.77)	0.93 (0.63-1.37)	<b>1.63</b> <b>(1.14-2.34)</b>
Q4 vs Q1	1.13 (0.72-1.76)	1.09 (0.68-1.76)	0.82 (0.52-1.28)	1.03 (0.57-1.86)	0.76 (0.47-1.23)	1.36 (0.87-2.13)
<b>Frauen</b>						
Q4 vs Q1-Q3	1.37 (0.92-2.03)	1.05 (0.71-1.54)	1.08 (0.69-1.67)	1.01 (0.67-1.53)	<b>1.59</b> <b>(1.08-2.33)</b>	1.32 (0.88-1.97)
Q4 vs Q1	1.11 (0.68-1.83)	0.92 (0.57-1.47)	0.81 (0.47-1.39)	0.91 (0.55-1.51)	<b>1.81</b> <b>(1.12-2.92)</b>	1.42 (0.84-2.41)

Bezüglich weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, die nicht zu den Kernkomponenten des MetS gehören, fand sich ein inverser Zusammenhang von Copeptin mit der eGFR bei beiden Geschlechtern. Jedoch blieb auch dieser Zusammenhang nach multivariater Adjustierung nur bei Männern signifikant (Tabelle 3.2.8).

**Tabelle 3.2.8:** Assoziation von Copeptinquartilen mit dem CRP-Spiegel und der eGFR als abhängigen Variablen ( $\beta$ , 95% CI; lineare Regression).

Copeptinquartile	CRP (mg/l)		eGFR (ml/min)	
	Q4 vs. Q1-Q3	Q4 vs. Q1	Q4 vs. Q1-Q3 (	Q4 vs. Q1
<b>Männer</b>				
Unadjustiert	<b>0.29</b> <b>(0.12 – 0.47)</b>	<b>0.34</b> <b>(0.12 – 0.55)</b>	<b>-8.47</b> <b>(-11.35; -5.58)</b>	<b>-10.04</b> <b>(-13.58; -6.51)</b>
Multivariable Adjustierung*	<b>0.21</b> <b>(0.04 – 0.38)</b>	<b>0.25</b> <b>(0.04 – 0.46)</b>	<b>-4.94</b> <b>(-7.64; -2.24)</b>	<b>-6.04</b> <b>(-9.34; -2.76)</b>
<b>Frauen</b>				
Unadjustiert	<b>0.41</b> <b>(0.24 – 0.59)</b>	<b>0.50</b> <b>(0.28 – 0.72)</b>	<b>-4.29</b> <b>(-7.15; -1.43)</b>	<b>-4.93</b> <b>(-8.44; -1.42)</b>
Multivariable Adjustierung*	<b>0.28</b> <b>(0.12 – 0.43)</b>	<b>0.32</b> <b>(0.13; 0.50)</b>	-2.30 (-5.04; 0.43)	-2.20 (-5.58; 1.18)

\*adjustiert für Alter, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck, HDL, LDL, Triglyzeride, Nüchtern glukose.

Höhere Copeptinwerte waren bei Männern also mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert. Hierbei könnte eine verminderte Copeptin-Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion von Bedeutung sein [Yan and Navaneethan, 2016]. Allerdings scheinen auch andere Mechanismen eine Rolle zu spielen, sonst wäre Copeptin in der KORA F4-Kohorte auch bei Frauen signifikant mit der eGFR assoziiert gewesen.

Desweiteren interessierte uns der Zusammenhang von Copeptin mit der IMT als Marker für frühe atherosklerotische Veränderungen. Copeptin wies nach multivariater Adjustierung bei Männern eine negative Assoziation mit der IMT auf (Tabelle 3.2.9) [Then et al., 2013a]. Bei Frauen fand sich weder in der unadjustierten, noch in der adjustierten Analyse ein Zusammenhang von Copeptin mit der IMT.

**Tabelle 3.2.9:** Geschlechtsspezifische adjustierte  $\beta$ 's (95% CI) für die IMT (in mm) in Abhängigkeit von Copeptinkategorien: Lineare Regression.

	<b>Copeptin Q3-4 vs Q1-2</b>	<b>Copeptin Q4 vs Q1-Q3</b>	<b>Copeptin Q4 vs Q1</b>	<b><math>\beta</math> je Copeptin- Standardabweichung</b>
<b>Adjustiert für Alter (und Geschlecht)</b>				
Gesamtkohorte (n=1,275)	<b>-0.018</b> <b>(-0.030; -0.006)</b>	-0.011 (-0.025; 0.003)	-0.015 (-0.033; 0.002)	-0.001 (-0.007; 0.005)
Männer (n=624)	<b>-0.042</b> <b>(-0.060; -0.023)</b>	<b>-0.028</b> <b>(-0.049; -0.006)</b>	<b>-0.038</b> <b>(-0.064; -0.011)</b>	-0.009 (-0.018; 0.001)
Frauen (n=651)	0.005 (-0.011; 0.020)	0.004 (-0.013; 0.022)	0.006 (-0.016; 0.027)	0.005 (-0.002; 0.013)
<b>Adjustiert für Alter, (Geschlecht) und BMI</b>				
Gesamtkohorte (n=1,275)	<b>-0.018</b> <b>(-0.034; -0.006)</b>	-0.012 (-0.026; 0.002)	-0.016 (-0.033; 0.0005)	-0.002 (-0.008; 0.004)
Männer (n=624)	<b>-0.039</b> <b>(-0.057; -0.020)</b>	<b>-0.026</b> <b>(-0.048; -0.005)</b>	<b>-0.035</b> <b>(-0.061; -0.009)</b>	-0.009 (-0.018; 0.0002)
Frauen (n=651)	0.002 (-0.013; 0.018)	0.002 (-0.016; 0.020)	0.003 (-0.019; 0.024)	0.004 (-0.003; 0.012)
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
Gesamtkohorte (n=1,275)	<b>-0.022</b> <b>(-0.034; -0.010)</b>	<b>-0.014</b> <b>(-0.028; -0.0002)</b>	<b>-0.020</b> <b>(-0.037; -0.003)</b>	-0.003 (-0.009; 0.003)
Männer (n=624)	<b>-0.038</b> <b>(-0.057; -0.020)</b>	<b>-0.024</b> <b>(-0.046; -0.002)</b>	<b>-0.035</b> <b>(-0.062; -0.009)</b>	<b>-0.010</b> <b>(-0.020; -0.001)</b>
Frauen (n=651)	-0.002 (-0.017; 0.014)	-0.001 (-0.019; 0.017)	-0.001 (-0.023; 0.021)	0.004 (-0.004; 0.012)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, (Geschlecht), BMI, Bauchumfang, Hypertonie, HDL, LDL, Triglyzeride, Herzinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Prädiabetes, T2D. Fettgedruckt: p < 0.05.

Auch nach Ausschluss von Probanden mit einem stattgehabten Myokardinfarkt/Apoplex oder einer eGFR < 60 ml/min blieb dieses Ergebnis im Wesentlichen unverändert (Tabelle 3.2.10).

**Tabelle 3.2.10:** Geschlechtsspezifische adjustierte  $\beta$ 's (95% CI) für die IMT (in mm) in Abhängigkeit von Copeptinkategorien: Lineare Regression unter Ausschluss von Probanden mit stattgehabtem Myokardinfarkt/Apoplex oder einer GFR < 60 ml/min.

	<b>Copeptin Q4 vs Q1</b>
<b>Adjustiert für Alter (und Geschlecht)</b>	
Gesamtkohorte	-0.015 (-0.033; 0.002)
Männer	<b>-0.033 (-0.061; -0.005)</b>
Frauen	0.001 (-0.021; 0.024)
<b>Adjustiert für Alter, (Geschlecht) und BMI</b>	
Gesamtkohorte	-0.016 (-0.033; 0.0002)
Männer	<b>-0.030 (-0.057; -0.002)</b>
Frauen	-0.001 (-0.023; 0.021)
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>	
Gesamtkohorte	<b>-0.019 (-0.037; -0.002)</b>
Männer	<b>-0.031 (-0.058; -0.003)</b>
Frauen	-0.004 (-0.026; 0.019)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, (Geschlecht), BMI, Bauchumfang, Hypertonie, HDL, LDL, Triglyzeride, Herzinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Prädiabetes, T2D. Fettgedruckt: p < 0.05.

Der inverse Zusammenhang von Copeptin mit der IMT war ein unerwartetes Ergebnis, da Vasopressin bisher v. a. als proatherogener Faktor angesehen wurde [De Marchis et al., 2013; Katan et al., 2009; Keller et al., 2010; Mellbin et al., 2010; Reichlin et al., 2009; von Haehling et al., 2012]. Copeptin besitzt einen prädiktiven Wert für die Mortalität bei

vorbestehenden Erkrankungen wie Herzinsuffizienz [Gegenhuber et al., 2007; Kelly et al., 2008; Neuhold et al., 2008; Stoiser et al., 2006], koronarer Herzerkrankung [Chai et al., 2009; Staub et al., 2009], Myokardinfarkt [Khan et al., 2007], Apoplex [Katan et al., 2009] und terminaler Niereninsuffizienz [Fenske et al., 2011]. Allerdings kann hieraus nicht zwangsläufig auf die Rolle von Copeptin für Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen in der Allgemeinbevölkerung rückgeschlossen werden. Bei Untersuchungen von Probanden ohne schwere Erkrankung schwächt sich der Zusammenhang von Copeptin mit einer schlechteren Prognose nämlich deutlich ab. Beispielsweise spiegelt Copeptin nicht den Koronarstatus von Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung wider [Karakas et al., 2011; Sabatine et al., 2012] und ist auch kein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse oder das Auftreten einer Herzinsuffizienz in bevölkerungsbasierten Studien [Sabatine et al., 2012; Schnabel et al., 2012; Smith et al., 2010].

Wie aber ist der inverse Zusammenhang von Copeptin mit der IMT bei Männern erklärbar? Vasopressin vermittelt nicht nur Vasokonstriktion, sondern auch die NO-vermittelte Vasodilatation *via* Bindung an den endothelialen Oxytozinrezeptor [Holmes et al., 2004; Rutschmann et al., 1998]. Im Rattenmodell konnte nach Vasopressingabe nicht nur der erwartete Blutdruckanstieg, sondern auch eine Vasodilatation der Carotiden beobachtet werden [Rutschmann et al., 1998]. Diese lokale Vasodilatation ist vermutlich nach Bindung an den V1R NO-vermittelt. Es ist gut vorstellbar, dass in Fällen eines Blutdruckabfalles eine generelle Vasokonstriktion durch eine milde Vasodilatation der hirnersorgenden Arterien ergänzt werden könnte, um die zerebrale Perfusion vorrangig sicherzustellen. Der Netto-Effekt auf den Gefäßkontraktionsstatus hängt vermutlich von der Höhe des Vasopressinspiegels [Holmes et al., 2004] und den spezifischen Eigenschaften des betreffenden Gefäßbettes (z. B. Verteilung und Regulation der Vasopressin-Rezeptor-Subtypen) ab. Bei sehr hohen AVP-Spiegeln wird vor allem der V1aR stimuliert, über den v. a. Vasokonstriktion vermittelt [Maturi et al., 1991] und eventuell auch ein prothrombotisches Milieu *via* Thrombozytenaktivierung [Holmberg et al., 1983] erzeugt wird. In der KORA F4-Kohorte betrug der mediane Copeptin-Spiegel 8.6-9.1 pmol/l bei Probanden ohne Diabetes, was vergleichbar mit anderen bevölkerungsbasierten Studien ist (5.0 pmol/l - 8.2 pmol/l [Abbasi et al., 2012; Enhorning et al., 2010; Fluri et al., 2012; Saleem et al., 2009]), aber 2-10fach niedriger als in den Studien, die Probanden mit vorbestehenden relevanten Erkrankungen (Apoplex, Herzinfarkt, terminale Niereninsuffizienz) untersucht und einen negativen prädiktiven Wert von Copeptin ergeben haben [Fenske et al., 2011; Reichlin et al., 2009; Urwyler et al., 2010]. Gering bis moderat erhöhte Vasopressin-Spiegel dagegen könnten nach den vorliegenden Daten aus der KORA F4-Kohorte einen neutralen oder sogar protektiven Effekt auf das Endothel ausüben, denn als weiteren Effekt hat die NO-vermittelte Vasodilatation Schutzwirkungen gegen endotheliale Dysfunktion und Gefäßinflammation,

was die gering verminderte IMT-Dicke bei höheren Copeptinspiegeln in KORA F4 erklären könnte. Im Hinblick auf die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede der Zusammenhänge von T2D, Nierenfunktion und IMT mit Copeptin gibt es auch bei anderen Vasopressineffekten Unterschiede zwischen Frauen und Männern, deren Erklärung am ehesten in einer unterschiedlichen Verteilung und Regulation von Rezeptor-Subtypen zu suchen ist. Beispielsweise ist der antidiuretische Effekt bei Frauen stärker ausgeprägt, vermutlich bedingt durch eine höhere V2R-Dichte in den Sammelrohren [Liu et al., 2011; Stachenfeld et al., 2001]. Auch lokale Gefäßreaktionen nach Vasopressingabe unterscheiden sich zumindest im Tiermodell geschlechterspezifisch: Bei männlichen Ratten induziert Vasopressin eine stärkere Koronarkonstriktion als bei weiblichen Ratten [Garcia-Villalon et al., 2003]. Hingegen ist die maximale Kontraktion der Aorta als Reaktion auf Vasopressin bei weiblichen Ratten ungefähr dreimal stärker als bei männlichen, da bei Weibchen die NO-vermittelte Vasodilatation schwächer zu sein scheint [Stallone, 1993]. Bei männlichen Ratten gibt es einen vasodilatativen Effekt durch einen V2-ähnlichen Rezeptor, der bei weiblichen Ratten nicht feststellbar ist [Wang et al., 1996]. Daher könnte es sein, dass das weibliche Geschlecht weniger gut vor den potentiell schädlichen Einflüssen von Vasopressin auf das Gefäßsystem geschützt ist, während bei Männern potentiell protektive Effekte eine wichtigere Rolle spielen und somit den inversen Zusammenhang von Copeptin und IMT nur bei Männern in der KORA F4-Kohorte erklären könnten. Wir untersuchten, ob Unterschiede im Zusammenhang von Copeptin mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Hierbei fanden wir einen positiven Zusammenhang von Renin und Copeptin vor allem bei Frauen, teilweise (je nach Analysemodell) auch bei Männern. Bei Aldosteron war der positive Zusammenhang mit Copeptin nach multivariater Analyse ausschließlich bei Frauen detektierbar (Tabelle 3.2.11).

