

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkungen der Natriumaufnahme auf metabolische und hormonelle Parameter
sowie auf Morbidität und Mortalität

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sophia Anna Lang
aus Würzburg

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. K. J. Lackner

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. P. Wild

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	S. 6
Tabellenverzeichnis	S. 9
1 Einführung und Zielsetzung	S. 11
2 Einleitung	S. 12
2.1. Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen weltweit	S. 12
2.2. Natriumaufnahme und -ausscheidung	S. 14
2.3. Auswirkungen der Natriumaufnahme auf den Blutdruck	S. 18
2.4. Beziehung zwischen der Natriumaufnahme und der kardiovaskulären Mortalität	S. 19
2.5. Mögliche Einflussgrößen einer niedrigen Salzzufuhr	S. 30
3 Methodik	S. 32
3.1. Studiendesign und Teilnehmer	S. 32
3.2. Definition der Endpunkte	S. 35
3.3. Ablauf	S. 36
3.3.1. Herleitung einer Schätzformel für die Natriumausscheidung nach Kawasaki et al. (1991, 1993) und Mente et al. (2014b)	S. 37
3.3.2. Messung der Natriumkonzentration [mmol/l] im Morgenurin	S. 38
3.3.3. Messung der Kreatininkonzentration [mg/dl] im Morgenurin	S. 38
3.4. Statistische Analyse	S. 38
4 Ergebnisse	S. 39
4.1. Beschreibung der Stichprobe	S. 39
4.1.1. Demographische Daten	S. 43
4.1.2. kardiovaskuläre Risikofaktoren	S. 45
4.1.2.1. Diabetes	S. 45
4.1.2.2. Übergewicht und BMI	S. 46
4.1.2.3. Rauchen	S. 46
4.1.2.4. Hypertonie, systolischer und diastolischer Blutdruck	S. 47
4.1.2.5. Dyslipidämien	S. 47
4.1.2.6. Familienanamnese Myokardinfarkt/Schlaganfall	S. 48
4.1.3. Vorerkrankungen in der Gesamtgruppe	S. 48
4.1.4. Medikamentenanamnese in der Gesamtgruppe	S. 51
4.1.5. Laborspezifische Parameter	S. 51
4.1.5.1. Lipidstoffwechselfparameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)	S. 51
(1) Triglyceride	S. 51
(2) Gesamtcholesterin	S. 52
(3) LDL	S. 53

(4) HDL_____	S. 53
4.1.5.2. Glucosestoffwechselfparameter (HbA1c, Nüchtern-glucose)_____	S. 54
(1) HbA1c	
(2) Nüchtern-glucose	
4.1.5.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System_____	S. 55
(1) Aldosteron_____	S. 55
(2) Renin_____	S. 56
(3) Das RAAS in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus_____	S. 56
4.1.5.4. BNP (Brain Natriuretic Peptide)_____	S. 63
4.2. Entwicklung einer Hypertonie (nach 5 Jahren) in Abhängigkeit von der Natrium-Exkretion, Renin und Aldosteron_____	S. 64
4.3. Mortalitäten_____	S. 65
4.3.1. All-cause-Mortalität in der Gesamtgruppe_____	S. 66
4.3.1.1. Follow-up-time 5 Jahre	
4.3.1.2. Follow-up-time ca. 8 Jahre	
4.3.1.3. Follow-up-time ca. 10 Jahre _____	S. 67
4.3.1.4. Follow-up-time ca. 11 Jahre	
4.3.2. kardiovaskuläre Mortalität in der Gesamtgruppe_____	S. 67
4.3.3. Differenzierung nach Hypertoniestatus (Gesamt-mortalität)_____	S. 68
4.3.3.1. Follow-up-time 5 Jahre _____	S. 69
4.3.3.2 Follow-up-time ca. 11 Jahre	
4.3.4. All-cause-Mortalität im 1. Quartil der Gesamtgruppe und Assoziation zum RAAS_____	S. 70
4.3.4.1. Follow-up-time ca. 8 Jahre	
4.3.4.2. Follow-up-time ca. 10 Jahre	
4.3.4.3. Follow-up-time ca. 11 Jahre	
4.3.5. All-cause-Mortalität im 4. Quartil der Gesamtgruppe und Assoziation zum RAAS_____	S. 71
4.3.5.1. Follow-up-time ca. 8 Jahre	
4.3.5.2. Follow-up-time ca. 10 Jahre	
4.3.5.3. Follow-up-time ca. 12 Jahre	
4.3.6. All-cause-Mortalität in der gesunden Subgruppe_____	S. 72
4.3.7. Endpunkte kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall_____	S. 72
4.3.7.1. kardiovaskuläre Erkrankung_____	S. 73
4.3.7.2. Myokardinfarkt_____	S. 74
4.3.7.3. Schlaganfall_____	S. 74
4.3.8. Endpunkte Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern_____	S. 75

4.3.8.1. Herzinsuffizienz	S. 75
4.3.8.2. Vorhofflimmern	S. 76
5 Diskussion	S. 77
5.1. Ermittlung der Natriumaufnahme	S. 77
5.2. Reverse Kausalität und residuelles Confounding	S. 84
5.3. Zusammenhänge zum Lipid- und Glucosestoffwechsel	S. 85
5.4. Aktivierung des RAAS	S. 85
5.4.1. Aktivierung des RAAS in Abhängigkeit von der Salzsensitivität	S. 86
5.4.2. Schädliche Wirkung von Aldosteron und Angiotensin II	S. 94
5.5. Mortalität und Risiko für eine Hypertonieentwicklung	S.100
5.6. Ausblick	S.102
6 Zusammenfassung	S.104
7 Literaturverzeichnis	S.108
8 Danksagung	S.122
9 Tabellarischer Lebenslauf	S.123

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Führende Todesursachen weltweit (WHO 2020a)	S. 12
Abb. 2: Führende Todesursachen in Ländern mit dem höchsten Durchschnittseinkommen (WHO 2020a)	S. 13
Abb. 3: Natriumresorption in den verschiedenen Tubulusabschnitten der Niere (Kurtz 2014, S. 823)	S. 15
Abb. 4: Kaskade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (modifiziert nach Herold 2021, S. 782)	S. 16
Abb. 5: Aufbau des Glomerulus und des juxtaglomerulären Apparates (AMBOSS GmbH; Querschnitt eines Nierenkörperchens, Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration)	S. 16
Abb. 6: Mortalitätsreduktion durch populationsbasierte Salzreduktion (He et al. 2014)	S. 20
Abb. 7: Mit einem hohen Salzkonsum assoziierte kardiovaskuläre Todesfälle weltweit (Mozaffarian et al. 2014)	S. 21
Abb. 8: Kardiovaskuläre Mortalität in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung, Diabetes mellitus Typ 2 (Ekinci et al. 2011)	S. 24
Abb. 9: Kumulatives Risiko Gesamtmortalität in den einzelnen Quartilen, Diabetes mellitus Typ 2 (Saulnier et al. 2017)	S. 25
Abb. 10: Kumulatives Risiko kardiovaskuläre Mortalität in den einzelnen Quartilen, Diabetes mellitus Typ 2 (Saulnier et al. 2017)	S. 25
Abb. 11: Wahrscheinlichkeiten für eine kardiovaskuläre Erkrankung insgesamt in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung bei chronischer Niereninsuffizienz (Mills et al. 2016)	S. 26
Abb. 12: Risiko für einen kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz und Schlaganfall in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden mit vorbekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes (O'Donnell et al. 2011)	S. 27
Abb. 13: (Gesamt-)Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden > 65 J. (Lelli et al. 2018)	S. 28
Abb. 14: Kardiovaskuläres Risiko in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (Stolarz-Skrzypek et al. 2011)	S. 29
Abb. 15: Kardiovaskuläre Mortalität Hypertoniker (Mente et al. 2016)	S. 30
Abb. 16: Kardiovaskuläre Mortalität Normotoniker (Mente et al. 2016)	S. 30
Abb. 17: Rekrutierung der Probanden der GHS (Wild et al. 2012)	S. 34
Abb. 18: zeitlicher Ablauf der GHS, basierend auf Wild et al. (2012)	S. 35
Abb. 19: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen	S. 42
Abb. 20: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen (Männer und Frauen, Gesamtgruppe)	S. 43
Abb. 21: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen (Männer und Frauen, gesunde Subgruppe)	S. 43
Abb. 22: Verteilung von Männern und Frauen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung (Gesamtgruppe)	S. 44

Abb. 23: Verteilung von Männern und Frauen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung (gesunde Subgruppe)	S. 44
Abb. 24: Vergleich der Diabetiker [%] in den einzelnen Quartilen	S. 45
Abb. 25: Vergleich der Übergewichtigen [%] in den einzelnen Quartilen	S. 46
Abb. 26: Vergleich der Raucher [%] in den einzelnen Quartilen	S. 46
Abb. 27: Vergleich der Hypertoniker [%] in den einzelnen Quartilen	S. 47
Abb. 28: Vorerkrankungen 1. Quartil, Männer	S. 49
Abb. 29: Vorerkrankungen mittlere Quartile, Männer	S. 49
Abb. 30: Vorerkrankungen 4. Quartil, Männer	S. 49
Abb. 31: Vorerkrankungen 1. Quartil, Frauen	S. 50
Abb. 32: Vorerkrankungen mittlere Quartile, Frauen	S. 50
Abb. 33: Vorerkrankungen 4. Quartil, Frauen	S. 50
Abb. 34: Vergleich der Medianwerte (Aldosteronkonzentration) in den einzelnen Quartilen	S. 55
Abb. 35: Vergleich der Medianwerte (Reninkonzentration) in den einzelnen Quartilen	S. 56
Abb. 36: Vergleich der Medianwerte der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus	S. 59
Abb. 37: Vergleich der Medianwerte der Reninkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus	S. 59
Abb. 38: Vergleich der Medianwerte der Reninkonzentration in den einzelnen Quartilen, Gruppe der behandelten Hypertoniker	S. 60
Abb. 39: Vergleich der Mittelwerte der Aldosteronkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus	S. 61
Abb. 40: Vergleich der Medianwerte der Aldosteronkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus	S. 61
Abb. 41: Vergleich der medianen Aldosteron-Renin-Quotienten in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus	S. 62
Abb. 42: Vergleich der Medianwerte der NT-proBNP-Konzentration in den einzelnen Quartilen	S. 64
Abb. 43: Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung	S. 66
Abb. 44: Überlebenszeitanalyse kardiovaskuläre Mortalität	S. 68
Abb. 45: Inzidenzanalyse kardiovaskuläre Erkrankung	S. 73
Abb. 46: Inzidenzanalyse Myokardinfarkt	S. 74
Abb. 47: Inzidenzanalyse Schlaganfall	S. 75
Abb. 48: Inzidenzanalyse Herzinsuffizienz	S. 76

Abb. 49: Inzidenzanalyse Vorhofflimmern	S. 77
Abb. 50: Korrelation zwischen der geschätzten und gemessenen Natriumausscheidung Kawasaki et al. (1993)	S. 78
Abb. 51: Vergleich der geschätzten und gemessenen Natriumausscheidung in Gruppe 1 und Gruppe 2 Kawasaki et al. (1993)	S. 79
Abb. 52: Vergleich der Gesamtmortalität bei Anwendung verschiedener Methoden zur Bestimmung der Natriumausscheidung (He et al. 2019)	S. 80
Abb. 53: Vergleich zwischen einer Einzelmessung und mehreren Messungen der Natriumausscheidung im Hinblick auf Auswirkungen auf die Gesamtmortalität (He et al. 2018)	S. 81
Abb. 54: Natriumausscheidung in Abhängigkeit von der Zeit	S. 82
Abb. 55: Vergleich der Reduktion des Blutdrucks bei abnehmender Natriumausscheidung, Hyper- und Normotoniker (He und MacGregor, 2002)	S. 87
Abb. 56: Veränderungen des Blutdrucks als Ausdruck einer Salzsensitivität mit zunehmendem Lebensalter (Weinberger und Fineberg 1991)	S. 88
Abb. 57: Abnahme der Plasminogenaktivität (Δ PRA)/ Plasmaaldosteronkonzentration (Δ PAC) beim Übergang von einer normalen zu einer salzreichen Ernährung (Yataba et al. 2010)	S. 91
Abb. 58: Auswirkungen von Natrium auf das vaskuläre Endothel (Olde Engberink et al. 2015)	S. 93
Abb. 59: Effekte von Aldosteron am Beispiel einer glatten Gefäßmuskelzelle (Brown 2008)	S. 96
Abb. 60: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Plasminogenkonzentration PRC (Tomaschitz et al. 2011)	S. 98
Abb. 61: Vergleich der Krebserkrankungen [%] in den einzelnen Quartilen	S.104

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Mortalitätsrisiken für verschiedene Risikoprofile in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung_____	S. 23
Tab. 2: Merkmale der Gutenberg-Gesundheitsstudie, zusammengefasst gemäß Wild et al. (2012)_____	S. 33
Tab. 3: Basisuntersuchung im Rahmen der GHS, zusammengefasst gemäß Wild et al. (2012)_____	S. 34
Tab. 4: Ausgewählte Merkmale der Gesamtgruppe (N= 14 221)_____	S. 40
Tab. 5: Ausgewählte Merkmale der gesunden Subgruppe (N= 3 284)_____	S. 41
Tab. 6: Natriumausscheidung [mmol/24 h] in der Gesamtgruppe_____	S. 41
Tab. 7: Perzentilen der Natriumausscheidung [mmol/24 h] in der Gesamtgruppe_____	S. 42
Tab. 8: Vergleich der Medianwerte (BMI) in den einzelnen Quartilen_____	S. 46
Tab. 9: Vergleich der Medianwerte (systolischer Blutdruck) in den einzelnen Quartilen_____	S. 47
Tab. 10: Vergleich der Medianwerte (diastolischer Blutdruck) in den einzelnen Quartilen_____	S. 47
Tab. 11: Vergleich der Anteile an Teilnehmern mit Dyslipidämie in den einzelnen Quartilen_____	S. 48
Tab. 12: Vergleich der Anteile an Teilnehmern mit positiver Familienanamnese für einen Myokardinfarkt/Schlaganfall in den einzelnen Quartilen_____	S. 48
Tab. 13: Häufigkeitsverteilung (relativ und absolut) der Vorerkrankungen, Gesamtgruppe Männer_____	S. 49
Tab. 14: Häufigkeitsverteilung (relativ und absolut) der Vorerkrankungen, Gesamtgruppe Frauen_____	S. 50
Tab. 15: Medikamenteneinnahme [%] in den einzelnen Quartilen_____	S. 51
Tab. 16: Vergleich der Medianwerte (Triglyceride) in den einzelnen Quartilen_____	S. 52
Tab. 17: Vergleich der Medianwerte (Gesamtcholesterin) in den einzelnen Quartilen_____	S. 52
Tab. 18: Vergleich der Medianwerte (LDL) in den einzelnen Quartilen_____	S. 53
Tab. 19: Vergleich der Medianwerte (HDL) in den einzelnen Quartilen_____	S. 53
Tab. 20: Vergleich der Medianwerte (HbA1c) in den einzelnen Quartilen_____	S. 54
Tab. 21: Vergleich der Medianwerte (Nüchtern-glucose) in den einzelnen Quartilen_____	S. 54
Tab. 22: Ausgewählte Merkmale differenziert nach Hypertoniestatus (Männer, N= 7 263)_____	S. 57
Tab. 23: Ausgewählte Merkmale differenziert nach Hypertoniestatus (Frauen, N= 7 164)_____	S. 58
Tab. 24: Überblick im Hinblick auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen_____	S. 65
Tab. 25: Überblick im Hinblick auf die Gesamtmortalität im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen, differenziert nach Hypertoniestatus_____	S. 69

Tab. 26: Übersicht im Hinblick auf die (Gesamt-)Mortalitätssteigerung pro Standardabweichung log (Aldosteron)/log (Renin) im ersten und vierten Quartil _____	S. 72
Tab. 27: Sterbefälle in der gesunden Subgruppe zu verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten _____	S. 72
Tab. 28: Überblick im Hinblick auf die Risiken einer kardiovaskulären Erkrankung, eines Myokardinfarkts und eines Schlaganfalls im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen _____	S. 73
Tab. 29: Überblick im Hinblick auf das Risiko einer Herzinsuffizienz sowie eines Vorhofflimmerns im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen _____	S. 75
Tab. 30: Inzidenz [%] der Salzsensitivität und – resistenz bei Hypertonikern in Abhängigkeit von der mittleren Reninkonzentration, Weinberger et al. (1986) _____	S. 89
Tab. 31: Zusammenstellung der nachteiligen Effekte von Angiotensin II auf das Herz-Kreislauf-System gemäß van Thiel et al. 2015 _____	S. 95

1. Einführung und Zielsetzung

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist eine von Mente et al. (2016) publizierte gepoolte Analyse, in welcher bei Personen mit Hypertonie sowohl bei einer unterdurchschnittlichen (< 3 g pro Tag) als auch bei einer überdurchschnittlichen (≥ 7 g pro Tag) täglichen Natriumausscheidung im Urin durch Vergleich mit der Referenzgruppe (4 – 5 g pro Tag) ein erhöhtes Risiko für Mortalität und größere kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt werden konnte. Es ergibt sich somit ein U-förmiger Zusammenhang. Bei Personen ohne Hypertonie konnte hingegen nur ein erhöhtes Risiko bei einer unterdurchschnittlichen Natriumausscheidung nachgewiesen werden. Fraglich ist dabei, warum in dieser Gruppe ein erhöhtes Risiko besteht. Während die negativen Effekte eines hohen Salzkonsums im Sinne einer Blutdrucksteigerung anerkannt sind und eine erhöhte Mortalität bei niedrigem Salzkonsum paradox erscheinen lassen, wurden Erklärungsansätze bei niedriger Salzzufuhr nur in der länger zurückliegenden Vergangenheit diskutiert - dabei kontrovers rezipiert - und beziehen sich u.a. auf eine Erhöhung des LDL-Cholesterins sowie eine Insulinresistenz bei akuter Natriumrestriktion. Eine weitere Ursache könnte in einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems¹ bestehen, welches ebenfalls negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat. Die Datenlage ist dabei aktuell unzureichend, insbesondere fehlen Ergebnisse, die sich auf einen längeren Zeitraum beziehen und nicht nur auf eine akute Situation. Dieser Arbeit liegen somit drei Hypothesen zugrunde:

1. Eine niedrige Natriumausscheidung könnte mit einer Steigerung des LDL-Cholesterins verbunden sein (weitere zu untersuchende Parameter: Triglyceride, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin).
2. Eine niedrige Natriumausscheidung könnte mit einer verminderten Glucosetoleranz assoziiert sein (manifestiert in einer erhöhten Nüchternblutglucose und/oder erhöhten HbA1c-Werten).
3. Eine niedrige Natriumausscheidung könnte zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führen (manifestiert in erhöhten Renin- und/oder Aldosteron-Werten bzw. Aldosteron-Renin-Quotienten im Plasma). Dabei ist insbesondere fraglich, ob Unterschiede in der Reagibilität des RAAS zwischen Normo- und Hypertonikern bestehen könnten.

Ziel dieser Arbeit ist folglich die Erklärung des beobachteten Phänomens eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei niedriger Salzaufnahme. Der vorteilhafte Effekt einer

¹ Im Folgenden abgekürzt als „RAAS“

Salzreduktion auf den Blutdruck könnte nicht vorhanden sein oder durch andere mit einer niedrigen Natriumausscheidung potenziell assoziierte Risiken (vgl. Hypothesen) verdrängt sein. Zu untersuchen sind somit die Zusammenhänge zwischen der Natriumausscheidung und dem Blutdruck (systolisch und diastolisch), laborspezifischen Parametern (Lipid- und Glucosestoffwechsel, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) und Mortalitätsrisiken (kardiovaskulär und gesamt), u.a. mittels multivariater Analysemethoden.

2. Einleitung

2.1. Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen weltweit

Im Dezember 2020 wurde ein Bericht der WHO zu den zehn führenden Todesursachen weltweit im Jahr 2019 veröffentlicht. Mit einem Anteil von 16 % an erster Stelle befindet sich die ischämische Herzkrankheit (Abb.1), gefolgt von Schlaganfällen (11 %) und der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (6 %). Im Vergleich zum Jahr 2000 verzeichnet die ischämische Herzkrankheit die höchste Zunahme (ca. 2 Millionen) von Todesfällen (WHO 2020a).

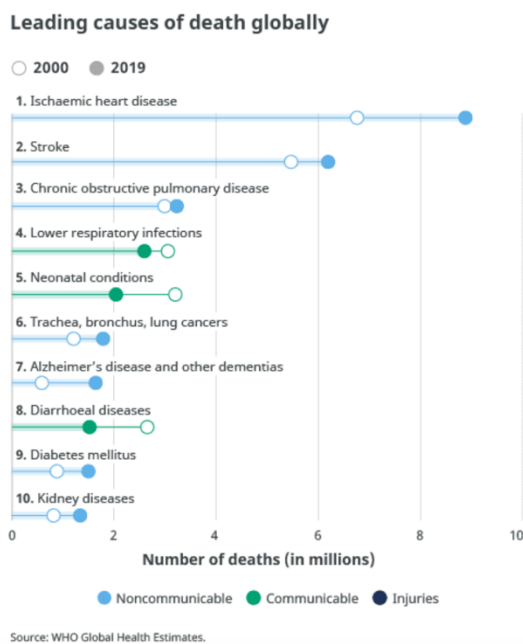
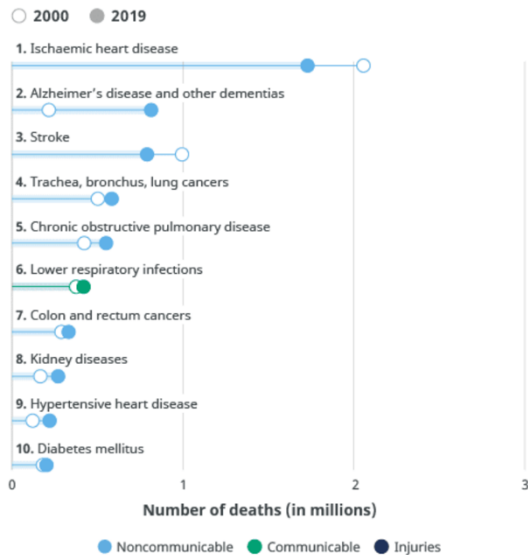


Abb.1: Führende Todesursachen weltweit (WHO 2020a)

In den Ländern mit dem höchsten Durchschnittseinkommen ist bei allen führenden Todesursachen - außer der ischämischen Herzkrankheit und Schlaganfällen - eine Zunahme zu beobachten (Abb. 2, WHO 2020a). Die abnehmende Tendenz der Todesfälle aufgrund ischämischer Herzkrankheit und Schlaganfall könnte u.a. auf verbesserte interventionelle und medikamentöse Therapiemöglichkeiten sowie primärpräventive Strategien zurückzuführen sein. Nichtsdestotrotz weisen diese Entitäten weiterhin die höchsten

Mortalitätsraten auf. Beachtenswert ist gemäß dem Bericht der WHO (2020a) auch die Zunahme hypertensiver Herzerkrankungen (von Rang 18 auf Rang 9).

Leading causes of death in high-income countries



Source: WHO Global Health Estimates. Note: World Bank 2020 income classification.

Abb. 2: Führende Todesursachen in Ländern mit dem höchsten Durchschnittseinkommen (WHO 2020a)

Die arterielle Hypertonie betrifft mittlerweile mehr als 50 % der über 50-jährigen in Deutschland und ist der am weitesten verbreitete kardiovaskuläre Risikofaktor (AMBOSS GmbH; Kapitel: Arterielle Hypertonie, Sektion: Abstract).

Während die sekundäre Hypertonie Folge verschiedener Grunderkrankungen ist und weniger als 10 % der Hypertoniker betrifft, wird die Ursache der vorherrschenden primären bzw. essentiellen Hypertonie als multifaktoriell angesehen. Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, eine positive Genussmittel- (Nikotin, Rauchen) und Familienanamnese, Adipositas, Dyslipidämien, Insulinresistenz, hoher Kochsalzkonsum und psychischer Stress (AMBOSS GmbH; Kapitel: Arterielle Hypertonie, Sektion: Ätiologie).

Laut Cappuccio et al. (2018) sind dabei die meisten kardiovaskulären Todesfälle mit lediglich sub-optimalen systolischen Blutdruckwerten zwischen 120 und 140 mmHg verbunden, die in der Regel nicht medikamentös behandelt werden. Eine populationsbasierte Salzreduktion sei daher ein vielsprechender Ansatz zur Lösung dieser Problematik.

2.2. Natriumaufnahme und -ausscheidung

Für den Erhalt des Plasmavolumens, des Säure-Basen-Haushaltes, der neuronalen Aktivität und des Membranpotenzials ist eine minimale tägliche Aufnahme von 200-500 mg Natrium erforderlich (Aburto et al. 2013, Holbrook et al. 1984).

Der Gesamtnatriumbestand des Menschen beträgt 55-60 mmol/kg Körpergewicht (d.h. 1,2 - 1,4 g Natrium/kg). 95 % des Gesamtnatriumbestandes befinden sich im Extrazellularraum und 5 % im Intrazellularraum. 60-70 % des Körpernatriums sind frei austauschbar, die restlichen 30-40 % befinden sich in gebundener Form im Knochen. Mit der Nahrung werden täglich in erster Linie durch das Würzen von Speisen (der Primäranteil ist sehr gering) 5 – 20 g NaCl (= Kochsalz, entspricht 80 – 320 mmol) zugeführt (Kurtz 2014, S. 822).

Physiologischerweise wird das gesamte aufgenommene Natrium im Gastrointestinaltrakt resorbiert und ungefähr zu 50 % in den nächsten 18-31 Stunden über den Urin ausgeschieden. Zu einem kleinen Teil sind auch Verluste über den Schweiß (0,1 – 0,3 g pro Tag, belastungs-, temperatur- und aufnahmeabhängig) und Stuhl (0,1 – 0,2 g pro Tag) gegeben. Bei konstanter Aufnahme für mindestens drei Tage werden insgesamt 90 % des initial aufgenommenen Natriums über den Urin ausgeschieden (Cogswell et al. 2015; Lucko et al. 2018). Die Ausscheidung liegt bei 100-150 mmol/24 h (abhängig von der zugeführten Menge) und folgt einem 24 h- Rhythmus (Kurtz 2014, S. 822).

Zunächst wird Natrium gemäß Kurtz (2014, S. 824) in den Glomeruli der Niere frei filtriert, dann werden jedoch 99 % im Tubulussystem zurück resorbiert (65 % im proximalen Tubulus, 25 % im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, 7 % im distalen Tubulus und 3 % im Verbindungstubulus/Sammelrohr), vgl. Abb. 3.

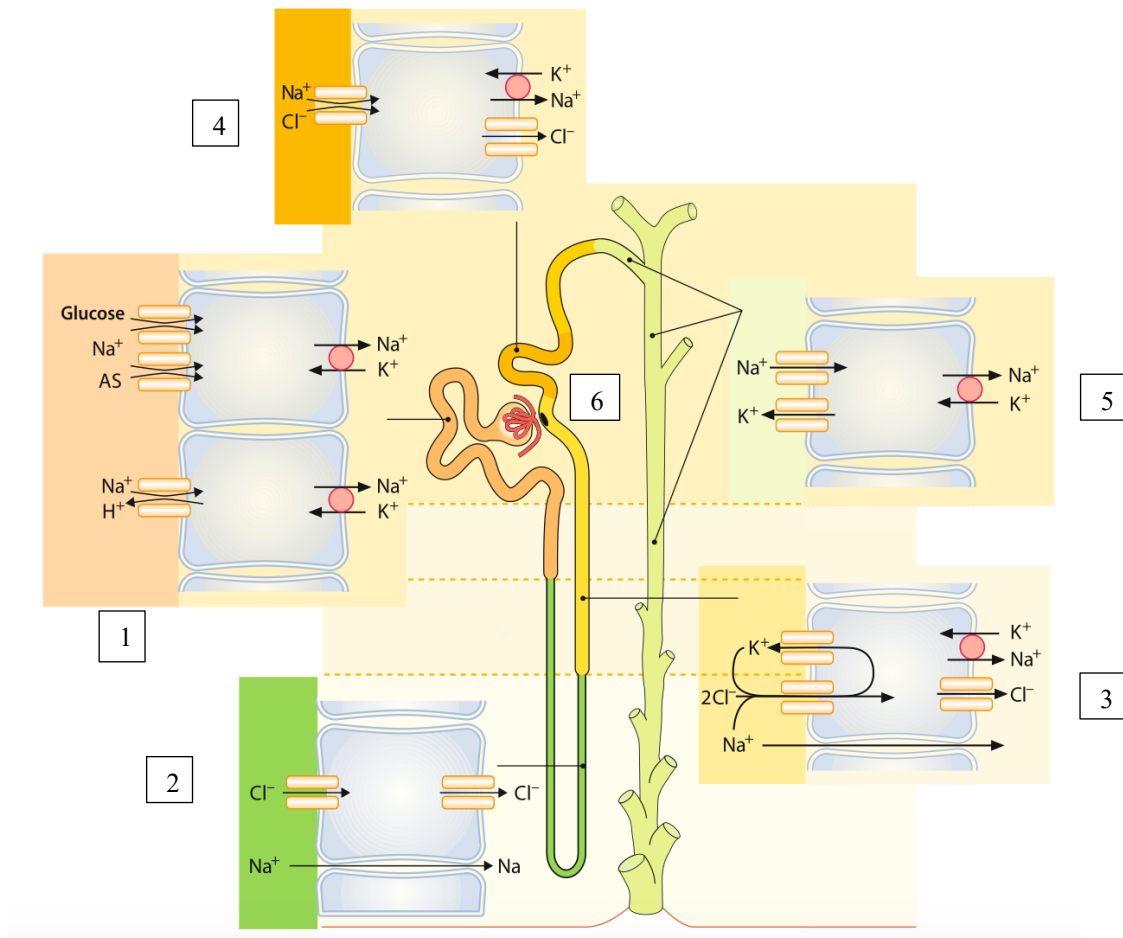


Abb. 3: Natriumresorption in den verschiedenen Tubulusabschnitten der Niere (Kurtz 2014, S. 823)
 Im proximalen Tubulus wird die Natriumresorption durch Angiotensin II stimuliert. In den Hauptzellen des Verbindungsstücks und Sammelrohrs werden die epithelialen Natriumkanäle (ENaC) in der apikalen Membran und die basolateralen Na⁺-K⁺-ATPasen durch Aldosteron in ihrer Anzahl und Aktivität gesteigert. (Kurtz 2014, S. 824/825; Silbernagl 2009, S. 352)

1 proximaler Tubulus, 2 dünner aufsteigender Teil der Henle-Schleife, 3 dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife, 4 distaler Tubulus, 5 Verbindungsstück und Sammelrohr, 6 juxtaglomerulärer Apparat

Eine niedrige Natriumaufnahme führt zu einer erhöhten Natriumresorption im proximalen Tubulus der Niere und einer verminderten Resorption in distalen Tubulussegmenten, während eine hohe Natriumaufnahme mit einer reduzierten Resorption im proximalen Tubulus und einer erhöhten Resorption in distalen Tubulussegmenten einhergeht (Udwan et al. 2017). Die renale Natriumresorption unterliegt dabei der Steuerung durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Abb.4).

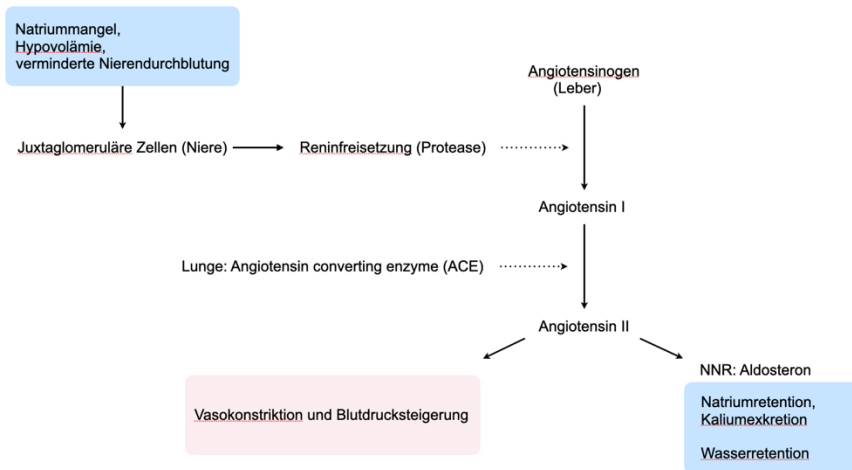


Abb. 4: Kaskade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (modifiziert nach Herold 2021, S. 782)

Ausgangspunkt ist der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. Er befindet sich am Berührungspunkt des Pols des Glomerulus und des distalen Tubulus (vgl. Abb. 3 sowie 4) und besteht aus den Macula-densa-Zellen des distalen Tubulus, den juxtaglomerulären Zellen in der Wand der afferenten Arteriolen und den extraglomerulären Mesangiumzellen (Abb. 5).

