

Till Schaurer  
Dr. med. dent.

## **Weißkittelhypertonie und Weißkittelleffekt bei Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes Klinische Analyse der Prävalenz und Pathogenität unter besonderer Berücksichtigung neuer kardiovaskulärer Biomarker**

Geboren am 12.03.1980 in Mannheim  
Staatsexamen am 29.06.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. C. Hasslacher

Die Prävalenz einer Weißkittelhypertonie liegt bei 12,4 % unter Typ-1-Diabetikern und 9,9 % unter Typ-2-Diabetikern. Bezieht man die Prävalenz der Weißkittelhypertonie nur auf den Teil des Patientenkollektivs, der bei der Gelegenheitsmessung erhöhte Blutdruckwerte aufwies, liegt diese sogar bei 28,8 % unter Typ-1-Diabetikern und 14,4 % unter Typ-2-Diabetikern. Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens eines Weißkittelleffekts unter manifesten Hypertonikern, so findet man bei Typ-2-Diabetikern 22,6 % und bei Typ-1-Diabetikern 37,5 %. Dies bedeutet also, dass die Weißkittelhypertonie bei ca. jedem 10. bezogen auf ein diabetisches Gesamtkollektiv und der Weißkittelleffekt bei ca. jedem 3. - 4. manifest hypertonen Diabetiker nachzuweisen ist. Diese Zahlen geben Anlass, dem Phänomen der Weißkittelhypertonie und des Weißkittelleffekts mehr Aufmerksamkeit zu schenken, da die Anzahl der Betroffenen einen nicht unerheblichen Anteil der Allgemeinbevölkerung darstellt.

Bei der Betrachtung der die Weißkittelhypertonie und den Weißkittelleffekt begleitenden Erkrankungen fiel insbesondere eine unter Weißkittelhypertonikern verglichen mit normotonen Patienten signifikant erhöhte Albuminausscheidung (Typ-1: 14,7 vs 9,9 mg/l; Typ-2: 16,7 vs 11,4 mg/l) sowie im Typ-2-Kollektiv zusätzlich eine signifikant verminderte Kreatininclearance (108,1 vs 122,8 ml/min) und signifikant erhöhte Albumin/Kreatinin-Ratio (13,9 vs 6,8 µg/mg) auf. Zusätzlich zeigte sich eine unter manifesten Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes und Weißkittelleffekt signifikant verminderte Kreatininclearance gegenüber dem normotonen Kontrollkollektiv (95,6 vs 120,1 ml/min). Alle diese Befunde sprechen für einen renalen Co-Faktor, der mit der Weißkittelhypertonie und dem Weißkittelleffekt einherzugehen scheint. Als Ursache kann die auf Grund der verminderten Nierenfunktion kompensatorisch zunehmende Sympathikusaktivität diskutiert werden.

Bei der Untersuchung der Blutdruckwerte in der Langzeit-Messung fiel auf, dass Typ-2-Diabetiker mit Weißkittelhypertonie im Vergleich zu normotensiven Patienten erhöhte systolische 24h-Werte aufwiesen. Bei Typ-1-Diabetikern mit Weißkittelhypertonie war zusätzlich die Langzeit-Tages-Messung erhöht.

Der Pulse Pressure lag dabei auch rund 3mmHg höher.

Bei den Typ-2-Diabetikern mit Weißkittelleffekt zeigten sich in der Langzeitmessung keine signifikanten Änderungen der Blutdruckwerte gegenüber hypertensiven Patienten ohne Weißkittelleffekt. Auch die Pulse Pressure Werte ließen keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Mikrovaskuläre Begleiterkrankungen waren unter den Weißkittelhypertonikern häufiger verglichen mit dem normotonen Kontrollkollektiv. So litten 27,3 % der Weißkittelhypertoniker im Typ-2-Kollektiv an einer Retinopathie verglichen mit 11,4 % der normotonen Patienten ( $p=0,059$ ). Die periphere Polyneuropathie war in 45,5 % vs 27,3 % nachzuweisen ( $p=0,076$ ), unter Typ-1-Diabetikern sogar in 47,1 % gegenüber 17,6 % ( $p=0,067$ ) im Vergleich mit dem normotonen Kontrollkollektiv. Darüberhinaus waren sämtliche zusätzlich untersuchten makro- wie mikrovaskulären Krankheitsbilder wie die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, das diabetische Fußsyndrom sowie die Mikroalbuminurie bei Weißkittelhypertonikern im Vergleich zu normotonen Patienten generell häufiger anzutreffen, was sich jedoch im Einzelfall nicht immer signifikant sichern ließ. Die Tendenz zu einer vermehrten mikro- wie makrovaskulären Belastung bei Weißkittelhypertonikern lässt auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko dieser Patientengruppe schließen.