Wie in Kapitel 3.5 beschrieben stellten wir in der KORA F4 Kohorte einen geringen, aber signifikant inversen Zusammenhang zwischen Renin und der IMT bei Probanden ohne Diabetes fest, während bei Probanden mit Diabetes ein positiver Zusammenhang von Aldosteron mit der IMT bestand. Da bei Frauen im Gegensatz zu Männern höhere Copeptin-Spiegel mit höheren Aldosteronspiegeln assoziiert waren, könnte auch dieser Unterschied in der komplexen Regulation von vasoaktiven Hormonen den unterschiedlichen Zusammenhang von Copeptin und IMT bei Frauen und Männern mit erklären.

Da unser Interesse insbesondere auch möglichen Faktoren gilt, die kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetikern beeinflussen, wurde der Zusammenhang von Copeptin und der IMT in Abhängigkeit des Glukosetoleranzstatus bestimmt. Es zeigte sich, dass Copeptin nur bei Probanden mit normaler Glukosetoleranz oder Prädiabetes, nicht jedoch bei manifestem T2D negativ mit der IMT assoziiert war (Tabelle 3.2.12).

**Tabelle 3.2.11:** Assoziation von Renin und Aldosteron (jeweils logarithmiert) mit Copeptin: Lineare Regression.

	Copeptin Q3-Q4 vs Q1-Q2		Copeptin Q4 vs Q1-Q3		Copeptin Q4 vs Q1		Copeptin metrisch	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
<b>Renin</b>								
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>								
Gesamt-	<b>0.22843 (0.10259-</b>		<b>0.39178 (0.24860-</b>		<b>0.37871(0.19717-</b>		0.00346 (-0.00024-	
kohorte	<b>0.35427)</b>	<b>0.00038</b>	<b>0.53496)</b>	<b>&lt;0.00001</b>	<b>0.56025)</b>	<b>0.00005</b>	0.00717)	0.06647
Männer	0.12615 (-0.05185-	0.16448	<b>0.32167 (0.11711-</b>	<b>0.00210</b>	<b>0.28196 (0.03175-</b>	<b>0.02733</b>	-0.00281 (-0.00765-	0.25376
Frauen	0.30415)		<b>0.52622)</b>		<b>0.53218)</b>		0.00202)	
	<b>0.28816 (0.12056-</b>	<b>0.00078</b>	<b>0.45307 (0.26255-</b>	<b>&lt;0.00001</b>	<b>0.50079 (0.24802-</b>	<b>0.00012</b>	<b>0.01263 (0.00690-</b>	<b>0.00002</b>
	<b>0.45576)</b>		<b>0.64358)</b>		<b>0.75355)</b>		<b>0.01837)</b>	
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>								
Gesamt-	<b>0.15141 (0.02635-</b>		<b>0.29890 (0.15595-</b>		<b>0.26284 (0.07971-</b>		0.00202 (-0.00160-	
kohorte	<b>0.27646)</b>	<b>0.01769</b>	<b>0.44184)</b>	<b>0.00004</b>	<b>0.44597)</b>	<b>0.00498</b>	0.00565)	0.27368
Männer	0.13515 (-0.04428-	0.13959	<b>0.28163 (0.07499-</b>	<b>0.00764</b>	<b>0.29195 (0.03419-</b>	<b>0.02656</b>	-0.00391 (-0.00870-	0.10900
Frauen	0.31459)		<b>0.48827)</b>		<b>0.54970)</b>		0.00087)	
	<b>0.17768 (0.00888-</b>	<b>0.03913</b>	<b>0.32183 (0.13163-</b>	<b>0.00094</b>	<b>0.27727 (0.01651-</b>	<b>0.03723</b>	<b>0.00997 (0.00433-</b>	<b>0.00055</b>
	<b>0.34647)</b>		<b>0.51203)</b>		<b>0.53803)</b>		<b>0.01561)</b>	
<b>Aldosteron</b>								
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>								
Gesamt-	0.05746 (-0.02044-		<b>0.10078 (0.01170-</b>		0.10599 (-0.00993-		<b>0.00415 (0.00188-</b>	
kohorte	0.13535)	0.14810	<b>0.18987)</b>	<b>0.02663</b>	0.22191)	0.07306	<b>0.00642)</b>	<b>0.00035</b>
Männer	0.06842 (-0.03836-	0.20876	0.08689 (-0.03654-	0.16731	0.13800 (-0.01801-	0.08277	0.00164 (-0.00126-	0.26650
Frauen	0.17519)		0.21032)		0.29401)		0.00454)	
	<b>0.12934 (0.02301-</b>	<b>0.01720</b>	0.11325 (-0.00880-	0.06890	<b>0.195180 (0.04032-</b>	<b>0.01366</b>	<b>0.00767 (0.00404-</b>	<b>0.00004</b>
	<b>0.23566)</b>		0.23529)		<b>0.35004)</b>		<b>0.01129)</b>	
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>								
Gesamt-	0.04597 (-0.03300-		0.07054 (-0.02010-		0.08000 (-0.03983-		<b>0.00408 (0.00180-</b>	
kohorte	0.12495)	0.25362	0.16117)	0.12707	0.19984)	0.19031	<b>0.00635)</b>	<b>0.00046</b>
Männer	0.05133 (-0.05848-	0.35898	0.04830 (-0.07872-	0.45544	0.12090(-0.04414-	0.15043	0.00137 (-0.00156-	0.35743
Frauen	0.16114)		0.17533)		0.28594)		0.00431)	
	<b>0.14662 (0.03714-</b>	<b>0.00875</b>	0.10291 (-0.02155-	0.10495	<b>0.20266 (0.03963-</b>	<b>0.01500</b>	<b>0.00744 (0.00379-</b>	<b>0.00007</b>
	<b>0.25610)</b>		0.22737)		<b>0.36568)</b>		<b>0.01109)</b>	

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang, Hypertonie, LDL, HDL, TG, Myokardinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Prädiabetes, T2D.

**Tabelle 3.2.12:** Adjustierte  $\beta$ 's (95% CI) für die IMT abhängig von Copeptinkategorien: Lineare Regression.

	Copeptin Q3-4 vs Q1-2	Copeptin Q4 vs Q1-Q3	Copeptin Q4 vs Q1	$\beta$ je Standardabweichung Copeptin-Anstieg
<b>Adjustiert für Alter und Geschlecht</b>				
NGT	<b>-0.015</b> (-0.029; -0.002)	-0.004 (-0.020; 0.012)	-0.007 (-0.026; 0.012)	-0.004 (-0.011; 0.002)
Prädiabetes	-0.028 (-0.060; 0.004)	<b>-0.040</b> (-0.075; -0.005)	<b>-0.058</b> (-0.103; -0.014)	<b>-0.044</b> (-0.082; -0.006)
T2D	-0.025 (-0.071; 0.020)	-0.009 (-0.054; 0.035)	-0.008 (-0.078; 0.062)	0.010 (-0.003; 0.024)
<b>Adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI</b>				
NGT	<b>-0.016</b> (-0.029; -0.003)	-0.006 (-0.022; 0.010)	-0.008 (-0.027; 0.011)	-0.005 (-0.012; 0.002)
Prädiabetes	-0.027 (-0.058; 0.005)	<b>-0.038</b> (-0.073; -0.004)	<b>-0.057</b> (-0.101; -0.013)	<b>-0.042</b> (-0.079; -0.004)
T2D	-0.025 (-0.070; 0.021)	-0.008 (-0.053; 0.037)	-0.007 (-0.078; 0.063)	0.010 (-0.003; 0.024)
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
NGT	<b>-0.018</b> (-0.031; -0.005)	-0.007 (-0.023; 0.008)	-0.009 (-0.028; 0.010)	-0.006 (-0.013; 0.0002)
Prädiabetes	-0.031 (-0.064; 0.002)	<b>-0.041</b> (-0.078; -0.005)	<b>-0.066</b> (-0.112; -0.019)	<b>-0.050</b> (-0.091; -0.009)
T2D	-0.030 (-0.081; 0.020)	-0.009 (-0.059; 0.040)	-0.018 (-0.096; 0.060)	0.012 (-0.002; 0.026)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang, Hypertonie, HDL, LDL, Triglyzeride, Herzinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR. Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

Wie bereits weiter oben beschrieben (Abb. 3.2.1), hatten Probanden mit einem T2D höhere Copeptin-Spiegel als normoglykämie Studienteilnehmer. Warum der mutmaßlich protektive Effekt für die Carotiden bei Diabetikern nicht erhalten bleibt, kann unterschiedliche Gründe haben. Da das Vasopressinsystem allein durch eine leicht erhöhte Plasmaosmolalität bei Hyperglykämie übermäßig aktiviert werden könnte, überschreiten bei Diabetikern während hyperglykämischer Phasen die Vasopressinwerte möglicherweise eine kritische Schwelle, oberhalb derer die vasoprotektiven Effekte nicht mehr überwiegen. Daten zur Plasmaosmolalität waren aus der KORA F4-Kohorte nicht vorliegend und wären vermutlich auch wenig aussagefähig, da es sich hierbei nur um Momentaufnahmen eines schwankenden Wertes handeln würde, der durch gegenregulatorische Maßnahmen des Körpers rasch beeinflusst wird. Davon unabhängig ist möglich, dass im Falle eines manifesten Diabetes andere Risikofaktoren einen möglichen protektiven Vasopressineffekt aufheben, obwohl in den vorliegenden Analysen für eine Vielzahl von möglichen *Confoundern* adjustiert wurde. Festzuhalten bleibt, dass es auch bei Probanden mit T2D einen Trend zu einer inversen Korrelation von Copeptin mit der IMT gab. Copeptin war also in der KORA F4-Kohorte in keiner der untersuchten Untergruppen ein unabhängiger Risikofaktor für eine vorzeitige Atherosklerose der Carotiden.

### 3.3. Assoziation von MR-proANP mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der IMT

Teile folgender Publikationen wurden hier zusammengefasst:

**Then C**, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J. *Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study*. *Atherosclerosis*. 2016;252:88-96.

Beitrag der Autoren: Studienkonzept und –Planung: C.T., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., M.B., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., M.R., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., M.R., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., W.R., M.B., M.R., J.S.

**Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J. *Plasma MR-proANP levels are associated with carotid intima-media thickness in the general community: The KORA F4 study*. *Atherosclerosis*. 2013;230:235-41.

Beitrag der Autoren: Studienkonzept und –Planung: C.T., B.K., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., J.T., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., B.K., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., B.K., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., J.T., W.R., J.S.

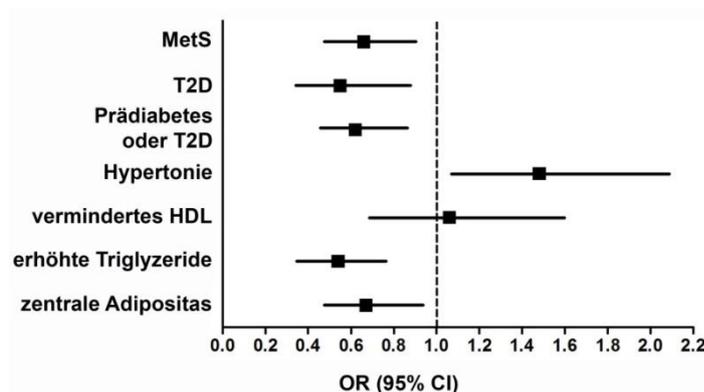
MR-pro-ANP-Plasmaspiegel waren bei Probanden mit MetS signifikant höher als bei Studienteilnehmern ohne MetS. Dasselbe galt für Probanden mit T2D oder Prädiabetes im Vergleich zu Teilnehmern ohne Diabetes (Tabelle 3.3.1). Eine starke positive Assoziation von MR-proANP fand sich mit dem steigenden Alter ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$ ) [Then et al., 2013b].

**Tabelle 3.3.1:** MR-proANP-Spiegel bei Probanden mit Diabetes, Prädiabetes und MetS im Vergleich zu den Kontrollprobanden.