(AMBOSS GmbH; Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration, Sektion: Nierendurchblutung)

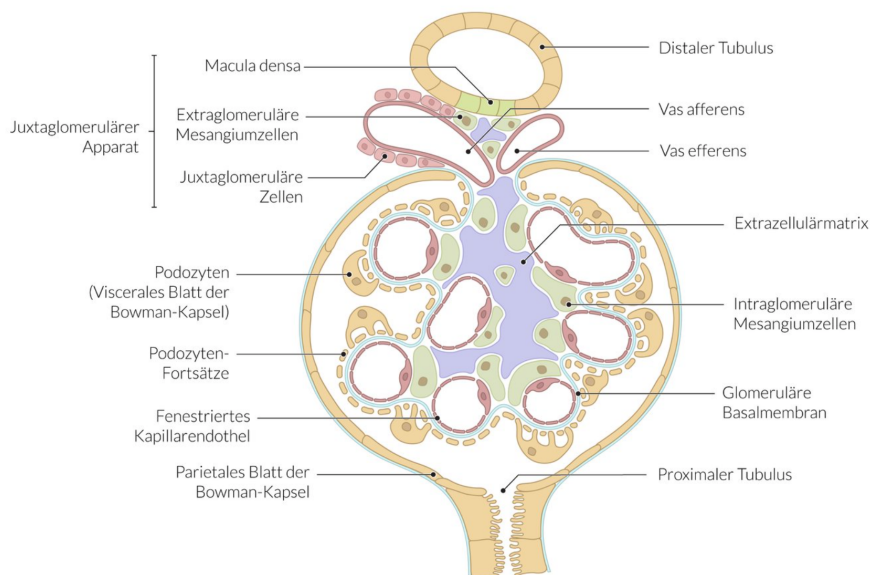


Abb. 5: Aufbau des Glomerulus und des juxtaglomerulären Apparates (AMBOSS GmbH; Querschnitt eines Nierenkörperchens, Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration)

Verschiedene Faktoren können eine Sekretion des Proteasenhormons Renin durch die juxtaglomerulären Zellen (bzw. Polkissenzellen) in der Wand der afferenten Arteriolen auslösen. Zum einen kann dies ein Abfall des renalen Perfusionsdrucks (detektiert durch Barorezeptoren in den afferenten Arteriolen) sein, z.B. im Rahmen einer Hypovolämie. Zum anderen ist eine niedrige Natriumkonzentration als Auslöser möglich, welche in den Macula-densa-Zellen des distalen Tubulus gemessen wird. Schließlich kann auch durch den Sympathikus (β_1 -Rezeptoren) eine Sekretion induziert werden (Abdel Ghafar 2020, AMBOSS GmbH; Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration, Sektion: Nierendurchblutung, Bleich und Lang 2019, S. 422).

Renin spaltet als proteolytisches Enzym das Glykoplasmaprotein Angiotensinogen, welches aus der Leber und dem Fettgewebe stammt, zu Angiotensin I. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), eine membrangebundene Metalloproteinase aus den Endothelzellen der Lunge wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um. Das ACE weist auch in der Niere eine hohe Aktivität auf. Es ist ferner in der Plasmamembran weiterer Endothelzelltypen und glatter Muskelzellen verankert. In geringer Aktivität ist es zudem im Plasma nachweisbar (Kurtz 2014, S. 825; Abdel Ghafar 2020).

Das resultierende Angiotensin II wirkt nun an verschiedenen Endpunkten über den AT1-Rezeptor (G-Protein-gekoppelt). Einerseits führt es zu einer Vasokonstriktion durch Verstärkung der Freisetzung von Katecholaminen und Steigerung der Empfindlichkeit glatter Muskelzellen gegenüber diesen, in der Niere beispielsweise primär in den Vasa efferentia zur Erhaltung der glomerulären Filtrationsrate (Abdel Ghafar 2020).

Zudem führt es zu einer erhöhten Natriumresorption im proximalen Tubulus der Niere. Andererseits führt es zentral zu einer erhöhten Sympathikusaktivität und regt die Ausschüttung von ADH (Vasopressin) in der Neurohypophyse an. Schließlich stimuliert es die Synthese und -sekretion des Mineralocorticoidhormons Aldosteron in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (Kurtz 2014, S. 825; Bleich und Lang 2019, S. 424).

Die akute Stimulation führt dabei zu einer Neusynthese von Aldosteron, wohingegen die chronische Stimulation eine Hyperplasie der Zona glomerulosa mit verstärkter Expression des CYP11B2-Gens induziert mit der Folge einer erhöhten Aldosteronsynthese und -sekretion (Abdel Ghafar 2020 sowie Freel und Connell 2004).

Aldosteron führt dabei zu einer erhöhten Natriumresorption und Kaliumexkretion primär im Sammelrohr und Verbindungstubulus der Niere. Es wirkt über nukleäre Mineralocorticoidrezeptoren, die sich zunächst im Zytoplasma befinden und nach Bindung des Liganden eine Konformationsänderung durchlaufen und in den Zellkern translozieren

(Abdel Ghafar 2020). Jene sind v.a. in der Niere (Sammelrohr) lokalisiert und regulieren die Menge der apikalen Natriumkanäle (ENaC) sowie basolateralen Na/K-ATPasen und steigern die Enzymsynthese für die ATP-Gewinnung. Sie werden jedoch auch im kardiovaskulären System (Endothel, glatte Muskelzellen, Fibroblasten) exprimiert und beeinflussen so die Endothelfunktion, den glatten Gefäßmuskeltonus (Vasokonstriktion), vaskuläre Umbauprozesse, Fibrosierungen und Kalkablagerungen sowie letztendlich auch den Blutdruck (Lang und Föller 2019, S. 949; Abdel Ghafar 2020).

Zusätzlich zu dem systemischen RAAS wird noch die Möglichkeit einer lokalen Synthese von Angiotensin II in bestimmten Geweben (Herz, periphere Gefäße etc.) diskutiert. Hier sollen Serinproteasen, Cathepsin G und Chymasen eine Rolle spielen. Schätzungsweise 40 % des zirkulierenden Angiotensin II soll unter Umständen ACE-unabhängig entstehen (Abdel Ghafar 2020).

Insgesamt korreliert die Natriumausscheidung im Urin verlässlich mit der ernährungsbedingten Natriumaufnahme und kann als Surrogatmarker im Rahmen von Studien verwendet werden. Tendenziell ist die Natriumausscheidung in Analogie zur Aufnahme bei Männern höher als bei Frauen, bei Erwachsenen höher als bei Kindern und bei älteren Menschen vermindert. Besonders in höher entwickelten Industriestaaten korreliert die Natriumausscheidung stark mit der Kalorienaufnahme. Die Natriumausscheidung zeigt zudem einen circadianen Rhythmus, sie ist nachts am niedrigsten und erreicht ein Maximum zur Mittagszeit (Cogswell et al. 2015).

Rakova et al. (2013) stellten darüber hinaus fest, dass die Natriumausscheidung trotz konstanter Salzaufnahme über Wochen bis Monate eine tägliche Variabilität aufweist, begleitet von Fluktuationen der Hormone Aldosteron, Cortisol und Cortison, die mit einer Periodizität von ca. 1 Woche Höchstwerte erreichen. Sie erklären dies mit einer zusätzlichen endokrinen, rhythmischen Steuerung des Gesamtnatriumbestandes unabhängig von der Natriumaufnahme (Iatrino et al. 2016). Beteiligt seien u.a. an Glykosaminoglykane gebundene Natriumvorräte in der Haut und anderen Extrazellularräumen, d.h. Muskeln, lymphatisches System etc. (Selvarajah et al. 2018, Titze et al. 2002, 2003 und 2004, Kopp et al. 2012).

2.3. Auswirkungen der Natriumaufnahme auf den Blutdruck

Die weltweit angelegte INTERSALT Studie mit 10 079 Teilnehmern aus 52 Ländern konnte u.a. eine signifikante lineare Beziehung zwischen der Salzaufnahme (ermittelt anhand der 24 h - Natriumausscheidung) und dem systolischen Blutdruck nachweisen. Die Natriumausscheidung wies dabei eine Bandbreite von 0.2 mmol/24 h in Brasilien

(Yanomamo-Indianer, Brasilien) bis hin zu 242 mmol/24 h in Nordchina auf (Stamler 1997, Intersalt 1988).

Mente et al. (2014a) führten eine Analyse mit einer noch größeren Zahl an Probanden (ca. 100 000 aus 18 Ländern) durch im Rahmen einer weiteren epidemiologischen, prospektiven Beobachtungsstudie. Auch sie ermittelten eine lineare Beziehung zwischen der Salzaufnahme und dem Blutdruck (systolisch und diastolisch), wobei die Steigung bei hoher Salzaufnahme und mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt war sowie im Vergleich zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern.

Auch Interventionsstudien zeigen vergleichbare Ergebnisse. So führten Sacks et al. (2001) mit 412 Teilnehmern eine randomisierte Studie mit verschiedenen 30 Tage andauernden Ernährungsphasen durch, wobei der Salzgehalt als niedrig, mittel oder hoch festgelegt wurde. Sowohl der Wechsel von der Ernährungsphase mit hohem Salzgehalt in diejenige mit mittlerem Salzgehalt als auch der Wechsel von der Ernährungsphase mit mittlerem Salzgehalt in diejenige mit niedrigem ging mit einer Reduktion des systolischen Blutdrucks einher, dabei war die Reduktion beim Wechsel von der Phase mit mittlerem Salzgehalt in diejenige mit niedrigem Salzgehalt stärker ausgeprägt.

2.4. Beziehung zwischen der Natriumaufnahme und der kardiovaskulären Mortalität

In einer Daten zu 1 Millionen Individuen umfassenden Meta-Analyse konnte eine altersabhängige, starke und direkte Assoziation erhöhter Blutdruckwerte zur kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität bestätigt werden (Lewington et al. 2002). Im Lichte dieser Entwicklungen spricht sich die WHO (2020b) für die Empfehlung aus, nicht mehr als 2 g (ca. 85 mmol) Natrium pro Tag (entspricht 5 g Salz am Tag) zu konsumieren. Die Mitgliedstaaten haben sich auf das gemeinsam angestrebte Ziel einer Salzreduktion um 30 % bis 2025 geeinigt (WHO 2020b). Öffentliche Aufklärungskampagnen im Sinne von Public-Health-Maßnahmen, um die Bevölkerung zu einer bewussten Salzrestriktion anzuleiten, werden vielfach gefordert (repräsentativ z.B. He und MacGregor 2010). So werden eine Kennzeichnung salzreicher Lebensmittel oder Vorschriften zur Einhaltung von Grenzwerten in der industriellen Verarbeitung von Lebensmitteln diskutiert.

In England beispielsweise wurde 2003 ein populationsbasiertes Salzreduktionsprogramm implementiert. Die mittlere Salzaufnahme in der Bevölkerung betrug zu Beginn 9,5 g pro Tag (ermittelt durch Auswertung von 24-Stunden-Sammelurinproben einer repräsentativen Stichprobe) und konnte bis 2011 im Rahmen der Public-Health-Maßnahmen auf 8,1 g pro Tag gesenkt werden (He et al. 2014). Zugleich wurde eine Abnahme des Blutdrucks und eine Senkung der Todesraten aufgrund Ischämischer Herzkrankheit und Schlaganfall beobachtet (He et al. 2014, Abb. 6). Auffällig ist in dieser Studie, dass die Bevölkerungsstichproben zu den Untersuchungszeitpunkten über die Jahre stark abnehmen

(für die Blutdruck-Messung: 2003 N = 9183, 2006 N = 8762, 2008 N = 8974 und 2011 N = 4753; für die 24-Stunden-Sammelurinproben: 2003 N = 1147, 2006 N = 350, 2008 N = 692, 2011 N = 547). So umfasst die letzte Stichprobe nur noch die Hälfte der ursprünglichen Gruppengröße, was die Bewertung des scheinbaren Rückgangs der Kochsalzaufnahme schwierig macht. Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Erhebungen ist zudem eine ausgewogene Zusammensetzung der Kohorten gemäß Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und kardiovaskulären Risikofaktoren.

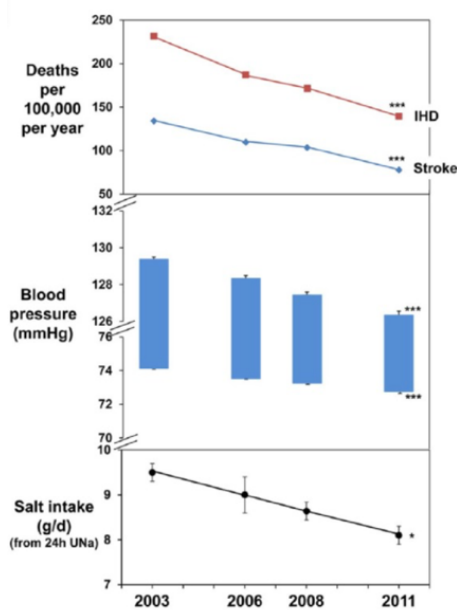


Abb. 6: Mortalitätsreduktion durch populationsbasierte Salzreduktion (He et al. 2014)
 IHD= ischaemic heart disease, 24h UNa= 24h-Sammelurin

Mozaffarian et al. (2014) führten 2010 eine globale Modellstudie durch. Der geschätzte mittlere Natriumkonsum lag in diesem Jahr weltweit bei 3,95 g pro Tag (regionale Mittelwerte von 2,18 bis 5,51 g pro Tag reichend). Einer von zehn Todesfällen kardiovaskulärer Ursache sei auf einen Natriumkonsum über dem Referenzwert von 2 g pro Tag zurückzuführen, bei den unter 70-Jährigen sogar einer von fünf kardiovaskulären Todesfällen. Abb. 7 liefert einen Überblick über die Verteilung der Anteile mit einem hohen Salzkonsum assoziierter kardiovaskulärer Todesfälle weltweit (Mozaffarian et al. 2014).

Die höchste mit Natrium assoziierte kardiovaskuläre Mortalität bestehe dabei in Georgien und die niedrigste in Kenia. Die Ermittlung der Natrium-assoziierten Mortalität erfolgte durch Kalkulation der Abnahme des systolischen Blutdrucks bei angenommener Reduktion der Natriumaufnahme auf den Referenzwert von 2 g pro Tag (abhängig von Alter, Hypertoniestatus und ethnischer Zugehörigkeit). Anschließend wurde der altersspezifische Effekt dieser Blutdrucksenkung (zuvor aus Daten anderer Studien ermittelt) auf die

kardiovaskuläre Mortalität genutzt, um die Risikoveränderung zu bestimmen, und diese wiederum mit länder-, alters- und geschlechtsspezifischen absoluten Mortalitätswerten multipliziert.

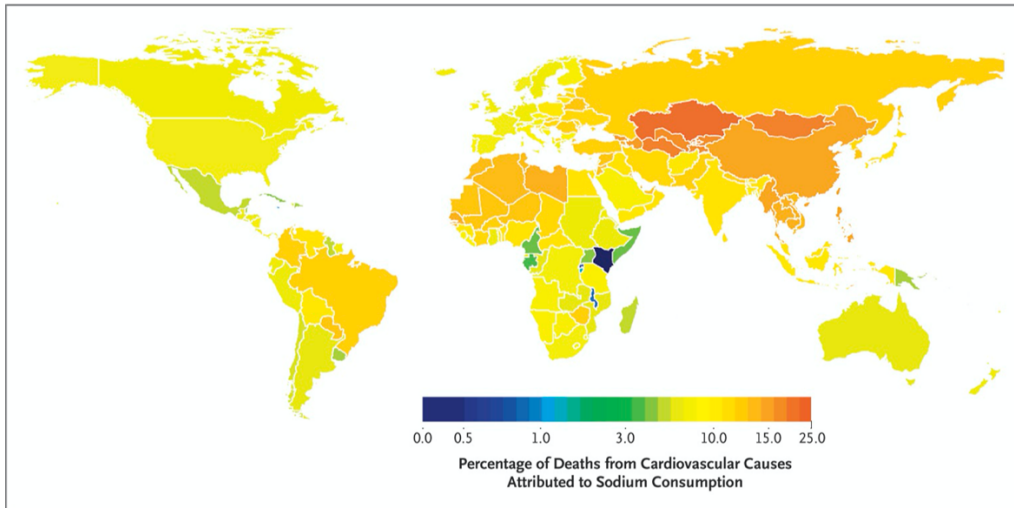


Abb. 7: Mit einem hohen Salzkonsum assoziierte kardiovaskuläre Todesfälle weltweit (Mozaffarian et al. 2014)

Problematisch an dieser Darstellung könnte sein, dass sie auf zuvor im Rahmen von Studienauswertungen festgelegten Größen basiert, sodass die berechnete Natrium-assoziierte kardiovaskuläre Mortalität letztendlich primär von der Natriumaufnahme abgeleitet wird und diese reflektiert, ohne dass ein eigenständiger Aussagewert besteht. Es wird davon ausgegangen, dass die Natriumaufnahme ausschließlich über den Blutdruck mit der Mortalität in Beziehung steht. Während belegt ist, dass Natrium den Blutdruck erhöht und dass ein gesteigerter Blutdruck mit der Mortalität korreliert, bleibt offen, ob sich auch eine Beziehung zwischen Natrium und der Mortalität ohne weiteres ableiten lässt.

Die Aufklärung der Beziehung zwischen der Salzaufnahme und der kardiovaskulären Mortalität ist somit Gegenstand zahlreicher Forschungsbemühungen.

Eine der ersten Analysen mit dem Ziel der Untersuchung der Effekte einer Salzreduktion auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde durch Cook et al. (2007) durchgeführt. Sie basiert auf einer randomisierte Interventionsstudie mit einer Follow-up-Zeit von 10 bis 15 Jahren und insgesamt ca. 3000 Teilnehmern (30-54 Jahre, prähypertensiv (Gruppe 1), leicht übergewichtig mit hochnormalen diastolischen Blutdruckwerten (Gruppe 2)). In den Interventionsgruppen (Salzreduktion über 18 Monate in Gruppe 1 bzw. 3 – 4 Jahre in Gruppe 2) zeigte sich nach einer Follow-up-Zeit von 10-15 Jahren ein 25 % niedrigeres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis als in der Kontrollgruppe (relatives Risiko: 0,75, Konfidenzintervall: 0,57 – 0,99, $p = 0.04$) bei einer Natriumreduktion um 44 und 33 mmol/24 h. Nach einer

längeren Follow-up-Zeit über 25 Jahre konnte die Signifikanz in einer weiteren Analyse durch Cook et al. (2016) nicht erhalten werden (HR: 0,85, Konfidenzintervall: 0,66 – 1,09, $p = 0,19$). Es zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der Natriumaufnahme und der Mortalität mit einem Hazard Ratio von 1,12 pro g Natrium/24 h (Konfidenzintervall: 1 – 1,26, $p = 0,05$). Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch aufgrund der Auswahl eines Kollektivs mit hochnormalen Blutdruckwerten nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung.

Eine von O'Donnell et al. (2014) durchgeführte, multizentrische Studie mit ca. 100 000 Probanden (Allgemeinbevölkerung, 35 - 70 Jahre, 41 % Hypertoniker) aus 17 Ländern umfassenden Kohorte (Follow-up-Zeit 3,7 Jahre) kam zu dem Ergebnis, dass sowohl eine erhöhte Natriumaufnahme (≥ 7 g pro Tag) mit einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität einhergeht (insbesondere bei Hypertonikern, Odds ratio: 1,15, KI: 1,02 – 1,3, $p = 0,02$) als auch eine niedrige Natriumaufnahme (< 3 g pro Tag, Odds ratio: 1,27, KI: 1,12 – 1,44) – verglichen mit einer mittleren Natriumaufnahme zwischen 3 und 6 g pro Tag. Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis waren dabei über die Quartile weitestgehend gleichmäßig verteilt.

Das erhöhte Mortalitätsrisiko im ersten und/oder vierten Quartil konnte in Studien mit Probanden mit unterschiedlichen Risikoprofilen bestätigt werden (Tab. 1).

<p>Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Abb. 8</p> <p>Abb. 9, 10</p>	<p><i>Ekinci et al. 2011:</i> erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei niedriger Natriumausscheidung, Follow-up-Zeit: 9.9 Jahre (Median) N= 638</p> <p><i>Saulnier et al. 2017:</i> erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei niedriger Natriumausscheidung, Follow-up-Zeit: 5.7 Jahre (Median) N= 1439</p>	<p>24h-Sammelurin</p> <p>Kawasaki-Schätzformel</p>
<p>Chronische Nierenerkrankung</p> <p>Abb. 11</p>	<p><i>Mills et al. 2016:</i> erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei hoher Natriumausscheidung, Follow-up-Zeit: 6.8 Jahre (Median) N= 3757</p>	<p>24h-Sammelurin</p>
<p>Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes mellitus</p> <p>Abb. 12</p>	<p><i>O'Donnell et al. 2011:</i> erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei hoher (> 7 g pro Tag) als auch bei niedriger Natriumausscheidung (< 3 g pro Tag), dabei bei hoher Natriumausscheidung für alle kardiovaskulären Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz) und bei niedriger Natriumausscheidung primär für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, Follow-up-Zeit: 4,5 Jahre (Median) N= 28 880</p>	<p>Kawasaki-Schätzformel</p>
<p>Ältere Probanden > 65 J.</p> <p>Abb. 13</p>	<p><i>Lelli et al. 2018:</i> erhöhte Mortalität nur bei Natriumausscheidung < 6,25 g/Tag, Follow-up-Zeit: 9 Jahre N= 920</p>	<p>24h-Sammelurin</p>
<p>Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung, 75 % normotensiv</p> <p>Abb. 14</p>	<p><i>Stolarz-Skrzypek et al. 2011:</i> erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei niedriger Natriumausscheidung, Follow-up-Zeit: 7.9 Jahre N= 3681</p>	<p>24h-Sammelurin</p>

Tab.1: Mortalitätsrisiken für verschiedene Risikoprofile in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung

Diabetes mellitus Typ 2

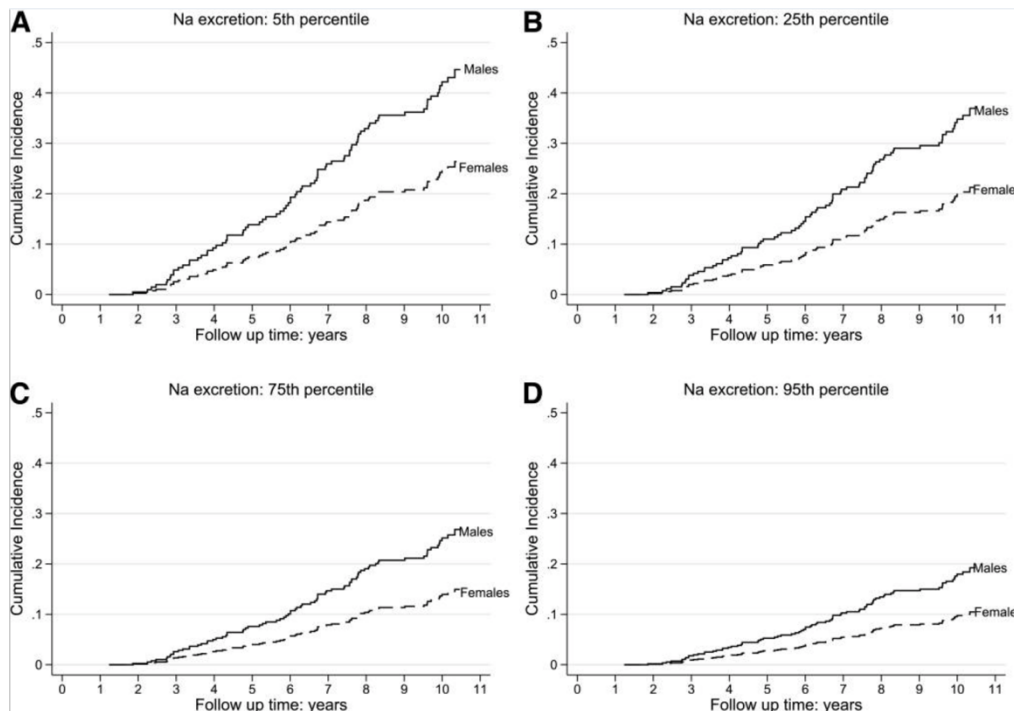


Abb. 8: Kardiovaskuläre Mortalität in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung, Diabetes mellitus Typ 2 (Ekinci et al. 2011)

Kumulative Inzidenzen der kardiovaskulären Mortalität für das 5. (A), 25. (B), 75. (C) und 95. (D) Perzentil der Natriumausscheidung

In der Studie von Ekinci et al. (2011) wurde eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (Abb. 8) und Gesamtmortalität bei niedriger Natriumausscheidung festgestellt (mittleres Alter der Probanden: 64 Jahre, 47 % übergewichtig, 45 % kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte, 85 % Hypertonie, 55 % erhöhtes LDL).

Die Probanden im 1. Tertil sind dabei im Median etwas älter als im 3. Tertil (67 J. vs. 61 J.), weisen eine etwas längere Diabetes-Anamnese auf (14 Jahre vs. 11 Jahre), eine höhere Insulinpflichtigkeit (49 vs. 39 %), eine schlechtere GFR (67 vs. 78 ml/min/1.73 m²) und eine höhere Prävalenz von Vorhofflimmern (20 vs. 12 %), jedoch weniger Übergewicht (= BMI > 30 kg/m², 41 vs. 55 %). Die Ergebnisse bleiben jedoch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, chronische Nierenerkrankungen und Vorhofflimmern bestehen.

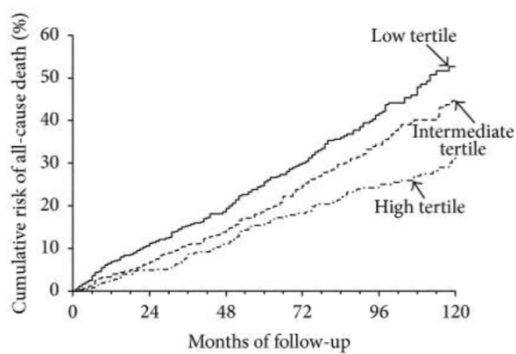


Abb. 9: Kumulatives Risiko Gesamtmortalität in den einzelnen Quartilen, Diabetes mellitus Typ 2 (Saulnier et al. 2017)

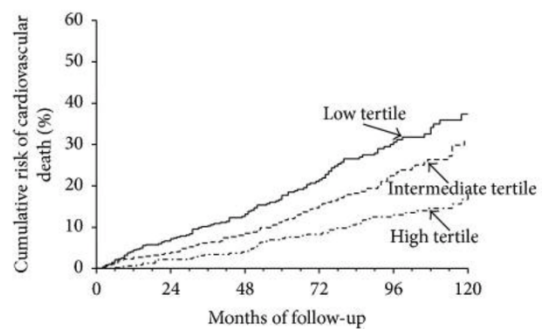


Abb. 10: Kumulatives Risiko kardiovaskuläre Mortalität in den einzelnen Quartilen, Diabetes mellitus Typ 2 (Saulnier et al. 2017)

Auch Saulnier et al. (2017) arbeiteten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität (Abb. 9 und 10) bei niedriger Natriumausscheidung heraus (mittleres Alter: 65 Jahre, mittlerer BMI: 31.2 kg/m², kardiovaskuläre Erkrankung: 19 %).

Die Probanden im 1. Tertil haben im Median eine etwas längerer Diabetes-Anamnese (15.9 J. vs. 12.5 J.) als im 3. Tertil, einen erhöhten Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen (24 vs. 16 %), eine höhere Insulinpflichtigkeit (67 vs. 52 %) sowie Antihypertensiva- (89 vs. 77 %) und Diuretika- (57 vs. 37 %) Benutzung, eine geringere GFR (65 vs. 81 ml/min/1.73 m²) und deutlich höhere NT-proBNP-Werte (155 vs. 83 pg/ml).

Dementsprechend wurde u.a. für Alter, Geschlecht, Insulinpflichtigkeit, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diuretika-Einnahme, Albumin-Kreatinin-Quotient (Urin), GFR und NT-proBNP adjustiert.

Chronische Nierenerkrankung

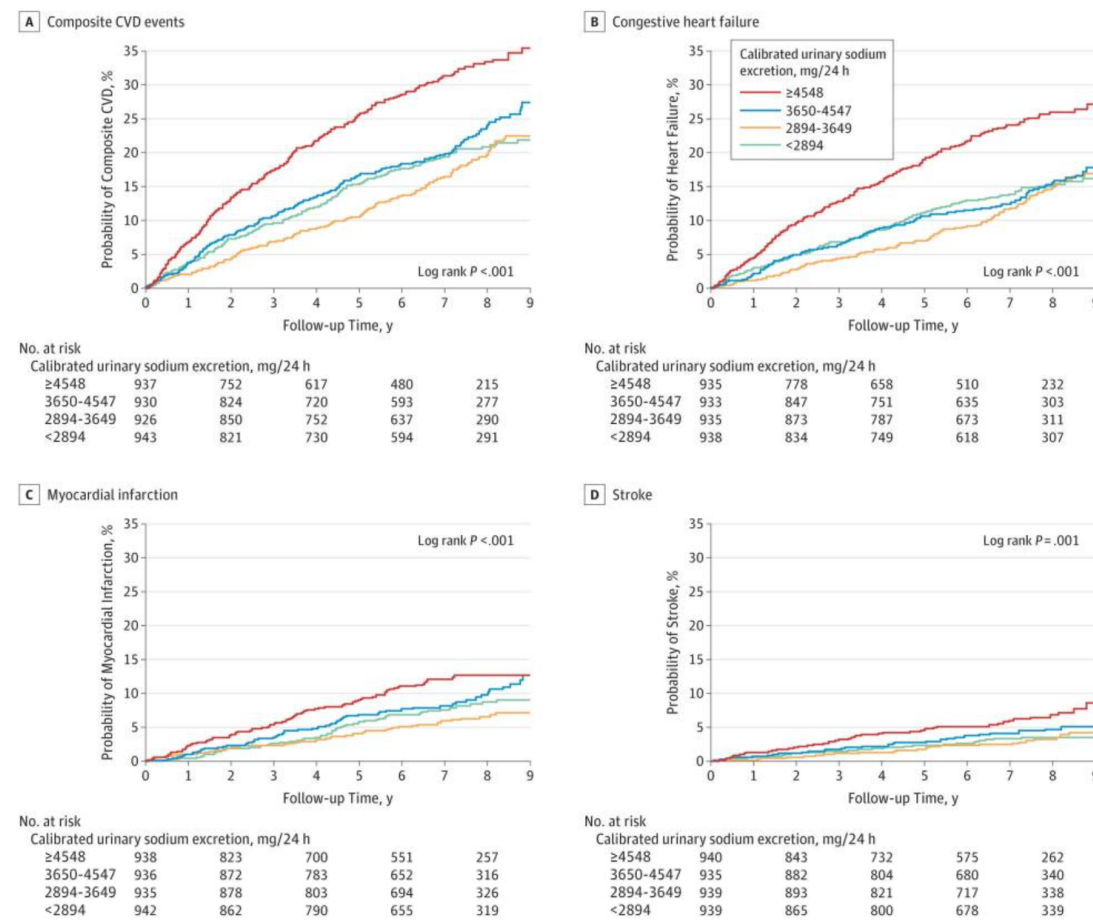


Abb. 11: Wahrscheinlichkeiten für eine kardiovaskuläre Erkrankung insgesamt (= *erstmalige(r) Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall*) (A), *Herzinsuffizienz* (B), *Myokardinfarkt* (C) und *Schlaganfall* (D) in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung bei chronische Niereninsuffizienz (Mills et al. 2016)

Mills et al. (2016) stellten in einem Kollektiv mit vorbestehenden Nierenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Abb. 11) mit zunehmender Natriumausscheidung fest (mittleres Alter: 58 J., Hypertonie: ca. 86 %). Die Probanden im 4. Quartil zeichnen sich gegenüber dem 1. Quartil durch einen höheren Hypertonie- (90.8 % vs. 80.2%) und Diabetes-Anteil (60.3 % vs. 37.7 %), einen erhöhten Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen (39.7 vs. 27.3 %) und eine erhöhte Einnahme lipidsenkender Substanzen (65.3 vs. 52.6 %) sowie eine erhöhte urinaire Proteinausscheidung (0.49 vs. 0.11 g/24 h) aus. Nach umfassender Adjustierung sind die erhöhten Hazard Ratios im vierten Quartil für eine kardiovaskuläre Erkrankung insgesamt, für eine Herzinsuffizienz und für einen Schlaganfall weiterhin signifikant, nicht jedoch für einen Herzinfarkt.

Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes mellitus

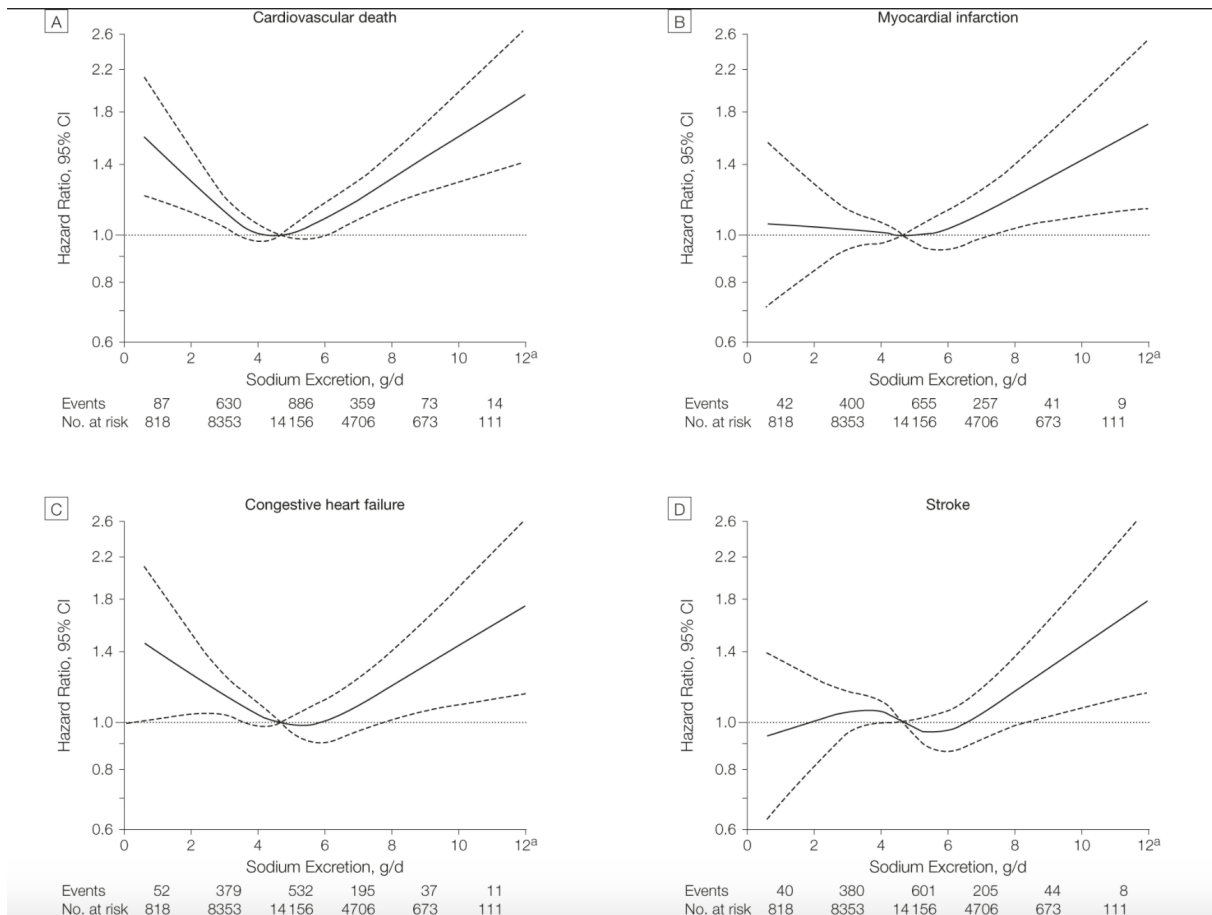


Abb. 12: Risiko für einen kardiovaskulären Tod (A), Myokardinfarkt (B), Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (C) und Schlaganfall (D) in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes (O'Donnell et al. 2011)

O'Donnell et al. (2011) untersuchten den Einfluss des Natriums bei Probanden mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus (mittleres Alter: 67 J., Hypertonie: 70 %, mittlerer BMI: 28 kg/m²). Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und Ereignis stellten sie eine Erhöhung des Risikos sowohl bei niedriger als auch bei hoher Natriumausscheidung fest. Eine weitergehende Differenzierung der Endpunkte zeigt bei Probanden mit hoher Natriumausscheidung eine Erhöhung des Risikos für jeden Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, exazerbierte Herzinsuffizienz), während bei Probanden mit niedriger Natriumausscheidung das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis und eine exazerbierte Herzinsuffizienz erhöht ist, nicht jedoch für einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt (Abb. 12). O'Donnell et al. (2011) führen dies auf eine mutmaßliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei niedriger Natriumaufnahme zurück.