Bei der Analyse kardiovaskulärer Biomarker bestätigte sich insbesondere beim NT-proBNP die Annahme eines erhöhten kardialen Risikos bei Weißkittelhypertonikern gegenüber normotonen Patienten. Unter Typ-1-Diabetikern nimmt die Konzentration dieses Parameters von 44,3 ng/l bei Normotonikern auf 93,5 ng/l bei Weißkittelhypertonikern zu. Ein ähnliches Bild beschreiben die Typ-2-Diabetiker, deren NT-proBNP-Konzentration von 39,1 ng/l bei normotonen Patienten auf 81,2 ng/l im weißkittelhypertonen Patientengut ansteigt. Die höchsten Werte waren bei den Patienten mit manifester Hypertonie festzustellen (Typ-1: 132,2 ng/l; Typ-2: 221,9 ng/l). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren ausnahmslos signifikant.

Zwischen manifesten Hypertonikern mit und ohne Weißkittelleffekt war kein signifikanter Unterschied nachweisbar, was uns zu einer nahezu gleichwertigen Risikobewertung dieser beiden Gruppen veranlasst. Unter Typ-1-Diabetikern ist allerdings eine deutliche Zunahme an Grenzwertüberschreitungen unter Hypertonikern mit Weißkittelleffekt zu verzeichnen. Jedes zweite Mitglied dieser Gruppe übersteigt den Grenzwert von 125 ng/l.

Für einen weiteren Parameter zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos, dem Homocystein, wurden bei den Typ-2-Diabetikern nur geringfügig unterschiedliche Spiegel zwischen Patienten mit und ohne Weißkittelhypertonie festgestellt. Bei genauer Analyse der Grenzwertüberschreitungen  $> 15 \mu\text{mol/l}$  fiel eine Zwischenstellung der Weißkittelhypertonie zwischen Normotonie und manifester Hypertonie auf. Die Hypertoniker mit Weißkittelleffekt zeigten keine Unterschiede zu ihrer hypertonen Vergleichsgruppe ohne dieses Phänomen, lediglich bei den Grenzwertüberschreitungen stellte dieses Kollektiv mit 54,3% der Fälle erneut die Spitze dar. Auch dieser Biomarker bestätigt die zuvor gewonnenen Ergebnisse, die das kardiovaskuläre Risiko der Weißkittelhypertonie zwischen dem der Normotonie und der manifesten Hypertonie einordnen. Für die Hypertoniker mit und ohne Weißkittelleffekt war abermals kein signifikanter Unterschied nachzuweisen, was erneut als Indiz für ein vergleichbares kardiovaskuläres Risiko zu werten ist.

Der in gleichem Zusammenhang zuletzt betrachtete Biomarker, das hochsensitive CRP, zeigte unter Typ-1-Diabetikern eine signifikant verminderte Konzentration bei Weißkittelhypertonikern gegenüber der manifest hypertonen Vergleichsgruppe (1,47 vs 2,6 mg/l). Sonst waren die Unterschiede marginal. Im Typ-2-Patientengut war die - wie auch schon für das Homocystein bzw. unter Typ-1-Diabetikern für das NT-proBNP zu zeigende - Grenzwertüberschreitung  $> 3 \text{ mg/l}$  bei 46,3 % der Hypertoniker mit Weißkittelleffekt nachzuweisen.

Schlussfolgernd ist die Weißkittelhypertonie als Bindeglied zwischen Normotonie und manifester Hypertonie zu werten. Ihr kardiovaskuläres Risiko liegt über dem der Normotonie, jedoch unter dem der manifesten Hypertonie. Dies belegen unsere signifikant erhöhten Werte im Hinblick auf den Blutdruck und dabei insbesondere auch auf die erhöhten Langzeitwerte, auf die erhöhte Albuminausscheidung, die reduzierte Kreatininclearance sowie die zusätzlich gehäuft zu findenden Begleiterkrankungen. Die kardiovaskulären Biomarker bestätigen ebenfalls die Intermediärstellung der Weißkittelhypertonie zwischen Normotonie und Hypertonie sowie deren kardiovaskuläres Risiko. Daraus ist zu folgern, dass die Weißkittelhypertonie keineswegs als harmloses Phänomen zu betrachten ist, da sie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Für die Hypertoniker mit Weißkitteleffekt lässt sich ein den manifesten, weißkitteleffektfreien Hypertonikern vergleichbares kardiovaskuläres Risiko aufzeigen.