	Gesamtkohorte	Mit MetS	Ohne MetS	p
MR-proANP (pmol/l)	68.1 (49.8; 96.0)	74.4 (53.3; 108.4)	65.0 (48.7; 91.2)	0.002
		<b>Mit (Prä-)Diabetes</b>	<b>Ohne (Prä-)Diabetes</b>	<b>p</b>
		84.3 (57.0-115.3)	63.2 (47.1-88.1)	<0.0001

Nach Adjustierung für mögliche *Confounder* offenbarte sich jedoch eine deutlich inverse Korrelation von MR-proANP mit dem T2D (OR 0.55, 95 % CI 0.35-0.88), Prädiabetes und

dem MetS (OR = 0.66, 95% CI 0.47-0.93) sowie dessen einzelnen Komponenten stammbetonte Adipositas (OR 0.67, 95 % CI 0.46-0.96), Triglyzeride (OR 0.53, 95 % CI 0.37-0.77) und Glukoseintoleranz (OR 0.62, 95 % CI 0.44-0.87). Lediglich die arterielle Hypertonie als Komponente des MetS korrelierte positiv mit MR-proANP ((OR 1.48, 95 % CI 1.05-2.10), während kein signifikanter Zusammenhang mit HDL bestand (Abb. 3.3.1). [Then et al., 2013b].



**Abb. 3.3.1:** ORs (95% CI) für das MetS und einzelne MetS-Komponenten (definiert nach IDF-Kriterien) in Abhängigkeit von MR-proANP-Kategorien (Q4 vs. Q1-3): Logistische Regression (n = 1272; adjustiert für Alter, Geschlecht, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität).

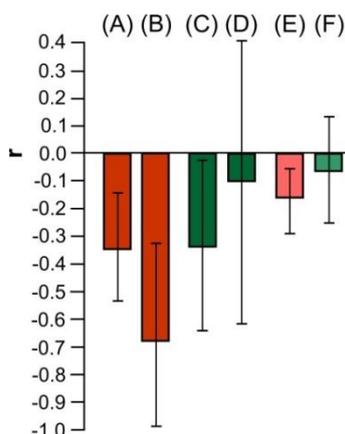
Durch die vorliegenden Querschnittsdaten aus KORA F4 kann nicht nachgewiesen werden, ob ANP eine kausale Rolle bei der Prävention eines MetS oder des T2D spielt, oder ob die Spiegel bei diesen metabolischen Erkrankungen aus anderen Gründen reaktiv oder adaptiv vermindert sind. Niedrige ANP-Spiegel können die Glukosehomöostase durch Verminderung der Insulinfreisetzung und Erhöhung der Glukagonsekretion direkt beeinflussen. Desweiteren können sie die Insulinresistenz erhöhen, indem sie das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System aktivieren [Then et al., 2016] und oxidativen Stress und Inflammation fördern [Uehlinger et al., 1986; Verspohl and Bernemann, 1996]. Die aus der KORA F4 und FF4 erhobenen prospektiven Daten lassen nach multivariater Adjustierung jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen veränderten MR-proANP-Spiegeln und der Neumanifestation eines T2D erkennen (Tabelle 3.3.2) und sprechen daher eher für eine reaktive Erhöhung.

Niedrigere MR-proANP-Konzentrationen beim MetS und beim T2D könnten durch bestimmte metabolische Faktoren verursacht werden. Möglich ist eine gesteigerte *Clearance* natriuretischer Peptide, die bei Adipositas durch die Bindung an Rezeptoren für natriuretische Peptide auf Adipozyten aus der Zirkulation entfernt werden könnten [Sarzani et al., 1996]. Ob hierbei die *Clearance* von MR-proANP auch erhöht ist, ist allerdings fraglich. Eine weitere Möglichkeit ist eine verminderte Freisetzung von natriuretischen Peptiden. Beispielsweise wurde bei adipösen Mäusen mit Lipidakkumulation in Kardiomyozyten eine verringerte Expression von ANP im Herzen nachgewiesen [Bartels et al., 2010].

**Tabelle 3.3.2:** OR für das Auftreten eines Diabetes oder Prädiabetes in KORA FF4 in Abhängigkeit von den MR-proANP-Spiegeln in KORA F4: Multinomiale logistische Regression, Referenz normale Glukosetoleranz in F4 und FF4 (NGT→ NGT).

				Diabetes		Prädiabetes	
	OR (95% CI)	p (Ref. NGT-NGT)	p (Ref. NGT-Prädiab.)	OR (95% CI)	p (Ref. NGT-NGT und Prädiab.-Prädiab.)	OR (95% CI)	p (ref control: NGT-NGT)
<b>Keine Adjustierung</b>							
NGT→ Prädiabetes/T2D	<b>1.005 (1.001-1.009)</b>	<b>0.0076</b>	-			<b>1.004 (1.000-1.007)</b>	<b>0.0387</b>
NGT/Prädiabetes → T2D	<b>1.006 (1.001-1.011)</b>	<b>0.0107</b>	0.6645	1.003 (0.999-1.008)	0.1305		
<b>Adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Kreatinin, HDL, Triglyzeride</b>							
NGT→ Prädiabetes/T2D	1.001 (0.997-1.005)	0.7572	-			1.001 (0.996-1.005)	0.7896
NGT/Prädiabetes → T2D	0.995 (0.987-1.002)	0.1783	0.1247	0.997 (0.989-1.004)	0.3615		

Der positive Zusammenhang von MR-proANP mit der arteriellen Hypertonie dürfte am ehesten reaktiver Natur sein und könnte durch hämodynamische Veränderungen bei bestehendem Hypertonus und die Rolle der natriuretischen Peptide bei der Blutdruckregulierung zu erklären sein. In diesem Zusammenhang ist möglicherweise bedeutsam, dass MR-proANP sowohl mit Renin (Abb. 3.3.2 A und B) als auch mit Aldosteron (Abb. 3.3.2 E) in KORA F4 eine negative Assoziation aufwies [Then et al., 2016].



**Abb. 3.3.2: Assoziationen von MR-proANP mit Renin und Aldosteron** (n = 1261); r und 95% CI für MR-proANP (A) Q4 vs. Q1-3 bzw. (B) Q4 vs. Q1 und Renin bei Probanden ohne Diabetes; (C) Q4 vs. Q1-3 bzw. (D) Q4 vs. Q1 und Renin bei Probanden mit Prädiabetes/Diabetes; (E) Q4 vs. Q1-3 und Aldosteron bei Probanden ohne Diabetes; (F) Q4 vs. Q1-3 und Aldosteron bei Probanden mit Prädiabetes/Diabetes.

Eine mögliche Erklärung für den negativen Zusammenhang von MR-proANP mit Renin sind eine direkte Suppression der Reninsekretion aus juxtaglomerulären Zellen [Kurtz et al., 1986] und die Hemmung der Reninaktivität durch ANP [Jensen et al., 1998; Schweda and Kurtz, 2011]. Ein negativer Zusammenhang von natriuretischen Peptiden und Aldosteron konnte

von uns und auch von anderen in bevölkerungsbasierten Studien nachgewiesen werden [Buglioni et al., 2015; Then et al., 2016]. Der Grund könnte eine Hemmung der Aldosteronsekretion durch natriuretische Peptide sein, was an kultivierten Kardiomyozyten nachgewiesen werden konnte, bei denen ANP die Aldosteron-Synthase-Genexpression supprimierte [Ito et al., 2003].

Interessanterweise waren diese inversen Zusammenhänge bei Probanden mit T2D gestört. In KORA F4 waren sowohl Renin als auch MR-proANP bei Probanden mit T2D/Prädiabetes signifikant höher als bei der nicht-diabetischen Kontrollgruppe. Die Tatsache, dass sowohl ANP als auch Renin ansteigen, könnte ein Hinweis auf einen krankhaften Zustand sein, der schwerwiegend genug ist, die physiologische inverse Regulation aufzuheben. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass hohe Reninspiegel bei gleichzeitig hohen NT-proBNP-Spiegeln ein sehr hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung anzeigen [de Boer et al., 2012]. Beim Prädiabetes erschien die Interaktion von MR-proANP mit Renin noch weitgehend intakt, während der Zusammenhang mit Aldosteron bereits beim Prädiabetes nicht mehr signifikant war (Tabelle 3.3.3) [Then et al., 2016]. Es scheint also so zu sein, dass ein Teil der regulativen Wirkung von ANP – nämlich die Herunterregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems – bei Menschen mit Diabetes beeinträchtigt ist.

**Tabelle 3.3.3: Assoziation von Renin bzw. Aldosteron (jeweils logarithmiert) mit MR-proANP** (lineare Regression; adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, TG, Myokardinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Statine, NSAR, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten).

	MR-proANP Q4 vs Q1-Q3	
	r (95% CI)	p
<b>Renin</b>		
Gesamtkohorte	<b>-0.284 (-0.450- -0.118)</b>	<b>0.001</b>
Prädiabetes	<b>-0.759 (-1.140- -0.377)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes	-0.032 (-0.617- 0.553)	0.914
Kein Diabetes/Prädiabetes	<b>-0.343 (-0.541- -0.144)</b>	<b>0.001</b>
<b>Aldosteron</b>		
Gesamtkohorte	-0.105 (-0.211-0.000)	0.050
Prädiabetes	-0.231 (-0.474-0.012)	0.062
Diabetes	-0.136 (-0.52-0.248)	0.484
Kein Diabetes/Prädiabetes	<b>-0.147 (-0.274- -0.019)</b>	<b>0.024</b>

Desweiteren interessierte uns, inwiefern MR-proANP, welches invers mit dem MetS, dem T2D, Renin und Aldosteron, aber positiv mit der arteriellen Hypertonie korrelierte, mit der IMT assoziiert war. In der unadjustierten Analyse korrelierten die MR-proANP-Spiegel positiv mit der IMT (Männer:  $r = 0.41$ ,  $p < 0.001$ ; Frauen:  $r = 0.36$ ,  $p < 0.001$ ). Aber bereits nach Adjustierung für Alter und Geschlecht kehrte sich dies in einen inversen Zusammenhang um (Tabelle 3.3.4).

**Tabelle 3.3.4:** Adjustierte  $\beta$ 's für die IMT [in  $\text{mm} \cdot 10^{-3}$  (95 % CI)] In Abhängigkeit der MR-proANP-Kategorien (multinomiale logistische Regression; n = 1272).

	Adjustierung	IMT Q3-4 vs Q1-Q2	IMT Q4 vs Q1-Q3	IMT Erhöhung um eine Standardabweichung
<b>Alle Probanden</b> (n = 1272)	Alter, Geschlecht	<b>-16.6 (-31.0; -2.2)</b>	<b>-18.1 (-34.3; -1.8)</b>	<b>-15.1 (-22.0; -8.2)</b>
	Alter, Geschlecht, BMI multivariat <sup>a</sup>	<b>-14.7 (-29.0; -0.3)</b>	<b>-16.3 (-32.5; -0.2)</b>	<b>-14.0 (-20.9; -7.0)</b>
<b>MetS</b> (n = 411)	Alter, Geschlecht	<b>-12.7 (-41.0; 15.7)</b>	<b>-23.7 (-52.7; 5.3)</b>	<b>-15.9 (-27.9; -3.8)</b>
	multivariat <sup>c</sup>	-13.6 (-42.9; 15.8)	-24.0 (-53.3; 5.3)	<b>-17.0 (-29.4; -4.6)</b>
<b>Kein MetS</b> (n = 861)	Alter, Geschlecht	<b>-15.9 (-32.2; 0.5)</b>	<b>-11.3 (-30.8; 8.3)</b>	<b>-13.7 (-22.2; -5.2)</b>
	multivariat <sup>c</sup>	-14.1 (-30.6; 2.4)	-10.0 (-29.8; 9.7)	<b>-12.5 (-21.1; -3.9)</b>
<b>Gesunde Probanden<sup>d</sup></b> (n = 230)	Alter, Geschlecht	4.7 (-20.1; 29.4)	-4.1 (-40.9; 32.7)	-11.8 (-38.9; 15.3)
	Alter, Geschlecht, BMI multivariat <sup>b</sup>	5.5 (-19.1; 30.1)	1.4 (-35.5; 38.4)	-8.8 (-35.9; 18.4)
		4.7 (-20.4; 29.9)	-3.8 (-42.7; 35.1)	-12.9 (-41.1; 15.4)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang, Arterielle Hypertonie, HDL, LDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Prädiabetes oder T2D; <sup>b</sup>wie <sup>a</sup>, aber ohne Myokardinfarkt/Apoplex, arterielle Hypertonie, Prädiabetes oder T2D; <sup>c</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, Myokardinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität; <sup>d</sup>definiert als Abwesenheit jeglicher Komponente des MetS oder anderer konventioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Die IMT war bei Probanden mit höheren MR-proANP-Quartilen (Q3 und Q4) signifikant dünner als bei Probanden mit den Quartilen Q1 und Q2 ( $p = 0.02$ ) und auch bei Probanden in Q4 versus Q1-3 ( $p = 0.03$ ;  $\beta -0.0178$ , 95 % CI  $-0.0344$ ;  $-0.0013$ ). Nach Adjustierung für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren blieb die IMT invers mit MR-proANP assoziiert (Q4 vs. Q1-3;  $p = 0.03$ ).