Ältere Probanden > 65 J.

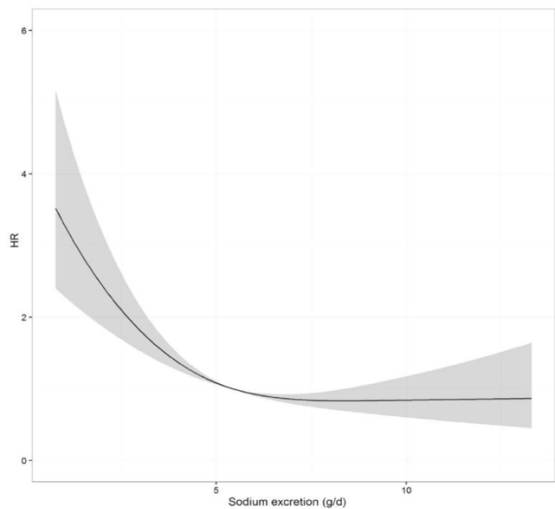


Abb. 13: (Gesamt-)Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden > 65 J. (Lelli et al. 2018)

Lelli et al. (2018) betrachteten nur Probanden über 65 Jahre (mittleres Alter: 75 Jahre Hypertonie: 62 %) und stellten eine Erhöhung der Mortalität bei einer Natriumausscheidung < 6,25 g/Tag fest (Abb. 13). Gleichzeitig besteht jedoch mit abnehmender Natriumausscheidung auch eine zunehmende Immobilität (74 % im ersten Quartil vs. 52 % im vierten Quartil). Es könnte somit auch eine reverse Kausalität vorliegen, indem die Probanden aus anderen Gründen, die sich ebenfalls auf die Mortalität auswirken, die Nahrungs- und damit auch Natriumaufnahme reduzieren. Eine Unterscheidung zwischen „gebrechlichen“ und „robusten“ Teilnehmern (gebrechliche Teilnehmer dabei älter, häufiger Frauen und weniger physisch aktiv) zeigt jedoch keine Differenzen hinsichtlich der Kalorienaufnahme (28,9 kcal/kg vs. 26,6 kcal/kg). Nach Adjustierung ist das Gesamtmortalitätsrisiko bei niedriger Natriumausscheidung unter gebrechlichen Probanden höher (HR 1,23) als unter robusteren Probanden (HR 1,11).

Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung, 75 % normotensiv

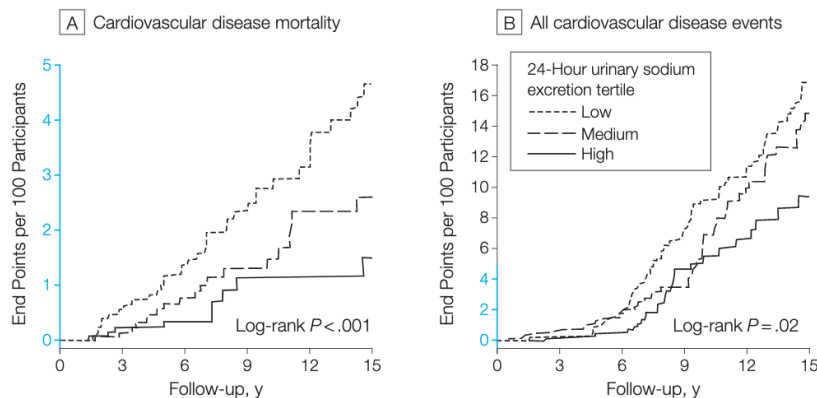


Abb. 14: Kardiovaskuläres Risiko in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung bei Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung
A: kardiovaskuläre Mortalität, B: kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt
(Stolarz-Skrzypek et al. 2011)

Stolarz-Skrzypek et al. 2011 wählten ein Kollektiv ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen aus (mittleres Alter: 41 Jahre, mittlerer BMI: 25 kg/m²). Der Anteil an Probanden mit Hypertonie betrug im Vergleich zu anderen Studien, in denen der Anteil meist bei mindestens 50 % liegt, nur 25 %. Das niedrigste Tertil der Natriumausscheidung wies das höchste kardiovaskuläre Risiko auf (Abb. 14).

Eine Metaanalyse von Alderman und Cohen (2012) kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl eine Natriumaufnahme < 2,5 g als auch eine Natriumaufnahme > 6 g mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Auch die Metaanalyse von Graudal et al. (2014) stellt eine U-förmige Beziehung fest (niedrige Natriumaufnahme hier definiert als < 115 mmol bzw. 2,6 g und hohe Natriumaufnahme als > 215 mmol bzw. 5 g).

Ausgehend von den in diversen Studien ermittelten U-förmigen Zusammenhängen führten Mente et al. (2016) eine gepoolte Analyse durch (133 118 Individuen), in der sie die Assoziationen zwischen der Salzaufnahme und der kardiovaskulären Mortalität für Hypertoniker und Nicht-Hypertoniker getrennt betrachteten. Für die Hypertoniker (Abb. 15) zeigte sich - wie bisher auch in anderen Studien nachgewiesen - eine gesteigerte Mortalität bei erhöhter und erniedrigter Salzzufuhr.

Bei den Nicht-Hypertonikern entstand jedoch ein vor dem Hintergrund der bisherigen Erkenntnisse paradox erscheinender Zusammenhang (Abb. 16). So konnte keine erhöhte Mortalität bei hoher Natriumzufuhr nachgewiesen werden. Lediglich bei niedrigem Natriumkonsum zeigte sich eine gesteigerte Mortalität.

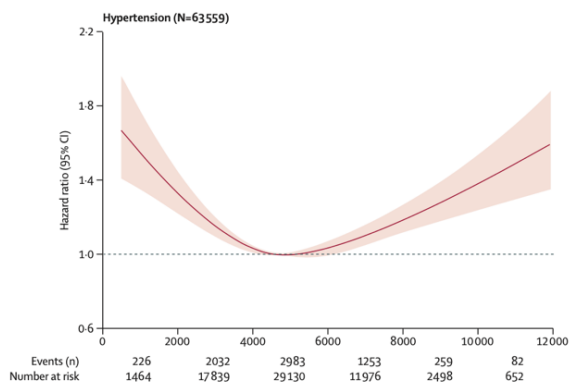


Abb. 15: Kardiovaskuläre Mortalität Hypertoniker (Mente et al. 2016)

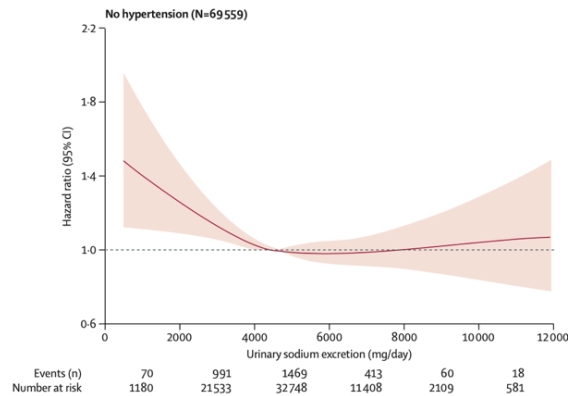


Abb. 16: Kardiovaskuläre Mortalität Normotoniker (Mente et al. 2016)

Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass eine Salzreduktion neben einer Blutdrucksenkung weitergehende metabolische Effekte ausüben könnte, die sich vordergründig nachteilig auf die kardiovaskuläre Mortalität auswirken. Bei einer niedrigen Salzaufnahme könnte sich also die blutdrucksenkende Wirkung nicht hinreichend vorteilhaft auf die Mortalität auswirken, da sie von zusätzlichen, nachteiligen metabolischen Folgen überlagert wird (Mente et al. 2016).

Diese Beobachtung stellt bisherige Annahmen infrage. Sie könnte eine Reevaluation der Empfehlungen der WHO erforderlich machen und steht im Einklang mit einer seit längerem bestehenden Kontroverse in der Wissenschaft.

Trinquart et al. (2016) werteten 269 Publikationen (davon 25 % Primärstudien, 5 % systematische Reviews, 4 % Leitlinien, 66 % Kommentare oder Reviews) zwischen 1978 und 2014 aus. Von diesen bestätigten 54 % das leitende Paradigma, dass eine populationsbasierte Salzreduktion zu einer verminderten kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität führt. 33 % kamen zu widersprechenden Ergebnissen und 33 % waren unschlüssig.

2.5. Mögliche Einflussgrößen einer niedrigen Salzzufuhr

Mögliche Einflussgrößen einer niedrigen Salzzufuhr könnten zum einen im Rahmen des Lipidstoffwechsels bestehen. Diskutabel ist eine Erhöhung des LDL-Cholesterins, des Gesamtcholesterins und/oder der Triglyceride sowie eine Abnahme des HDL-Cholesterins. Auch eine Beeinflussung des Glucosestoffwechsels im Sinne erhöhter Insulin-, Nüchtern-glucose- und/oder HbA1c-Werte sollte in Erwägung gezogen werden. Schließlich ist zudem eine übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine weitere zu überprüfende Hypothese. Interessant ist auch eine Analyse, ob Unterschiede in

der Reagibilität des RAAS zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern bestehen könnten.

Fliser et al. (1995) konnten dabei nachweisen, dass eine akute Reduktion der Salzaufnahme (über 3 Tage) zu einer verminderten Insulinsensitivität (Glucosewerte dabei unverändert) im Sinne einer Insulinresistenz bei gesunden Probanden führt. Jedoch ist dieses Phänomen nur flüchtig. Eine Erhöhung bei längerer niedriger Salzaufnahme ist fraglich. So zeigten sich in dieser Studie bei einer Salzreduktion über 7 Tage keine Veränderungen.

In einer weiteren durch Egan et al. (1991) durchgeführten Interventionsstudie (27 Probanden) wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt (salzarme und salzreiche Ernährung über 7 Tage). Dabei zeigte sich bei den salzsensiblen Probanden (definiert als mittlerer arterieller Blutdruck während hoher Salzaufnahme um mindestens 5 % über dem mittleren arteriellen Blutdruck während niedriger Salzaufnahme) eine Erhöhung des Insulins und der Plasmareninaktivität während der salzreduzierten Ernährung im Vergleich zu der salzreichen. Bei den salzresistenten Probanden (anzunehmen, wenn der mittlere arterielle Blutdruck während der salzreduzierten Phase mindestens so hoch ist wie in der salzreichen Phase) konnte während niedrigen Salzaufnahme ebenfalls eine erhöhte Plasmareninaktivität festgestellt werden, nicht jedoch eine Erhöhung des Insulins. Stattdessen konnten erhöhte LDL-Cholesterinwerte sowie Noradrenalinwerte (Plasma) ermittelt werden. Es wurde geschlussfolgert, dass eine kurzfristige diätische Salzreduktion zu nachteiligen metabolischen und neurohormonalen Effekten führen kann, die nicht durch die Vorteile eines gesenkten Blutdrucks ausgeglichen werden.

Masugi et al. (1988) konnten bei Probanden mit essentieller Hypertonie eine Erhöhung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins unter kurzfristiger diätischer Salzreduktion (5 Tage) nachweisen.

In einer weiteren randomisierten, doppel-blinden Studie von Del Río und Rodríguez-Villamil (1993) wurde eine Salzreduktion über 2 Wochen durchgeführt. Bei den (leicht hypertensiven) Probanden wurde keine Blutdrucksenkung festgestellt, dafür eine erhöhte Plasmareninaktivität sowie eine Zunahme des Gesamtcholesterins, während das HDL-Cholesterin abnahm.

McCarron et al. (1997) konnte an Probanden mit milder bis mäßiger Hypertonie und unter Isradipin-Einnahme eine Abnahme des HDL-Cholesterins und eine Zunahme des Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten bei niedriger Salzaufnahme (4 Wochen) zeigen (dabei kein Nachweis einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks infolge der Salzreduktion) und damit ebenfalls nachteilige Auswirkungen auf den Lipidmetabolismus herausstellen.

In einem 195 Studien umfassenden systematischen Review durch Graudal et al. (2020) konnte einerseits eine Blutdrucksenkung (systolisch und diastolisch) bei Salzreduktion (dabei bei Probanden mit Hypertonie stärker ausgeprägt als bei Probanden ohne Hypertonie)

gezeigt werden sowie eine Zunahme des Renins, Aldosterons, Noradrenalins, Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride (HDL-Cholesterin unverändert). Die metabolischen Effekte einer Salzreduktion manifestierten sich insbesondere bei Probanden mit normalem Blutdruck.

Eine Metaanalyse von Aburto et al. (2013), die nur Studien mit einer Dauer von mindestens 4 Wochen berücksichtigte, konnte keine signifikanten Assoziationen zu Lipidparametern und Katecholaminen nachweisen. Studien zu einer Aktivierung des RAAS wurden jedoch nicht inkludiert.

In Zusammenschau der bisherigen Forschungsbemühungen zeigen sich durchaus nachteilige metabolische Auswirkungen einer Salzreduktion. Meist sind die Beobachtungszeiträume jedoch sehr kurz. Es fehlen Daten zu einer längerfristigen salzarmen Ernährung, idealerweise im Rahmen einer Beobachtungsstudie und nicht im Rahmen einer Interventionsstudie. Die Studiengrößen sind damit einhergehend bisher sehr begrenzt, anzustreben wären Daten aus größeren Studienpopulationen. Oft beschränken sich die bisherigen Studien auch nur einseitig auf die Analyse eines Zusammenhangs zwischen der Salzaufnahme und verschiedenen Stoffwechselfparametern oder auf die Analyse eines Zusammenhangs zwischen der Salzaufnahme und der (kardiovaskulären) Mortalität. Zielführender wäre eine integrative Untersuchung, die sowohl mögliche metabolische Auswirkungen als auch die Mortalität beinhaltet und in Beziehung zueinander setzt.

3. Methodik

3.1. Studiendesign und Teilnehmer

Zur Klärung der Fragestellungen wurden Urin- und Serumproben von Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie analysiert. Bei dieser handelt es sich um eine populationsbasierte, prospektiv-beobachtende und monozentrische Kohortenstudie an der Universitätsmedizin Mainz. Sie wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, Risikofaktoren für verschiedene Krankheitsbilder (Herz-Kreislaufkrankungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Stoffwechsel- und Krebserkrankungen etc.) u.a. durch Anlage von Biomaterialbanken systematisch zu ermitteln (Wild et al. 2012). Die Charakteristika der Gutenberg-Gesundheitsstudie² sind im Folgenden tabellarisch (Tab. 2 und 3) dargestellt.

² im Folgenden stellenweise bezeichnet als GHS

Umfang (N)	15 010 (aus einer Zielgruppe von 210 867 durch stratifizierte Zufallsstichproben ermittelt)
Studienbasis	Landkreis Mainz-Bingen, Stadt Mainz
Alter	35 - 74 Jahre
Stratifizierung	Frauen : Männer = 1:1 Mainz : Mainz-Bingen = 1:1 Altersdekaden = 1:1:1:1
primärer Endpunkt	erstmalig aufgetretener Herzinfarkt sowie kardialer Tod (kardial oder kardiovaskulär)
sekundärer Endpunkt	Auftreten von Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern sowie Tod jeglicher Ursache (einschließlich kardialer Tod)
tertiäre Endpunkte	je nach Schwerpunkt (Augenerkrankungen, onkologische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems oder der Psyche etc.)
Ablauf	<p>04/2007 - 04/2012: Rekrutierung der Probanden und Basisuntersuchung über 5 Stunden (s. Tab. 3) sowie Aushändigung des Ereignistagebuchs</p> <p>10/2009 - 10/2014: Follow - up F1</p> <ul style="list-style-type: none"> • computerassistiertes Telefoninterview mit einem standardisierten Interview sowie einer Erhebung von Endpunkten <p>04/2012 - 04/2017: Follow - up F2</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausführliche Untersuchung in ähnlichem Umfang wie bei Studieneinschluss <p>10/2014 - 10/2019: Follow - up F3</p> <p>Es sind weitere Follow - up - Untersuchungen jeweils über einen Zeitraum von 5 Jahren zur Nachverfolgung geplant.</p>

Tab. 2: Merkmale der Gutenberg-Gesundheitsstudie, zusammengefasst gemäß Wild et al. (2012)

Computerassistiertes telefonisches Interview (alle 2,5 Jahre)	Erfassung von Veränderungen im Gesundheitszustand (z.B. Krankenhausaufenthalte, Auftreten von neuen Erkrankungen) seit dem letzten Termin im Studienzentrum bzw. seit dem letzten Telefoninterview
Medizinisch technische Untersuchung	Erfassung der Medikation; Bestimmung der Körpermaße; Untersuchung und Vermessung der Beine; Lungenfunktionsprüfung; Ruheblutdruck und -puls; EKG; Körpertemperatur; Gefäßuntersuchungen (A. brachialis, Ankle-Brachial-Index); Bestimmung laborchemischer Routineparameter: venöse Blutentnahme; Urinprobe (ca. 15 ml); Stuhlprobe (bei Personen im Alter von 45 - 74 Jahre), Sonographie der Halsgefäße und Aorta abdominals (letztere bei Personen > 45 J.); Echokardiographie; Mobilitätstests (Personen > 45 J.); ophthalmologische Untersuchung; dermatologische Untersuchung; (Sprach-)Audiometrie; neurokognitiver Test (Personen > 45 J.)
Befragung persönlich und mittels Fragebögen	Sozialanamnese, Krebsvorsorge, medizinische Anamnese (Vorerkrankungen o.ä.), Abklärung klassischer Risikofaktoren, vegetative Anamnese, aktuelle Anamnese (krankheitsbezogene Beschwerden etc.), Familienanamnese, Gesundheitsverhalten, Hobbys und Freizeitverhalten, Berufsanamnese, Feinstaub- und Lärmbelastung, Lebenszufriedenheit und Umweltfaktoren, häusliche Umgebung
Gewinnung von Materialien für die Anlage der Biobank	Blutplasma und -serum, DNA und RNA (isoliert), gewaschene Erythrozyten, Urin, Zahntaschenabstrich

Tab. 3: Basisuntersuchung im Rahmen der GHS, zusammengefasst gemäß Wild et al. (2012)

In Abb. 17 ist der Rekrutierungsprozess der Probanden graphisch dargestellt.

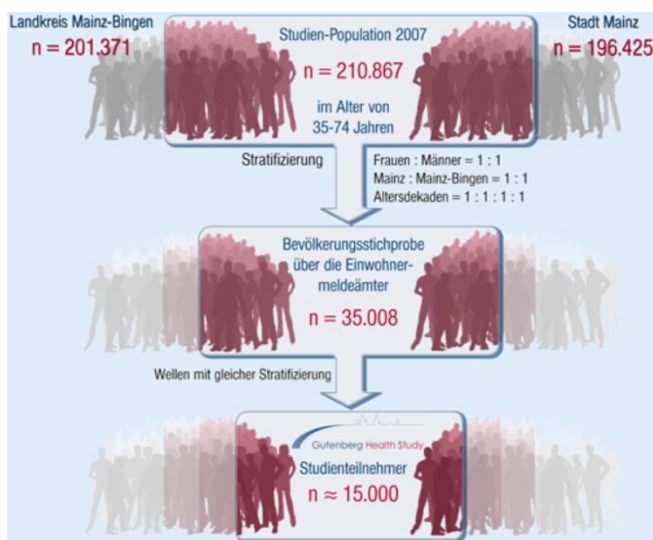


Abb. 17: Rekrutierung der Probanden der GHS (Wild et al. 2012)

Abb. 18 zeigt zudem den bisherigen zeitlichen Ablauf der Gutenberg-Gesundheitsstudie schematisch.

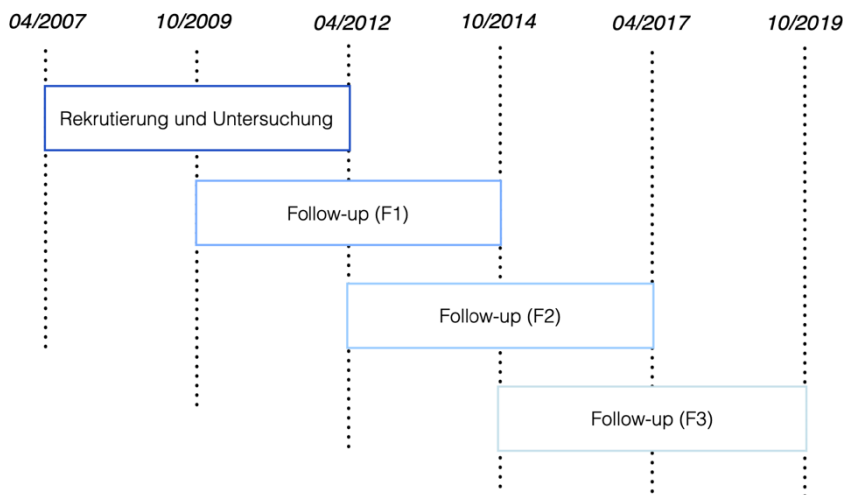


Abb. 18: zeitlicher Ablauf der GHS, basierend auf Wild et al. (2012)

Von den 15 010 Teilnehmern der Gutenberg – Gesundheitsstudie wurden in diese Analyse 14 221 Teilnehmer mit vollständigen Daten eingeschlossen. Zusätzlich wurde auch eine gesunde Subgruppe (3 284 Individuen mit vollständigen Daten von 3 453 Probanden der Gutenberg - Gesundheitsstudie) ohne Vorerkrankungen gebildet, um eine differenziertere Beurteilung durchführen zu können. Ohne Vorerkrankung bedeutet ohne kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, venöse Thrombembolien, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie ohne maligne Erkrankung. In der gesunden Subgruppe sind zudem die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes, Übergewicht, Raucheranamnese und Hypertonie nicht vorhanden - jedoch mit Ausnahme von Dyslipidämien und einer positiven Familienanamnese für Myokardinfarkte/Schlaganfälle. Die Probanden der Gesamtgruppe und der gesunden Subgruppe wurden gemäß der ermittelten Natriumausscheidung aufsteigend in vier Quartile (< 25 %, 25 – 50 %, 50 – 75 %, > 75 %) eingeteilt.

3.2. Definition der Endpunkte

Allgemein wurden zur Kodierung der Endpunkte die Daten aus den Untersuchungen im Studienzentrum, den Telefoninterviews und aus den ICD 10 - codierten Arztbriefen, die bei behandelnden Kliniken angefordert wurden, wenn entsprechende Krankheiten dokumentiert worden waren, verwendet. Primäre Endpunkte dieser Analyse sind dabei zunächst die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität. Für die Ermittlung der

Gesamtmortalität erfolgten in regelmäßigen Abständen (alle drei Monate) Abfragen hinsichtlich des Vitalstatus der Studienteilnehmer bei einem Dienstleister der Einwohnermeldeämter in Rheinlandpfalz. Für die Ermittlung der kardiovaskulären Mortalität wurden die ICD 10 – codierten Totenscheine aus dem Mortalitätsregister verwendet. Die kardiovaskuläre Mortalität umfasst den akuten, letalen Myokardinfarkt (I21 – 23) und den Herzstillstand bei koronarer Herzerkrankung (I46). Sie wurde zusätzlich bei folgenden Diagnosen angenommen, wenn eine andere Todesursache ausgeschlossen war: Hypertonie (I10 – 15), koronare Herzkrankheit (I25), andere kardiovaskuläre Erkrankungen (I51.6, I51.9, I50.9), Atherosklerose (I25, I67.2, I70), Diabetes mellitus (E10 – 14), Dyslipidämie (E78), Übergewicht (E66) und kardiale Symptome (I20-52). Sekundäre Endpunkte dieser Analyse sind das Auftreten eines Myokardinfarkts (I21, I22, I25.2), eines Schlaganfalls (I63, I64, I67.88, G45), einer Herzinsuffizienz (I50), eines Vorhofflimmerns (I48, I47.1) sowie einer kardiovaskulären Erkrankung. Letztere kombiniert die kardiovaskulären Mortalitätsfälle, den Myokardinfarkt, den Schlaganfall, das Vorhofflimmern und die koronare Herzkrankheit (I25.1).

3.3. Ablauf

Die interessierenden Serumparameter wurden im Rahmen der Basisuntersuchung (Nüchternzeit: 8 Stunden) erhoben. Die gewonnenen morgendlichen Nüchtern-Urinproben wurden bei – 70 Grad eingefroren. Im Rahmen der Analyse wurden die Proben aufgetaut und nach Entnahme von 90 µl zentrifugiert, um beim Gefriervorgang entstandene Aggregate zu entfernen. Für die Messung der Konzentrationen von Natrium und Kalium wurden 15 µl Probenvolumen und 50 µl Totvolumen benötigt, für die Messung der Kreatininkonzentration wiederum 8 µl Probenvolumen und 50 µl Totvolumen.

Wie bereits in der Einleitung erläutert korreliert die Natriumausscheidung im Urin verlässlich mit der ernährungsbedingten Natriumaufnahme und kann als Surrogatmarker im Rahmen von Studien verwendet werden.

Unter der Annahme, dass die Kreatininausscheidung im Urin näherungsweise konstant ist, konnte eine die tägliche Natriumausscheidung schätzende Formel, die Kawasaki-Formel gemäß Kawasaki et al. (1993), entwickelt werden.

3.3.1. Herleitung einer Schätzformel für die Natriumausscheidung nach Kawasaki et al. (1991, 1993) und Mente et al. (2014b):

Die Kreatininausscheidung über 24 h kann abgeschätzt werden (mithilfe von Gewicht, Größe und Alter):

a) Männer

$$\text{Kreatininausscheidung über 24 Stunden [mg/Tag]} = (-12,63 \times \text{Alter}) + (15,12 \times \text{Gewicht in kg}) + (7,39 \times \text{Größe in cm}) - 79,9$$

b) Frauen

$$\text{Kreatininausscheidung über 24 Stunden [mg/Tag]} = (-4,72 \times \text{Alter}) + (8,58 \times \text{Gewicht in kg}) + (5,09 \times \text{Größe in cm}) - 74,5$$

Das Verhältnis der Natriumausscheidung über 24 Stunden zur Kreatininausscheidung über 24 Stunden ist proportional zu dem Verhältnis der Natriumkonzentration (Morgenurin) zur Kreatininkonzentration (Morgenurin).

$$\frac{\text{Natriumausscheidung über 24 h}}{\text{Kreatininausscheidung über 24 h}} \sim \frac{\text{Natriumkonzentration Morgenurin}}{\text{Kreatininkonzentration Morgenurin}}$$

Somit erhält man:

$$\begin{aligned} &\text{Natriumausscheidung über 24 h } (X_{\text{Na}}) \text{ in mg/Tag} \\ &= \frac{\text{Natriumkonzentration Morgenurin [mmol/l]}}{\text{Kreatininkonzentration Morgenurin [mmol/l]}} \times \text{Kreatininausscheidung über 24 h [mg/Tag]} \end{aligned}$$

(Für Kalium ist die Formel analog anzuwenden: X_{K})

logarithmische Darstellung:

$$\text{Natriumausscheidung über 24 Stunden} = 16,3 \times \sqrt{X_{\text{Na}}}$$

$$(\text{Kaliumausscheidung über 24 Stunden} = 7,2 \times \sqrt{X_{\text{K}}})$$

Schließlich erhält man die Natriumausscheidung in mmol durch Anwendung von

$$\text{von } n = \frac{m \text{ [g]}}{M \text{ [g/mol]}} \times 1000$$

n = Stoffmenge [mmol]

m = Masse [g]

M = Molmasse [g/mol]

3.3.2. Messung der Natriumkonzentration [mmol/l] im Morgenurin

Die quantitative Bestimmung der Natriumkonzentration im Urin erfolgte mithilfe des Analysengeräts „Alinity c“ (Abbott Diagnostics). Es enthält eine ionenselektive Messelektrode mit einer Membran, die ausschließlich für Natrium durchlässig ist. Zudem enthält es eine Referenzelektrode. Zwischen diesen Elektroden wird eine Spannung gemäß der Nernst-Gleichung aufgebaut, welche mit den zuvor bestimmten Kalibratorspannungen verglichen und in die Ionenkonzentration umgerechnet wird (Loos 2020).

3.3.3. Messung der Kreatininkonzentration [mg/dl] im Morgenurin

Die Messung der Kreatininkonzentration im Urin basiert auf der „Jaffé-Methode“ und wird ebenfalls mithilfe des Analysengeräts „Alinity c“ (Abbott Diagnostics) durchgeführt. Testprinzip ist die Reaktion des in der Urinprobe enthaltenen Kreatinins mit Pikrat bei einem alkalischen pH-Wert. Die Farbintensität des entstehenden Kreatinin-Pikrat-Komplexes ist direkt proportional zur Kreatininkonzentration der Urinprobe (Loos 2019).

3.4. Statistische Analyse

Nach der Erstellung des Analysenplans wurde die statistische Analyse durch den Statistiker der Gutenberg-Gesundheitsstudie durchgeführt. Für die Auswertung wurde die Version 3.6 des R-Statistikprogramms³ benutzt. Für die Darstellung von kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Medianwerte und die 25./75. Perzentile bestimmt und bei kategoriellen Variablen absolute und relative Häufigkeiten. Bei Bedarf wurden kontinuierliche Variablen logarithmisch dargestellt. Um die Zusammenhänge zwischen der täglichen Natriumausscheidung (unabhängige Variable) und verschiedenen interessierenden Serumparametern (abhängige Variable) zu bestimmen, wurden multivariate lineare Regressionsmodelle sowie Spearman-Korrelationen verwendet.

In den multivariaten linearen Regressionsmodellen wurde die Natriumausscheidung einerseits als kontinuierliche Variable betrachtet und andererseits auf das erste und vierte Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen (Referenzquartile) bezogen.

Dabei erfolgte im ersten Modell eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht (primäre Analyse). Das zweite Modell wurde erweitert: Es erfolgte zusätzlich eine Adjustierung für Vorerkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Nierenerkrankung, Hypertonie, maligne Erkrankung), Übergewicht und Raucheranamnese. Im dritten Modell wurden schließlich auch Medikamente (Antidiabetika, Antihypertensiva, Diuretika, β -Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, lipidsenkende Substanzen) eingeschlossen. In der gesunden Subgruppe wurde zudem das Risiko (Odds ratio) der Entwicklung einer

³ R version 3.6.0 (2019-04-26): R core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Hypertonie (Inzidenz) mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt, die unabhängigen Variablen sind dabei die tägliche Natriumausscheidung (kontinuierlich), die Ausscheidung < 25 % und > 75 % im Vergleich zu den mittleren Quartilen sowie log (Renin), log (Aldosteron) und log (Aldosteron/Renin). Mithilfe Coxscher Regressionsmodelle (dabei Adjustierungen in drei Stufen analog zu der linearen Regressionsanalyse, jedoch ohne Adjustierung für kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei entsprechenden Endpunkten) wurden des weiteren die Hazard Ratios für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität (All-cause-Mortalität) sowie diverse Endpunkte (kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung (kontinuierlich sowie für das erste und vierte Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen) bestimmt. Dabei wurden auch die Hypertoniker und Non-Hypertoniker getrennt im Hinblick auf die Gesamtmortalität betrachtet. Schließlich wurde der Einfluss einer Zunahme der Aldosteron- und Reninkonzentration (log(Aldosteron bzw. Renin)) um eine Standardabweichung auf die Gesamtmortalität jeweils im ersten und vierten Quartil untersucht.

Als signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Stichprobe

Es wurden 14 221 Individuen mit vollständigen Daten zur Natriumausscheidung sowie zum RAAS aus der Studienpopulation der Gutenberg-Gesundheitsstudie, welche 15 010 Teilnehmer umfasst, in die Studie eingeschlossen. Diese bilden die Gesamtgruppe. Zusätzlich wurde auch eine gesunde Subgruppe (3 284 Individuen von 3 453 Probanden der GH - Studie) ohne Vorerkrankungen (vgl. Methodik S. 35) gebildet, um eine differenziertere Beurteilung durchführen zu können. Ausgewählte Merkmale der Gesamtgruppe und der gesunden Subgruppe sind in Tab. 4 und 5 dargestellt.

	Männer (N = 7198)	Frauen (N = 7023)
Alter [Jahre]	55 (46/65)	55 (45/64)
BMI [kg/m ²]	27.3 (25/30.2)	25.7 (22.8/29.8)
Größe [cm]	177 (172/182)	164 (159/168)
Gewicht [kg]	85.4 (77.6/95)	69.3 (61.4/79.7)
systolischer Blutdruck [mmHg]	132 (122.5/143.5)	126 (115.5/139.5)
diastolischer Blutdruck [mmHg]	83.5 (77.5/89.5)	80.5 (74.5/87)
Diabetes [%]	11.3 (absolut: 812)	7 (absolut: 490)
Übergewicht [%]	26.5 (absolut: 1910)	24.2 (absolut: 1700)
Hypertonie [%]	54.5 (absolut: 3920)	44.7 (absolut: 3137)
Dyslipidämie [%]	54.4 (absolut: 3917)	33.7 (absolut: 2358)
Familienanamnese für Schlaganfall/ Myokardinfarkt [%]	19.9 (absolut: 1434)	24.2 (absolut: 1699)
kardiovaskuläre Erkrankung [%]	14.7 (absolut: 1046)	8.3 (absolut: 580)
maligne Erkrankung [%]	8 (absolut: 573)	10.1 (absolut: 707)
Raucheranamnese [%]	21 (absolut: 1506)	18.2 (absolut: 1276)
Cholesterin [mg/dl]	214 (188/240)	222 (196/251)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	49 (42/57)	63 (53/74)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	137 (114/160)	136.9 (113/161)
Triglyceride [mg/dl]	117 (86/164.4)	95.4 (72/129)
HbA1c [%]	5.5 (5.2/5.8)	5.5 (5.2/5.8)
Nüchternnglucose [mg/dl]	93 (87/100.2)	90 (84/96)
geschätzte GFR [ml/min/1,73 m ²]	91.5 (81.8/100.4)	88.4 (78.6/97.6)
CRP [mg/l]	1.5 (0.58/2.9)	1.7 (0.7/3.5)
NT-proBNP [ng/l]	41.8 (21/88.6)	76.4 (44.6/131.7)
Hämoglobin [g/dl]	15 (14.4/15.7)	13.6 (13/14.2)
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6.89 (5.78/8.2)	6.98 (5.9/8.3)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	252 (216/294)	286 (246/331)
Natriumausscheidung [mmol/24h]	211.2 (175.2/249.4)	180.8 (146.6/216.3)
Aldosteron [ng/dl]	7.5 (5.59/10)	7.62 (5.75/10.1)
Renin [µU/ml]	14.4 (7.9/25.8)	9.2 (4.7/16.9)
Aldosteron/Renin	5.26 (2.8/9.4)	8.42 (4.7/16.3)

Tab. 4: Ausgewählte Merkmale der Gesamtgruppe (N= 14 221)
Angaben bei kontinuierlichen Variablen als Medianwert sowie 25./75. Perzentile,
bei kategoriellen Variablen als relative und absolute Häufigkeit

	Männer (N = 1442)	Frauen (N = 1842)
Alter [Jahre]	46 (40/55)	47 (40/54)
BMI [kg/m ²]	25.2 (23.6/27)	23.4 (21.5/25.6)
Größe [cm]	180 (175/184)	166 (161/170)
Gewicht [kg]	80.8 (74.5/87.2)	64.4 (58.5/70.5)
systolischer Blutdruck [mmHg]	124 (118.5/130.5)	117 (110/125)
diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (75.5/84.5)	77 (72.5/81.5)
Dyslipidämie [%]	32.6 (absolut: 470)	13.9 (absolut: 256)
Familienanamnese für Myokardinfarkt/ Schlaganfall [%]	15.6 (225)	18 (absolut: 332)
Cholesterin [mg/dl]	213 (190/238)	215 (188/241)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	52 (45/59.8)	68 (58/77.1)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	138 (120/160)	129 (107/152)
Triglyceride [mg/dl]	95 (72/129)	77.4 (61/100)
HbA1c [%]	5.3 (5.1/5.5)	5.3 (5.1/5.6)
Nüchternblutglucose [mg/dl]	90 (85/94.2)	87 (82/92)
geschätzte GFR [ml/min/1,73 m ²]	96.2 (87.4/104.6)	92.4 (83.6/101.8)
CRP [mg/l]	1 (0.5/1.7)	1.1 (0.5/2.1)
NT-proBNP [ng/l]	29.6 (16/51)	63.5 (39/95.7)
Hämoglobin [g/dl]	14.9 (14.3/15.6)	13.5 (12.9/14.1)
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6.2 (5.3/7.3)	6.6 (5.7/7.9)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	252 (220/292)	281 (244.7/325)
Natriumausscheidung [mmol/24h]	209.1 (177.6/241.8)	173.1 (142.4/203.6)
Aldosteron [ng/dl]	7 (5.4/9.1)	7.4 (5.7/9.8)
Renin [μU/ml]	13.1 (8.3/19.2)	9 (5.2/14.2)
Aldosteron/Renin	5.6 (3.6/8.9)	8.6 (5.4/14.2)

Tab. 5: Ausgewählte Merkmale der gesunden Subgruppe (N= 3 284)
Angaben bei kontinuierlichen Variablen als Medianwert sowie 25./75. Perzentile,
bei kategoriellen Variablen als relative und absolute Häufigkeit

Die mediane Natriumausscheidung der Gesamtgruppe beträgt 196 mmol/24 h (entspricht 4,5 g/24 h) und in der gesunden Subgruppe 188 mmol/24 h (entspricht 4,3 g/24 h). Dabei zeigt sich, dass Männer im Durchschnitt und Median eine um ca. 15 % höhere Natriumausscheidung aufweisen als Frauen (Tab. 6).

	Mittelwert (Standardabweichung)	Median (25./75. Perzentile)	N
Männer	214 (60,3)	211 (175/249)	7198
Frauen	184 (56,1)	181 (147/216)	7023
Gesamt	199 (60,2)	196 (159/235)	14221

Tab. 6: Natriumausscheidung [mmol/24 h] in der Gesamtgruppe

	1. Perzentile	2. Perzentile	2,5. Perzentile	5. Perzentile	95. Perzentile	97,5. Perzentile	98. Perzentile	99. Perzentile
Männer	86,5	102	107	122	314	340	352	389
Frauen	71,5	84,8	87,3	101	277	303	311	338
Gesamt	77,6	89,3	94,3	109	300	326	334	370

Tab. 7: Perzentilen der Natriumausscheidung [mmol/24 h] in der Gesamtgruppe

Die Probanden der Gesamtgruppe und der gesunden Subgruppe wurden gemäß der ermittelten Natriumausscheidung aufsteigend in vier Quartile eingeteilt. Im untersten Quartil (< 25 %) betrug der Medianwert der Natriumausscheidung in der Gesamtgruppe 134 mmol/24 h bzw. 3,1 g/24 h (in der gesunden Subgruppe: 132 mmol/24 h bzw. 3 g/24 h), im zweiten Quartil (25 – 50 %) in der Gesamtgruppe 178 mmol/24 h bzw. 4,1 g/24 h (gesunde Subgruppe: 173 mmol/24 h bzw. 4 g/24 h), im 3. Quartil (50 – 75 %) in der Gesamtgruppe 213 mmol/24 h bzw. 5 g/24 h (gesunde Subgruppe: 204 mmol/24 h bzw. 4,7 g/24 h) und im obersten Quartil (> 75 %) in der Gesamtgruppe 264 mmol/24 h bzw. 6,1 g/24 h (gesunde Subgruppe: 250 mmol/24 h bzw. 5,8 g/24 h). In der Gesamtgruppe umfasst jedes Quartil dabei 3555 Teilnehmer (Ausnahme drittes Quartil: 3556) und in der gesunden Subgruppe 821 Teilnehmer.

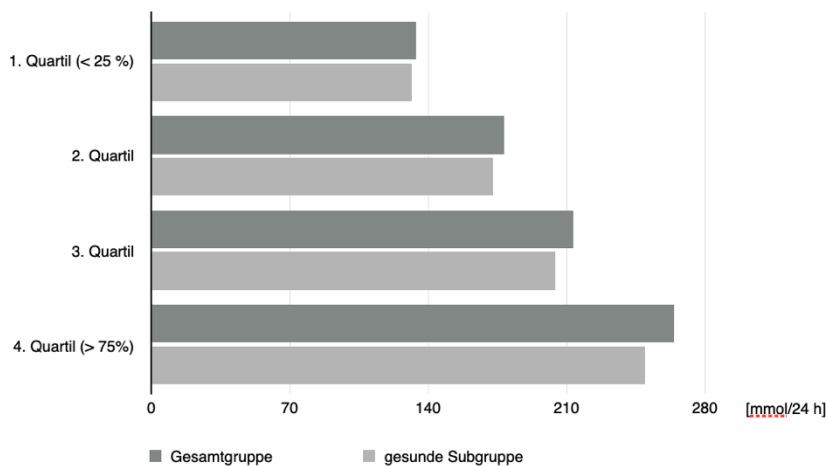


Abb. 19: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen
x-Achse: Natriumausscheidung [mmol/24 h], y-Achse: Quartile

Dabei nehmen die Unterschiede in der Natriumausscheidung zwischen der gesunden Subgruppe und der Gesamtgruppe mit zunehmender Natriumausscheidung zu (Abb. 19). Im untersten Quartil ist die Divergenz am niedrigsten (1,5 %) und im obersten Quartil am höchsten (5,3 %).

Im Folgenden wurden sodann Männer und Frauen getrennt betrachtet. Dabei ergibt sich für die Männer der Gesamtgruppe eine mediane Natriumausscheidung von 211 mmol/24 h und

für die Frauen von 181 mmol/24 h. In der gesunden Subgruppe beträgt die mediane Natriumausscheidung der Männer 209 mmol/24 h und für die Frauen 173 mmol/24 h. In jedem Quartil ist dabei sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der gesunden Subgruppe die mediane Natriumausscheidung der Männer größer als die diejenige der Frauen, wobei die Divergenzen zwischen Männern und Frauen in beiden Gruppen (gesund und gesamt) im ersten und letzten Quartil am höchsten sind (Abb. 20, 21).

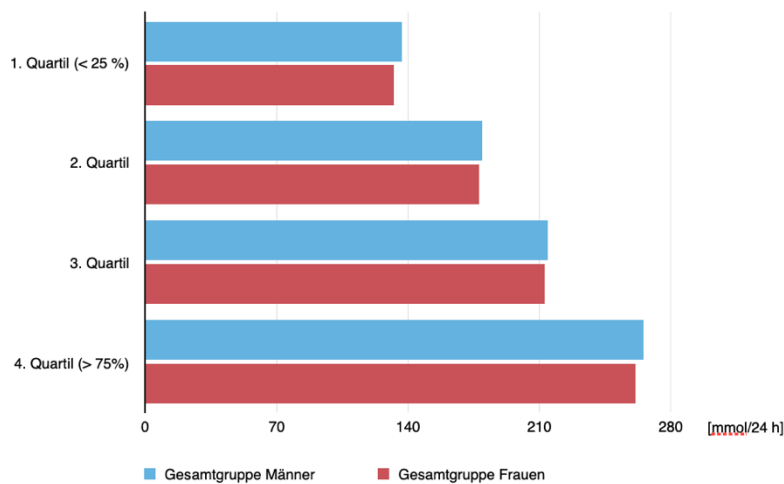


Abb. 20: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen (Männer und Frauen, Gesamtgruppe)
x-Achse: Natriumausscheidung [mmol/24 h], y-Achse: Quartile

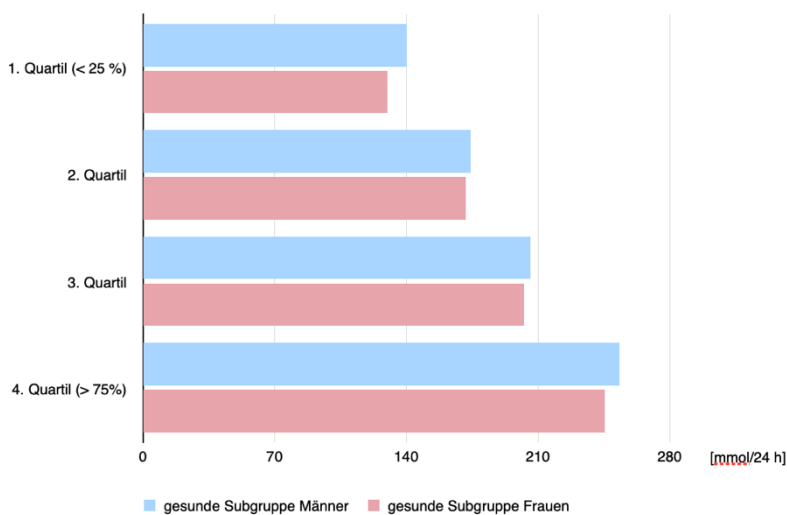


Abb. 21: Vergleich der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen (Männer und Frauen, gesunde Subgruppe)
x-Achse: Natriumausscheidung [mmol/24 h], y-Achse: Quartile

4.1.1. Demographische Daten

In der Gesamtgruppe befinden sich 7198 männliche Probanden (7023 weibliche), davon 1195 im ersten Quartil (Frauen: 2360), 1610 im zweiten Quartil (Frauen: 1946), 1948 im dritten Quartil (Frauen: 1607) und 2445 im vierten Quartil (Frauen: 1110).

Wie aufgrund der niedrigeren Natriumausscheidung erwartet, zeigt sich ein überwiegender Frauenanteil im untersten Quartil (66,4 %), der mit zunehmender Natriumausscheidung abnimmt. Im dritten und vierten Quartil überwiegen die Männer (Abb. 22, 23).

In der gesunden Subgruppe befinden sich 1442 männliche Probanden (1842 weibliche), davon 184 im ersten Quartil (Frauen: 637), 292 im zweiten Quartil (Frauen: 529), 420 im dritten Quartil (Frauen: 401) und 546 im vierten Quartil (Frauen: 275).

Somit ist Frauenanteil in der gesunden Subgruppe im untersten Quartil sogar noch stärker ausgeprägt (77,6 %) und nimmt mit zunehmender Natriumausscheidung ebenfalls ab.

Insgesamt beträgt der Frauenanteil in der Gesamtgruppe 49,4 % und in der gesunden Subgruppe 56,1 %.

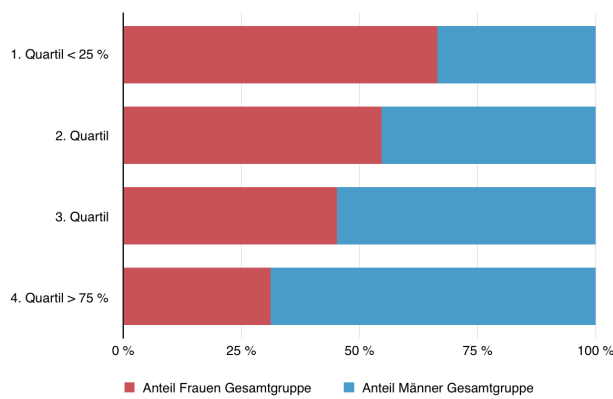


Abb. 22: Verteilung von Männern und Frauen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung (Gesamtgruppe)

x-Achse: prozentualer Anteil, y-Achse: Quartile

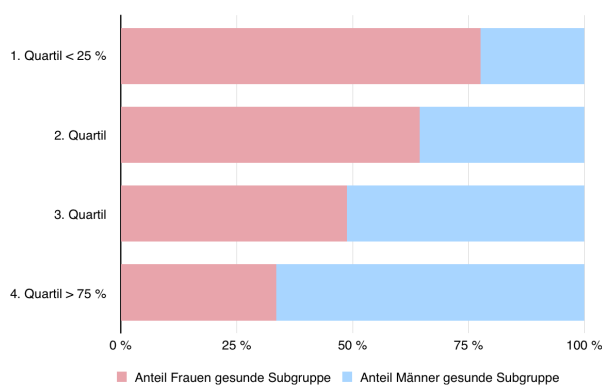


Abb. 23: Verteilung von Männern und Frauen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung (gesunde Subgruppe)

x-Achse: prozentualer Anteil, y-Achse: Quartile

Aufgrund der Rekrutierung in Altersdekaden sind alle Dekaden gleich stark. Entsprechend ist die Altersverteilung in der Gesamtgruppe gleichmäßig (Median insgesamt: 55 Jahre, Männer: 55 Jahre, Frauen: 55 Jahre): In jedem Quartil liegt das mediane Alter nahe bei 55 Jahren, wobei bei den Männern eine leichte Abnahme der Natriumausscheidung mit dem Alter zu beobachten ist, während bei Frauen der umgekehrte Trend besteht (Männer 1. Quartil: 58 Jahre, 2. Quartil: 56 Jahre, 3. Quartil: 55 Jahre, 4. Quartil: 54 Jahre; Frauen 1. Quartil: 53 Jahre, 2. Quartil: 54 Jahre, 3. und 4. Quartil: 56 Jahre). Auch in der gesunden Subgruppe ist die Altersverteilung ausgewogen (Median insgesamt: 47 Jahre, Männer: 46 Jahre, Frauen: 47 Jahre): In den ersten beiden Quartilen beträgt das mediane Alter 47 Jahre und in den letzten beiden 46 Jahre (Männer 1. Quartil: 49,5 Jahre, 2. Quartil 47 Jahre, 3. und 4. Quartil 46 Jahre; Frauen 1. und 2. Quartil 47 Jahre, 3. Quartil 46 Jahre, 4. Quartil: 47 Jahre).

4.1.2. kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Folgenden ist die Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Gesamtgruppe bezogen auf die Quartile der Natriumausscheidung graphisch dargestellt, dabei nach Frauen und Männern jeweils differenziert.

4.1.2.1. Diabetes

Mit zunehmender Natriumausscheidung nimmt auch der Anteil an Diabeteserkrankungen bei den Frauen zu. Im 1. Quartil ist ein leicht erhöhter Anteil im Vergleich zum 2. Quartil zu beobachten. Bei den Männern hingegen nimmt der Anteil an Diabeteserkrankungen mit zunehmender Natriumausscheidung tendenziell eher ab.

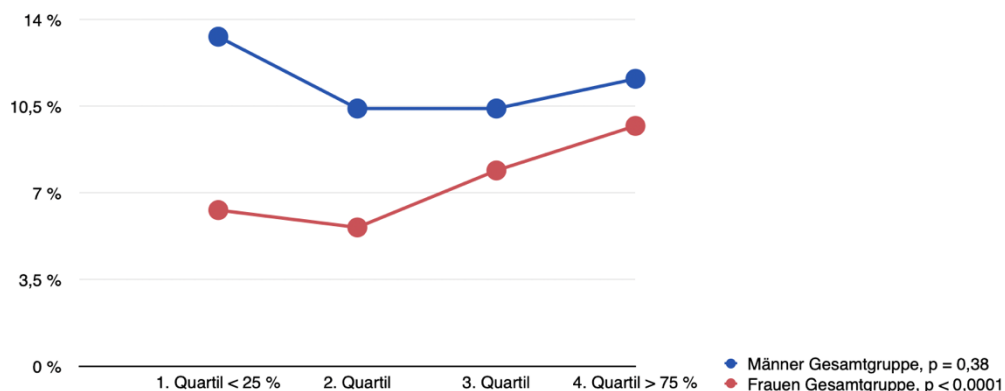


Abb. 24: Vergleich der Diabetiker [%] in den einzelnen Quartilen

4.1.2.2. Übergewicht und BMI

Je höher die Natriumausscheidung, desto höher ist auch der Anteil an Übergewichtigen.

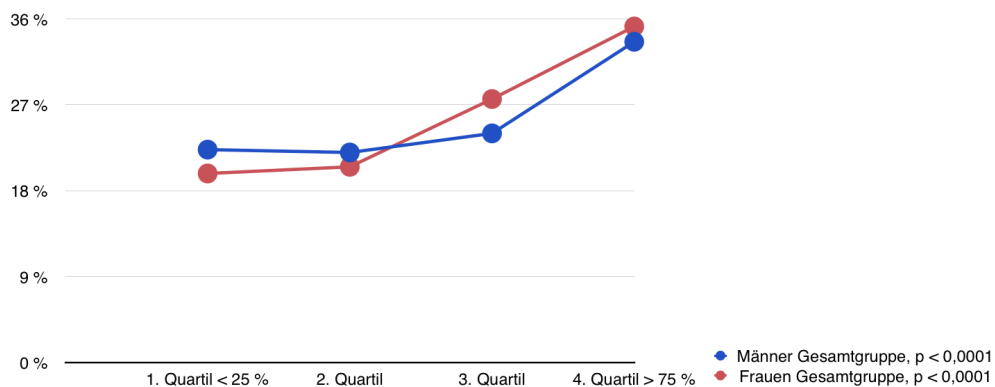


Abb. 25: Vergleich der Übergewichtigen [%] in den einzelnen Quartilen

Ebenso nehmen die BMI-Werte sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen zu, wobei der Anstieg in der gesunden Subgruppe deutlich schwächer ist.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
BMI [kg/m²]					
- Gesamtgruppe Männer	26,8	26,9	27	28	< 0,0001
- Gesamtgruppe Frauen	25	25,3	26,4	27,6	< 0,0001
BMI [kg/m²]					
- gesunde Subgruppe Männer	25,1	25,1	25,2	25,4	0,18
- gesunde Subgruppe Frauen	23,1	23,2	23,5	23,8	0,00019

Tab. 8: Vergleich der Medianwerte (BMI) in den einzelnen Quartilen

4.1.2.3. Rauchen

In dem Quartil mit der niedrigsten Natriumausscheidung ist der Anteil an Rauchern am höchsten.

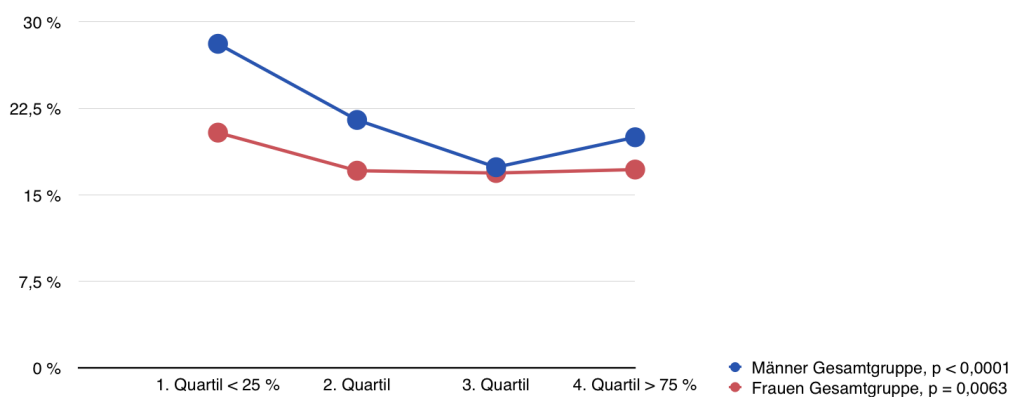


Abb. 26: Vergleich der Raucher [%] in den einzelnen Quartilen

4.1.2.4. Hypertonie, systolischer und diastolischer Blutdruck

Mit steigender Natriumausscheidung nimmt auch die Hypertonieprävalenz zu, bei den Frauen stärker als bei den Männern.

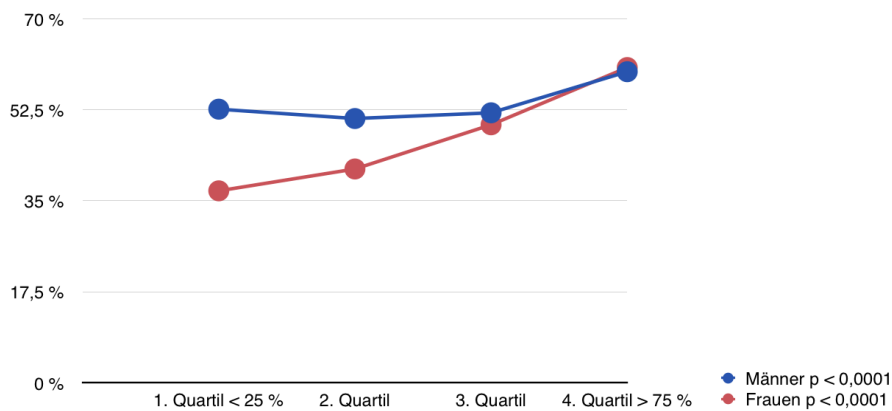


Abb. 27: Vergleich der Hypertoniker [%] in den einzelnen Quartilen

In vergleichbarer Weise steigt mit zunehmender Natriumausscheidung der systolische Blutdruck, insbesondere bei den Frauen der Gesamtgruppe.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
Syst. RR [mmHg]					
- Gesamtgruppe Männer	131	131	132,5	133,5	< 0,0001
- Gesamtgruppe Frauen	123,5	125	128,5	131	< 0,0001
Syst. RR [mmHg]					
- gesunde Subgruppe Männer	122,5	124,5	124,3	125	0,018
- gesunde Subgruppe Frauen	116	117,5	117,5	118,5	0,00049

Tab. 9: Vergleich der Medianwerte (systolischer Blutdruck) in den einzelnen Quartilen

Auch der diastolische Blutdruck steigt mit zunehmender Natriumausscheidung.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
Diast. RR [mmHg]					
- Gesamtgruppe Männer	82	83,5	83,5	84,5	< 0,0001
- Gesamtgruppe Frauen	79,5	80,5	81,5	82,5	< 0,0001
Diast. RR [mmHg]					
- gesunde Subgruppe Männer	79	81	80	80,5	0,1
- gesunde Subgruppe Frauen	76,5	76,5	77,5	78,5	0,0056

Tab. 10: Vergleich der Medianwerte (diastolischer Blutdruck) in den einzelnen Quartilen

4.1.2.5. Dyslipidämien

In der Gesamtgruppe (Frauen) geht eine erhöhte Natriumausscheidung auch mit einem steigenden Anteil an Dyslipidämien einher. In den übrigen Gruppen ist eine leichte Abnahme feststellbar.

		1. Quartil < 25%	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75%	p-Werte
Gesamtgruppe	Männer	56,7 %	53,2 %	54,6 %	54 %	0,34
	Frauen	33,8 %	30,3 %	34,7 %	37,9 %	0,012
gesunde Subgruppe	Männer	35,9 %	33,9 %	31,4 %	31,7 %	0,26
	Frauen	15,3 %	14,4 %	12,2 %	12,4 %	0,13

Tab. 11: Vergleich der Anteile an Teilnehmern mit Dyslipidämie in den einzelnen Quartilen

4.1.2.6. Familienanamnese Myokardinfarkt/Schlaganfall

In der Gesamtgruppe (Frauen und Männer) besteht im Hinblick auf eine positive Familienanamnese bezüglich Myokardinfarkt/Schlaganfall mit zunehmender Natriumausscheidung eine erhöhte Prävalenz. In der gesunden Subgruppe ist kein Anstieg zu beobachten.

		1. Quartil < 25%	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75%	p-Werte
Gesamtgruppe	Männer	19,5 %	19,1 %	18,7 %	21,6 %	0,074
	Frauen	23,2 %	24,3 %	23,3 %	27,3 %	0,043
gesunde Subgruppe	Männer	17,4 %	13 %	15 %	16,8 %	0,59
	Frauen	17,9 %	15,9 %	20,9 %	18,2 %	0,44

Tab. 12: Vergleich der Anteile an Teilnehmern mit positiver Familienanamnese für einen Myokardinfarkt/Schlaganfall in den einzelnen Quartilen

4.1.3. Vorerkrankungen in der Gesamtgruppe

Bei den Männern besteht im ersten Quartil ein leicht erhöhter Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen, Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit und malignen Erkrankungen. Im ersten und im vierten Quartil sind die Anteile an Myokardinfarkten, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronischer Herzinsuffizienz und venösen Thrombembolien im Vergleich zu den mittleren Quartilen erhöht.

Auffällig ist zudem eine Zunahme der malignen Erkrankungen mit abnehmender Natriumausscheidung (Tab. 13).

	1. Quartil (< 25 %) N = 1195	2. Quartil (25 - 50 %) N = 1610	3. Quartil (50 - 75 %) N = 1948	4. Quartil (> 75 %) N = 2445
kardiovaskuläre Erkrankung	16,5 % (196)	15 % (240)	13,5 % (260)	14,5 % (350)
Myokardinfarkt	5,6 % (66)	3,7 % (60)	4,1 % (79)	4,5 % (109)
Schlaganfall	2,4 % (29)	2,6 % (42)	2,1 % (41)	2,2 % (54)
Vorhofflimmern	4,5 % (53)	4 % (63)	3,1 % (59)	3,4 % (83)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3,8 % (45)	3,7 % (58)	3,1 % (60)	4 % (96)
Koronare Herzkrankheit	7 % (82)	6,6 % (104)	6,2 % (119)	5,9 % (140)
Chronische Herzinsuffizienz	1,7 % (20)	1,1 % (17)	1,1 % (22)	1,4 % (35)
Venöse Thrombembolie	3,3 % (39)	3,3 % (52)	2,4 % (46)	2,9 % (71)
Chronische Niereninsuffizienz	1 % (12)	1 % (16)	0,8 % (15)	1,6 % (39)
Chronische Leberinsuffizienz	0,5 % (6)	0,9 % (14)	0,6 % (12)	0,5 % (12)
maligne Erkrankung	9,2 % (110)	8,8 % (141)	7,9 % (154)	6,9 % (168)

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung (relativ und absolut) der Vorerkrankungen, Gesamtgruppe Männer

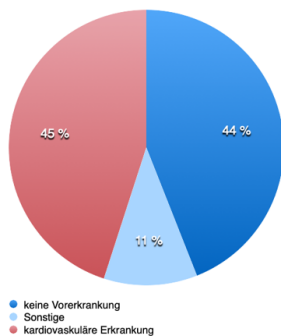


Abb. 28: Vorerkrankungen 1. Quartil

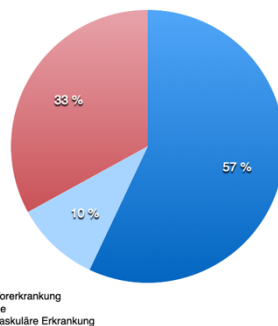


Abb. 29: Vorerkrankungen mittlere Quartile

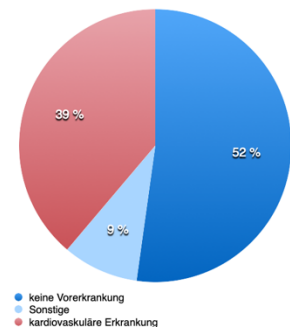


Abb. 30: Vorerkrankungen 4. Quartil

Sonstige: chron. Niereninsuffizienz, chron. Leberinsuffizienz, maligne Erkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankung: einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, chron. Herzinsuffizienz, venöse Thrombembolie

Insgesamt ist bei den Männern der Gesamtgruppe im ersten Quartil und im vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen ein erhöhter Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen feststellbar.

Bei den Frauen weist das vierte Quartil schwerpunktmäßig die höchsten Anteile an Vorerkrankungen auf. Lediglich die Anteile an Schlaganfällen und malignen Erkrankungen sind im ersten Quartil am höchsten (Tab. 14).

	1. Quartil (< 25 %) N = 2360	2. Quartil (25 - 50 %) N = 1946	3. Quartil (50 - 75 %) N = 1607	4. Quartil (> 75 %) N = 1110
kardiovaskuläre Erkrankung	8,2 % (192)	7 % (135)	9,3 % (148)	9,5 % (105)
Myokardinfarkt	1,2 % (28)	1 % (19)	1,6 % (25)	1,7 % (19)
Schlaganfall	1,7 % (39)	1,1 % (22)	1,1 % (17)	1,1 % (12)
Vorhofflimmern	1,7 % (39)	1,4 % (28)	1,4 % (22)	2,6 % (29)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2,8 % (65)	2,5 % (48)	3,2 % (51)	3,6 % (39)
Koronare Herzkrankheit	2,1 % (49)	1,8 % (34)	2,3 % (37)	2,4 % (26)
Chronische Herzinsuffizienz	1,2 % (28)	1,1 % (22)	1,2 % (19)	1,8 % (20)
Venöse Thrombembolie	4,9 % (114)	3,6 % (70)	5,8 % (92)	6 % (66)
Chronische Niereninsuffizienz	1,1 % (27)	0,7 % (13)	1,2 % (19)	0,6 % (7)
Chronische Leberinsuffizienz	0,6 % (15)	1 % (19)	0,9 % (14)	1,3 % (14)
maligne Erkrankung	11,6 % (274)	9,1 % (177)	9,8 % (158)	8,8 % (98)

Tab. 14: Häufigkeitsverteilung (relativ und absolut) der Vorerkrankungen, Gesamtgruppe Frauen

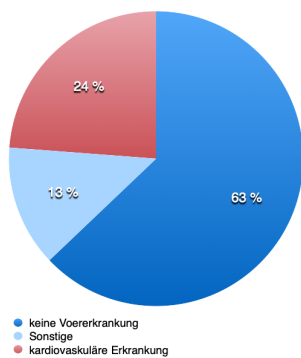


Abb. 31: Vorerkrankungen 1. Quartil

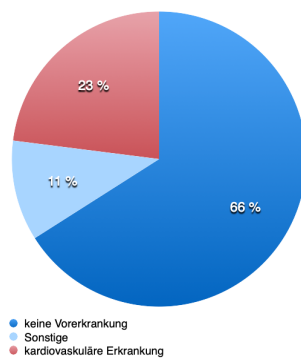


Abb. 32: Vorerkrankungen mittlere Quartile

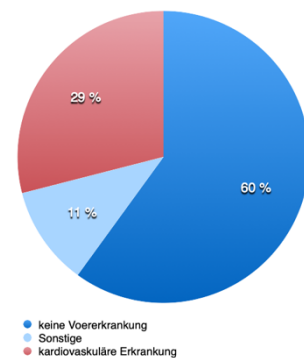


Abb. 33: Vorerkrankungen 4. Quartil

Sonstige: chron. Niereninsuffizienz, chron. Leberinsuffizienz, maligne Erkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankung: einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, chron. Herzinsuffizienz, venöse Thrombembolie

Insgesamt ist der Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen bei den Frauen im vierten Quartil am höchsten.

4.1.4. Medikamentenanamnese in der Gesamtgruppe

Tab. 15 zeigt die Medikamenteneinnahme der Gesamtgruppe in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung. Bis auf die Einnahme von ACE-Hemmern, welche im vierten Quartil deutlich erhöht ist, zeigt sich eine verhältnismäßig gleichmäßige Verteilung.