Warum ist MR-proANP, welches mit einem erhöhten Blutdruck und einer höheren Arteriensteifigkeit korreliert [Khaleghi et al., 2009], invers mit der IMT assoziiert? Niedrige ANP-Spiegel prädisponieren zu einem proinflammatorischen Milieu mit erhöhter Sekretion von Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Interleukin 6 und Monozyten-chemotaktischem Protein 1 aus Makrophagen und Adipozyten [Moro et al., 2007]. Chronische subklinisch entzündliche Zustände und zusätzlich ein gestörter Glukosemetabolismus, welche beide durch niedrige MR-proANP-Spiegel gefördert werden, begünstigen die Atherosklerose [Thakore et al., 2007]. Daneben spielen natriuretische Peptide durch ihre vasodilatativen Mechanismen eine direkt gefäßprotektive Rolle. Die Herabregulation von ANP bei Adipositas-assoziiertem Anstieg der zellulären Lipide zusammen mit einer erhöhten ANP-Clearance könnten eine direkte Verbindung zwischen Übergewicht/Dyslipidämie, verminderter MR-proANP-Konzentration und Atherosklerose aufzeigen. Niedrige ANP-Spiegel könnten also einer der Faktoren sein, die dem Clustering der verschiedenen Komponenten des MetS und dessen kardiovaskulären Komplikationen zugrunde liegen.

Interessanterweise war der inverse Zusammenhang von MR-proANP mit der IMT bei Probanden mit MetS deutlicher als bei Probanden ohne MetS. Bei gesunden Probanden

ohne eine MetS-Komponente oder einen anderen kardiovaskulären Risikofaktor gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der IMT und MR-proANP mehr [Then et al., 2013a, b]. Eine fehlende oder unzureichende (reaktive?) Erhöhung von MR-proANP beim MetS und beim T2D scheint also schwerer zu wiegen als bei gesunden Personen, eventuell weil proatherogene Faktoren in höherem Maße vorhanden sind und das Gefäßsystem daher mehr auf protektive Faktoren angewiesen ist.

### **3.4. Assoziation von MR-proADM mit dem MetS, T2D, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der IMT**

**Teile folgender Publikationen wurden hier zusammengefasst:**

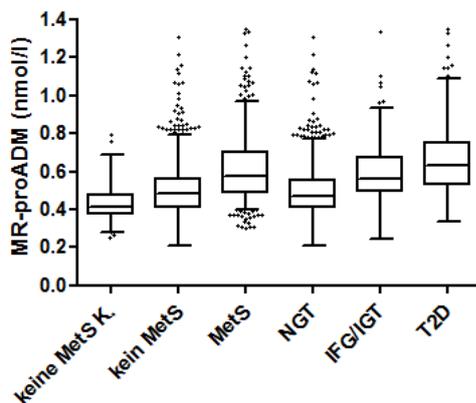
**Then C**, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J. *Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study*. *Atherosclerosis*. 2016;252:88-96.

Beitrag der Autoren: Studienidee und –Planung: C.T., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., M.B., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., M.R., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., M.R., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., W.R., M.B., M.R., J.S.

Seissler J, Feghelm N, **Then C**, Meisinger C, Herder C, Koenig W, Peters A, Roden M, Lechner A, Kowall B, Rathmann W. *Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the population-based KORA F4 study*. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:847-53.

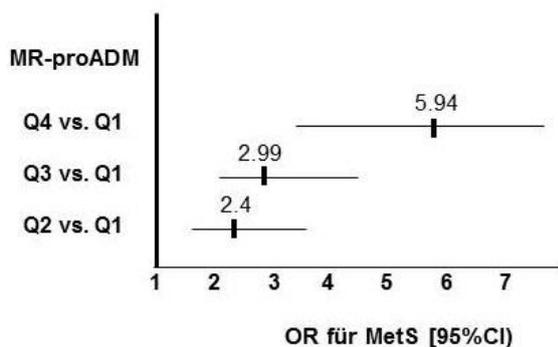
Beitrag der Autoren: Studienidee und –Planung: J.S., N.F., C.T., A.L., C.M., C.H., A.P., W.K., M.R., B.K., W.R.; Datenerhebung: J.S., N.F., C.T., A.L., C.M., C.H., A.P., W.K., W.R.; Datenauswertung: J.S., B.K., N.F., C.T., W.R.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: J.S., N.F., C.T., A.L., C.M., C.H., W.K., A.P., M.R., B.K., W.R.

MR-proADM als ebenfalls vasodilatativ wirksames Prohormon war im Gegensatz zu MR-proANP positiv mit dem MetS assoziiert. Die mittleren MR-proADM-Werte waren bei Probanden mit MetS höher als bei Kontrollprobanden ( $0.62 \pm 0.19$  vs.  $0.49 \pm 0.14$  nmol/l;  $p < 0.001$ ) und bei Probanden mit eingeschränkter Glukosetoleranz höher als bei normoglykämien Teilnehmern. Die niedrigsten MR-proADM-Werte wiesen Studienteilnehmer ohne eine einzige MetS-Komponente auf (Abb. 3.4.1).

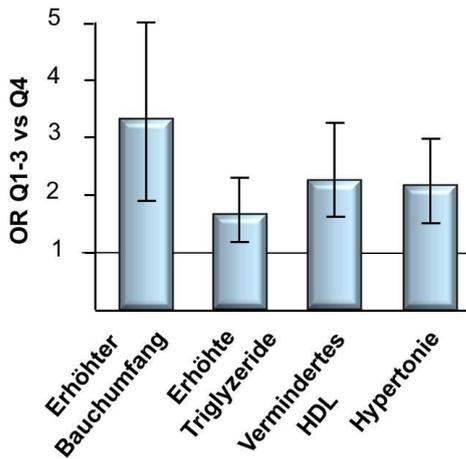


**Abb. 3.4.1:** Höhe der MR-proADM-Spiegel bei Probanden mit und ohne MetS bzw. T2D oder Prädiabetes (IGF/IGT).

MR-proADM war auch nach multivariater Adjustierung ein unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen eines MetS im Vergleich der höchsten MR-proADM-Quartile (Q4) mit der niedrigsten Quartile Q1 (OR = 5.94, 95% CI 3.78–9.33), aber auch im Vergleich von Q3 bzw. Q2 vs. Q1 (Abb. 3.4.2).

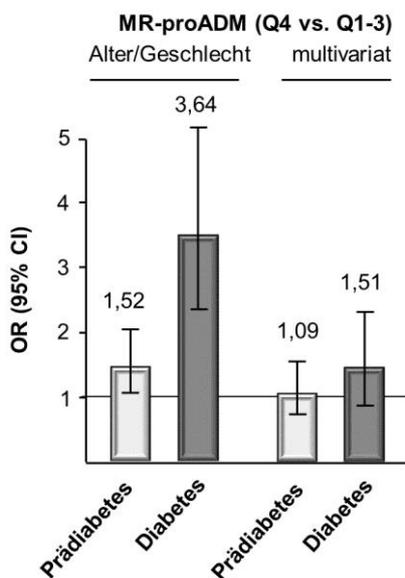


**Abb. 3.4.2:** OR für das Vorhandensein eines MetS in Abhängigkeit von den MR-proADM-Spiegeln (n = 1581; adjustiert für: Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, Kreatinin).



**Abb. 3.4.3:** OR für das Vorhandensein einzelner Komponenten des MetS abhängig vom MR-proADM-Spiegel (Q4 vs. Q1-3); n = 1591; adjustiert für Alter und Geschlecht oder multivariat: Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, Kreatinin.

Auch für einzelne Komponenten des MetS war MR-proADM ein unabhängiger Prädiktor (Abb. 3.4.3). Hohe ADM-Spiegel können die Insulinsekretion hemmen [Zudaire et al., 2003] und so zur Glukoseintoleranz beitragen, die häufig Teil des MetS ist. In der für Alter und Geschlecht adjustierten Analyse war ein erhöhter MR-proADM-Spiegel in der KORA F4-Kohorte mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert; in der multivariaten Analyse war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant (Abb. 3.4.4).



**Abb. 3.4.4:** OR für das Vorhandensein eines Prädiabetes oder eines Diabetes abhängig vom MR-proADM-Spiegel (Q4 vs. Q1-3); n = 1591; adjustiert für Alter und Geschlecht oder multivariat: Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, Kreatinin.

Ob die Erhöhung von MR-proADM beim MetS und dessen Komponenten eine kausale Rolle spielt oder reaktiv ist, ist bislang nicht geklärt. Theoretische Überlegungen sprechen eher für eine reaktive Vermehrung. Von Adipozyten im Rahmen eines MetS sezerniertes ADM könnte durch seine antioxidativen Eigenschaften dem proinflammatorischen Mikromilieu entgegenwirken [Kato et al., 2005]. Desweiteren könnte ADM aus Endothelzellen als

Reaktion auf einen erhöhten Gefäßtonus und endotheliale Mikroverletzungen freigesetzt werden, da beim MetS oft bereits in einem frühen Stadium eine vaskuläre Dysfunktion auftritt [Krentz et al., 2009], die wiederum mit der Freisetzung von vasokonstriktiven Substanzen bei der Pathogenese des MetS zusammenhängen könnte. Wie untersuchten daher, ob MR-proADM in der KORA F4-Kohorte mit Renin und Aldosteron korrelierte. Es ergaben sich positive Zusammenhänge von MR-proADM sowohl mit Renin als auch mit Aldosteron (Tabellen 3.4.1 und 3.4.2).

**Tabelle 3.4.1:** Zusammenhang von Renin (logarithmiert) und MR-proADM (lineare Regression). Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

	MR-proADM Q4 vs Q1-Q3		MR-proADM metrisch	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>				
Gesamte Kohorte	<b>0.461 (0.302-0.620)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.675 (1.252-2.098)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Prädiabetes	0.102 (-0.301-0.506)	0.617	1.130 (-0.081-2.341)	0.067
Diabetes	<b>0.606 (0.149-1.064)</b>	<b>0.010</b>	<b>1.614 (0.517-2.711)</b>	<b>0.004</b>
Kein (Prä)Diabetes	<b>0.446 (0.240-0.652)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.606 (1.087-2.125)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
Gesamte Kohorte	0.163 (-0.01-0.336)	0.065	<b>0.880 (0.373-1.386)</b>	<b>0.001</b>
Prädiabetes	-0.142 (-0.552-0.268)	0.495	-0.397 (-1.797-1.003)	0.577
Diabetes	0.247 (-0.299-0.792)	0.372	0.747 (-0.649-2.142)	0.291
Kein (Prä)Diabetes	<b>0.232 (0.008-0.457)</b>	<b>0.043</b>	<b>1.142 (0.519-1.765)</b>	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Einnahme von NSAR, Statinen, Betablockern, ACE-Hemmern und AT-1-Rezeptor-Antagonisten.

**Tabelle 3.4.2:** Zusammenhang von Aldosteron (logarithmiert) und MR-proADM (lineare Regression). Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

	MR-proADM Q4 vs Q1-Q3		MR-proADM metrisch	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>				
Gesamte Kohorte	<b>0.135 (0.036-0.234)</b>	<b>0.008</b>	<b>0.462 (0.196-0.727)</b>	<b>0.001</b>
Prädiabetes	0.065 (-0.165-0.296)	0.577	0.176 (-0.521-0.873)	0.619
Diabetes	0.137 (-0.153-0.427)	0.351	0.249 (-0.451-0.948)	0.483
Kein (Prä)Diabetes	<b>0.178 (0.045-0.310)</b>	<b>0.008</b>	<b>0.645 (0.309-0.980)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
Gesamte Kohorte	0.093 (-0.016-0.203)	0.094	<b>0.35408 (0.03338-0.67479)</b>	<b>0.030</b>
Prädiabetes	0.034 (-0.220-0.287)	0.795	0.176 (-0.690-1.042)	0.688
Diabetes	0.073 (-0.286-0.432)	0.687	0.219 (-0.701-1.139)	0.638
Kein (Prä)Diabetes	0.114 (-0.03-0.258)	0.122	<b>0.48225 (0.08112-0.88337)</b>	<b>0.019</b>

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Einnahme von NSAR, Statinen, Betablockern, ACE-Hemmern und AT-1-Rezeptor-Antagonisten.

Die - im Gegensatz zum inversen Zusammenhang von MR-proANP mit Renin/Aldosteron - positive Korrelation von MR-proADM mit Renin und Aldosteron ist interessant, da man eher von einer negativen Assoziation des vasodilatatorischen ADM mit diesen vasokonstriktiven

Hormonen ausgegangen wäre. Es wurde jedoch bereits von einer anderen Arbeitsgruppe demonstriert, dass ADM bei hypertensiven Patienten positiv mit Renin zusammenhängt [Letizia et al., 2002]. Angenommen wird eine direkte Stimulation der Reninsekretion durch ADM, was an isolierten Rattennieren gezeigt werden konnte [Jensen et al., 1997]. ADM erhöht jedoch trotz der Stimulation von Renin nicht unbedingt auch Aldosteron. Eine ADM-Infusion supprimierte im Gegenteil die Aldosteronsekretion bei Probanden mit primärem Hyperaldosteronismus und weniger stark bei Probanden mit essentieller Hypertonie [Kita et al., 2010]. Der zugrunde liegende Mechanismus könnte ein funktioneller Antagonismus von ADM gegenüber Angiotensin II sein, so dass auf diesem Weg die Angiotensin II-vermittelte Aldosteronsekretion durch ADH supprimiert werden könnte [Charles et al., 2003]. Allerdings scheint dieser Mechanismus zumindest unter physiologischen Bedingungen in der allgemeinen Bevölkerung keine große Rolle zu spielen, da sich in der KORA F4-Kohorte bei Teilnehmern ohne Diabetes ein mäßig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen MR-proADM und Aldosteron zeigte. Wie bereits für MR-proANP beobachtet, war auch bei MR-proADM der Zusammenhang mit Renin und Aldosteron bei Studienteilnehmern mit eingeschränkter Glukosetoleranz gestört. Probanden mit (Prä-)Diabetes wiesen keine signifikanten Korrelationen von Renin oder Aldosteron mit MR-proADM auf (Tabellen 3.4.1 und 3.4.2) [Then et al., 2016]. Dies weist darauf hin, dass der komplexe und noch nicht vollständig verstandene Zusammenhang zwischen vasodilatativen Hormonen und dem vasokonstriktiv wirkenden Renin-Aldosteron-Angiotensin-System bei Menschen mit gestörter Glukosetoleranz auf einer breiteren Ebene beeinträchtigt ist.