		1. Quartil < 25%	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75%	p-Werte
Antidiabetika	Gesamt	5,9	5,2	6,1	7,5	0,0012
	Männer	10	7	7,1	8,1	0,21
	Frauen	3,8	3,8	4,9	6,3	0,00037
Antihypertensiva	Gesamt	1	0,8	1	1,3	0,17
	Männer	1,6	0,8	0,8	1,2	0,58
	Frauen	0,7	0,7	1,3	1,5	0,017
Diuretika	Gesamt	5,1	3,7	3,9	8,5	< 0,0001
	Männer	5,8	3,9	3,5	7,1	0,011
	Frauen	4,7	3,6	4,4	11,4	< 0,0001
beta-Blocker	Gesamt	16,6	16,1	16	19,2	0,0054
	Männer	19,1	17,3	15,7	18,2	0,61
	Frauen	15,3	15,1	16,3	21,4	< 0,0001
Calciumantagonisten	Gesamt	6,6	5,4	6,7	10,4	< 0,0001
	Männer	9,1	6,1	6,4	10,3	0,015
	Frauen	5,3	4,9	7	10,7	< 0,0001
ACE-Hemmer	Gesamt	18,6	19,3	23,7	33,7	< 0,0001
	Männer	24,5	24	24,6	33,5	< 0,0001
	Frauen	15,7	15,4	22,7	34,1	< 0,0001
Lipidsenkende Substanzen	Gesamt	12,4	11,9	14,2	14,6	0,00069
	Männer	16,8	15,5	16	15	0,22
	Frauen	10,2	9	12,1	13,7	0,00048

Tab. 15: Medikamenteneinnahme [%] in den einzelnen Quartilen

4.1.5. Laborspezifische Parameter

4.1.5.1. Lipidstoffwechselfparameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride)

Eine diese Arbeit zugrunde liegende Hypothese besteht darin, dass eine niedrige Natriumaufnahme, geschätzt durch die Natriumausscheidung im Urin, zu einem erhöhten Gesamtcholesterin und/ oder LDL-Cholesterin führen könnte. Möglich ist auch eine Erhöhung der Triglyceride und/oder eine Abnahme des HDL-Cholesterins. Dies wurde mithilfe eines multiplen, linearen Regressionsmodells überprüft.

(1) Triglyceride

Mit zunehmender Natriumausscheidung ist für Triglyceride als kontinuierliche Variable im multiplen linearen Regressionsmodell eine Abnahme der Triglyceridkonzentration (log (TG [mg/dl])) feststellbar (β -Koeffizient: - 0,00019, Konfidenzintervall: -0,000316 bis - 0,000063, $p = 0,0033$). Eine Natriumausscheidung < 25 % geht mit einer Zunahme der

Triglyceridkonzentration (log (TG [mg/dl])) im Vergleich zu den mittleren Quartilen einher (β -Koeffizient: 0,0214, Konfidenzintervall: 0,00354 – 0,0393, $p = 0,019$). Es wurde dabei für Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente adjustiert. Bei einer Natriumausscheidung $> 75\%$ konnte in einem solchen Modell kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,39$, β -Koeffizient: - 0,00802, KI: -0,0262 – 0,0101), nur bei einer Adjustierung nach Alter und Geschlecht ist eine Erhöhung der Triglyceridkonzentration mit steigender Natriumausscheidung feststellbar (β -Koeffizient: 0,0422, Konfidenzintervall: 0,0234 – 0,061, $p < 0,0001$). Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine leichte Erhöhung der Triglyceride bei abnehmender Natriumaufnahme hin.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
Triglyceride [mg/dl] - Gesamtgruppe Männer	119	116	117	117	0,77
- Gesamtgruppe Frauen	95	93	97	98,7	0,0085
Triglyceride [mg/dl] - gesunde Subgruppe Männer	99,7	98	94	94	0,08
- gesunde Subgruppe Frauen	81	76	76	78	0,19

Tab. 16: Vergleich der Medianwerte (Triglyceride) in den einzelnen Quartilen

(2) Gesamtcholesterin

Für Cholesterin als kontinuierliche Variable [mmol/l] ergibt sich im multiplen linearen Regressionsmodell eine Zunahme von 0,0118 mmol/l bezogen auf 1 mmol/24 h Natriumausscheidung (β -Koeffizient = 0,0118, KI: 0,000587 - 0,0229, $p = 0,039$). Im Hinblick auf eine Natriumausscheidung $< 25\%$ und $> 75\%$ konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden (1. Quartil: $p = 0,14$, β -Koeffizient = - 1,19, KI: - 2,77 – 0,383; 4. Quartil: $p = 0,12$, β -Koeffizient = 1,26, KI: - 0,347 – 2,86), es besteht ein Trend zu einer Abnahme des Cholesterins bei niedriger Natriumaufnahme und zu einer Erhöhung bei gesteigerter Natriumaufnahme. Die Ergebnisse sind bezogen auf adjustierte Modelle nach Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente und deuten insgesamt auf eine Zunahme des Cholesterins mit steigender Natriumaufnahme hin.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
Cholesterin [mmol/l] - Gesamtgruppe Männer	214	215	214	214	0,83
- Gesamtgruppe Frauen	221	224	224	224	0,0049
Cholesterin [mmol/l] - gesunde Subgruppe Männer	210	220	213	210	0,11
- gesunde Subgruppe Frauen	213	216	215	217	0,23

Tab. 17: Vergleich der Medianwerte (Gesamtcholesterin) in den einzelnen Quartilen

(3) LDL

Für LDL als kontinuierliche Variable [mg/dl] konnten keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden ($p = 0,067$, β -Koeffizient = $0,00927$, KI: $-0,000651 - 0,0192$), es besteht nur ein Trend zu einer Erhöhung bei zunehmender Natriumaufnahme. Für das erste Quartil konnte eine signifikante Abnahme der LDL-Konzentration bei Adjustierung nach Alter und Geschlecht sowie zusätzlich für Vorerkrankungen im Vergleich zu den mittleren Quartilen festgestellt werden (β -Koeffizient im 2. Modell = $-1,69$, KI: $-3,12$ bis $-0,259$, $p = 0,021$). Nach weiterer Adjustierung für Medikamente ist der Zusammenhang jedoch nur noch höchstens grenzwertig signifikant ($p = 0,057$, β -Koeffizient im 3. Modell = $-1,35$, KI: $-2,74 - 0,039$). Auch für das vierte Quartil konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,28$, β -Koeffizient im 3. Modell = $0,784$, KI: $-0,634 - 2,2$).

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
LDL [mg/dl]					
- Gesamtgruppe Männer	137	137	137	136	0,59
- Gesamtgruppe Frauen	135	138	138	137	0,0062
LDL [mg/dl]					
- gesunde Subgruppe Männer	136	143,9	138	136	0,088
- gesunde Subgruppe Frauen	127	131	129,9	129	0,33

Tab. 18: Vergleich der Medianwerte (LDL) in den einzelnen Quartilen

(4) HDL

Im Hinblick auf HDL als kontinuierliche Variable [mg/dl] zeigt sich eine Steigerung um $0,0064$ mg/dl (β -Koeffizient) pro mmol/24 h Natriumausscheidung (KI: $0,0026 - 0,0102$, $p = 0,00096$). Für das erste Quartil konnten dabei keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden ($p = 0,077$, β -Koeffizient = $-0,484$, KI: $-1,02 - 0,0519$), für das vierte Quartil konnte jedoch eine signifikante Erhöhung des HDL (β -Koeffizient = $0,602$, KI: $0,0578 - 1,15$, $p = 0,03$) im Vergleich zu den mittleren Quartilen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse beziehen sich auf nach Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente adjustierte Modelle. Sie deuten auf eine Zunahme des HDL mit steigender Natriumaufnahme hin.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
HDL [mg/dl]					
- Gesamtgruppe Männer	49	48,6	49	49	0,9
- Gesamtgruppe Frauen	63	64	63	62	0,35
HDL [mg/dl]					
- gesunde Subgruppe Männer	50	51	52	52	0,083
- gesunde Subgruppe Frauen	68	67	68	69	0,19

Tab. 19: Vergleich der Medianwerte (HDL) in den einzelnen Quartilen

4.1.5.2. Glucosestoffwechselformparameter (HbA1c, Nüchternblutglucose)

Eine weitere dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese besteht darin, dass eine niedrige Natriumaufnahme, geschätzt durch die Natriumausscheidung im Urin, eine Erhöhung der Nüchternblutglucose und/ oder der HbA1c-Werte im Sinne einer Insulinresistenz induzieren könnte. Dies wurde für HbA1c ebenfalls mithilfe eines multiplen, linearen Regressionsmodells überprüft.

(1) HbA1c

In Bezug auf HbA1c als kontinuierliche Variable [%] konnte nur im ersten Modell ein signifikantes Ergebnis erzielt werden (β -Koeffizient: 0,000239, KI: 0,0000534 – 0,000424, $p = 0,012$), welches eine Zunahme des HbA1c-Wertes bei steigender Natriumausscheidung indiziert. Nach Adjustierung ist das Ergebnis nicht mehr signifikant ($p = 0,16$, β -Koeffizient im 3. Modell = - 0,000115, KI: - 0,000277 – 0,0000461). Für das erste Quartil liegen im zweiten Modell signifikante Ergebnisse vor (β -Koeffizient: 0,0271, KI: 0,00127 – 0,0529, $p = 0,04$), nach Volladjustierung besteht jedoch keine Signifikanz mehr ($p = 0,27$, β -Koeffizient = 0,0127, KI: -0,01 – 0,0355). Auch für das vierte Quartil konnte nur im ersten Modell ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (β -Koeffizient = 0,0292, KI: 0,00242 – 0,0559, $p = 0,033$), welcher bei Volladjustierung aufgehoben wird ($p = 0,24$, β -Koeffizient = - 0,0137, KI: -0,0369 – 0,0094).

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
HbA1c					
- Gesamtgruppe Männer	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	0,25
- Gesamtgruppe Frauen	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	0,0034
HbA1c					
- gesunde Subgruppe Männer	5,4 %	5,3 %	5,3 %	5,3 %	0,01
- gesunde Subgruppe Frauen	5,3 %	5,4 %	5,3 %	5,3 %	0,017

Tab. 20: Vergleich der Medianwerte (HbA1c) in den einzelnen Quartilen

(2) Nüchternblutglucose

Die Nüchternblutglucosewerte [mg/dl] zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Quartilen.

	1. Quartil < 25 %	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil > 75 %	p-Werte
Nüchternblutglucose [mg/dl]					
- Gesamtgruppe Männer	94	93	93	93	0,17
- Gesamtgruppe Frauen	90	89	90	91,1	0,0005
Nüchternblutglucose [mg/dl]					
- gesunde Subgruppe Männer	90	90	90	89	0,083
- gesunde Subgruppe Frauen	87	87	86	88	0,83

Tab. 21: Vergleich der Medianwerte (Nüchternblutglucose) in den einzelnen Quartilen

4.1.5.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Eine weitere mögliche Erklärung für die durch Mente et al. (2016) festgestellte erhöhte Mortalität bei niedriger Natriumaufnahme könnte auf einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems basieren. Die Zusammenhänge zwischen der Aldosteron- und Reninkonzentration im Serum und der Natriumausscheidung wurden zunächst mittels linearer Regressionsmodelle untersucht.

(1) Aldosteron

Für Aldosteron als kontinuierliche Variable ($\log(\text{Aldosteron [ng/dl]})$) konnte eine Abnahme des Aldosterons mit zunehmender Natriumausscheidung nachgewiesen werden (β -Koeffizient = $-0,00243$, KI: $-0,00255$ bis $-0,0023$, $p < 0,0001$). Für das erste Quartil zeigt sich im Vergleich zu den mittleren Quartilen eine Zunahme des Aldosterons (β -Koeffizient = $0,255$, KI: $0,237$ – $0,273$, $p < 0,0001$) und für das 4. Quartil eine Abnahme (β -Koeffizient = $-0,143$, KI: $-0,161$ bis $-0,125$, $p < 0,0001$). Die Ergebnisse beziehen sich auf nach Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente adjustierte Modelle.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman bezogen auf die Natrium-Exkretion (mmol/24 h) beträgt $-0,29$.

Somit konnte eine signifikante Abnahme des Aldosterons mit zunehmender Natriumausscheidung nachgewiesen werden.

In der Gesamtgruppe ist der Medianwert der Aldosteronkonzentration im 1. Quartil gegenüber den mittleren Quartilen bei den Männern um 24 % erhöht, bei den Frauen um 20 %. In der gesunden Subgruppe beträgt die Erhöhung bei den Männern 15 % und bei den Frauen 21 %.

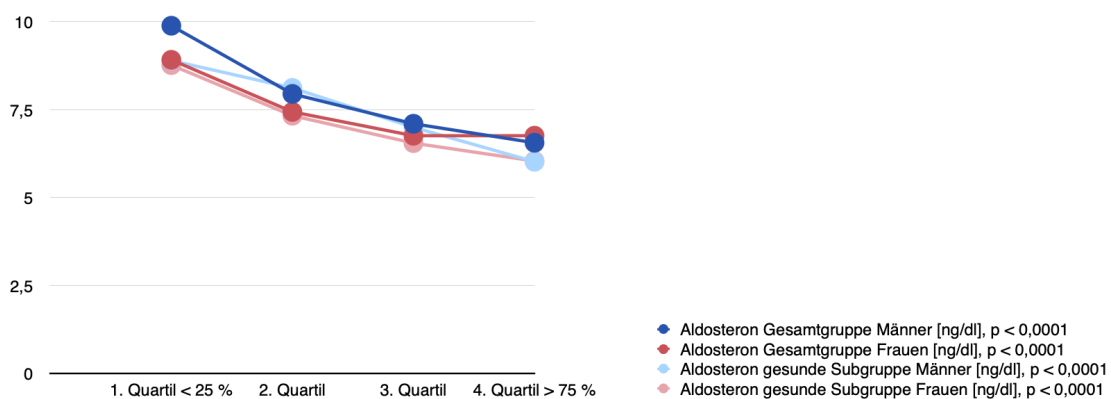


Abb. 34: Vergleich der Medianwerte (Aldosteronkonzentration) in den einzelnen Quartilen
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Aldosteronkonzentration [ng/dl]

(2) Renin

Renin als kontinuierliche Variable [$\mu\text{U/ml}$] zeigt ebenfalls eine Reduktion bei zunehmender Natrium-Exkretion (β -Koeffizient: $-0,0027$, KI: $-0,00301$ bis $-0,0024$, $p < 0,0001$). Für das erste Quartil besteht eine Zunahme im Vergleich zu den mittleren Quartilen (β -Koeffizient: $0,213$, KI: $0,17 - 0,257$, $p < 0,0001$) und für das vierte Quartil eine Abnahme (β -Koeffizient: $-0,179$, KI: $-0,224$ bis $-0,135$, $p < 0,0001$).

Auch diese Ergebnisse beziehen sich auf nach Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente adjustierte Modelle.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman bezogen auf die Natriumausscheidung ($\text{mmol}/24\text{h}$) beträgt für Männer $-0,11$ und für Frauen $-0,1$.

Folglich weist auch Renin eine signifikante, inverse Beziehung zur Natriumausscheidung auf. In der Gesamtgruppe ist das Renin im 1. Quartil bei den Männern gegenüber den mittleren Quartilen um 24 % erhöht, bei den Frauen um 21 %. In der gesunden Subgruppe beträgt die Erhöhung bei den Männern 24 % und bei den Frauen 23 %.

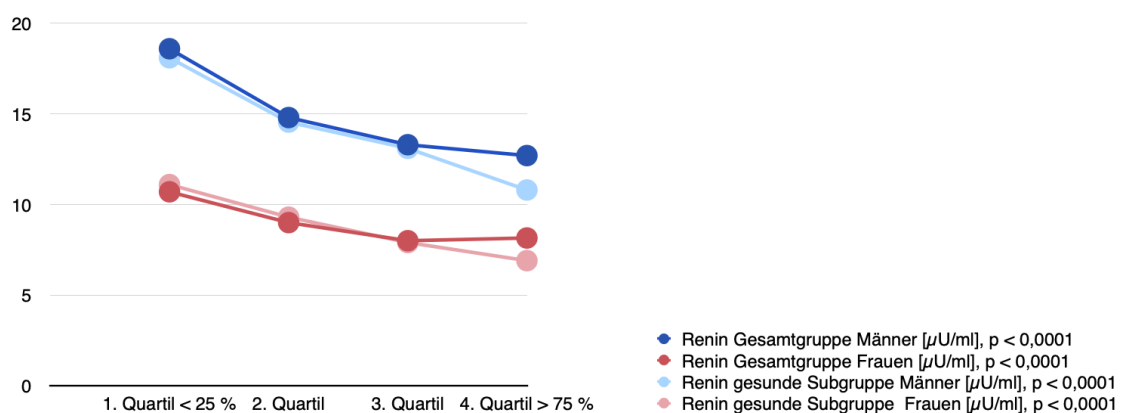


Abb. 35: Vergleich der Medianwerte (Reninkonzentration) in den einzelnen Quartilen
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Reninkonzentration [$\mu\text{U/ml}$]

(3) Das RAAS in Abhängigkeit vom Hypertoniestatus

Nachfolgend sind ausgewählte Merkmale von Probanden ohne Hypertonus, mit unbehandeltem Hypertonus und behandeltem Hypertonus vergleichend dargestellt.

Tab. 22 zeigt die Merkmale der Männer und Tab. 23 der Frauen.

Die Probanden ohne Hypertonie sind jünger als diejenigen mit Hypertonie, weisen weniger Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Ausnahme: Rauchen) auf und eine etwas niedrigere Natriumausscheidung.

	ohne Hypertonie (N= 3157)	unbehandelte Hypertonie (N= 1668)	behandelte Hypertonie (N= 2438)
Alter [Jahre]	48 (41/57)	54.5 (46/63)	63 (56/69)
Diabetes	3.9 % (122)	6.2 % (104)	24.2 % (590)
Übergewicht	14.4 % (455)	28.7 % (479)	40.1 % (977)
Raucher	26.1 % (821)	19.9 % (332)	14.7 % (357)
Dyslipidämie	42 % (1323)	54 % (900)	69.8 % (1700)
Familienanamnese für Myokardinfarkt/Schlaganfall	17.9 % (565)	19.7 % (328)	23.7 % (578)
BMI [kg/m ²]	25.9 (24/28.3)	27.6 (25.3/30.5)	28.9 (26.5/32)
Größe [cm]	179 (174/183)	177 (172/182)	175 (170/180)
Gewicht [kg]	82.8 (75.5/90.9)	86.7 (78.6/96.5)	88.9 (80.1/99.4)
systolischer Blutdruck [mmHg]	124.5 (118/130.5)	145 (139.5/154)	138 (128/150)
diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (75.5/84.5)	92.3 (89/96.5)	84 (77.5/90.5)
Cholesterin [mg/dl]	213 (189/240)	224 (199/250)	210 (184/237)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	50 (43/58)	49.6 (42/58)	47 (40/55.7)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	138 (118/161)	144 (123/167)	131 (107/155)
Triglyceride [mg/dl]	104 (77/143)	123 (88.4/172)	132 (97/183)
HbA1c [%]	5.4 (5.1/5.7)	5.5 (5.2/5.8)	5.7 (5.4/6.1)
Nüchtern-glucose [mg/dl]	90 (85/96)	94 (89/101)	98 (90.2/108)
geschätzte GFR [ml/min/1,73 m ²]	95.61 (86.37/104)	91.36 (81.86/99.5)	86.26 (74.3/94.14)
CRP [mg/l]	1.2 (0.5/2.4)	1.6 (0.69/3.1)	1,9 (1/3.6)
NT-proBNP [pg/ml]	31.49 (16.38/55.88)	39.08 (20.31/79.79)	73.51 (33.86/164.32)
Hämoglobin [g/dl]	15 (14.4/15.6)	15.2 (14.6/15.9)	14.9 (14.2/15.6)
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6.6 (5.5/7.92)	6.9 (5.8/8.18)	7.2 (6.1/8.48)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	254 (220/294)	255 (220/296)	246 (210/292)
Natriumausscheidung [mmol/24h]	206.2 (172.5/243.1)	212.1 (177.1/247.2)	217.9 (178/260.9)
Aldosteron [ng/dl]	7.12 (5.45/9.38)	7.59 (5.65/10)	7.87 (5.66/11)
Renin [µU/ml]	13.7 (8.4/20.5)	10.8 (6.3/17.2)	24.55 (8.8/79.31)
Aldosteron/Renin	5.38 (3.49/8.69)	6.84 (4.46/11.53)	3.15 (0.94/8.95)

	ohne Hypertonie (N= 3157)	unbehandelte Hypertonie (N= 1668)	behandelte Hypertonie (N= 2438)
kardiovaskuläre Erkrankung	4.8 % (150)	6.7 % (111)	30.1 % (720)
Myokardinfarkt	0.7 % (21)	0.8 % (13)	9.5 % (229)
Schlaganfall	0.6 % (20)	1.1 % (18)	5.4 % (130)
Vorhofflimmern	1.1 % (36)	1.3 % (22)	7.4 % (177)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	1.9 % (59)	2.5 % (42)	6.3 % (152)
Koronare Herzkrankheit	1.1 % (35)	1.7 % (28)	14.9 % (349)
chronische Herzinsuffizienz	0.2 % (6)	0.2 % (3)	3.4 % (82)
venöse Thrombembolie	2.2 % (70)	2.6 % (44)	4 % (96)
chron. Niereninsuffizienz	0.4 % (13)	1 % (17)	2.2 % (53)
chron. Leberinsuffizienz	0.5 % (17)	0.6 % (10)	0.7 % (18)
Krebserkrankung	5.5 % (173)	6.6 % (110)	12 % (293)

Tab. 22: Ausgewählte Merkmale differenziert nach Hypertoniestatus (Männer, N= 7 263)
Angaben bei kontinuierlichen Variablen als Medianwert sowie 25./75. Perzentile,
bei kategoriellen Variablen als relative und absolute Häufigkeit

	ohne Hypertonie (N= 3851)	unbehandelte Hypertonie (N= 1208)	behandelte Hypertonie (N= 2105)
Alter [Jahre]	48 (42/57)	58 (50/65)	63 (56/69)
Diabetes	2.6 % (99)	4.6 % (55)	16.8 % (352)
Übergewicht	13 % (502)	25 % (302)	43.6 % (918)
Raucher	22 % (845)	13.9 % (168)	13.4 % (281)
Dyslipidämie	21.1 % (810)	34.3 % (414)	55.3 % (1159)
Familienanamnese für Myokardinfarkt/Schlaganfall	20.2 % (779)	27.2 % (329)	29.6 % (623)
BMI [kg/m ²]	24.2 (21.9/27.3)	26.4 (23.4/30)	29.1 (25.4/33.3)
Größe [cm]	165 (161/169)	163 (159/167)	162 (158/166)
Gewicht [kg]	66.2 (59.2/74.7)	70.1 (62.4/79.5)	75.8 (66.5/88)
systolischer Blutdruck [mmHg]	118 (110.5/126)	146 (140/154.8)	136.5 (125/150)
diastolischer Blutdruck [mmHg]	77.5 (72.5/82)	91 (86/95.5)	83 (76.5/89.5)
Cholesterin [mg/dl]	217 (191/245)	235 (207/263)	228 (201/256)
HDL-Cholesterin [mg/dl]	65 (56/75)	65 (54/77)	59 (50/69)
LDL-Cholesterin [mg/dl]	132 (110/156)	146 (122.9/170)	142 (116/165)
Triglyceride [mg/dl]	85 (66/111)	98 (76/132.1)	118 (89.4/158)
HbA1c [%]	5.4 (5.1/5.6)	5.5 (5.2/5.8)	5.7 (5.4/6)
Nüchtern-glucose [mg/dl]	87 (83/92)	92 (86/98)	95 (89/102)
geschätzte GFR [ml/min/1,73 m ²]	91.71 (82.45/100.95)	86.48 (77.25/94.73)	82.43 (72.63/90.91)
CRP [mg/l]	1.3 (0.5/2.7)	1.9 (0.87/3.9)	2.4 (1.3/4.8)
NT-proBNP [pg/ml]	64.77 (39.73/102.2)	84.85 (48.14/141.36)	109.9 (58.7/191.42)
Hämoglobin [g/dl]	13.6 (13/14.18)	13.8 (13.2/14.4)	13.7 (13.1/14.4)
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6.87 (5.82/8.21)	7 (5.9/8.22)	7.16 (6.06/8.43)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	284 (245/329)	291 (250/336)	284 (244/331)
Natriumausscheidung [mmol/24h]	173.7 (142.3/206.3)	186.3 (154.2/221.5)	194.8 (154.6/233.3)
Aldosteron [ng/dl]	7.5 (5.69/9.92)	7.26 (5.53/9.68)	7.9 (5.95/10.5)
Renin [μU/ml]	9 (5.1/14.53)	7 (3.7/11.5)	12.8 (4.4/41.1)
Aldosteron/Renin	8.61 (5.42/14.6)	10.54 (6.38/19.97)	5.9 (1.9/18.44)

	ohne Hypertonie (N= 3851)	unbehandelte Hypertonie (N= 1208)	behandelte Hypertonie (N= 2105)
kardiovaskuläre Erkrankung	3.7 % (142)	4.9 % (59)	18.1 % (376)
Myokardinfarkt	0.3 % (12)	0.7 % (9)	3.3 % (70)
Schlaganfall	0.6 % (24)	0.7 % (8)	2.7 % (56)
Vorhofflimmern	0.6 % (22)	0.4 % (5)	4.1 % (85)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	2 % (75)	3.2 % (38)	5 % (103)
Koronare Herzkrankheit	0.3 % (11)	0.7 % (9)	5.9 % (120)
chronische Herzinsuffizienz	0.3 % (11)	0.1 % (1)	3.3 % (70)
venöse Thrombembolie	3.6 % (138)	3.4 % (41)	8 % (167)
chron. Niereninsuffizienz	0.8 % (32)	0.6 % (7)	1.2 % (25)
chron. Leberinsuffizienz	0.6 % (22)	0.9 % (11)	1.4 % (30)
Krebserkrankung	7.9 % (302)	10.9 % (131)	13.5 % (284)

Tab. 23: Ausgewählte Merkmale differenziert nach Hypertoniestatus (Frauen, N= 7 164)
Angaben bei kontinuierlichen Variablen als Medianwert sowie 25./75. Perzentile, bei kategoriellen Variablen als relative und absolute Häufigkeit

Fraglich ist nun, ob das RAAS je nach Hypertoniestatus eine unterschiedliche Dynamik in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung aufweisen könnte. Es wurden daher drei Subgruppen gebildet: Probanden ohne Hypertonie (N= 7008), mit unbehandelter Hypertonie (N= 2876) und behandelter Hypertonie (N= 4543). Die Subgruppen unterscheiden sich dabei in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung nur geringfügig (Abb. 36). Dies ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Reagibilität des RAAS.

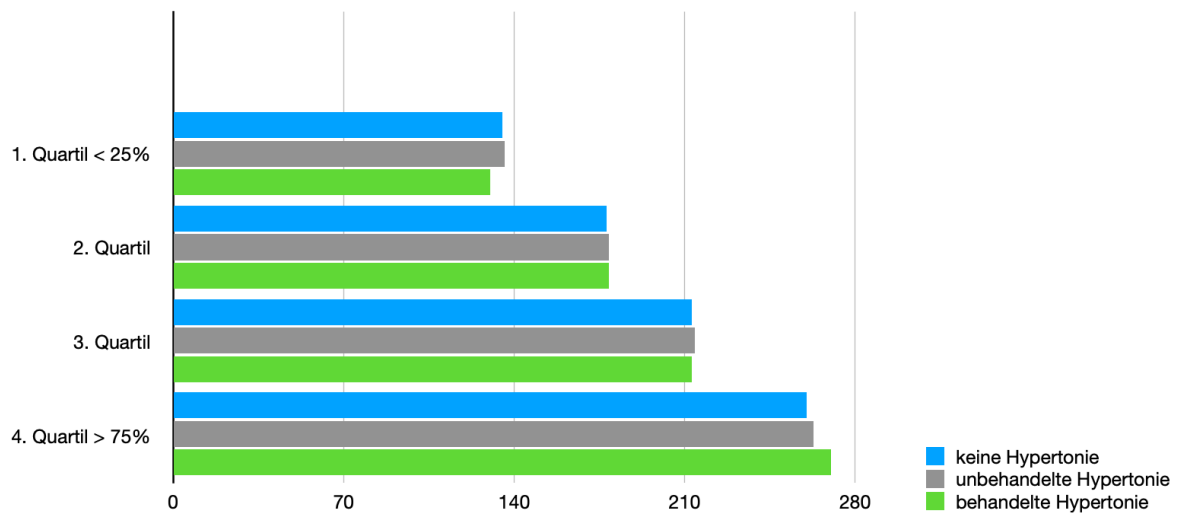


Abb. 36: Vergleich der Medianwerte der Natriumausscheidung in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus
x-Achse: Natriumausscheidung [mmol/24 h], y-Achse: Quartile

Abb. 37 zeigt die Medianwerte der Reninkonzentrationen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung. Die Gruppe der Probanden mit behandelter Hypertonie wird separat dargestellt (Abb. 38), da die eingenommenen Medikamente (am häufigsten ACE-Hemmer, Frauen: 68 %, Männer: 74 %) das RAAS künstlich beeinflussen.

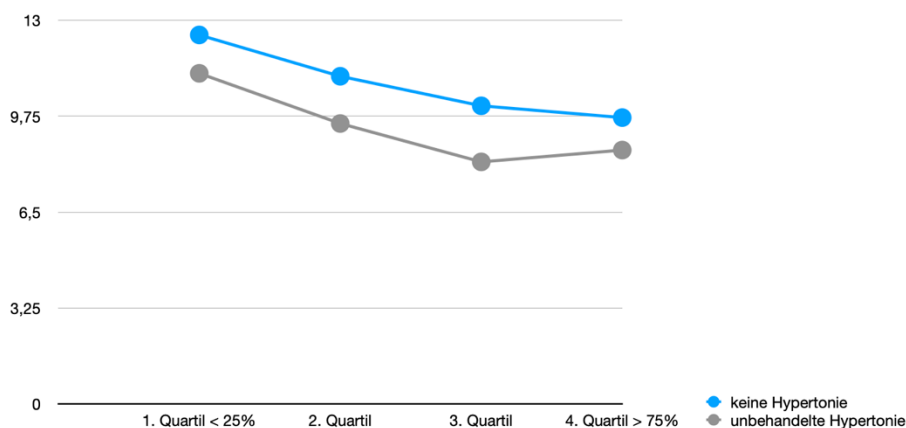


Abb. 37: Vergleich der Medianwerte der Reninkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Reninkonzentration [µU/ml]

Eine Darstellung durch Mittelwerte ist zwar präziser, jedoch anfälliger für eine Verzerrung durch Ausreißer. Im 1. und 2. Quartil der Natriumausscheidung liegen bei den unbehandelten Hypertonikern vermehrt Ausreißer vor. Dies ist sichtbar in einer deutlich erhöhten Standardabweichung (im ersten Quartil 110 und im zweiten Quartil 38, im Vergleich zu ca. 10 in den anderen Quartilen). Es ist somit keine Normalverteilung gegeben. Daher wurde auf eine Darstellung der Mittelwerte verzichtet. Ein Vergleich der Medianwerte zeigt niedrigere Reninkonzentrationen bei den unbehandelten Hypertonikern im Vergleich zu den Probanden ohne Hypertonie über die Quartile hinweg (Abb. 37).

In der Gruppe der behandelten Hypertoniker treten bedingt durch die Einnahme von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten erwartungsgemäß höhere Reninkonzentrationen auf (Abb. 38).

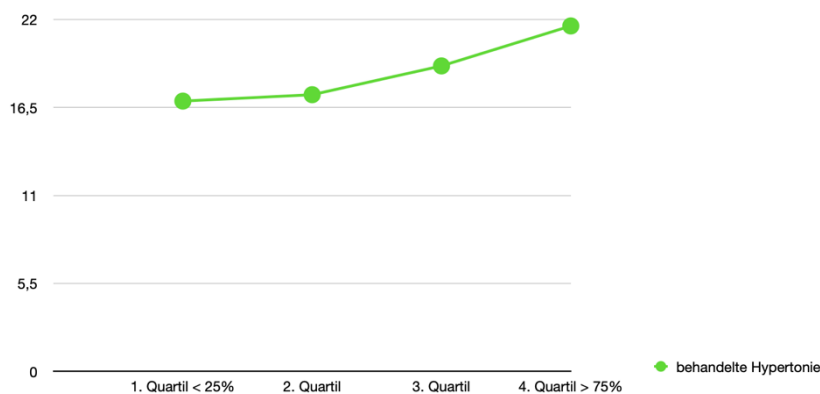


Abb. 38: Vergleich der Medianwerte der Reninkonzentration in den einzelnen Quartilen, Gruppe der behandelten Hypertoniker
 x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Reninkonzentration [µU/ml]

In der Subgruppe ohne Hypertonie ist für log (Renin) als kontinuierliche Variable [µU/ml] eine Reduktion bei zunehmender Natrium-Exkretion feststellbar (β -Koeffizient: -0,0039, KI: -0,00426 bis -0,00354, $p < 0,0001$). In der Gruppe der unbehandelten Hypertoniker ist die log (Reninkonzentration) dabei geringer (β -Koeffizient: -0,153, KI: -0,207 bis -0,0988, $p < 0,0001$) und in der Gruppe der behandelten Hypertoniker höher (β -Koeffizient: 0,774, KI: 0,721 - 0,828, $p < 0,0001$).

Vergleicht man die Subgruppe mit unbehandelter Hypertonie mit derjenigen ohne Hypertonie im Hinblick auf log (Renin) als kontinuierliche Variable bei zunehmender Natriumausscheidung, so ergibt sich nur ein minimaler Unterschied: Die Reduktion ist etwas geringer (β -Koeffizient: -0,0031, KI: -0,00369 bis -0,00244, $p < 0,0001$). Die Interaktionsanalyse ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,063$). Bei den behandelten Hypertonikern zeigt sich der inverse Zusammenhang stark abgeschwächt in Richtung eines

schwach positiven (β -Koeffizient: 0,000389, KI: -0,000367 bis 0,00114, $p = 0,31$, Interaktionsanalyse: $p < 0,0001$).