Veränderte MR-proADM-Spiegel wiesen nach multivariater Adjustierung keine Assoziation zur IMT auf (Tabelle 3.4.3). Dies ist bemerkenswert für ein Hormon, welches stark mit dem Vorhandensein des MetS und dessen einzelnen Komponenten, unter anderem der arteriellen Hypertonie, korreliert. Trotz der komplexen Interaktionen von MR-proADM mit metabolischen Erkrankungen und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist MR-proADM in der KORA F4-Kohorte also weder ein unabhängiger Prädiktor für eine vorzeitige Atherosklerose, noch ein direkt vasoprotektiver Faktor.

**Tabelle 3.4.3:** Adjustierte  $\beta$ 's (95% CI) für die IMT in Abhängigkeit von MR-proADM-Kategorien (Q4 vs Q1-3): Multinomiale logistische Regression.

Adjustierung	IMT Q3-4 vs Q1-Q2	IMT Q4 vs Q1-Q3	IMT Q4 vs Q1
Alter, Geschlecht, BMI	0.003 (-0.012;0.017)	-0.011 (-0.027;0.005)	-0.007 (-0.029;0.016)
Multivariat <sup>a</sup>	-0.003 (-0.018;0.013)	-0.0103 (-0.030;0.004)	-0.016 (-0.040;0.008)

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, TG, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR.

### 3.5. Assoziation von Renin und Aldosteron mit der IMT

Teile der folgenden Publikation wurden hier zusammengefasst:

**Then C**, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J. *Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study*. *Atherosclerosis*. 2016;252:88-96

Beitrag der Autoren: Studienkonzept und –Planung: C.T., A.L., C.M., A.P., W.R., J.S.; Datenerhebung: C.T., C.M., M.H., W.K., A.P., M.B., W.R., J.S.; Datenauswertung: C.T., M.R., W.R., J.S.; Dateninterpretation und Verfassung des Manuskripts: C.T., M.R., A.L., C.M., M.H., W.K., A.P., W.R., M.B., M.R., J.S.

Aufgrund der gestörten Interaktion von MR-proANP und MR-proADM mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Probanden mit T2D fragten wir uns, ob hier eine mögliche Erklärung für die vorzeitige Atherosklerose beim T2D und MetS liegen könnte. Bei Probanden ohne Diabetes stellten wir nach multivariater Adjustierung einen schwachen, aber für den Vergleich von Q4 versus Q1-3 signifikant inversen Zusammenhang von Renin mit der IMT fest (Tabelle 3.5.1).

**Tabelle 3.5.1:** Assoziation der IMT (logarithmiert) mit Renin (lineare Regression). Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

	Renin Q4 vs Q1-Q3 r (95% CI)	p	Renin metrisch r (95% CI)	p
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>				
Gesamte Kohorte	-0.001 (-0.017-0.015)	0.926	0.00007 (-0.00002-0.00016)	0.142
Prädiabetes	0.015 (-0.026-0.056)	0.483	0.00011 (-0.0002- 0.00041)	0.493
Diabetes	0.031 (-0.023-0.085)	0.259	0.00031 (-0.00009-0.00072)	0.130
Kein (Prä)Diabetes	-0.017 (-0.035-0.002)	0.074	0.00004 (-0.00006- 0.00014)	0.433
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
Gesamte Kohorte	-0.008 (-0.024-0.009)	0.351	0.00003 (-0.00006-0.00012)	0.567
Prädiabetes	0.017 (-0.026-0.06)	0.432	0.00018 (-0.00015-0.00052)	0.279
Diabetes	0.059 (-0.002-0.119)	0.056	0.00042 (-0.00005-0.00089)	0.081
Kein (Prä)Diabetes	<b>-0.027 (-0.045- -0.008)</b>	<b>0.005</b>	-0.00001 (-0.00011-0.00008)	0.791

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt/Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Einnahme von NSAR, Statinen, Betablockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten.

Eine mögliche Erklärung für die inverse Assoziation von Renin mit der IMT könnte sein, dass supprimierte Reninwerte mit einer teilweise autonomen Aldosteronaktivierung bei einer *low*-Renin-Hypertonie oder subklinisch hochnormalen Blutdruckwerten vergesellschaftet sind. Da der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in KORA F4 jedoch keinen Zusammenhang mit der

IMT aufwies (Daten nicht gezeigt), bleibt die Rolle von Renin bei frühen atherosklerotischen Veränderungen unklar. Aldosteron wies bei Probanden ohne T2D/Prädiabetes keinen Zusammenhang mit einer Veränderung der IMT auf (Tabelle 3.5.2).

**Tabelle 3.5.2:** Assoziation der IMT (logarithmiert) mit Aldosteron (lineare Regression). Fettgedruckt:  $p < 0.05$ .

	Aldosteron Q4 vs Q1-Q3		Aldosteron metrisch	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>				
Gesamte Kohorte	0.008 (-0.008-0.024)	0.334	0.000007 (-0.00005-0.0002)	0.264
Prädiabetes	0.037 (-0.003-0.078)	0.069	0.00011 (-0.00012-0.00033)	0.341
Diabetes	<b>0.062 (0.008-0.115)</b>	<b>0.024</b>	<b>0.00070 (0.00013-0.00126)</b>	<b>0.017</b>
Kein (Prä)Diabetes	-0.009 (-0.027-0.009)	0.318	-0.00004 (-0.0002-0.0001)	0.669
<b>Multivariable Adjustierung<sup>a</sup></b>				
Gesamte Kohorte	0.008 (-0.008-0.024)	0.319	0.00009 (-0.00004-0.00021)	0.180
Prädiabetes	0.039 (-0.002-0.080)	0.061	0.00021 (-0.00002-0.00044)	0.071
Diabetes	<b>0.057 (0.001-0.113)</b>	<b>0.047</b>	<b>0.00085 (0.00026- 0.00143)</b>	<b>0.005</b>
Kein (Prä)Diabetes	-0.009 (-0.026-0.009)	0.317	-0.00003 (-0.00019- 0.00014)	0.754

<sup>a</sup>adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Myokardinfarkt, Apoplex, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, CRP, eGFR, Einnahme von NSAR, Statinen, Betablockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten.

Renin, Aldosteron und der ARQ wiesen in anderen Studien jeweils einen positiven Zusammenhang mit der IMT auf. Allerdings waren hier Probanden mit vorbestehenden Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Hypertonie und/oder primärem Hyperaldosteronismus untersucht worden [de Rita et al., 2012; Lee and Lai, 2014; Li et al., 2011]. Eine dickere IMT fand sich auch bei primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu essentieller Hypertonie. Die IMT besserte sich nach Adrenalectomie oder Behandlung mit Spironolacton, aber nicht durch die Blutdruckkontrolle allein, was darauf hinweist, dass der Aldosteronexzess an sich mit der erhöhten IMT assoziiert war [Bernini et al., 2008; Holaj et al., 2014; Holaj et al., 2007; Lin et al., 2012]. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen Parametern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der IMT beziehungsweise mit kardiovaskulären Ereignissen bei Probanden ohne Aldosteronexzess nicht so klar. In der *Chronic Renal Insufficiency Cohort* war Aldosteron nicht mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [Deo et al., 2014] und Lee et al. zeigten eine fehlende Assoziation von Aldosteron mit der IMT, während der ARQ sogar negativ mit der IMT korrelierte [Lee and Lai, 2014]. Der fehlende positive Zusammenhang von Renin, Aldosteron und des ARQ mit der IMT bei gesunden Probanden der KORA F4-Kohorte weist darauf hin, dass geringe Schwankungen im physiologischen Bereich von Renin und Aldosteron kein direkter Risikofaktor für eine vorzeitige Atherosklerose der Carotiden sind. Bemerkenswerterweise fiel jedoch im Gegensatz zu den Teilnehmern ohne Diabetes bei Probanden mit T2D oder Prädiabetes ein positiver Zusammenhang von Aldosteron und der IMT auf, obwohl sich die absoluten

Aldosteronwerte nicht von der Kontrollgruppe unterschieden. Es könnte sein, dass Probanden mit einer gestörten Glukosetoleranz empfindlicher gegenüber potentiell proatherogenen Faktoren wie Aldosteron reagieren. Ob dies durch eine direkte Beeinflussung der Endothelfunktion durch Aldosteron geschieht oder indirekt über eine Dysregulation gegenregulatorischer vasodilatativer Faktoren wie MR-proANP und MR-proADM vermittelt wird, bleibt aktuell unklar.

### **3.6. Zusammenfassung**

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko metabolische Veränderungen bereits zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem alle konventionell gemessenen Stoffwechselfparameter noch normal sind. So zeigte sich bei Trägern des TCF7L2rs7903146 Diabetes-Risikoallels, bei denen im Vorfeld eine Glukosetoleranzstörung ausgeschlossen worden war und sämtliche konventionell gemessene Stoffwechselfparameter (HbA1c, Nüchternglukose, basales Insulin und Proinsulin, Cholesterin, LDL, HDL Triglyzeride) im Normbereich lagen, eine verminderte frühe Insulinsekretion nach Glukosebelastung. Unter metabolischer Belastung ergab sich zudem ein veränderter Stoffwechsel von Sphingomyelinen, Lysophosphatidylcholinen und Phosphatidylcholinen. Diese frühen, üblicherweise nicht erfassbaren Veränderungen stehen in Einklang mit präklinischen Studien zum Zusammenhang eines veränderten Sphingomyelin- und Lysophosphatidylcholin-Stoffwechsels mit Stoffwechselstörungen und Diabetes. Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse könnten daher ein Baustein sein, um metabolische Veränderungen, die der Entstehung eines Diabetes vorausgehen, besser zu verstehen, was wichtig ist, um eine frühzeitige Intervention zur Diabetesprävention planen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen der vasoaktiven Prohormone Copeptin, MR-proANP und MR-proADM im Rahmen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2 Diabetes beschrieben. Copeptin als Prohormon des vorwiegend vasokonstriktiv wirkenden Vasopressins korrelierte mit dem Vorliegen eines Diabetes Typ 2, allerdings nur bei Männern. Copeptin könnte eine Rolle für die Pathogenese des Diabetes spielen, aber auch reaktiv erhöht sein. Für beide Hypothesen gibt es in der Literatur Hinweise. Unsere Daten sprechen eher für eine reaktive Erhöhung. Bemerkenswerterweise fand sich ein

inverser Zusammenhang von Copeptin mit der Intima-Media-Dicke als Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen, was der Annahme, Vasopressin sei ein proatherogener Faktor, entgegensteht. Dieser Effekt war ebenfalls nur bei Männern zu beobachten. Auch die Interaktion mit dem primär vasokonstriktiv wirkenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System unterschied sich zwischen den Geschlechtern. Bei Frauen fand sich ein stärkerer positiver Zusammenhang von Copeptin mit Renin und Aldosteron. Die vorliegenden Daten unterstreichen geschlechterspezifische Unterschiede der Vasopressineffekte, was auch für andere Vasopressinwirkungen und im Tiermodell gezeigt worden war. Unterschiede der Vasopressinwirkung beruhen vermutlich auf einer unterschiedlichen Verteilung und Regulierung der Vasopressinrezeptorsubtypen sowie dem absoluten Vasopressinspiegel, der bei Männern höher ist. Bei Studienteilnehmern mit Diabetes Typ 2 war der inverse Zusammenhang von Copeptin und der Intima-Media-Dicke aufgehoben. Möglicherweise überwiegen bei Diabetikern andere Risikofaktoren den vasoprotektiven Effekt von Vasopressin im Bereich der Carotiden, oder Vasopressin ist durch hyperglykämische Phasen übermäßig aktiviert, so dass eine kritische Schwelle überschritten wird, oberhalb derer vasoprotektive Effekte nicht mehr überwiegen. Jedenfalls war Copeptin in der KORA F4-Kohorte in keiner der untersuchten Untergruppen ein unabhängiger Risikofaktor für eine vorzeitige Atherosklerose der Carotiden.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit dargestellt, dass MR-proADM ein starker Prädiktor für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms ist. Im Rahmen des Metabolischen Syndroms könnte von Adipozyten sezerniertes ADM durch seine antioxidativen Eigenschaften dem proinflammatorischen Mikromilieu entgegenwirken. Beim Metabolischen Syndrom tritt oft bereits in einem frühen Stadium eine vaskuläre Dysfunktion auf. Als Reaktion auf einen erhöhten Gefäßtonus und endotheliale Mikroverletzungen könnte ADM daher zudem aus Endothelzellen freigesetzt werden. MR-proADM korrelierte positiv mit Renin und schwach positiv mit Aldosteron. Bei diabetischer Stoffwechsellage war diese Interaktion, die vermutlich über eine direkte Stimulation von Renin durch das vasodilatatorische ADM vermittelt wird, gestört.