Abb. 39 zeigt die Mittelwerte der Aldosteronkonzentrationen in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung, Abb. 40 die Medianwerte.

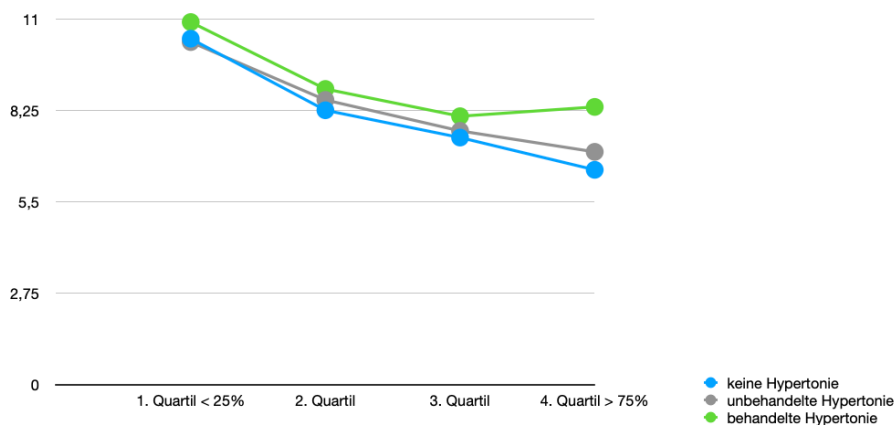


Abb. 39: Vergleich der Mittelwerte der Aldosteronkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Aldosteronkonzentration [ng/dl]

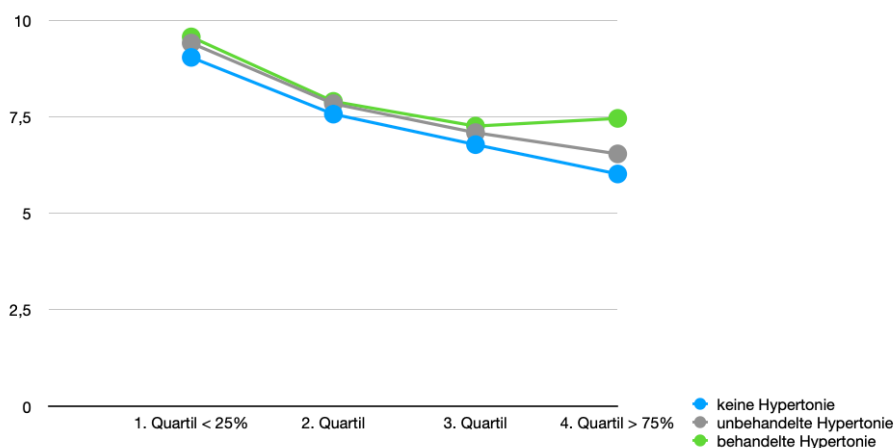


Abb. 40: Vergleich der Medianwerte der Aldosteronkonzentration in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Aldosteronkonzentration [ng/dl]

Für Aldosteron als kontinuierliche Variable (\log (Aldosteron [ng/dl])) konnten in den Subgruppen ohne Hypertonie und mit unbehandelter Hypertonie vergleichbare Abnahmen des Aldosterons mit zunehmender Natriumausscheidung nachgewiesen werden (β -Koeffizient Subgruppe ohne Hypertonie= - 0,00322, KI: - 0,00342 bis - 0,00302, $p < 0,0001$;

β -Koeffizient Subgruppe mit unbehandelter Hypertonie= - 0,00267, KI: -0,00296 bis - 0,00238, $p < 0,0001$). In der Subgruppe mit behandelter Hypertonie zeigt sich eine etwas schwächere Abnahme (β -Koeffizient= - 0,00122, KI: -0,00144 bis -0,00101, $p < 0,0001$). Die Interaktionseffekte sind jeweils signifikant (Interaktionseffekt unbehandelte Hypertonie: $p = 0,00053$, behandelte Hypertonie: $p < 0,0001$).

In der Gruppe der unbehandelten Hypertoniker ist die log (Aldosteronkonzentration) dabei höher (β -Koeffizient = 0,0437, KI: 0,0234 bis 0,064, $p < 0,0001$) und in der Gruppe der behandelten Hypertoniker ebenfalls, dabei etwas ausgeprägter (β -Koeffizient = 0,0958, KI: 0,0755 bis 0,116, $p < 0,0001$).

Insgesamt ist die Aldosteronkonzentration über die Quartile hinweg in den Subgruppen mit unbehandelter und behandelter Hypertonie leicht erhöht gegenüber den Normotonikern.

Abb. 41 zeigt die Medianwerte der Aldosteron-Renin-Quotienten in den einzelnen Quartilen der Natriumausscheidung. Inkludiert sind die Gruppen ohne Hypertonie, die gesunde Subgruppe (ohne Vorerkrankungen) und die Subgruppe mit unbehandelter Hypertonie. Da die Mittelwerte insbesondere in den Subgruppen mit Hypertonie (behandelt und unbehandelt) sehr hohe Standardabweichungen aufweisen (88 bis 42), werden hier die Medianwerte betrachtet. Auffällig ist eine Erhöhung der Aldosteron-Renin-Quotienten über die Quartile hinweg in der Subgruppe mit unbehandelter Hypertonie. Zudem erscheint die Abnahme mit zunehmender Natriumausscheidung im Gegensatz zu den anderen Subgruppen weniger stetig und schwächer ausgeprägt. Der Aldosteron/Renin-Quotient dient in der Diagnostik als Indikator für einen primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom). Es gilt ein Cut-off-Wert von 19 pg/ml (Herold 2021, S. 784). Dabei lassen sich auch bei nicht pathologischen Werten Aussagen über das RAAS ableiten.

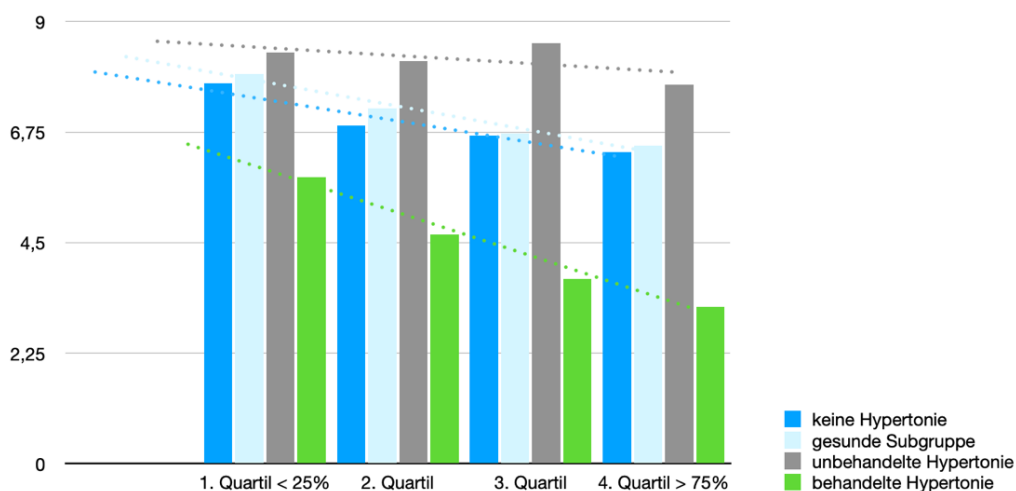


Abb. 41: Vergleich der medianen Aldosteron-Renin-Quotienten in den einzelnen Quartilen, differenziert nach Hypertoniestatus
x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: Aldosteron-Renin-Quotienten

4.1.5.4. BNP (Brain Natriuretic Peptide)

BNP (B-Typ-natriuretisches Peptid bzw. Brain Natriuretic Peptide) wird in den Herzmuskelzellen der Ventrikel synthetisiert und bei Dehnung jener infolge einer Druckerhöhung freigesetzt. Das Vorläuferhormon NT-proBNP hat eine längere Plasmahalbwertszeit und wird deswegen bevorzugt bestimmt. Es ist ein diagnostischer und prognostischer Marker der Herzinsuffizienz und führt analog zu ANP (atriales natriuretisches Peptid) zu einer systemischen Vasodilatation und Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (und damit auch einer Natriuresis). Zudem hemmt es die Renin-, Aldosteron- und ADH-Freisetzung mit der Folge einer verminderten Natrium- und Wasserresorption. Das Plasmavolumen und der Blutdruck werden reduziert (AMBOSS GmbH, Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration, Sektion: Nierendurchblutung; Schubert und Brandes 2019, S. 271)

Es ist bei den Frauen deutlich höher als bei den Männern (vgl. Tab 4,5, 22 und 23). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist bereits bekannt. So ist der Durchschnittswert gemäß Clerico und Emdin (2004) bei Frauen über 50 Jahren um 36 % höher als bei gleichaltrigen Männern. Zudem ist es in der Gruppe der behandelten Hypertoniker im Vergleich zu den übrigen Gruppen erhöht (vgl. Tab 22, 23). Dies kann durch eine erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen erklärt werden.

Die Konzentration des log (Nt-proBNP) als kontinuierliche Variable [pg/ml] zeigt eine Steigerung bei zunehmender Natrium-Exkretion (β -Koeffizient: 0,00149, KI: 0,0012 – 0,00176, $p < 0,0001$). Im ersten Quartil besteht eine Reduktion im Vergleich zu den mittleren Quartilen (β -Koeffizient: -0,0815, KI: -0,12 bis - 0,0429, $p < 0,0001$) und im vierten Quartil eine Erhöhung (β -Koeffizient: 0,117 KI: 0,0779 – 0,156, $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse beziehen sich auf nach Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikamente adjustierte Modelle.

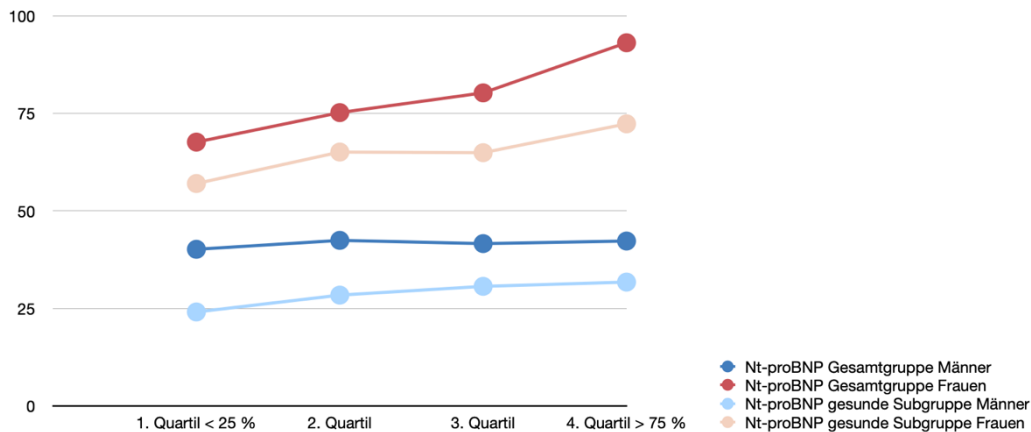


Abb. 42: Vergleich der Medianwerte der NT-proBNP-Konzentration in den einzelnen Quartilen
 x-Achse: Quartile der Natriumausscheidung, y-Achse: NT-proBNP [pg/ml]

Ein Vergleich der Medianwerte in den einzelnen Quartilen zeigt auch, dass die Nt-proBNP-Konzentration mit zunehmender Natriumausscheidung bei den Frauen stärker ansteigt als bei den Männern.

4.2. Entwicklung einer Hypertonie (nach 5 Jahren) in Abhängigkeit von der Natrium-Exkretion, Renin und Aldosteron

In der gesunden Subgruppe wurde das Auftreten einer Hypertonie nach 5 Jahren beobachtet. Dabei entwickelten sich 480 Fälle (N = 2940). Dies entspricht in einem multiplen logistischen Regressionsmodell (adjustiert nach Alter und Geschlecht) einer leichten Erhöhung des Odds Ratio um ca. 20 % bezogen auf eine Standardabweichung der Natrium-Exkretion (OR = 1,196, KI: 1,058 – 1,351, dabei p = 0,0042). Eine Zunahme der Reninkonzentration (log (Renin)) um eine Standardabweichung geht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Hypertonus einher (OR = 0,756, KI: 0,646 – 0,885, p = 0,00047). Zudem ist ein erhöhter Aldosteron/Renin-Quotient (log(Aldosteron/Renin) pro Standardabweichung) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Hypertonieentwicklung verbunden (OR = 1,276, KI: 1,089 – 1,493, p = 0,0025). Für Aldosteron (log(Aldosteron) pro Standardabweichung) konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (p = 0,53, OR = 0,966, KI: 0,868 – 1,075).

4.3. Mortalitäten

Die Gesamtmortalität wurde zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet: Zum einen nach 5 Jahren (1), 2018 nach dem Abschluss der Follow-up-Untersuchung F2 (2), 2020 nach Beendigung der Follow-up-Untersuchung F3 (3) und 2021 (4). Die kardiovaskuläre Mortalität wurde nach 5 Jahren ausgewertet. Die Hazard Ratios wurden dabei mithilfe Coxscher Regressionsmodelle ermittelt. Tab. 24 liefert zunächst eine Übersicht.

	Gesamtmortalität		kardiovaskuläre Mortalität	
	1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil
Modell 1	1,44 (1) (p= 0,0072)	1,24 (1) (p= 0,11)	1,51 (p= 0,1)	1,69 (p= 0,026)
	1,38 (2) (p= 0,00059)	1,13 (2) (p= 0,18)		
	1,25 (3) (p= 0,0073)	1,16 (3) (p= 0,064)		
	1,21 (4) (p= 0,0092)	1,1 (4) (p= 0,19)		
Modell 2	1,31 (1) (p= 0,049)	1,16 (1) (p= 0,28)	1,4 (p= 0,18)	1,54 (p= 0,072)
	1,27 (2) (p= 0,01)	1,1 (2) (p= 0,34)		
	1,16 (3) (p= 0,074)	1,1 (3) (p= 0,23)		
	1,14 (4) (p= 0,088)	1,04 (4) (p= 0,56)		
Modell 3	1,27 (1) (p= 0,081)	1,03 (1) (p= 0,81)	1,3 (p= 0,3)	1,3 (p= 0,28)
	1,24 (2) (p= 0,025)	1,01 (2) (p= 0,91)		
	1,12 (3) (p= 0,16)	1,03 (3) (p= 0,68)		
	1,1 (4) (p= 0,2)	0,98 (4) (p= 0,84)		

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 2: zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Erkrankungen (ausgenommen kardiovaskuläre Mortalität: hier keine Adjustierung diesbezüglich), chronische Nierenerkrankung, Übergewicht, Rauchen, Hypertonie, maligne Erkrankungen

Modell 3: zusätzlich adjustiert für Medikamente (Antihypertensiva, Antidiabetika, Diuretika, beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, lipidsenkende Substanzen)

Hazard Ratios im Vergleich zu den Referenzquartilen (zweites und drittes Quartil)

Tab. 24: Überblick im Hinblick auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen

4.3.1. All-cause-Mortalität in der Gesamtgruppe

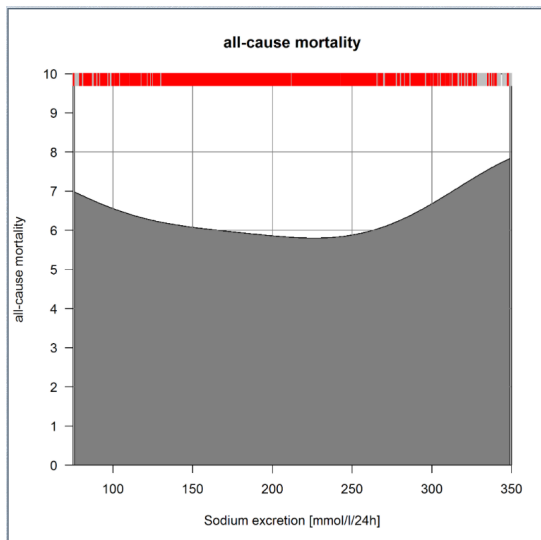


Abb. 43: Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung

Abb. 43 zeigt die Inzidenzwerte (Gesamtmortalität) in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung. Dabei ist eine Erhöhung sowohl bei niedriger als auch bei hoher Natriumausscheidung im Vergleich zu einer mittleren Natriumausscheidung feststellbar. Man beachte jedoch die geringeren Fallzahlen bei sehr hoher und sehr niedriger Natriumausscheidung.

4.3.1.1. Follow-up-time 5 Jahre (1)

Nach einer Follow-up-Zeit von 5 Jahren verstarben 2,2 % (319) Teilnehmer der Studiengruppe (N= 14 221), dabei waren 1,4 % Männer (205) und 0,8 % Frauen (114). Für das 1. Quartil besteht eine um ca. 44 % erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Referenzquartilen (HR nach Adjustierung für Alter und Geschlecht: 1,4385, KI: 1,1036 – 1,8751, $p=0,0072$). Nach zusätzlichen Adjustierungen verringert sich die Exzessmortalität leicht und ist im dritten Modell nicht mehr signifikant (2. Modell – HR: 1,3081; KI: 1,0007 – 1,71, $p=0,049$; 3. Modell – HR: 1,2697, KI: 0,971 – 1,66, $p=0,081$). Im Hinblick auf das vierte Quartil ist bereits im ersten Modell kein signifikanter Unterschied zu den Referenzquartilen nachweisbar ($p=0,11$, HR: 1,2432, KI: 0,9498 – 1,6272).

4.3.1.2. Follow-up-time ca. 8 Jahre (2)

Bei einer medianen Follow-up-time von 8,28 Jahren (6,9/9,67) sind insgesamt 5,1 % (absolut: 770) der GHS - Studienteilnehmer (N= 15 010) verstorben, dabei waren 3,3 % Männer (absolut: 500) und 1,8% Frauen (absolut: 270). In die Analyse inkludiert wurden 14 221 Probanden der GHS. Es zeigt sich für das erste Quartil eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Referenzquartilen (HR nach Adjustierung für Alter und Geschlecht =

1,3766, KI: 1,1471 – 1,6519, $p = 0,00059$). Im zweiten Modell verringert sich die Mortalität etwas, bleibt jedoch signifikant (HR = 1,2734, KI: 1,0585 – 1,5318, $p = 0,01$). Auch im dritten Modell bleibt die Signifikanz erhalten und die Mortalität um 24 % erhöht (HR = 1,2369, KI: 1,0277 – 1,4887, $p = 0,025$).

Bezüglich des vierten Quartils konnte jedoch bereits im ersten Modell kein signifikanter Unterschied zu den beiden mittleren Quartilen nachgewiesen werden ($p = 0,18$, HR = 1,1348, KI: 0,9447 – 1,3631).

4.3.1.3. Follow-up-time ca. 10 Jahre (3)

Bei einer medianen Follow-up-time von 10,1 Jahren (8,57/11,5) sind insgesamt 6,7 % (1006) der GHS - Studienteilnehmer (N= 15 010) verstorben, dabei waren 4,4 % Männer (665) und 2,3 % Frauen (341). Im untersten Quartil zeigt sich im ersten Modell weiterhin eine Erhöhung der Mortalität im Vergleich zu den Referenzquartilen (HR = 1,2487, KI: 1,0616 – 1,4688, $p = 0,0073$), im zweiten und dritten Modell konnte die Signifikanz jedoch nicht erhalten werden. Bezüglich des vierten Quartils konnte weiterhin kein signifikanter Unterschied zu den beiden mittleren Quartilen festgestellt werden ($p = 0,064$, HR = 1,1601, KI: 0,9912 – 1,3578).

4.3.1.4 Follow-up-time ca. 11 Jahre (4)

Nach einer medianen Follow-up-time von 11,4 Jahren (10/12,8) sind 8 % (1134) der GHS-Studienteilnehmer verstorben, dabei waren 5,3 % Männer (747) und 2,7 % Frauen (387). Im untersten Quartil besteht im ersten Modell weiterhin eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Referenzquartilen (HR= 1,2112, KI: 1,0486 – 1,399, $p = 0,0092$), die jedoch nach zusätzlicher Adjustierung nicht mehr signifikant ist. Für das vierte Quartil konnten wiederholt keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden ($p = 0,19$, HR: 1,0983, KI: 0,9537 - 1,2648).

4.3.2. kardiovaskuläre Mortalität in der Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe (N:14 535) wurden nach 5 Jahren Follow-up-Zeit 112 kardiovaskuläre Todesfälle festgestellt.

Für das 4. Quartil zeigt sich im ersten Modell eine signifikante Erhöhung des Risikos (HR: 1,688, 95 % - KI: 1,064 - 2,679, $p = 0,026$), welche jedoch im zweiten und dritten Modell nicht haltbar ist ($p = 0,28$, HR: 1,3, KI: 0,81 – 2,087).

Bezüglich des ersten Quartils konnte bereits im 1. Modell kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,1$, HR = 1,51, KI: 0,92 – 2,471), das Signifikanzniveau könnte allenfalls als Trend angesehen werden.

Die Überlebenszeitanalyse (Abb. 44) zeigt sowohl für das erste als auch für das vierte Quartil erhöhte Inzidenzen kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen.

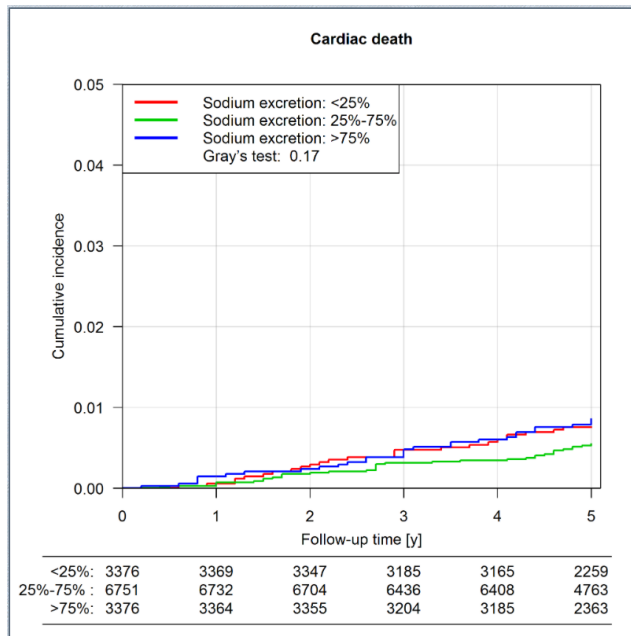


Abb. 44: Überlebenszeitanalyse kardiovaskuläre Mortalität

4.3.3. Differenzierung nach Hypertoniestatus (Gesamtmortalität)

Zudem wurden Hypertoniker und Non-Hypertoniker getrennt im Hinblick auf die Gesamtmortalität betrachtet. Tab. 25 liefert einen Überblick.

	Non-Hypertoniker		Hypertoniker	
	1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil
Modell 1	1,63 (1) (p= 0,038)	1,1 (1) (p= 0,71)	1,21 (1) (p= 0,24)	1,08 (1) (p= 0,63)
	1,25 (2) (p= 0,1)	1,05 (2) (p= 0,7)	1,19 (2) (p= 0,039)	1,14 (2) (p= 0,13)
Modell 2	1,38 (1) (p= 0,18)	1,08 (1) (p= 0,79)	1,13 (1) (p= 0,43)	0,99 (1) (p= 0,98)
	1,15 (2) (p= 0,32)	1,02 (2) (p= 0,87)	1,13 (2) (p= 0,17)	1,1 (2) (p= 0,29)
Modell 3	1,29 (1) (p= 0,29)	0,96 (1) (p= 0,9)	1,06 (1) (p= 0,71)	0,83 (1) (p= 0,28)
	1,13 (2) (p= 0,4)	0,99 (2) (p= 1,0)	1,07 (2) (p= 0,42)	0,99 (2) (p= 0,94)

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 2: zusätzlich adjustiert für kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung, Übergewicht, Rauchen, maligne Erkrankungen

Modell 3: zusätzlich adjustiert für Medikamente (Antihypertensiva, Antidiabetika, Diuretika, beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, lipidsenkende Substanzen)

Hazard Ratios im Vergleich zu den Referenzquartilen (zweites und drittes Quartil)

Tab. 25: Überblick im Hinblick auf die Gesamtmortalität im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen, differenziert nach Hypertoniestatus

4.3.3.1. Follow-up-time 5 Jahre (1)

In der Gruppe der Nicht-Hypertoniker ist nach 5 Jahren Follow-up-Zeit (96 Todesfälle, N= 7 157, 1,3 %; männlich: 58, 0,8 %; weiblich: 38, 0,5 %) nur im ersten Modell eine Erhöhung der Mortalität im untersten Quartil um ca. 63 % nachweisbar (HR: 1,6341, KI: 1,027 - 2,6, p= 0,038). In der Gruppe der Hypertoniker (223 Todesfälle, N= 7057, 3,2 %; männlich: 147, 2,1 %; weiblich: 76, 1,1 %) konnten keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden.

4.3.3.2. Follow-up-time ca. 11 Jahre (2)

Nach einer medianen Follow-up-time von 11,4 Jahren (10,1/12,8) sind insgesamt 4,4 % (314) der Nicht-Hypertoniker (N= 7 157) verstorben, dabei waren 2,7 % Männer (196) und 1,6 % Frauen (118). Es konnten dabei weder für das 1. Quartil noch für das 4. Quartil signifikante Ergebnisse erhoben werden.

In der Gruppe der Hypertoniker (N= 7 057) sind nach einer medianen Follow-up-time von 11,4 Jahren (10/12,8) 11,6 % (820) verstorben, davon waren 7,8 % (551) Männer und 3,8 % (269) Frauen. Im ersten Modell zeigt sich für das erste Quartil eine um ca. 19 % erhöhte Mortalität (HR: 1,1921, KI: 1,0091 – 1,4081, p= 0,039). In den Folgemodellen ist die Mortalitätserhöhung nicht mehr signifikant. Für das 4. Quartil konnten keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden.

4.3.4. All-cause-Mortalität im 1. Quartil der Gesamtgruppe und Assoziation zum RAAS

Es wurden auch die Auswirkungen einer Erhöhung der Aldosteron- und Reninkonzentration auf die Gesamtmortalität betrachtet, zunächst im ersten Quartil.

4.3.4.1. Follow-up-time ca. 8 Jahre (1)

Bei einer medianen Follow-up-time von 7,94 Jahren (6,62/9,17) wurde insgesamt bei 5,3 % (189) der Mitglieder im 1. Quartil (N= 3 555) ein Todesfall festgestellt, dabei sind 3,1 % Männer (111) und 2,2 % Frauen (78).

Die primäre Analyse (Adjustierung nach Alter und Geschlecht) ergibt für das erste Quartil, dass eine Zunahme des Aldosterons ($\log(\text{Aldosteron})$) um eine Standardabweichung mit einer Steigerung der Mortalität um 25 % einhergeht (HR: 1,2458, KI: 1,0848 – 1,4307, $p = 0,0019$). Bezüglich Renin ($\log(\text{Renin})$ pro Standardabweichung) konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden (p -Wert = 0,31, HR $\log(\text{Renin})$ pro Standardabweichung = 1,07, KI: 0,9406 – 1,2162).

4.3.4.2. Follow-up-time ca. 10 Jahre (2)

Bei einer medianen Follow-up-time von 9,75 Jahren (8,38/11) wurde insgesamt bei 6,5 % (230) der Mitglieder im 1. Quartil (N= 3 555) ein Todesfall festgestellt, dabei sind 3,8 % Männer (134) und 2,7 % Frauen (96).

Im Vergleich zur vorhergehenden Analyse ist die Mortalitätssteigerung bei einer Zunahme des Aldosterons ($\log(\text{Aldosteron})$) um eine Standardabweichung etwas geringer (HR: 1,1809, KI: 1,0392 – 1,3419, $p = 0,011$), aber weiterhin signifikant. Sie beträgt 18 %. Für Renin konnten weiterhin keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

4.3.4.3 Follow-up-time ca. 11 Jahre (3)

Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 11,2 Jahren (9,95/12,5) sind 8,1 % (289) der Mitglieder im 1. Quartil (N= 3 555) verstorben, dabei waren 4,7 % männlich (166) und 3,5 % weiblich (123). Die Exzessmortalität pro Standardabweichung $\log(\text{Aldosteron})$ ist im Vergleich zu den vorherigen Erhebungen etwas weiter gesunken und beläuft sich nun auf 17,6 % (HR: 1,1756, KI: 1,0473 – 1,3197, $p = 0,0061$). Die Resultate für Renin sind wiederholt nicht signifikant.

4.3.5. All-cause-Mortalität im 4. Quartil der Gesamtgruppe und Assoziation zum RAAS

Nun folgt eine Betrachtung der Auswirkungen einer Erhöhung der Aldosteron- und Reninkonzentration im vierten Quartil der Natriumausscheidung.

4.3.5.1. Follow-up-time ca. 8 Jahre (1)

Bei einer medianen Follow-up-time von 8,32 Jahren (6,99/9,66) sind insgesamt 5,2 % (185) der Mitglieder im 4. Quartil (N= 3 555) verstorben, dabei sind 3,7 % Männer (131) und 1,5 % Frauen (54).

Auch im vierten Quartil ist eine Zunahme des Aldosterons ($\log(\text{Aldosteron})$) um eine Standardabweichung mit einer gesteigerten Mortalität (33 %) verbunden (HR: 1,3312, KI: 1,1518 – 1,5385, $p = 0,00011$). Zudem konnte für $\log(\text{Renin})$ eine Mortalitätssteigerung um 21 % pro Standardabweichung nachgewiesen werden (HR: 1,2058, KI: 1,0692 – 1,3598, $p = 0,0023$).

4.3.5.2. Follow-up-time ca. 10 Jahre (2)

Bei einer medianen Follow-up-time von 10,1 Jahren (8,68/11,4) sind insgesamt 7,1 % (253) der Mitglieder im 4. Quartil (N= 3 555) verstorben, dabei sind 5,3 % Männer (187) und 1,9 % Frauen (66). Im Vergleich zur vorherigen Analyse ist die Mortalitätssteigerung mit 27 % pro Standardabweichung $\log(\text{Aldosteron})$ etwas geringer (HR: 1,2747, KI: 1,1262 – 1,4428, $p = 0,00012$) und bei erhöhtem Renin vergleichbar zum Vorwert (HR: 1,2072, KI: 1,0897 – 1,3373, $p = 0,00031$).

4.3.5.3. Follow-up-time ca. 12 Jahre (3)

Nach einer medianen Follow-up-time von 11,5 Jahren (10,1/12,9) gab es im vierten Quartil 307 Todesfälle (von 3 555, entspricht 8,6 %), dabei waren 6,4 % Männer (227) und 2,3 % Frauen (80). Die Exzessmortalitäten für $\log(\text{Aldosteron})$ und $\log(\text{Renin})$ (pro Standardabweichung) betragen nun ca. 25 % und 19 % (HR Aldosteron: 1,2499, KI: 1,1169 – 1,3988, $p = 0,0001$; HR Renin: 1,193, KI: 1,0866 – 1,3099, $p = 0,00021$).

Tab. 26 liefert eine Übersicht.

Mortalitätssteigerung pro Standardabweichung log (Aldosteron)		Mortalitätssteigerung pro Standardabweichung log (Renin)	
1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil
1,25 (1) (p= 0,0019)	1,33 (1) (p= 0,00011)	1,07 (1) (p= 0,31)	1,21 (1) (p= 0,0023)
1,18 (2) (p= 0,011)	1,27 (2) (p= 0,00012)	1,11 (2) (p= 0,091)	1,21 (2) (p= 0,00031)
1,1756 (3) (p= 0,0061)	1,25 (3) (p= 0,0001)	1,099 (3) (p= 0,073)	1,19 (3) (p= 0,00021)

adjustiert für Alter und Geschlecht

Tab. 26: Übersicht im Hinblick auf die (Gesamt-)Mortalitätssteigerung pro Standardabweichung log (Aldosteron)/log (Renin) im ersten und vierten Quartil

4.3.6. All-cause-Mortalität in der gesunden Subgruppe

In Tab. 27 sind die Sterbefälle in der gesunden Subgruppe zu verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten dargestellt.

Follow-up-time	Sterbefälle
5 Jahre	0,4 % (12 von 3 284), ca. 0,2 % Männer (5) und ca. 0,2 % Frauen (7)
8,17 Jahre (6,92/9,72)	1 % (35 von 3 453), 0,4 % Männer (13) und 0,6 % Frauen (22)
10 Jahre (8,7/11,5)	1,5 % (52 von 3 453), 0,6 % Männer (22) und 0,9 % Frauen (30)
11, 5 Jahre (10,2/13)	2 % (69 von 3 453), 0,9 % Männer (32) und 1,1 % Frauen (37)

Tab. 27: Sterbefälle in der gesunden Subgruppe zu verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten

In der gesunden Subgruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Natriumausscheidung und der Gesamtmortalität (HR) festgestellt werden. Der Grund besteht in der geringen Fallzahl, sodass die Power sehr niedrig ist.

4.3.7. Endpunkte kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall

Die Ergebnisse zu den Endpunkten kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden nach einer Follow-up-Zeit von 5 Jahren erhoben.