MR-proANP als weiteres vasodilatatorisches Hormon war invers mit dem Diabetes Typ 2 und dem Metabolischen Syndrom assoziiert. Ein negativer Zusammenhang fand sich auch mit Renin und Aldosteron. Durch antiinflammatorische und vasodilatatorische Eigenschaften könnte MR-proANP einen protektiven Effekt beim Diabetes, beim Metabolischen Syndrom und bei übermäßiger Aktivierung des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems ausüben. Niedrige MR-proANP-Spiegel könnten daher mit einer vorzeitigen Entwicklung von Folgeschäden assoziiert sein. Hiermit in Einklang konnte in der aktuellen Arbeit eine inverse Assoziation von MR-proANP mit der Intima-Media-Dicke gezeigt werden. Niedrige MR-proANP-Spiegel könnten somit einer der Faktoren sein, die

dem Zusammenhang von Metabolischem Syndrom, Diabetes Typ 2 und kardiovaskulären Folgeschäden zugrunde liegen.

Aldosteron war nur bei Diabetikern mäßig positiv mit der Intima-Media-Dicke assoziiert, während Renin bei Probanden ohne Diabetes sogar negativ mit der Intima-Media-Dicke korrelierte, was darauf hinweist, dass geringe Erhöhungen dieser vasokonstriktiven Hormone im physiologischen Rahmen keinen großen Einfluss auf eine vorzeitige Arteriosklerose haben.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit komplexe und teilweise unerwartete Interaktionen von metabolischen Erkrankungen, vasoaktiven Hormonen und kardiovaskulären Folgen. Daher kann bislang ein präventives oder therapeutisches Eingreifen auf Ebene der vasoaktiven Hormone nicht propagiert werden. Beispielsweise konnte widerlegt werden, dass Copeptin/Vasopressin eine proatherogene Rolle im Bereich der Carotiden spielt, so dass von einer gegen Vasopressin gerichteten Intervention zunächst Abstand zu nehmen ist.

### **3.7. Summary**

The present data identified an impaired first phase insulin response and alterations in sphingolipid, phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine metabolism in subjects at potentially increased risk for type 2 diabetes defined by the presence of the TCF7L2rs7903146 risk genotype. These differences were present in a state when all conventional markers of glucose metabolism, such as fasting and 2-h glucose in oGTT, fasting insulin, proinsulin and insulin sensitivity were still in the normal range. Furthermore, the alterations in phospholipid metabolism were only observed after challenge tests. The subtle modifications in the regulation of intermediate phospholipid metabolism are possibly linked to early  $\beta$ -cell dysfunction in TCF7L2 risk allele carriers. These data may contribute to a better understanding of the biochemical networks underlying the development of T2D in subject with the TCF7L2 risk genotype.

The current data show alterations of the vasoactive prohormones copeptin, MR-proADM und MR-proANP in type 2 diabetes and metabolic syndrome. Copeptin is the prohormone of the vasoconstrictive vasopressin and correlates with the presence of type 2 diabetes in men, but not in women. Copeptin may play a role in the pathogenesis of type 2 diabetes, but may also be elevated reactively. Our own prospective data support the hypothesis of a reactive increase, although evidence for a pathogenic role in type 2 diabetes

exists in the literature. Interestingly, we demonstrated an inverse association of copeptin and the intima media thickness as marker for early atherosclerotic alterations. This effect was also only seen in men. Furthermore, the interaction of copeptin with renin and aldosterone was different between men and women. Women displayed a stronger positive correlation of copeptin with renin and aldosterone than men. These data emphasize the sex-specific differences of vasopressin effects, which has been shown previously for other vasopressin actions and in animal models. Differences in vasopressin action are probably based on a different vasopressin receptor subtype distribution and regulation as well as on the absolute vasopressin plasma level, which is higher in men. Study participants with type 2 diabetes showed no association of copeptin and the intima media thickness. This may be explained to some extent by a slightly increased plasma osmolality during hyperglycemic episodes followed by activation of the vasopressin system. Vasopressin/copeptin may thus reach concentrations that are above the threshold value predominantly mediating protective vascular effects. Alternatively, additional risk factors may be present in diabetic patients, overriding the potential protective effect of copeptin. Altogether, copeptin was not an independent risk factor for early atherosclerotic alterations of the carotid arteries in the KORA F4 cohort.

MR-proADM, the prohormone of the vasodilatory adrenomedullin, was a strong predictor for the presence of the metabolic syndrome. ADM secreted by adipocytes may act against the proinflammatory micromilieu through its antioxidant actions in this setting. Vascular dysfunction occurs often early in metabolic syndrome. Thus, adrenomedullin may also be secreted by endothelial cells in response to an increased vascular tonus or vascular injury. MR-proADM correlated positively with renin and aldosterone, which may be mediated by a direct stimulation of renin by adrenomedullin as shown previously in preclinical studies. In study participants with type 2 diabetes, the interaction of MR-proADM and renin/aldosterone was disturbed, indicating that the complex and not yet completely understood interplay of renin and MR-proADM is disturbed in diabetes.

MR-proANP is another vasodilative prohormone. MR-proANP was associated inversely with the type 2 diabetes and the metabolic syndrome as well as with renin and aldosterone. Through anti-inflammatory and vasodilative properties, MR-proANP may exert protective effects in type 2 diabetes, in metabolic syndrome and in the case of an excessive activation of the renin-aldosterone-angiotensin system. Low MR-proANP plasma levels may thus be associated with cardiovascular complications in metabolic disorders. Accordingly, we showed an inverse association of MR-proANP and the intima media thickness. Therefore, low MR-proANP levels may be a factor linking metabolic disorders and cardiovascular complications.

Aldosterone was only moderately positively associated with an increased intima media thickness in study participants with type 2 diabetes, whereas no significant correlation of aldosterone and intima media thickness was demonstrated in participants without diabetes. Renin even showed an inverse correlation with the intima media thickness in probands without diabetes, indicating that within the physiological range, renin-angiotensin-aldosterone parameters may not substantially promote early vascular damage of carotid arteries in the general community.

Altogether, the current work demonstrates complex and partly unexpected interactions between metabolic disorders, vasoactive (pro)hormones and cardiovascular alterations as measured by intima media thickness. Thus, preventive or therapeutic interventions on the level of vasoactive prohormones must be planned with care and can not necessarily be recommended. For example, a general proatherogenic role of vasopressin/copeptin was disproved in the current study; therefore, interventions targeting vasopressin have to be reconsidered cautiously.

## 4. Referenzen

- Abbasi, A., Corpeleijn, E., Meijer, E., Postmus, D., Gansevoort, R.T., Gans, R.O., *et al.* (2012). Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia* 55, 1963-1970.
- Barry, E., Roberts, S., Oke, J., Vijayaraghavan, S., Normansell, R., and Greenhalgh, T. (2017). Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 356, i6538.
- Bartels, E.D., Nielsen, J.M., Bisgaard, L.S., Goetze, J.P., and Nielsen, L.B. (2010). Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice. *Endocrinology* 151, 5218-5225.
- Bernini, G., Galetta, F., Franzoni, F., Bardini, M., Taurino, C., Bernardini, M., *et al.* (2008). Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 26, 2399-2405.
- Boslem, E., MacIntosh, G., Preston, A.M., Bartley, C., Busch, A.K., Fuller, M., *et al.* (2011). A lipidomic screen of palmitate-treated MIN6 beta-cells links sphingolipid metabolites with endoplasmic reticulum (ER) stress and impaired protein trafficking. *Biochem J* 435, 267-276.
- Buglioni, A., Cannone, V., Cataliotti, A., Sangaralingham, S.J., Heublein, D.M., Scott, C.G., *et al.* (2015). Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 65, 45-53.
- Chai, S.B., Hui, Y.M., Li, X.M., Xiao, Y., and Tang, C.S. (2009). Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels* 24, 79-83.
- Charles, C.J., Lainchbury, J.G., Nicholls, M.G., Rademaker, M.T., Richards, A.M., and Troughton, R.W. (2003). Adrenomedullin and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Regul Pept* 112, 41-49.

Chen, X., Sun, A., Zou, Y., Ge, J., Lazar, J.M., and Jiang, X.C. (2011). Impact of sphingomyelin levels on coronary heart disease and left ventricular systolic function in humans. *Nutr Metab (Lond)* 8, 25.

de Boer, R.A., Schrotten, N.F., Bakker, S.J., Mahmud, H., Szymanski, M.K., van der Harst, P., *et al.* (2012). Plasma renin and outcome in the community: data from PREVEND. *Eur Heart J* 33, 2351-2359.

De Marchis, G.M., Katan, M., Weck, A., Fluri, F., Foerch, C., Findling, O., *et al.* (2013). Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology* 80, 1278-1286.

de Rita, O., Hackam, D.G., and Spence, J.D. (2012). Effects of aldosterone on human atherosclerosis: plasma aldosterone and progression of carotid plaque. *Can J Cardiol* 28, 706-711.

Deo, R., Yang, W., Khan, A.M., Bansal, N., Zhang, X., Leonard, M.B., *et al.* (2014). Serum aldosterone and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in blacks and whites: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Hypertension* 64, 103-110.

Dohi, T., Miyauchi, K., Ohkawa, R., Nakamura, K., Kishimoto, T., Miyazaki, T., *et al.* (2012). Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 413, 207-212.

Enhorning, S., Leosdottir, M., Wallstrom, P., Gullberg, B., Berglund, G., Wirfalt, E., *et al.* (2009). Relation between human vasopressin 1a gene variance, fat intake, and diabetes. *Am J Clin Nutr* 89, 400-406.

Enhorning, S., Wang, T.J., Nilsson, P.M., Almgren, P., Hedblad, B., Berglund, G., *et al.* (2010). Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 121, 2102-2108.

Fenske, W., Wanner, C., Allolio, B., Drechsler, C., Blouin, K., Lilienthal, J., *et al.* (2011). Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 22, 782-790.

Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Muhlenbruch, K., Drogan, D., Joost, H.G., *et al.* (2012). Identification of Serum Metabolites Associated With Risk of Type 2 Diabetes Using a Targeted Metabolomic Approach. *Diabetes*.

Fluri, F., Morgenthaler, N.G., Mueller, B., Christ-Crain, M., and Katan, M. (2012). Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One* 7, e48309.

Garcia-Villalon, A.L., Sanz, E., Monge, L., Fernandez, N., Martinez, M.A., Climent, B., *et al.* (2003). Vascular reactivity to vasopressin during diabetes: gender and regional differences. *Eur J Pharmacol* 459, 247-254.

Gault, C.R., Obeid, L.M., and Hannun, Y.A. (2010). An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv Exp Med Biol* 688, 1-23.

Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., Poelz, W., Pacher, R., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2007). Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 13, 42-49.

Ha, C.Y., Kim, J.Y., Paik, J.K., Kim, O.Y., Paik, Y.H., Lee, E.J., *et al.* (2012). The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76, 674-682.

Han, M.S., Lim, Y.M., Quan, W., Kim, J.R., Chung, K.W., Kang, M., *et al.* (2011). Lysophosphatidylcholine as an effector of fatty acid-induced insulin resistance. *J Lipid Res* 52, 1234-1246.

Holaj, R., Rosa, J., Zelinka, T., Strauch, B., Petrak, O., Indra, T., *et al.* (2014). Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*.

Holaj, R., Zelinka, T., Wichterle, D., Petrak, O., Strauch, B., and Widimsky, J., Jr. (2007). Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 25, 1451-1457.

Holmberg, L., Nilsson, I.M., Borge, L., Gunnarsson, M., and Sjorin, E. (1983). Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 309, 816-821.

Holmes, C.L., Landry, D.W., and Granton, J.T. (2004). Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology. *Crit Care* 8, 15-23.

Ishida-Oku, M., Iwase, M., Sonoki, K., Sasaki, N., Imoto, H., and Uchizono, Y. (2010). Expression of secretory phospholipase A 2 in insulinitis of human transplanted pancreas and its insulinotropic effect on isolated rat islets. *Islets* 2, 274-277.

Ito, T., Yoshimura, M., Nakamura, S., Nakayama, M., Shimasaki, Y., Harada, E., *et al.* (2003). Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 107, 807-810.

Jensen, B.L., Kramer, B.K., and Kurtz, A. (1997). Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cells. *Hypertension* 29, 1148-1155.

Jensen, K.T., Carstens, J., and Pedersen, E.B. (1998). Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 274, F63-72.

Kablak-Ziembicka, A., Przewlocki, T., Sokolowski, A., Tracz, W., and Podolec, P. (2011). Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF-alpha are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis* 214, 185-190.

Karakas, M., Januzzi, J.L., Jr., Meyer, J., Lee, H., Schlett, C.L., Truong, Q.A., *et al.* (2011). Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem* 57, 1137-1145.

Katan, M., Fluri, F., Morgenthaler, N.G., Schuetz, P., Zweifel, C., Bingisser, R., *et al.* (2009). Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 66, 799-808.

Kato, J., Tsuruda, T., Kita, T., Kitamura, K., and Eto, T. (2005). Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 2480-2487.

Kavousi, M., Elias-Smale, S., Rutten, J.H., Leening, M.J., Vliegenthart, R., Verwoert, G.C., *et al.* (2012). Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 156, 438-444.

Keller, T., Tzikas, S., Zeller, T., Czyz, E., Lillpopp, L., Ojeda, F.M., *et al.* (2010). Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55, 2096-2106.

Kelly, D., Squire, I.B., Khan, S.Q., Quinn, P., Struck, J., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2008). C-terminal pro-atrial natriuretic peptide (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 14, 739-745.

Khaleghi, M., Saleem, U., Morgenthaler, N.G., Turner, S.T., Bergmann, A., Struck, J., *et al.* (2009). Plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide is associated with blood pressure indices and hypertension severity in adults with hypertension. *Am J Hypertens* 22, 425-431.

Khan, S.Q., Dhillion, O.S., O'Brien, R.J., Struck, J., Quinn, P.A., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2007). C-terminal pro-atrial natriuretic peptide (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 115, 2103-2110.

Kita, T., Tokashiki, M., and Kitamura, K. (2010). Aldosterone antisecretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 33, 374-379.

Konig, M., Lamos, E.M., Stein, S.A., and Davis, S.N. (2013). An insight into the recent diabetes trials: what is the best approach to prevent macrovascular and microvascular complications? *Curr Diabetes Rev* 9, 371-381.

Kougias, P., Chai, H., Lin, P.H., Lumsden, A.B., Yao, Q., and Chen, C. (2006). Lysophosphatidylcholine and secretory phospholipase A2 in vascular disease: mediators of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Med Sci Monit* 12, RA5-16.

Kowall, B., Ebert, N., Then, C., Thiery, J., Koenig, W., Meisinger, C., *et al.* (2012). Associations between blood glucose and carotid intima-media thickness disappear after adjustment for shared risk factors: the KORA F4 study. *PLoS One* 7, e52590.

Krentz, A.J., Clough, G., and Byrne, C.D. (2009). Vascular disease in the metabolic syndrome: do we need to target the microcirculation to treat large vessel disease? *J Vasc Res* 46, 515-526.

Kuhn, M. (2012). Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol* 166, 522-531.

Kurtz, A., Della Bruna, R., Pfeilschifter, J., Taugner, R., and Bauer, C. (1986). Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 4769-4773.

Lafontan, M., Moro, C., Berlan, M., Crampes, F., Sengenès, C., and Galitzky, J. (2008). Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab* 19, 130-137.

Lainscak, M., von Haehling, S., and Anker, S.D. (2009). Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP, and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol* 132, 303-311.

Lee, M.Y., and Lai, W.T. (2014). Plasma renin level and aldosterone to renin ratio are associated with presence of carotid plaques in patients with stable coronary artery disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*.

Letizia, C., Subioli, S., Cerci, S., Caliumi, C., Verrelli, C., Delfini, E., *et al.* (2002). High plasma adrenomedullin concentrations in patients with high-renin essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 3, 126-129.

Li, Y., Jiang, C., Wang, X., Zhang, Y., Shibahara, S., and Takahashi, K. (2007). Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides* 28, 1129-1143.

Li, Y.L., Wan, Z., Sun, Y.M., Lu, W.L., Yao, W., Yu, X.F., *et al.* (2011). [Epidemiological characteristics of subclinical target organ damage in urban adult residents with hypertension in Tianjin and its relationships with renin-angiotensin-aldosterone system]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 91, 415-419.

Lin, Y.H., Lin, L.Y., Chen, A., Wu, X.M., Lee, J.K., Su, T.C., *et al.* (2012). Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma. *Atherosclerosis* 221, 154-159.

Liu, J., Sharma, N., Zheng, W., Ji, H., Tam, H., Wu, X., *et al.* (2011). Sex differences in vasopressin V(2) receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis. *Am J Physiol Renal Physiol* 300, F433-440.

Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melander, M., Almgren, P., *et al.* (2007). Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117, 2155-2163.

Maier, C., Clodi, M., Neuhold, S., Resl, M., Elhenicky, M., Prager, R., *et al.* (2009). Endothelial markers may link kidney function to cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32, 1890-1895.

Masson, S., Latini, R., Carbonieri, E., Moretti, L., Rossi, M.G., Ciricugno, S., *et al.* (2010). The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 12, 338-347.

Maturi, M.F., Martin, S.E., Markle, D., Maxwell, M., Burruss, C.R., Speir, E., *et al.* (1991). Coronary vasoconstriction induced by vasopressin. Production of myocardial ischemia in dogs by constriction of nondiseased small vessels. *Circulation* 83, 2111-2121.

Melander, O., Newton-Cheh, C., Almgren, P., Hedblad, B., Berglund, G., Engstrom, G., *et al.* (2009). Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 302, 49-57.

Mellbin, L.G., Ryden, L., Brismar, K., Morgenthaler, N.G., Ohrvik, J., and Catrina, S.B. (2010). Copeptin, IGFBP-1, and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Diabetes Care* 33, 1604-1606.

Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., and Bergmann, A. (2006). Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 52, 112-119.

Moro, C., Klimcakova, E., Lolmede, K., Berlan, M., Lafontan, M., Stich, V., *et al.* (2007). Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 50, 1038-1047.

Morris, A.P., Voight, B.F., Teslovich, T.M., Ferreira, T., Segre, A.V., Steinthorsdottir, V., *et al.* (2012). Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 44, 981-990.

Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A.R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., *et al.* (2010). Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 55, 1600-1607.

Neuhold, S., Huelsmann, M., Strunk, G., Stoiser, B., Struck, J., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2008). Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 52, 266-272.

Pfutzner, A., Hermanns, I., Ramljak, S., Demircik, F., Pfutzner, A.H., Kann, P.H., *et al.* (2015). Elevated Intact Proinsulin Levels During an Oral Glucose Challenge Indicate Progressive  $\beta$ -Cell Dysfunction and May Be Predictive for Development of Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 9, 1307-1312.

Pietilainen, K.H., Kannisto, K., Korshennikova, E., Rissanen, A., Kaprio, J., Ehrenborg, E., *et al.* (2006). Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor- $\alpha$  and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2776-2781.

Polak, J.F., Pencina, M.J., Pencina, K.M., O'Donnell, C.J., Wolf, P.A., and D'Agostino, R.B., Sr. (2011). Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 365, 213-221.

Reichlin, T., Hochholzer, W., Stelzig, C., Laule, K., Freidank, H., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2009). Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 54, 60-68.

Riphagen, I.J., Boertien, W.E., Alkhalaf, A., Kleefstra, N., Gansevoort, R.T., Groenier, K.H., *et al.* (2013). Copeptin, a Surrogate Marker for Arginine Vasopressin, Is Associated With Cardiovascular and All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes (ZODIAC-31). *Diabetes Care*.

Ropero, A.B., Soriano, S., Tuduri, E., Marroqui, L., Tellez, N., Gassner, B., *et al.* (2010). The atrial natriuretic peptide and guanylyl cyclase-A system modulates pancreatic beta-cell function. *Endocrinology* *151*, 3665-3674.

Rutschmann, B., Evequoz, D., Aubert, J.F., Brunner, H.R., and Waeber, B. (1998). Vasopressin dilates the rat carotid artery by stimulating V1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* *32*, 637-641.

Sabatine, M.S., Morrow, D.A., de Lemos, J.A., Omland, T., Sloan, S., Jarolim, P., *et al.* (2012). Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* *125*, 233-240.

Saeed, A., and Ballantyne, C.M. (2017). Assessing Cardiovascular Risk and Testing in Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep* *19*, 19.

Saleem, U., Khaleghi, M., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Struck, J., Mosley, T.H., Jr., *et al.* (2009). Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* *94*, 2558-2564.

Samad, F., Hester, K.D., Yang, G., Hannun, Y.A., and Bielawski, J. (2006). Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes* *55*, 2579-2587.

Sarzani, R., Dessi-Fulgheri, P., Paci, V.M., Espinosa, E., and Rappelli, A. (1996). Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* *19*, 581-585.

Savoia, C., Volpe, M., Alonzo, A., Rossi, C., and Rubattu, S. (2010). Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)* *118*, 231-240.

Schnabel, R.B., Wild, P.S., Schulz, A., Zeller, T., Sinning, C.R., Wilde, S., *et al.* (2012). Multiple endothelial biomarkers and noninvasive vascular function in the general population: the Gutenberg Health Study. *Hypertension* *60*, 288-295.

Schweda, F., and Kurtz, A. (2011). Regulation of renin release by local and systemic factors. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* *161*, 1-44.

Smith, J.G., Newton-Cheh, C., Almgren, P., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., *et al.* (2010). Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* *56*, 1712-1719.

Stachenfeld, N.S., Splenser, A.E., Calzone, W.L., Taylor, M.P., and Keefe, D.L. (2001). Sex differences in osmotic regulation of AVP and renal sodium handling. *J Appl Physiol* *91*, 1893-1901.

Stallone, J.N. (1993). Role of endothelium in sexual dimorphism in vasopressin-induced contraction of rat aorta. *Am J Physiol* *265*, H2073-2080.

Staub, D., Morgenthaler, N.G., Buser, C., Breidhardt, T., Potocki, M., Noveanu, M., *et al.* (2009). Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* *399*, 69-73.

Stoiser, B., Mortl, D., Hulsmann, M., Berger, R., Struck, J., Morgenthaler, N.G., *et al.* (2006). Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* *36*, 771-778.

Thakore, A.H., Guo, C.Y., Larson, M.G., Corey, D., Wang, T.J., Vasan, R.S., *et al.* (2007). Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* *99*, 1598-1602.

Then, C., Kowall, B., Lechner, A., Meisinger, C., Heier, M., Koenig, W., *et al.* (2015). Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study. *Acta Diabetol* *52*, 103-112.

Then, C., Kowall, B., Lechner, A., Meisinger, C., Heier, M., Koenig, W., *et al.* (2013a). Plasma Copeptin levels are inversely associated with Intima-Media-Thickness in Men: the Population-based KORA F4 Study. *Cardiovasc Diabetol* *12*, 168.

Then, C., Kowall, B., Lechner, A., Meisinger, C., Heier, M., Koenig, W., *et al.* (2013b). Plasma MR-proANP levels are associated with carotid intima-media thickness in the general community: the KORA F4 study. *Atherosclerosis* *230*, 235-241.

Then, C., Rottenkolber, M., Lechner, A., Meisinger, C., Heier, M., Koenig, W., *et al.* (2016). Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study. *Atherosclerosis* *252*, 88-96.

Then, C., Wahl, S., Kirchhofer, A., Grallert, H., Krug, S., Kastenmuller, G., *et al.* (2013c). Plasma metabolomics reveal alterations of sphingo- and glycerophospholipid levels in non-diabetic carriers of the transcription factor 7-like 2 polymorphism rs7903146. *PLoS One* *8*, e78430.

Uehlinger, D.E., Weidmann, P., Gnadinger, M.P., Hasler, L., Bachmann, C., Shaw, S., *et al.* (1986). Increase in circulating insulin induced by atrial natriuretic peptide in normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* *8*, 1122-1129.

Urwyler, S.A., Schuetz, P., Fluri, F., Morgenthaler, N.G., Zweifel, C., Bergmann, A., *et al.* (2010). Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke* *41*, 1564-1567.

Verspohl, E.J., and Bernemann, I.K. (1996). Atrial natriuretic peptide (ANP)-induced inhibition of glucagon secretion: mechanism of action in isolated rat pancreatic islets. *Peptides* *17*, 1023-1029.

Voight, B.F., Scott, L.J., Steinthorsdottir, V., Morris, A.P., Dina, C., Welch, R.P., *et al.* (2010). Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* *42*, 579-589.

von Haehling, S., Papassotiriou, J., Morgenthaler, N.G., Hartmann, O., Doehner, W., Stellos, K., *et al.* (2012). Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* *162*, 27-32.

Voors, A.A., von Haehling, S., Anker, S.D., Hillege, H.L., Struck, J., Hartmann, O., *et al.* (2009). C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* *30*, 1187-1194.

Wang-Sattler, R., Yu, Z., Herder, C., Messias, A.C., Floegel, A., He, Y., *et al.* (2012). Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Mol Syst Biol* *8*, 615.

Wang, Y.X., Crofton, J.T., Liu, H., Sato, K., and Share, L. (1996). V2-receptor blockade enhances pressor response to vasopressin: gender difference. *Life Sci* *59*, 695-703.

Wong, H.K., Cheung, T.T., and Cheung, B.M. (2012). Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis* *1*.

Yan, J., and Navaneethan, S.D. (2016). Copeptin and Decline in Kidney Function. *Am J Nephrol* *44*, 19-21.

Yano, M., Watanabe, K., Yamamoto, T., Ikeda, K., Senokuchi, T., Lu, M., *et al.* (2011). Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice. *J Biol Chem* *286*, 3992-4002.

Yea, K., Kim, J., Yoon, J.H., Kwon, T., Kim, J.H., Lee, B.D., *et al.* (2009). Lysophosphatidylcholine activates adipocyte glucose uptake and lowers blood glucose levels in murine models of diabetes. *J Biol Chem* *284*, 33833-33840.

Zhu, C., Liang, Q.L., Hu, P., Wang, Y.M., and Luo, G.A. (2011). Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Talanta* *85*, 1711-1720.

Zudaire, E., Cuttitta, F., and Martinez, A. (2003). Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regul Pept* *112*, 121-130.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADM	Adrenomedullin
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARQ	Aldosteron/Renin-Quotient
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD
HDL	<i>high density lipoprotein</i> Cholesterol
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMT	<i>intima media thickness</i>
iVGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	<i>low density lipoprotein</i> Cholesterol
LysoPC	Lysophosphatidylcholin
MR-proADM	mittregionales pro-Adrenomedullin
MR-proANP	mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid
MetS	Metabolisches Syndrom
NGT	normale Glukosetoleranz
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	odds ratio
PC	Phosphatidylcholin
Q	Quartil
SM	Sphingomyelin
SNPs	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
T2D	Typ 2 Diabetes mellitus
TCF7L2	<i>transcription factor 7-like 2</i>
VR	Vasopressinrezeptor

## 6. Definition der als *Confounder* oder zur Unterteilung von Untergruppen einbezogenen Variablen

Arterielle Hypertonie (ja/nein): Blutdruck > 140/90 mmHg als Mittelwert aus drei Messungen oder Verwendung von antihypertensiver Medikation; nach IDF-Kriterien: Systolischer Blutdruck  $\geq 130$  mmHg, diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mmHg oder antihypertensive Medikation.