Tab. 28 liefert zunächst einen Überblick.

	kardiovaskuläre Erkrankung		Myokardinfarkt		Schlaganfall	
	1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil
Modell 1	1,2 (p= 0,066)	1,2 (p= 0,053)	0,61 (p= 0,034)	1,02 (p= 0,94)	1,08 (p= 0,67)	1,08 (p= 0,67)
Modell 2	1,18 (p= 0,1)	1,12 (p= 0,25)	0,58 (p= 0,024)	0,96 (p= 0,82)	1,11 (p= 0,6)	0,95 (p= 0,77)
Modell 3	1,14 (p= 0,19)	1,08 (p= 0,46)	0,57 (p= 0,019)	0,94 (p= 0,73)	1,07 (p= 0,7)	0,93 (p= 0,69)

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 2: zusätzlich adjustiert für chronische Nierenerkrankungen, Übergewicht, Rauchen, Hypertonie, maligne Erkrankungen

Modell 3: zusätzlich adjustiert für Medikamente (Antihypertensiva, Antidiabetika, Diuretika, beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, lipidsenkende Substanzen)

Hazard Ratios im Vergleich zu den Referenzquartilen (zweites und drittes Quartil)

Tab. 28: Überblick im Hinblick auf die Risiken einer kardiovaskulären Erkrankung, eines Myokardinfarkts und eines Schlaganfalls im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen

4.3.7.1. kardiovaskuläre Erkrankung

In der Gesamtgruppe (N = 12 386) konnten 611 Erkrankungsfälle sowie 136 konkurrierende Ereignisse nachgewiesen werden. Im Hinblick auf das erste und vierte Quartil im Vergleich zu den Referenzquartilen konnte eine grenzwertig nicht signifikante Erhöhung der Hazard Ratios im ersten Modell festgestellt werden (HR 1. Quartil: 1,203, KI: 0,988 – 1,464, p = 0,066; HR 4. Quartil: 1,207, KI: 0,997 – 1,462, p = 0,053). Abb. 45 zeigt für die mittleren Quartile die geringste kumulative Inzidenz über einen Zeitraum von 5 Jahren, gefolgt von dem ersten Quartil und dem vierten Quartil mit der höchsten Inzidenz.

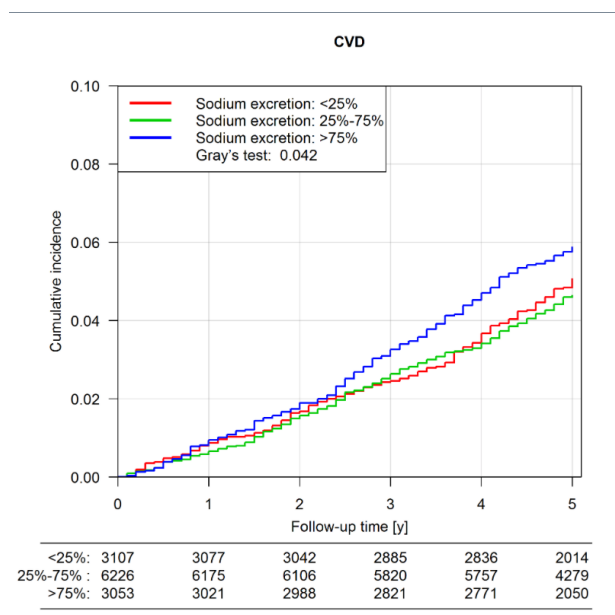


Abb. 45: Inzidenzanalyse kardiovaskuläre Erkrankung

4.3.7.2. Endpunkt Myokardinfarkt

In der Gesamtgruppe (N = 13 346) traten 154 Myokardinfarkte auf, dabei gab es 247 konkurrierende Ereignisse.

Im ersten Quartil besteht ein um ca. 43 % vermindertes Risiko für einen Myokardinfarkt im Vergleich zu den Referenzquartilen (HR im dritten Modell: 0,574, 95% - KI: 0,361 – 0,914, p = 0,019), wobei das Ergebnis in allen Modellen signifikant ist. Für das vierte Quartil konnten hingegen keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden. In Abb. 29 ist eine erhöhte kumulative Inzidenz für die drei oberen Quartile im Vergleich zum untersten Quartil erkennbar.

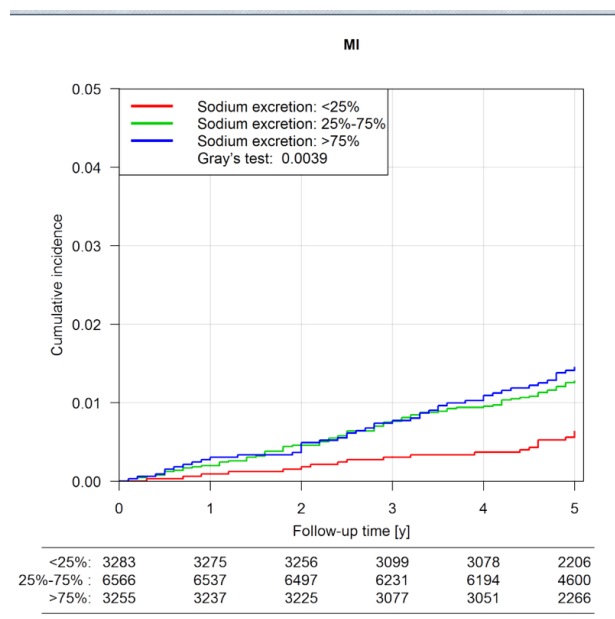


Abb. 46: Inzidenzanalyse Myokardinfarkt

4.3.7.3. Endpunkt Schlaganfall

In der Gesamtgruppe (N = 13 503) wurden 176 Schlaganfälle festgestellt (284 konkurrierende Ereignisse). Dabei konnten für das erste und vierte Quartil im Vergleich zu den Referenzquartilen keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden (HR 1. Quartil, erstes Modell = 1,083, KI: 0,75 – 1,565, p = 0,67; HR 4. Quartil, erstes Modell = 1,08, KI: 0,756 – 1,542, p = 0,67).

Eine Betrachtung der Inzidenzen über einen Zeitraum von fünf Jahren (Abb. 47) ergibt eine leichte Erhöhung im vierten Quartil im Vergleich zu den anderen Quartilen.

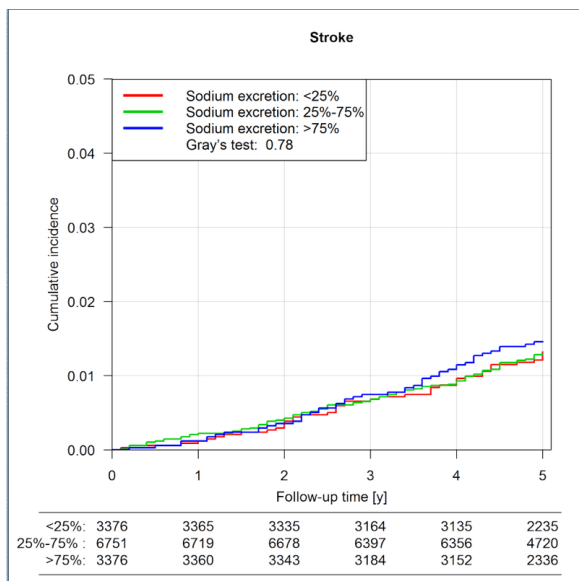


Abb. 47: Inzidenzanalyse Schlaganfall

4.3.8. Endpunkte Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern wurden ebenfalls nach einer Follow-up-Zeit von 5 Jahren erhoben. Tab. 29 liefert zunächst einen Überblick.

	Herzinsuffizienz		Vorhofflimmern	
	1. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	4. Quartil
Modell 1	1,14 (p= 0,47)	1,14 (p= 0,45)	1,3 (p= 0,054)	1,23 (p= 0,13)
Modell 2	1,15 (p= 0,45)	0,95 (p= 0,78)	1,31 (p= 0,045)	1,15 (p= 0,32)
Modell 3	1,14 (p= 0,48)	0,91 (p= 0,6)	1,26 (p= 0,086)	1,08 (p= 0,58)

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 2: zusätzlich adjustiert für chronische Nierenerkrankungen, Übergewicht, Rauchen, Hypertonie, maligne Erkrankungen

Modell 3: zusätzlich adjustiert für Medikamente (Antihypertensiva, Antidiabetika, Diuretika, beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, lipidsenkende Substanzen)

Hazard Ratios im Vergleich zu den Referenzquartilen (zweites und drittes Quartil)

Tab. 29: Überblick im Hinblick auf das Risiko einer Herzinsuffizienz sowie eines Vorhofflimmerns im ersten und vierten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen

4.3.8.1. Endpunkt Herzinsuffizienz

In der Gesamtgruppe (N = 13 069) traten 187 Herzinsuffizienzfälle auf (dabei 263 konkurrierende Ereignisse). Es konnte keine Signifikanz der Ergebnisse festgestellt werden (HR 1. Quartil, erstes Modell = 1,139, KI: 0,803 – 1,616, p = 0,47; HR 4. Quartil, erstes Modell = 1,145, KI: 0,805 – 1,629, p = 0,45). Eine Betrachtung der Inzidenzen über einen

Zeitraum von fünf Jahren (Abb. 48) ergibt eine minimale Erhöhung im vierten Quartil und ersten Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen.

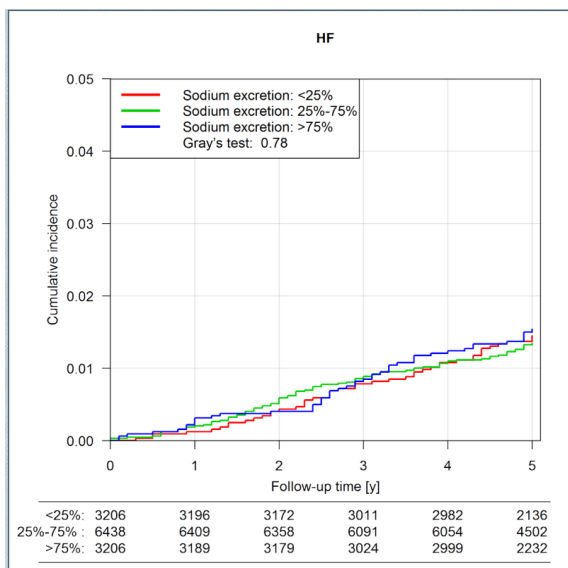


Abb. 48: Inzidenzanalyse Herzinsuffizienz

4.3.8.2. Endpunkt Vorhofflimmern

In der Gesamtgruppe (N = 13 308) konnten 328 Ereignisse und 266 konkurrierende Ereignisse nachgewiesen werden. Für das erste Quartil zeigt sich im ersten Modell eine grenzwertig nicht signifikante Erhöhung des Risikos im Vergleich zu den mittleren Quartilen (HR: 1,298, 95 % KI: 0,996 – 1,693, p = 0,054). Im zweiten Modell ist die Erhöhung des Risikos signifikant (HR: 1,312, 95 % KI: 1,006 – 1,71, p = 0,045), im dritten Modell jedoch nicht mehr. Für das vierte Quartil konnte in keinem Modell ein signifikantes Ergebnis erhoben werden (HR im ersten Modell: 1,228, KI: 0,943 – 1,599, p = 0,13).

In Abb. 49 sind erhöhte kumulative Inzidenzen im vierten und ersten Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen ersichtlich.

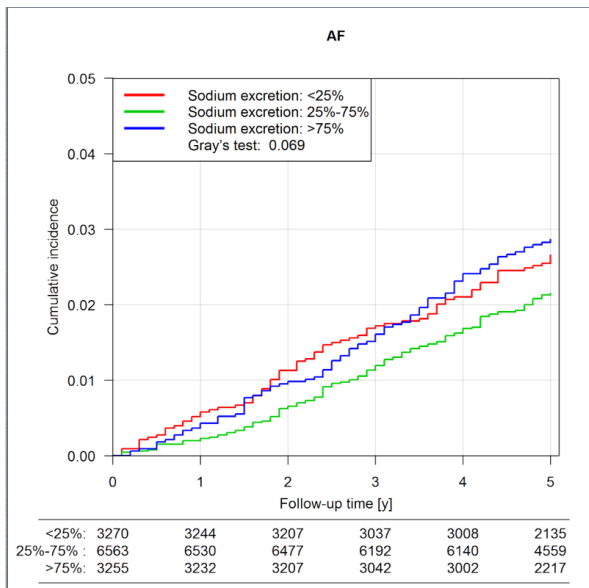


Abb. 49: Inzidenzanalyse Vorhofflimmern

5. Diskussion

Die Auswertung der Daten ergibt eine Bestätigung der Übersterblichkeit bei niedriger Natriumausscheidung, d.h. bei niedrigem Kochsalzkonsum. Es zeigt sich am ehesten eine U-förmige Beziehung mit der höchsten Mortalität im ersten und vierten Quartil. Daher wurde bei kontinuierlicher Betrachtung der Natriumausscheidung keine Signifikanz erzielt, da die Beziehung nicht linear ist. Die Hypothesen zur Erklärung der Übersterblichkeit durch eine Veränderung des Lipid- oder Glucosestoffwechsels konnten nicht bestätigt werden. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Mortalität sowohl im ersten als auch im vierten Quartil mit der Konzentration des Aldosterons korreliert. Dies legt nahe, dass die Exzessmortalität im ersten Quartil zumindest partiell durch eine übermäßige Aktivierung des RAAS bedingt ist. Es konnte ferner gezeigt werden, dass das Myokardinfarktisiko im ersten Quartil im Vergleich zu den mittleren Quartilen halbiert ist.

5.1. Ermittlung der Natriumaufnahme

Wie bereits erläutert (vgl. Einleitung), gilt die Natriumausscheidung als ein geeigneter Surrogatmarker für die Natriumaufnahme.

Zur Ermittlung der Natriumaufnahme sind prinzipiell drei verschiedene Methoden möglich. Sie kann indirekt durch die Auswertung von 24 h-Sammelurin, durch die Anwendung von Schätzformeln oder direkt durch Ernährungsprotokolle bestimmt werden.

Letztere weisen die höchste Fehleranfälligkeit auf. Neben diversen möglichen Dokumentationsschwächen, z.B. bei verarbeiteten Lebensmitteln mit gegebenenfalls invaliden oder gänzlich fehlenden Gehaltsangaben, sind versteckte Salzquellen und

Natriumquellen (z.B. Natriumhydrogencarbonat) problematisch (Cogswell et al. 2016, Cobb et al. 2014, Kong et al. 2016).

Die Gewinnung multipler, nicht-konsekutiver 24-Stunden-Sammelurinproben wird in der Forschungsliteratur als Goldstandard angesehen (Cobb et al. 2014, Cappuccio und Sever 2019, Kong et al. 2016, Cogswell et al. 2016)

Eine methodische Schwäche besteht jedoch in der Notwendigkeit der Vollständigkeit der 24-Sammelurinproben, um Fehlmessungen zu verhindern. Dies ist sehr von der Compliance der Probanden abhängig und erfordert eine fundierte Anleitung und Überwachung der Probanden, die bei großen Kohorten wie der hier untersuchten eine Herausforderung ist (Cobb et al. 2014). Die meisten großen Studien sehen daher keine mehrfache Gewinnung von 24h-Sammelurinproben vor.

Um die Durchführung größerer epidemiologischer Beobachtungsstudien zu erleichtern, wurde u.a. durch Kawasaki et al. eine Schätzformel für die Natriumausscheidung entwickelt, welche auf der verhältnismäßig einfach zu bestimmenden Natrium- und Kreatininkonzentration im Urin sowie der geschätzten Kreatininausscheidung über 24 Stunden basiert (vgl. Methoden).

Kawasaki et al. (1993) verwendeten für die Schätzung der Natriumausscheidung die zweite morgendliche Urinprobe nach dem Aufstehen. Bei den Studienteilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie ist mindestens von Zweiturinproben auszugehen.

Kawasaki et al. (1993) konnten dabei eine gute Korrelation zwischen der geschätzten Natriumausscheidung und der mittels 24h -Sammelurinproben gemessenen Natriumausscheidung nachweisen (Abb. 50).

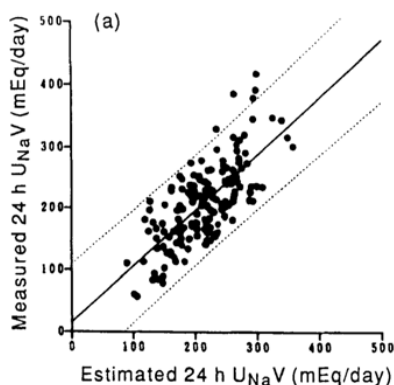


Abb. 50: Korrelation zwischen der geschätzten und gemessenen Natriumausscheidung (Kawasaki et al. 1993)

Es wurden zusätzlich durch Kawasaki et al. (1993) zur Validierung der Schätzformel zwei Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe wurde nur eine Morgenurinprobe und eine 24-Stunden-Sammelurinprobe abgegeben. In der zweiten Gruppe hingegen wurden an drei aufeinander folgenden Tagen Morgenurin- und Sammelurinproben abgegeben, wobei die

Prozedur 4 – 6 mal wiederholt wurde und Mittelwerte bestimmt wurden. Ein Vergleich der gemessenen und geschätzten Natriumausscheidung innerhalb der jeweiligen Gruppen (Abb. 51) zeigt ebenfalls eine gute Übereinstimmung.

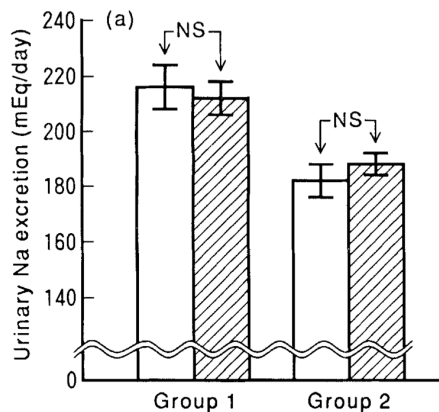


Abb. 51: Vergleich der geschätzten (*schraffiert*) und gemessenen Natriumausscheidung (*ohne Schraffur*) in Gruppe 1 und Gruppe 2 (Kawasaki et al. 1993)

Die Schätzformel nach Kawasaki wurde durch Mente et al. (2014b) auch anhand einer größeren Studienpopulation (1083 Individuen im Alter von 35 - 70 Jahren aus 11 Ländern) überprüft, wobei jeweils eine Urinprobe zur Schätzung und eine 24-Stunden-Sammelurinprobe erhoben wurden. Mit einer kleineren Subgruppe wurde die Messung zudem nach 30 - 90 Tagen wiederholt.

Die Kawasaki-Formel weist dabei im Vergleich zu anderen Schätzformeln die höchste Validität im Hinblick auf die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der 24-Sammelurinmethode auf, der Intraklassenkorrelationskoeffizient beträgt 0,71 (95 % - Konfidenzintervall: 0,65 – 0,76), während er bei den Schätzformeln nach INTERSALT und Tanaka nur 0,49 (KI: 0,29 – 0,62) bzw. 0,54 (KI: 0,42 – 0,62) beträgt. Die Diskrepanz zu der gemessenen Natriumausscheidung anhand des 24h - Sammelurins war für die Schätzung nach Kawasaki am geringsten (313 mg/Tag; 95%-KI: 182 bis 444), verglichen mit der Schätzung nach INTERSALT (-872 mg/Tag; 95%-KI: -728 bis -1016) und Tanaka (-548 mg/Tag; 95%-KI: -408 bis -688). Es deutet sich eine Tendenz zu einer leichten Überschätzung der Natriumausscheidung bei Anwendung der Kawasaki-Formel an. Die Intraklassenkorrelationskoeffizienten für die wiederholten Messungen nach 30 – 90 Tagen betragen für die 24-Stundensammelurinproben 0,72 (KI: 0,65 – 0,77) und für die Schätzung nach Kawasaki 0,68 (KI: 0,58 – 0,75).

Es gibt jedoch auch kritische Auseinandersetzungen mit der Kawasaki-Formel.

Durch He et al. (2019), Cappuccio et al. (2018) sowie Tan et al. (2018) wird u.a. kritisiert, dass sie infolge der Anwendung der Schätzformel für die Kreatininausscheidung, welche auf

Faktoren basiert, die selbst mit den interessierenden Endpunkten korrelieren (Alter, Geschlecht und Gewicht), zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen könnte. Sie überschätze zudem systematisch die Natriumausscheidung in den unteren Quartilen und unterschätze sie in den oberen Quartilen.

Bei Anwendung des Goldstandards (multiple, nicht-konsequente 24h-Sammelurinproben) sei eine lineare Steigerung der Mortalität mit der Natriumausscheidung nachweisbar, während eine Schätzung nach Kawasaki fälschlicherweise einen U- bzw. J-förmigen Zusammenhang zeige (He et al. 2019), vgl. Abb. 52.

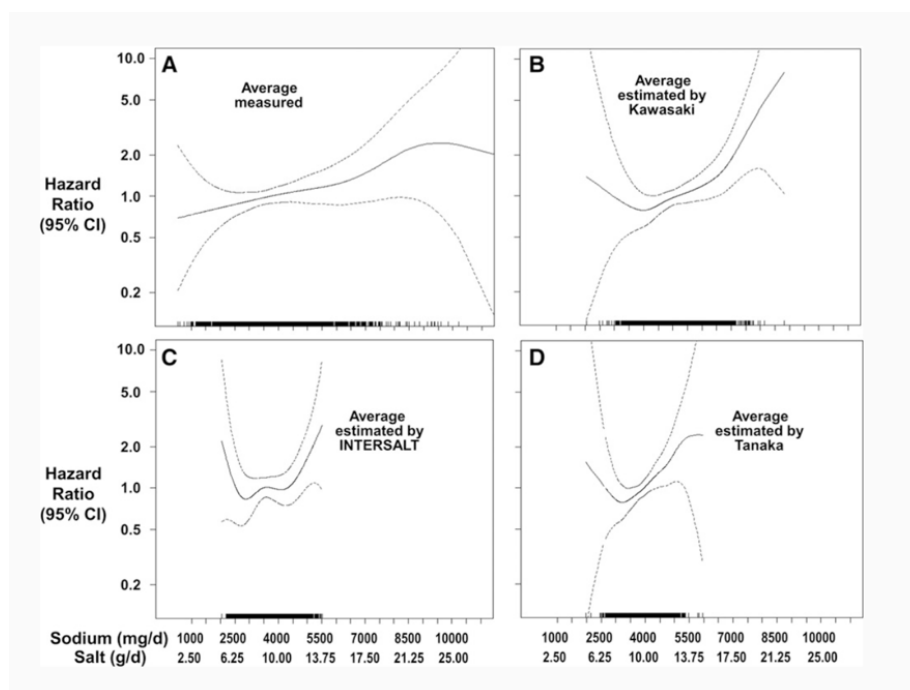


Abb. 52: Vergleich der Gesamtmortalität bei Anwendung verschiedener Methoden zur Bestimmung der Natriumausscheidung (He et al. 2019)

- A) durchschnittliche Messwerte 24 h-Sammelurin
- B) durchschnittliche Schätzwerte (Kawasaki-Formel)
- C) durchschnittliche Schätzwerte (INTERSALT-Formel)
- D) durchschnittliche Schätzwerte (Tanaka-Formel)

In einer weiteren kritischen Publikation durch He et al. (2018) wurde gezeigt, dass wiederholte Messungen die Beziehung nicht grundlegend verändern, jedoch zu einer erhöhten Signifikanz und Steigung führen (Abb. 53).

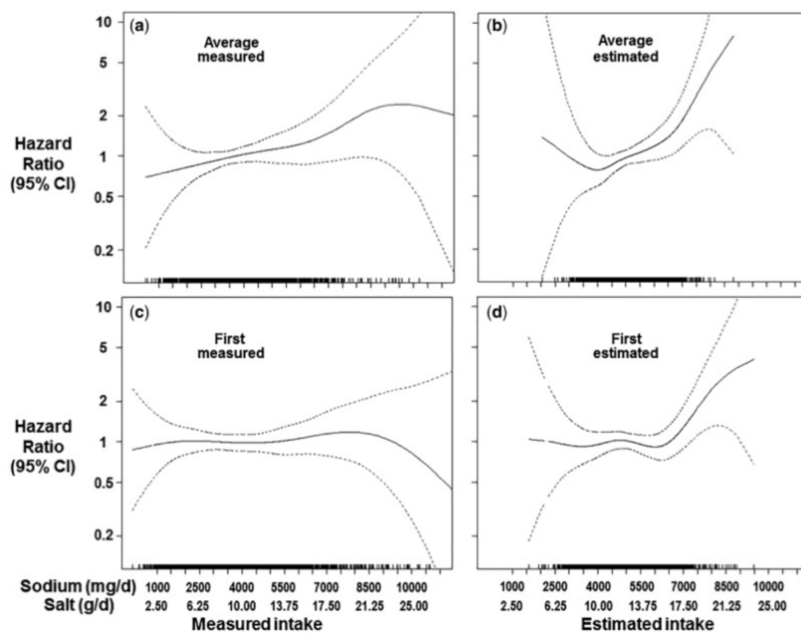


Abb. 53: Vergleich zwischen einer Einzelmessung (*untere Reihe, (c) gemessen, (d) geschätzt*) und mehreren Messungen der Natriumausscheidung (*obere Reihe, (a) gemessen, (b) geschätzt*) im Hinblick auf Auswirkungen auf die Gesamtmortalität (He et al. 2018)

Kritisch anzumerken ist an den Ergebnissen von He et al. 2019 zunächst, dass sie auf Daten der Studien TOHP I (Trials of Hypertension Prevention) von Whelton et al. (1992) und TOHP II (kein Autor gelistet, 1997) basiert, welche Probanden mit grenzwertig erhöhtem diastolischen Blutdruck (TOHP I und II) und Übergewicht (TOHP II) umfassen. Das Kollektiv ist somit nicht als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung anzusehen.

Dazu kommt ein relevanter methodischer Fehler in der Analyse.

Die Schätzungen nach Kawasaki beruhen auf Messungen der Natrium- und Kreatininkonzentrationen aus 24h-Sammelurinproben und nicht - wie von Kawasaki et al. (1993) vorgesehen - auf morgendlichen Spontanurinproben. Dies dürfte der Grund für die schlechte Korrelation und die deutlich höher geschätzten als gemessenen Werte sein.

Zudem ist die Anzahl der beobachteten Individuen in den oberen und unteren Quartilen der Natriumausscheidung bei der Schätzmethode deutlich geringer als bei der Messmethode. Auch dieser Faktor könnte zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben.

Für die Schätzformel nach Kawasaki spricht zudem in dieser Studie, dass eine physiologisch nachvollziehbare starke Korrelation zwischen der geschätzten Natriumausscheidung und der gemessenen Aldosteron- und Reninkonzentration im Serum besteht. Wie in Abb. 4 gemäß Herold (2021) zu sehen, führt ein Natriummangel, detektiert in den juxtaglomerulären Zellen

der Niere, zu einer Freisetzung der Protease Renin und Initiierung der Kaskade (vgl. Einleitung S. 17).

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei niedriger Natriumkonzentration kann hier zunächst deskriptiv anhand der vom ersten Quartil ausgehend abnehmenden Medianwerte der Aldosteron- und Reninkonzentration bestätigt werden (vgl. Ergebnisse S. 55, 56). Darüber hinaus zeigt sich auch ein starker, signifikanter Zusammenhang im multiplen linearen Regressionsmodell (vgl. Ergebnisse S. 55/56). Die Abbildung dieser physiologischen Korrelation in den Ergebnissen zeigt, dass die geschätzte Natriumausscheidung mit der tatsächlichen weitestgehend übereinstimmen müsste. Die vergleichende Messung der Aldosteron- und Reninkonzentration liefert gewissermaßen eine Validierung der geschätzten Natriumausscheidung.

Ebenfalls dafür spricht, dass das Nt-proBNP erwartungsgemäß im 4. Quartil erhöht ist (vgl. Ergebnisse S. 64).

Betrachtet man darüber hinaus die geschätzte Natriumausscheidung in dieser Studie über die Zeit (Abb. 54), so kann man feststellen, dass die physiologische Abnahme im Sommer bedingt durch eine erhöhte Schweißproduktion widergespiegelt werden kann. So nimmt die Natriumausscheidung im Sommer um ca. 30 mmol pro Tag ab, was ca. 0,5 – 1 l Schweiß entspricht.

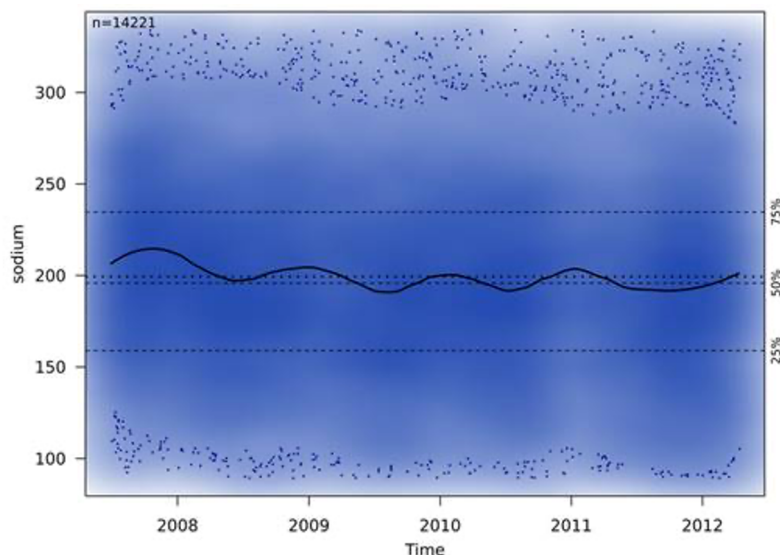


Abb. 54: Natriumausscheidung [mmol/Tag] (y-Achse) in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse)

Gegen den ferner an der Schätzformel kritisierten Einfluss enthaltener Confounder (Alter, Geschlecht, Gewicht) auf kardiovaskuläre Endpunkte mit der Folge eines „künstlichen“ erhöhten Hazard Ratios bei niedriger Natriumausscheidung spricht zudem, dass bezüglich des Endpunktes Myokardinfarkt trotz Anwendung der Schätzformel ein halbiertes Risiko bei

niedriger Natriumausscheidung im Vergleich zu einer intermediären Natriumausscheidung festgestellt werden konnte (vgl. Ergebnisse S. 74). Die Schätzformel scheint somit auch sensitiv für die Erfassung einer Risikoverringerung bei niedriger Natriumausscheidung zu sein und nicht zwangsläufig zu einem künstlich erhöhten Risiko zu führen.

Dass eine wiederholte Messung der Natriumausscheidung nach Goldstandard nicht zwangsläufig zu einer linearen Beziehung im Sinne eines mit der Natriumausscheidung zunehmenden kardiovaskulären Risikos führt, zeigt auch folgende Studie von Kieneker et al. (2018): Die Natriumausscheidung wurde zweimal in der Basisuntersuchung mittels 24h-Sammelurin bestimmt und zweimal in der Follow-up-Zeit, das Ergebnis bestand in einer inversen Beziehung zwischen der Natriumausscheidung und dem Schlaganfallrisiko im Sinne einer Zunahme des Risikos mit abnehmender Natriumausscheidung. Es wurden dabei 7330 Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen.

In der Forschungsliteratur werden multiple, nicht-konsequente Messungen gefordert, da intraindividuelle, ernährungsabhängige Schwankungen der Natriumausscheidung möglich sind (Cappuccio und Sever 2019).

Wöchentliche Schwankungen der Natriumausscheidung treten zudem auch unter kontrollierten Bedingungen und bei Aufnahme einer konstanten Menge Natrium über einen längeren Zeitraum auf, es besteht also ein Anhalt für eine intrinsische, rhythmische Periodik unabhängig von der Natriumaufnahme (Rakova et al. 2013, Lerchl et al. 2015).

Der intraindividuelle Varianzkoeffizient beläuft sich laut Ekinci et al. (2010) auf ca. 20 %.

Um besonders verlässliche Aussagen über die langfristigen Ernährungsgewohnheiten des Einzelnen treffen zu können, wäre eine wiederholte Messung der Natriumausscheidung indiziert, um relevante Fluktuationen zwischen den einzelnen Quartilen über einen längeren Zeitraum auszuschließen.

Da die Natriumausscheidung sich auch im Tagesverlauf (Minimum in der Nacht, Maximum in der Mittagszeit) ändert (Cogswell et al. 2015), ist bei Einzelurinproben auch auf ein möglichst übereinstimmendes Abnahmezeitfenster zu achten. Die Teilnehmer der GHS haben ihre Urinproben dabei in der Morgen- bis Mittagszeit abgegeben.

Insgesamt gesehen ist ein Vorteil dieser Studie die Ermittlung langfristiger Effekte aufgrund des beobachtenden Charakters. Die Kehrseite ist die Schwierigkeit, eine verlässliche Aussage über die Ernährung zu treffen. So ist in einer Interventionsstudie die Ernährung klar festgelegt, die Zeiträume sind jedoch zu kurz, um insbesondere Aussagen zur Mortalität abzuleiten. Man könnte dieser Schwierigkeit bei Beobachtungsstudien zwar durch wiederholte Messungen begegnen. Führt man diese in einem kürzeren Intervall durch, so erhält man eine validere Aussage über diesen Zeitabschnitt. Fraglich ist jedoch dessen Relevanz für eine Auswirkung auf die Mortalität. Führt man die wiederholte Messung in

einem längeren Intervall durch, so ist die Relevanz für die Mortalität höher. Zugleich steigt aber die Wahrscheinlichkeit einer erneuten die üblichen Ernährungsgewohnheiten nicht hinreichend repräsentierenden Fehlmessung. Somit wären idealerweise wiederholte Messungen höherer Frequenz über einen hinreichend langen Zeitraum notwendig. Dies ist jedoch bei großen Kohorten mit einem sehr hohen Aufwand verbunden. In diesem Spannungsfeld kann davon ausgegangen werden, dass die große Zahl der Probanden potenzielle Fehler bei der Schätzung herausmittelt. Statt eines longitudinalen Korrekturansatzes, der eher bei kleineren Studienpopulationen indiziert ist, ist hier die Ausdifferenzierung einer repräsentativen Stichprobe im Querschnitt angestrebt worden. Bei großen Studienpopulationen ist davon auszugehen, dass vereinzelte Abweichungen den Mittelwert nicht nennenswert zu beeinflussen vermögen (Cobb et al., 2014). In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass das Essverhalten für Kochsalz über einen längeren Zeitraum insgesamt eher stabil ist. So konnte in der Studie durch Stolarz-Skrzypek et al. (2011) gezeigt werden, dass sich die Natriumausscheidung (gemessen durch 24h-Sammelurin) nach einer Follow-up-Zeit von 6.1 Jahren (1 499 Teilnehmer) nicht signifikant verändert hat (-0,45 mmol pro Jahr, $p = 0.15$). Eine weitere Studie (N= 574) durch Olde Engberink et al. (2017), bei der eine einzelne Sammelurinprobe zu Studienbeginn (Basiswert) mit dem Durchschnittswert der nach 1, 5 und 15 Jahren Follow-up-Zeit gewonnenen Sammelurinproben verglichen wurde, ergab, dass sich der Basiswert bei 50 % der Probanden um weniger als 0,8 g Natrium von dem Durchschnittswert der drei Follow-up-Proben unterscheidet. Ekinci et al. (2011) konnten ebenfalls eine starke Korrelation zwischen dem Ausgangswert (24h-Sammelurin) und den jährlichen Folgewerten während der Follow-up-Zeit (8 Jahre) nachweisen: Über 2/3 der Probanden verblieben im höchsten bzw. niedrigsten Tertil, weniger als 5 % wechselten zwischen dem höchsten und niedrigsten Tertil. Auch Mills et al. (2016) konnten keinen signifikanten Unterschied in der mittleren Natriumausscheidung zwischen Probanden feststellen, die einen Ausgangswert und zwei jährliche Follow-up-Werte erzielt hatten und solchen, die weniger Messungen durchgeführt hatten.