Bauchumfang (kontinuierlich); erhöhter Bauchumfang:  $\geq 94$  cm (Männer),  $\geq 80$  (Frauen);

Erhöhte Nüchtern glukose nach IDF-Kriterien: Nüchtern glukose  $\geq 5.6$  mmol/l.

HDL (kontinuierlich); erniedrigtes HDL: < 40 mg/dl (Männer), < 50 mg/dl (Frauen);

Körperliche Aktivität: hoch (> 1 Stunde Freizeitsport/Woche im Sommer oder Winter) oder niedrig (< 1 Stunde Freizeitsport/Woche im Sommer oder Winter)

MetS: Definiert anhand der IDF-Kriterien als viszerale Adipositas und zwei der folgenden Kriterien: Nüchtern glukose  $\geq 5.6$  mmol/l oder Diabetes, Hypertonie (Blutdruck > 130/85 mmHg), Triglyzeride > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (Männer) oder < 50 mg/dl (Frauen).

Prädiabetes: Erhöhte Nüchtern glukose ( $\geq 6.1$  mmol/l, aber < 7.0 mmol/l) und/oder gestörte Glukosetoleranz (2-Stunden-Glukose im oGTT 7.8 - < 11.1 mmol/l)

Rauchverhalten: aktiv/früher/nie.

T2D: Nüchtern glukose  $\geq 7.0$  mmol/l oder 2-Stunden-Glukose im oGTT  $\geq 11.1$  mmol/l oder ärztlich diagnostizierter Diabetes mit oder ohne antidiabetische Medikation.

Triglyzeride (kontinuierlich); erhöhte Triglyzeride:  $\geq 150$  mg/dl.

## 7. Danksagung

Herrn Professor Dr. Jochen Seißler und Herrn Professor Dr. Martin Reincke gilt mein ganz besonderer Dank für die Möglichkeit, diese interessante Arbeit durchführen zu können, für die engagierte Förderung und zahllose wertvolle Anregungen, Diskussionen und Beratungen.

Bei Frau Marietta Rottenkolber, Frau Dr. Simone Wahl und Herrn Dr. Bernd Kowall möchte ich mich ganz herzlich für die exzellente Unterstützung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Frau Monika Offers und Frau Katharina Antrack danke ich für die hervorragende technische Unterstützung.

Besonders danken möchte ich auch der KORA-Studiengruppe für die Möglichkeit der Nutzung von Proben und Daten der KORA F4- und FF4-Kohorten. Die Forschungsplattform KORA wurde initiiert und finanziert vom Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und vom Freistaat Bayern gefördert wird. Darüber hinaus wurde die KORA-Forschung im Rahmen des Münchner Zentrums für Gesundheitswissenschaften (MC Health) der Ludwig-Maximilians-Universität als Teil von LMUinnovativ unterstützt. Die KORA-Studiengruppe besteht aus Frau Professor Dr. Anette Peters (Sprecherin), Frau Professor Dr. Christa Meisinger, Herrn Dr. Joachim Heinrich, Herrn Professor Dr. Rolf Holle, Herrn Professor Dr. Reiner Leidl, Herrn Professor Dr. Konstantin Strauch und deren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die verantwortlich für die Planung und Durchführung der KORA-Studie sind. Ich danke auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die die Untersuchungen der KORA-Studie durchführten.

Der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Institut für Diabetesforschung (Helmholtz Zentrum München), der Klinischen Kooperationsgruppe Diabetes (Ludwig-Maximilians-Universität München und Helmholtz Zentrum München), der Karl-Wilder-Stiftung, dem Ministerium für Gesundheit und dem Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

## 8. Publikationsliste

### Originalarbeiten Erstautorenschaften und geteilte Erstautorenschaften:

1. **Then C**, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J. *Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study.* Atherosclerosis. 2016;252:88-96.
2. **Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Seissler J. *Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study.* Acta Diabetol. 2015;52:103-12.
3. Roehnisch T, **Then C**, Nagel W, Blumenthal C, Braciak T, Donzeau M, Böhm T, Flaig M, Bourquin C, Oduncu FS. *Phage idiotype vaccination: first phase I/II clinical trial in patients with multiple myeloma.* J Transl Med. 2014; 12:119.
4. **Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J. *Plasma Copeptin levels are inversely associated with Intima-Media-Thickness in Men: the Population-based KORA F4 Study.* Cardiovasc Diabetol. 2013;12:168.
5. **Then C**, Wahl S, Kirchhofer A, Grallert H, Krug S, Kastenmüller G, Claussnitzer M, Illig T, Heier M, Meisinger C, Adamski J, Thorand B, Huth C, Peters A, Suhre K, Heukamp I, Lechner A, Laumen H, Hauner H, Seissler J. *Plasma Metabolomics Reveal Alterations of Sphingo- and Glycerophospholipid Levels in Non-Diabetic Carriers of the Transcription Factor 7-Like 2 Polymorphism rs7903146.* PLoS ONE 2013, 8: e78430.
6. Roehnisch T, **Then C**, Nagel W, Blumenthal C, Braciak T, Donzeau M, Böhm T, Bourquin C, Oduncu F. *Chemically linked phage idiotype vaccination in the murine B cell lymphoma 1 model.* J Transl Med. 2013;11:267.
7. Wahl S, Krug S, **Then C**, Kirchhofer A, Kastenmüller G, Brand T, Skurk T, Claussnitzer M, Huth C, Heier M, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Gieger C, Prehn C, Römisch-Margl W, Adamski J, Suhre K, Illig T, Grallert H, Laumen H, Seissler J, Hauner H. *Comparative analysis of plasma metabolomics response to metabolic challenge tests in healthy subjects and influence of the FTO obesity risk allele.* Metabolomics 2013. DOI 10.1007/s11306-013-0586-x.

8. **Then C**, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J. Plasma MR-proANP levels are associated with carotid intima-media thickness in the general community: The KORA F4 study. *Atherosclerosis*. 2013;230:235-41.
9. **Then C**, Hörauf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Röhnisch T, Baumann P, Schmidmaier R, Bumeder I, Oduncu FS. *Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation*. *Onkologie*. 2012;35:658-64.
10. **Then C**, Bergler T, Jeblick R, Jung B, Banas B, Krämer BK. *Hypertonic stress promotes the upregulation and phosphorylation of zonula occludens 1*. *Nephron Physiol*. 2011;119:p11-21.
11. Schymeinsky J, **Then C**, Sindrilaru A, Gerstl R, Jakus Z, Tybulewicz VL, Scharffetter-Kochanek K, Walzog B. *Syk-mediated translocation of PI3Kdelta to the leading edge controls lamellipodium formation and migration of leukocytes*. *PLoS One*. 2007;2:e1132.

Originalarbeiten Koautorenschaften:

1. Remde H, Dietz A, Emeny R, Riester A, Peters A, de Las Heras Gala T, **Then C**, Seissler J, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. *The cardiovascular markers copeptin and high-sensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism*. *J Hypertens*. 2016;34:2066-73.
2. Thiele I, Linseisen J, Meisinger C, Schwab S, Huth C, Peters A, Perz S, Meitinger T, Kronenberg F, Lamina C, Thiery J, Koenig W, Rathmann W, Käab S, **Then C**, Seissler J, Thorand B. *Associations between calcium and vitamin D supplement use as well as their serum concentrations and subclinical cardiovascular disease phenotypes*. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241:743-51.
3. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, **Then C**, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. *Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2513-20.

4. Kowall B, Ebert N, **Then C**, Thiery J, Koenig W, Meisinger C, Rathmann W, Seissler J. *Associations between Blood Glucose and Carotid Intima-Media Thickness Disappear after Adjustment for Shared Risk Factors: The KORA F4 Study*. PLoS One. 2012;7:e52590.
5. Seissler J, Feghelm N, **Then C**, Meisinger C, Herder C, Koenig W, Peters A, Roden M, Lechner A, Kowall B, Rathmann W. *Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the population-based KORA F4 study*. Eur J Endocrinol. 2012;167:847-53.
6. Schmidmaier R, **Then C**, Schnabel B, Oduncu F, Baumann P, Straka C. *CD4(+) CD28(+) lymphocytes on day 5 after high-dose melphalan for multiple myeloma predict a low risk of infections during severe neutropenia and are associated with the number of reinfused T lymphocytes of the autologous stem cell graft*. Cytotherapy. 2011;13:987-92.
7. Schymeinsky J, Sindrilaru A, Frommhold D, Sperandio M, Gerstl R, **Then C**, Mócsai A, Scharffetter-Kochanek K, Walzog B. *The Vav binding site of the non-receptor tyrosine kinase Syk at Tyr 348 is critical for beta2 integrin (CD11/CD18)-mediated neutrophil migration*. Blood. 2006;108:3919-27.
8. Schymeinsky J, **Then C**, Walzog B. *The non-receptor tyrosine kinase Syk regulates lamellipodium formation and site-directed migration of human leukocytes*. J Cell Physiol. 2005;204:614-22.

#### Case reports:

1. **Then C**, Ritzel R, Seibold C, Mann FE, Reincke M. *Multiglandular hormone deficiency in a patient with systemic capillary leak syndrome; Case Rep Med*. 2015;2015:958283.
2. **Then C**, Nam-Apostolopoulos YC, Seissler J, Lechner A. *Refractory idiopathic non-insulinoma pancreatogenous hypoglycaemia in an adult - case report and review of the literature*. JOP. 2013, 10;14:264-8.
3. **Then C**, von Einem JC, Müller D, Flaig MJ, Huber RM, Reincke M. *Toxic epidermal necrolysis after pemetrexed and cisplatin for non-small cell lung cancer in a patient with sharp syndrome*. Onkologie. 2012;35:783-6.

4. **Then C**, Langer A, Adam C, Oduncu FS. *Erythema nodosum associated with myelodysplastic syndrome: a case report*. *Onkologie*. 2011;34:126-8.
5. Voelkl A, **Then C**, Schmidmaier R, Seibold C, Reincke M, Oduncu F. *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with fulminant relapse during corticosteroid treatment and fatal outcome*. *Leuk Res*. 2011;35:e154-6.
6. **Then C**, Ebelt K, Langer A, Mayr D, Schmidmaier R, Oduncu F. *Neuroblastoma in a 55-year-old patient: a case report*. *Case Rep Oncol*. 2010;3:458-62.

#### Übersichtsbeiträge und Buchkapitel:

1. Heukamp I, **Then C**, Lechner A, Seissler J. *Update Typ-1-Diabetes*. *Internist* 2013;2:201-16.
2. **Then C**, von Tresckow E, Bartl R, Oduncu FS: *Bisphosphonate and denosumab therapy: fields of application*. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaws: bisphosphonates, denosumab, and new agents*. 2015; pp 17-26.

#### Anderes:

1. **Then C**, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J. *Dataset of the associations of aldosterone to renin ratio with MR-proANP and MR-proADM*. *Data Brief*. 2016;8:1395-9.
2. **Then C**, Schnabel B, Völkl A, Baumann P, Schmidmaier R, Oduncu FS. *A Combination of Pegfilgrastim and Filgrastim has no Benefit compared to Filgrastim alone for autologous Stem Cell Mobilization*. *J Hematol Transfus* 2013; 1: 1012.
3. **Then C**. *Coping with being new in the hematology/oncology department*. *Oncologist*. 2011;16:912-3.

## 9. Für die Habilitationsarbeit relevante Publikationen

Plasma metabolomics reveal alterations of sphingo- and glycerophospholipid levels in non-diabetic carriers of the transcription factor 7-like 2 polymorphism rs7903146.

Then C, Wahl S, Kirchhofer A, Grallert H, Krug S, Kastenmüller G, Römisch-Margl W, Claussnitzer M, Illig T, Heier M, Meisinger C, Adamski J, Thorand B, Huth C, Peters A, Prehn C, Heukamp I, Laumen H, Lechner A, Hauner H, Seissler J.

PLoS One. 2013 Oct 24;8(10):e78430. doi: **10.1371/journal.pone.0078430**. eCollection 2013.

PMID: 24205231

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205231>

Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study.

Then C, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Seissler J.

Acta Diabetol. 2015 Feb;52(1):103-12. doi: **10.1007/s00592-014-0609-8**.

PMID: 25011650

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011650>

Plasma copeptin levels are inversely associated with intima-media-thickness in men: the population-based KORA F4 study.

Then C, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J.

Cardiovasc Diabetol. 2013 Nov 11;12:168. doi: **10.1186/1475-2840-12-168**.

PMID: 24215469

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215469>

Plasma MR-proANP levels are associated with carotid intima-media thickness in the general community: the KORA F4 study.

Then C, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Thiery J, Rathmann W, Seissler J.

Atherosclerosis. 2013 Oct;230(2):235-41. doi: **10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.047**.

PMID: 24075750

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075750>

Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the population-based KORA F4 study.

Seissler J, Feghelm N, Then C, Meisinger C, Herder C, Koenig W, Peters A, Roden M, Lechner A, Kowall B, Rathmann W.

Eur J Endocrinol. 2012 Dec;167(6):847-53. doi: **10.1530/EJE-12-0472**.

PMID: 23002189

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002189>

Altered relation of the renin-aldosterone system and vasoactive peptides in type 2 diabetes: The KORA F4 study.

Then C, Rottenkolber M, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Bidlingmaier M, Reincke M, Seissler J.

Atherosclerosis. 2016 Sep;252:88-96. doi: **10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.905**.

PMID: 27508320

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27508320>