5.2. Reverse Kausalität und residuelles Confounding

Als mögliche Fehlerquelle kommt zudem ein Confounding der Ergebnisse infolge reverser Kausalität infrage. Sie entsteht, wenn Probanden in die Studie eingeschlossen werden, welche ihre Natriumaufnahme krankheitsbedingt einschränken. Eine möglicherweise resultierende Exzessmortalität ist dann nicht durch die Natriumreduktion begründet, sondern durch den vorbestehenden Krankheitszustand (Cobb et al. 2014, Kong et al. 2016).

In dieser Studie ist die Verteilung von Vorerkrankungen in den Quartilen weitestgehend gleichmäßig (vergleiche Tab. 13, 14). Zusätzlich wurden die Coxschen Regressionsmodelle zur Berechnung der Hazard Ratios für ausgewählte Vorerkrankungen (u.a. maligne Erkrankungen, die oft zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen) und Medikamente adjustiert.

Das laut Cobb et al. (2014) zu vermeidende residuelle Confounding (u.a. durch Alters- und Geschlechtsunterschiede) wurde ebenfalls durch eine Rekrutierung in Altersdekaden und eine Adjustierung im Regressionsmodell berücksichtigt und minimiert.

5.3. Zusammenhänge zum Lipid- und Glucosestoffwechsel

Die Hypothesen, dass Veränderungen im Lipid- oder Glucosestoffwechsel zu einer Exzessmortalität im ersten Quartil führen könnten, haben sich nicht bestätigt. In dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass eine niedrige Natriumaufnahme über einen längeren Zeitraum keine Veränderungen im Lipid- oder Glucosestoffwechsel hervorruft. Die in diversen Studien nachgewiesenen Veränderungen sind daher als Folgen kurzfristiger Interventionen einzuordnen. Der Einfluss der Natriumreduktion auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel ist abhängig von der Dauer und Intensität (Kong et al. 2016).

So konnte in einer Studie von Harsha et al. (2004) über 30 Tage mit definierter Salznahrung ebenfalls kein Einfluss auf den Lipidstoffwechsel (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL- und HDL-Cholesterin) festgestellt werden. In einer weiteren Studie von Ruppert et al. (1993) wurden die Effekte einer kurzfristigen, starken Salzreduktion (1 Woche) und einer moderaten Salzreduktion (4 Wochen) verglichen (Probanden normalgewichtig, normotensiv): Dabei führte nur die kurzfristige, starke Salzreduktion zu einem Anstieg der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins, während die moderate Salzreduktion keinen Effekt auf die Serumlipide ausübte. Auch längere Interventionsstudien von Fotherby und Potter (1997) über 5 Wochen (hypertensive Probanden im Alter von 65 – 79 Jahren) oder Meland et al. (1997) über 8 Wochen (hypertensive Probanden) ergaben keine signifikanten Veränderungen des Lipid- und Glucosestoffwechsels.

5.4. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

In einigen Publikationen wird behauptet, dass die Aktivierung des RAAS nur eine kurzfristige Adaption sei (Cogswell et al. 2016, Farquhar et al. 2015). In einer kürzeren Interventionsstudie (starke Salzreduktion über 5 Tage nach einer vorherigen salzreichen Ernährung über 5 Tage) konnte eine Erhöhung der Plasmareninaktivität und des Aldosterons bei Probanden mit und ohne Hypertonie gezeigt werden (He et al. 2001), dabei zeigte sich eine deutlich stärkere Reaktion bei den normotensiven Probanden. So nahm das Aldosteron bei den normotensiven Probanden um 1396 pmol/l zu und bei den hypertensiven um 511 pmol/l ($p < 0,05$). Die Plasmareninaktivität stieg bei den normotensiven Probanden um 5,09

ng/ml und bei den hypertensiven um 2,41 ng/ml. In Metaanalysen längerer Interventionsstudien (moderate Salzreduktion über mindestens 4 Wochen) ist eine ebenfalls Erhöhung der Plasmenreninaktivität und des Aldosterons bei Probanden mit und ohne Hypertonie eingetreten (He und MacGregor 2002, Graudal et al. 2012), jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Diskrepanzen sind durch Unterschiede im Hinblick auf das Ausmaß und die Dauer der Salzreduktion erklärbar, da eine maximale Aktivierung des RAAS bei intensiver und langanhaltender Salzreduktion beobachtbar ist (Kong et al. 2016, Karppanen und Mervaala 2006).

In Zusammenschau schlussfolgern Kong et al. (2016), dass bei persistierender niedriger Natriumaufnahme eine chronische Stimulation des RAAS eintreten könnte. Dabei wird das RAAS gemäß Mente et al. (2016) bei einer Natriumaufnahme < 4g pro Tag aktiviert. Eine solche chronische Stimulation des RAAS konnte durch Oliver et al. (1975) auch in einer Kohorte bestehend aus Yanomano Indianern, welche sich lebenslang salzarm ernähren (gemessene Natriumausscheidung = 1 mmol/Tag), nachgewiesen werden. Die Aldosteron- und Reninwerte erreichen das Niveau von Probanden in Interventionsstudien unter akuter Salzrestriktion.

Der Einfluss von Natrium auf den Blutdruck ist dabei nicht bei jedem Individuum gleichermaßen ausgeprägt. In der Wissenschaft ist dieses Phänomen als „Salzsensitivität“ bekannt.

5.4.1. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Abhängigkeit von der Salzsensitivität.

Schätzungsweise 51 % der Hypertoniker und 26 % der normotensiven Personen sind salzsensitiv (Weinberger et al. 1986, Mishra et al. 2018, Rust und Ekmekcioglu 2017). Beispielhaft zeigt die Meta-Analyse von He und MacGregor (2002) bei hypertensiven Probanden eine stärkere Abnahme des Blutdrucks unter Salzreduktion als bei normotensiven Probanden (Abb. 55). Sie schließt nur Studien mit einer Natriumreduktion \geq 40 mmol bzw. 2,5 g Salz/Tag und einer Dauer von mindestens 4 Wochen ein.

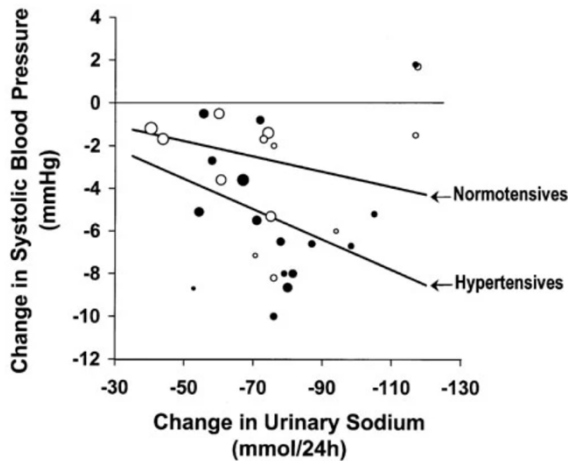


Abb. 55: Vergleich der Reduktion des Blutdrucks bei abnehmender Natriumausscheidung (Hyper- und Normotoniker) (He und MacGregor, 2002)

Die genauen pathophysiologischen Hintergründe der Salzsensitivität sind noch nicht hinreichend bekannt.

Gemäß Choi et al. (2015) werden Störungen des RAAS, des sympathischen Nervensystems, der renalen Natriumtransporter, des Kallikrein-Kinin-Systems, des Stickstoffmonoxid-Systems (NO), der Eicosanoide und des vaskulären Endothels diskutiert.

Als „salzsensibel“ werden laut Farquhar et al. (2015) Individuen bezeichnet, deren Blutdruck infolge einer Phase salzreicher Ernährung zunimmt oder infolge einer Phase salzärmer Ernährung abnimmt. Als salzresistent werden solche bezeichnet, deren Blutdruck sich infolge einer Salzreduktion nicht verändert.

Schließlich wurden auch solche Individuen beobachtet, die auf eine Natriumreduktion mit einem Blutdruckanstieg reagieren und somit als „gegenregulierend“ bezeichnet werden (Luft und Weinberger 1997).

Standardisierte Grenzwerte der für eine Klassifikation als salzsensibel notwendigen Blutdruckveränderung wurden bisher nicht festgelegt (Farquhar et al. 2015, Elijovich et al. 2016). Empfohlen ist jedoch die Durchführung einer viertägigen salzarmen Ernährung (ca. 230 mg Natrium oder 600 mg Salz), gefolgt von einer viertägigen salzreichen Ernährung (ca. 4,6 g Natrium oder 12 g Salz). Am Ende jener Phase sollte der Blutdruck gemessen werden, wobei eine Abweichung um mindestens 5 % vom Basiswert für eine Salzsensitivität spricht (Mishra et al. 2018, Sullivan 1991).

In einer Follow-up-Untersuchung führte Salzsensitivität unabhängig vom Ausgangsstatus (norm- oder hypertensiv) über die Zeit zu einem höherem Blutdruckanstieg als Salzresistenz (Weinberger und Fineberg 1991).

Salzsensitivität gilt dabei als ein unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung, über den Einfluss eines Hypertonus hinausgehend. So konnte in einer Langzeit-Follow-up-Studie (27 Jahre) gezeigt werden, dass das Merkmal Salzsensitivität mit einem um 73 % erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist, dabei für normotensive und hypertensive Probanden in vergleichbarem Ausmaß (Weinberger et al. 2001, Weinberger 2002, Elijovich et al. 2016, Mishra et al. 2018).

Abb. 56 zeigt, dass sich bei den normotensiven Probanden eine Salzsensitivität erst ab der 6. Lebensdekade manifestiert, während bei den hypertensiven Probanden eine progressive Zunahme der Salzsensitivität mit jeder Lebensdekade beobachtet werden kann (Weinberger und Fineberg 1991). Ausdruck der Salzsensitivität sind dabei größere Blutdruckänderungen in Reaktion auf eine veränderte Salzzufuhr.

Salzsensible Individuen sind also in der Regel in einem höheren Alter. Oft weisen sie Komorbiditäten auf (Hypertonie oder erhöhter Blutdruck, Diabetes, chronische Nierenerkrankung, metabolisches Syndrom, Prä-Eklampsie in der Anamnese, geringes Geburtsgewicht), während salzresistente Individuen tendenziell jüngeren bis mittleren Alters und normotensiv sind (Mishra et al. 2018, Franco und Oparil 2006, Luft und Weinberger 1997, Farquhar et al. 2015, de Boer et al. 2008, Koomans et al. 1982, Martillotti et al. 2013, Weinberger 2006 und 1996). Übergewicht wird ebenfalls als typisches Merkmal salzsensitiver Individuen diskutiert (Mishra et al. 2018, Rust und Ekmekcioglu 2017).

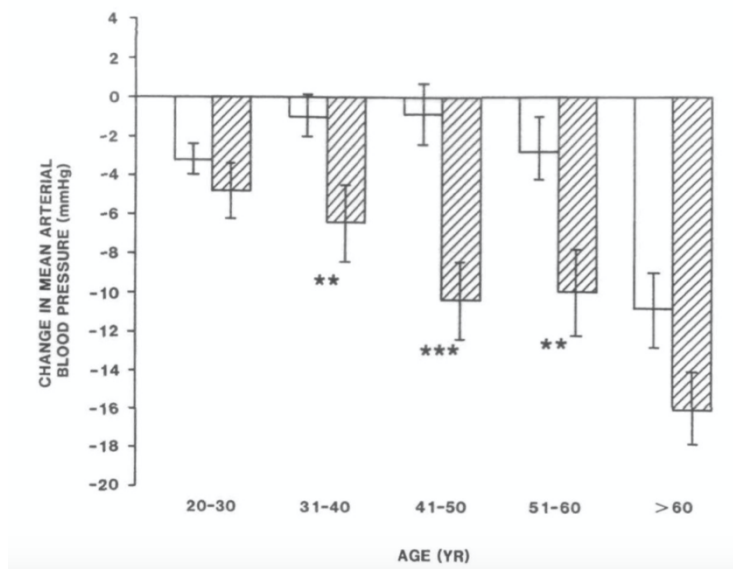


Abb. 56: Veränderungen des Blutdrucks als Ausdruck einer Salzsensitivität mit zunehmendem Lebensalter, differenziert nach Hyper- (*schraffiert*) und Normotonikern (*ohne Schraffur*) (Weinberger und Fineberg 1991)

Es gibt dabei Hinweise auf eine genetische Veranlagung (Iatrino et al. 2016, Kelly und He 2012).

Bereits Weinberger et al. (1986) bestätigten eine erhöhte Prävalenz der Salzsensitivität bei hypertonen Probanden mit niedrigen Renin-Werten (Tab. 30).

TABLE 4. *Proportionate Incidence of Sodium Sensitivity and Resistance among Hypertensive Renin Subgroups*

Renin subgroup	Sodium-sensitive	Indeterminate	Sodium-resistant
Low	68%	20%	12%
Normal	53%	12%	35%
High	28%	39%	33%

Tab. 30: Inzidenz [%] der Salzsensitivität und – resistenz bei Hypertonikern in Abhängigkeit von der mittleren Reninkonzentration, Weinberger et al. (1986)

Auch in einer Studie durch Ferri et al. (1993) konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmareninaktivität bei salzsensiblen Individuen signifikant niedriger ist als bei salzresistenten Individuen.

Melander et al. (2007) schließlich demonstrierten in ihrer Studie, dass die basale Reninkonzentration invers mit der Salzsensitivität korreliert ($r = -0,5$, $p = 0,001$) und schlugen eine Messung des basalen Renins bei habitueller Ernährung als nützlichen Biomarker vor, um Personen zu identifizieren, die von einer Blutdrucksenkung durch Salzreduktion am meisten profitieren könnten.

Die Ermittlung salzsensibler Individuen in der GHS wäre nur durch die oben beschriebenen Interventionen möglich und in dieser Studiengröße nicht praktikabel. In der Subkohorte mit unbehandelter Hypertonieerkrankung müssten wie durch Weinberger et al. 1986 beschrieben jedoch schätzungsweise 51 % der Probanden salzsensibel sein, während der Anteil in der normotensiven Subgruppe 26 % betragen müsste. Näherungsweise ist die Subgruppe mit einem unbehandelten Hypertonus (um den Einfluss von Medikamenten zu minimieren) somit zumindest zur Hälfte salzsensitiv und die Subgruppe ohne Hypertonus überwiegend salzresistent. Auch in dieser Studie zeigt sich dabei in der überwiegend salzresistenten Gruppe eine höhere Reninkonzentration (bei den Männern um 21 % und bei den Frauen um 22%) als in der anteilsweise salzsensiblen Gruppe (Männer ohne Hypertonie: 13.7 (8.4/20.5) $\mu\text{U/ml}$, Männer mit unbehandelter Hypertonie: 10.8 (6.3/17.2) $\mu\text{U/ml}$, Frauen ohne Hypertonie: 9 (5.1/14.53) $\mu\text{U/ml}$, Frauen mit unbehandelter Hypertonie: 7 (3.7/11.5) $\mu\text{U/ml}$).

Parfrey et al. (1981), Overlack et al. (1993) sowie Koolen und van Brummelen (1984) konnten nachweisen, dass salzsensible Individuen bei Salzreduktion eine geringere Aktivierung des RAAS als salzresistente Personen aufweisen.

Der Anstieg der Plasmareninaktivität unter Salzrestriktion sei bei gegenregulierenden Individuen am stärksten gewesen (Overlack et al. 1993).

Parfrey et al. (1981) schlussfolgerten dabei, dass eine abgeschwächte Reninaktivierung bei Salzreduktion ursächlich für die Abnahme des Blutdrucks salzsensibler Probanden sein könnte. Dies konnte durch Cappuccio et al. (1985) durch die Beobachtung bestätigt werden, dass die Gabe von Saralasin (kompetitiver Angiotensin II-Antagonist) am Ende einer 5-tägigen salzreduzierten Ernährung nur bei Probanden mit erhaltener Reninaktivierung, aber nicht bei Probanden mit abgeschwächter Reninaktivierung zu einer Abnahme des Blutdrucks führt.

In einer weiteren interventionellen Studie konnte auch gezeigt werden, dass bei salzresistenten Individuen eine Salzreduktion zu einer Erhöhung des endogenen Angiotensin II und einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber exogenem Angiotensin II führt (Rezeptordownregulation), wohingegen bei salzsensiblen Individuen (normo- und hypertensiv) die Empfindlichkeit gegenüber exogenem Angiotensin II erhalten bleibt. (Williams et al. 1992, Elijovich et al. 2016).

Hier ist die Reninkonzentration in der Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker zwar etwas geringer als in der Subgruppe ohne Hypertonie, die inverse Beziehung mit zunehmender Natriumausscheidung unterscheidet sich jedoch nur in sehr geringfügigem Ausmaß (vgl. S. 60). Ein Grund für die schwach ausgeprägten Ergebnisse könnte hier darin bestehen, dass die Vergleichsgruppen nur annäherungsweise „salzsensitiv“ (gemäß Literatur schätzungsweise 50 %) bzw. „salzresistent“ (gemäß Literatur schätzungsweise 75 %) sind. Eine homogenere Gruppenzusammensetzung könnte auch markantere Unterschiede liefern.

In einer weiteren Studie durch Overlack et al. (1995) konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmareninaktivität von salzsensiblen Probanden sowohl bei hoher als auch bei niedriger Salzaufnahme supprimiert ist.

Dimsdale et al. (1990) sowie Yatabe et al. (2010) stellten zudem fest, dass salzsensible Individuen bei erhöhter Salzzufuhr eine geringere Abnahme der Plasmareninkonzentration zeigen (vgl. Abb. 57). Eine Ursache für die Blutdruckerhöhung bei gesteigerter Salzaufnahme könnte somit in einer abgeschwächten Hemmung des RAAS bestehen, sodass die Natriumresorption nicht hinreichend verringert wird (Elijovich et al. 2016, Singer et al. 1994).

In der Folge gehen Elijovich et al. (2016) von einer „bidirektional abgeschwächten Reaktion“ des RAAS auf Veränderungen der Salzaufnahme bei salzsensiblen Individuen aus. Jene führe einerseits durch eine verminderte Natriumausscheidung zu der Blutdrucksteigerung bei erhöhter Salzaufnahme. Andererseits resultiere sie in einem Blutdruckabfall bei reduzierter Salzaufnahme infolge einer verminderten Aktivierung des RAAS. Man geht somit bei salzsensiblen Individuen von einem eher „statischen“ RAAS und bei salzresistenten Individuen von einem eher „dynamischen“ System aus.

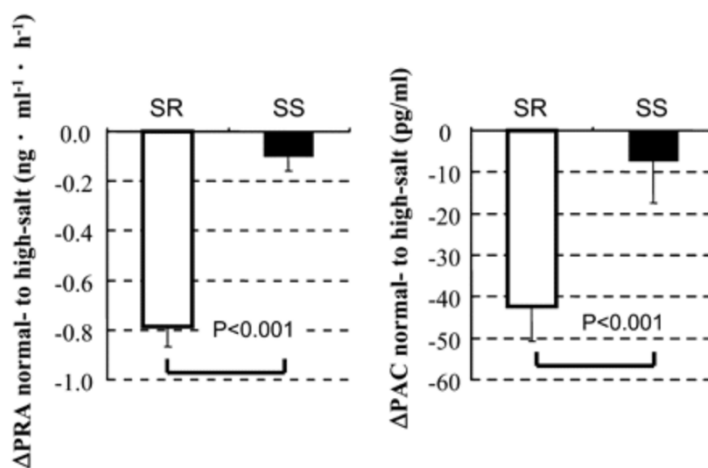


Abb. 57: 1) Abnahme der Plasmareninaktivität (Δ PRA) beim Übergang von einer normalen zu einer salzreichen Ernährung, vergleichend zwischen salzsensiblen (SS) und salzresistenten (SR) Probanden
 2) Abnahme der Plasmaaldosteronkonzentration (Δ PAC) beim Übergang von einer normalen zu einer salzreichen Ernährung, vergleichend zwischen salzsensiblen (SS) und salzresistenten (SR) Probanden

Yatabe et al. 2010

In dieser Studie zeigt ein Vergleich der Medianwerte der Aldosteron-Renin-Quotienten über die Quartile hinweg in den einzelnen Subgruppen einerseits eine Erhöhung der Quotienten in der Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker und andererseits eine weniger stetige Abnahme mit zunehmender Natriumausscheidung im Gegensatz zu den anderen Subgruppen (Abb. 41). Dies könnte ein Hinweis auf eine verminderte Reagibilität des RAAS in der Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker sein. Ein abgeschwächte Aktivierung des RAAS bei niedriger Natriumaufnahme ist dabei fraglich, da die medianen Aldosteron-Renin-Quotienten in der Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker ähnlich hohe Werte wie in der Subgruppe der Normotoniker erreichen. Bei zunehmender Natriumaufnahme ist die Suppression der Aldosteron-Renin-Quotienten bei den unbehandelten Hypertonikern jedoch schwächer ausgeprägt (vgl. S. 62 Ergebnisse).

Giner et al. (2000) konnten dabei in einer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Salzsensitivität und Polymorphismen des ACE-Gens bei hypertonen Patienten nachweisen,

dass Patienten mit dem Genotyp II (homozygot für das Insertionsallel des ACE-Gens) eine höhere Prävalenz der Salzsensitivität aufweisen als Patienten mit dem Genotyp DD (homozygot für das Deletionsallel). Der DD-Genotyp ist pro Kopie des Deletionsallel mit einer um 15 % höheren Plasmakonzentration von ACE verbunden (Mayer und Schunkert 2000).

Zudem gibt es Erkenntnisse, dass genetische Veränderungen des CYP11B2 Gens (codiert für die Aldosteron-Synthase, ein Schlüsselenzym der Aldosteronsynthese) zu einer erhöhten Aldosteronproduktion mit einem erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten und der Entwicklung einer Hypertonie führen (Abdel Ghafar 2020, Lim et al. 2002).

Bayorh et al. (2005) wiederum stellten im Tiermodell fest, dass eine hohe Natriumzufuhr bei salzsensiblen Ratten zu einer Suppression der Plasmalevel von Angiotensin II und Aldosteron führt, während die lokalen Level in Herz und Niere erhöht sind. Sie schlussfolgern eine Aktivierung der lokalen RAAS bei salzsensiblen Ratten und hoher Natriumaufnahme.

Schließlich wurde eine weitere Theorie zur Erklärung des Phänomens der Salzsensitivität entwickelt: Unterschiedliche nicht-osmotische, interstitielle Speicherkapazitäten von Natrium, u.a. in der Haut, vgl. Einleitung. Titze et al. (2002) gehen dabei von einer dreifach höheren Speicherkapazität bei Salzresistenz gegenüber Salzsensitivität aus, basierend auf Tierversuchen (Selvarajah et al. 2018).

Olde Engeberink et al. (2015) führten zudem die negativ geladene Glykosaminoglykan-Schicht des vaskulären Endothels („endothelial surface layer“) als weiteres intravaskuläres Speicherkompartiment an und stellten Störungen jener als weitere mögliche Ursache einer Salzsensitivität zur Diskussion (siehe Abb. 58).

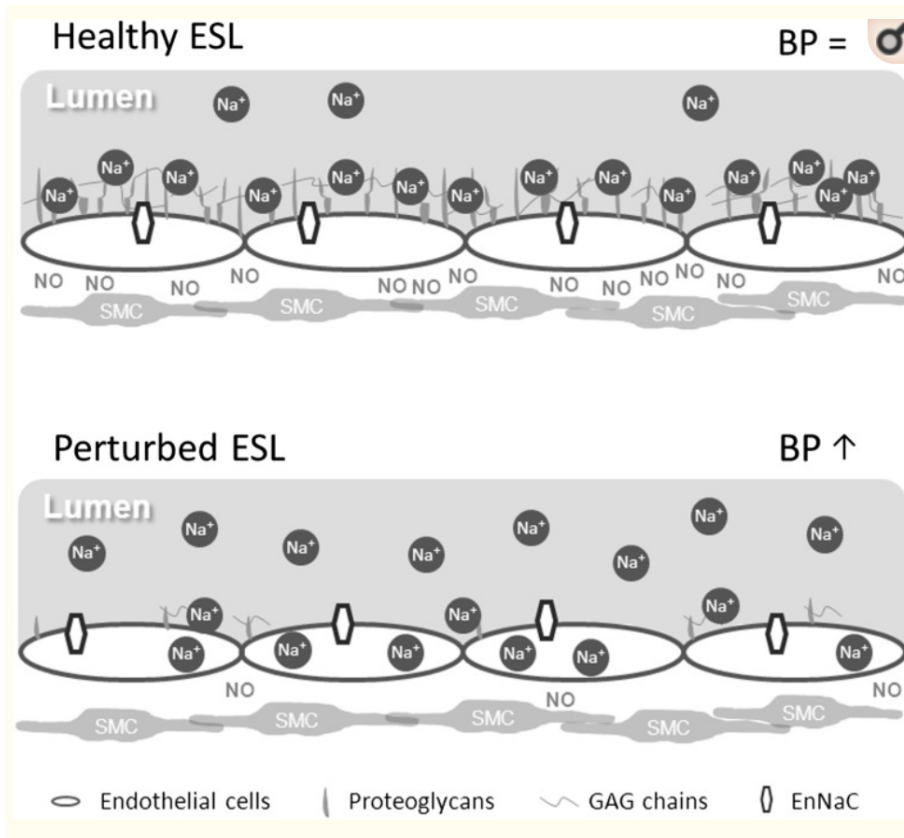


Abb. 58: Auswirkungen von Natrium auf das vaskuläre Endothel

Oberes Bild: Die negative, intakte Glykosaminoglykanschicht an der luminalen Seite des Endothels bindet die Natriumionen.

Unteres Bild: Natriumionen können aufgrund eines Defekts der Glykosaminoglykanschicht zu den Endothelzellen vordringen. Über endotheliale Natriumkanäle (vergleichbar mit denjenigen im Sammelrohr der Niere) gelangt es in die Endothelzellen und führt dort zu einer verminderten vasorelaxierenden NO -Produktion. (Olde Engeberink et al. 2015)

In Zusammenschau der bisherigen Forschungsbemühungen ist die Ätiologie der Salzsensitivität komplex und mutmaßlich multifaktoriell. Eine Beteiligung des RAAS konnte jedoch bereits in diversen Interventionsstudien – teilweise in der länger zurück liegenden Vergangenheit - nachgewiesen werden. Auch die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie deuten darauf hin, dass die Reagibilität des RAAS eine tragende Rolle spielt. Von zentralem Interesse sind im Folgenden die Auswirkungen des RAAS auf die Mortalität.

5.4.2. Schädliche Wirkung Aldosteron und Angiotensin II

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl im ersten als auch im vierten Quartil eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um 1 Standardabweichung mit einer Mortalitätssteigerung um 25 % im ersten Quartil und um 33 % im vierten Quartil einhergeht. Fraglich ist nun, bei welchen Personen erhöhte Aldosteronkonzentration zu erwarten wären. Aldosteron wird in erster Linie in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet, ausgelöst durch das infolge einer Aktivierung des RAAS entstehende Angiotensin II. Legt man dabei die bisherigen Forschungserkenntnisse zu den mutmaßlichen Mechanismen einer Salzsensitivität zugrunde, so sind erhöhte Aldosteronwerte im Sinne eines stimulierten RAAS im ersten Quartil insbesondere bei salzresistenten Individuen zu erwarten. Bei salzsensiblen Probanden könnten die Aldosteronwerte aufgrund der Statik des Systems in allen Quartilen erhöht sein. Angiotensin II übt dabei nachgewiesenermaßen diverse schädliche Wirkungen im Herz-Kreislauf-System aus. Im Folgenden sind jene basierend auf einer Publikation von van Thiel et al. (2015) tabellarisch zusammengefasst dargestellt (Tab. 31). Allgemein führt Angiotensin II über den AT₁-Rezeptor zu Vasokonstriktion (auch in der Niere mit der Folge einer reduzierten renalen Perfusion), Aldosteron- und ADH - Freisetzung, tubulärer Natriumresorption und Kaliumexkretion, Erhöhung der sympathischen Aktivität und Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies, u.a. freie Radikale, Wasserstoffperoxid und Ozon (van Thiel et al. 2015).

Oxidativer Stress	<p>Reaktive Sauerstoffspezies führen in den Gefäßwänden zu erhöhter Zellproliferation, Expression inflammatorischer Gene, Produktion extrazellulärer Matrix und Apoptose (Montezano und Touyz 2014, Viridis et al. 2004, Unger 2002). Weitere Folgen sind eine vermehrte LDL-Oxidation, Reduktion des endothelialen Stickstoffmonoxids (NO) und DNA-Schäden (Madamanchi und Runge, 2007, Mahmoudi et al. 2006). Eine wichtige Rolle in der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies spielt dabei die NAD(P)H Oxidase (Nikotinamid-Adenindinukleotid-Phosphat-Oxidase) (Rosenbaugh et al. 2013, Rajagopalan et al. 1996, Touyz und Schiffrin 2000, Griendling et al. 1994), deren Expression und Aktivierung durch Angiotensin II verstärkt wird (Montezano und Touyz, 2014). Zudem stimuliert Angiotensin II die mitochondriale Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (de Cavanagh et al. 2009, Doughan et al. 2008).</p>
Defekte der extrazellulären Matrix	<p>Studien haben belegt, dass eine Blockade des RAAS sich positiv auf die Entwicklung von Aneurysmen der Aorta auswirkt (Iida et al. 2012, Liao et al. 2001, Lu et al. 2012)</p>
Veränderungen der extrazellulären Matrix	<p>Es konnte gezeigt werden, dass Angiotensin II die Synthese extrazellulärer Matrixkomponenten durch glatte Gefäßmuskelzellen induziert (Lacolley et al. 2012). Zudem führt es zu einer gesteigerten Bildung von Wachstumsfaktoren, u.a. TGF- beta (Gibbons et al. 1992), Platelet-Derived Growth Factor (Naftilan et al. 1989), Fibroblast Growth Factor (Gibbons et al. 1992), VEGF (Williams et al. 1995) und Insulin-like growth factor (Delafontaine und Lou, 1993).</p>
Atherosklerose	<p>Angiotensin II führt zu einer endothelialen Dysfunktion im Sinne einer gehemmten Vasorelaxation (Rajagopalan et al. 1996, Seto et al. 2013, Shatanawi et al. 2011). Ferner stimuliert es die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen mit der Folge einer Attraktion von Entzündungszellen (Pueyo et al. 2000, Tummala et al. 1999) sowie die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen (Mazzolai und Hayoz 2006). Es übt auch einen Einfluss auf die Regulation des Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 aus und fördert somit einen thrombogenen Zustand (Ridker et al. 1993, Vaughan et al. 1995). Durch eine Erhöhung der Rezeptordichte führt es schließlich zudem zu einer vermehrten Aufnahme von oxidiertem LDL durch Endothelzellen und Makrophagen (Li et al. 1999).</p>

Tab. 31: Zusammenstellung der nachteiligen Effekte von Angiotensin II auf das Herz-Kreislauf-System gemäß van Thiel et al. 2015

Auch im Hinblick auf einen schädlichen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System unmittelbar durch Aldosteron gibt es zahlreiche Studienergebnisse.

Es wirkt nachgewiesenermaßen in ähnlicher Weise wie Angiotensin II proinflammatorisch und führt zu einer Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (Brown 2008). In Abb. 59 (entnommen aus Brown 2008) sind die Effekte von Aldosteron am Beispiel einer glatten Gefäßmuskelzelle graphisch dargestellt.

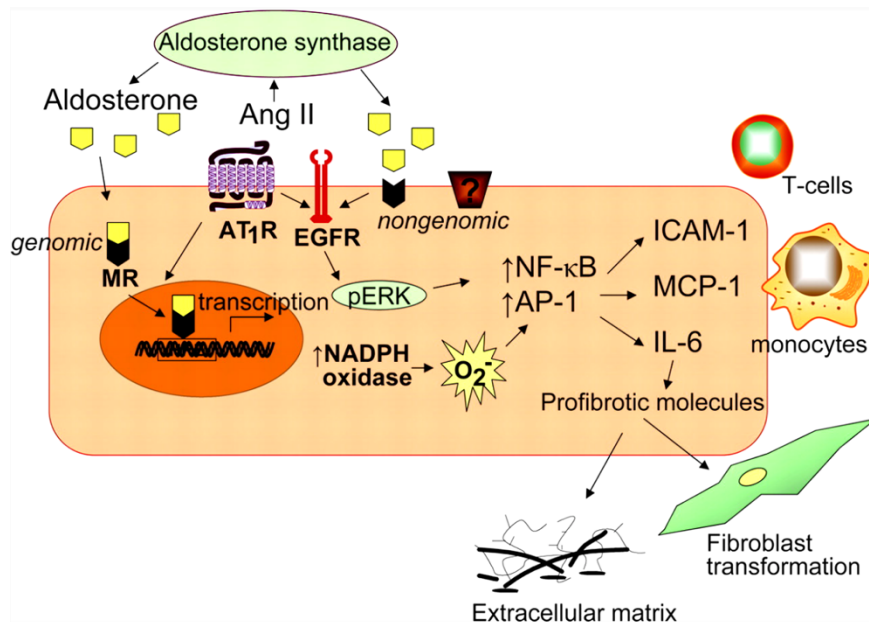


Abb. 59: Effekte von Aldosteron am Beispiel einer glatten Gefäßmuskelzelle

Angiotensin II führt zu einer vermehrten Expression der Aldosteron – Synthase in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Das freigesetzte Aldosteron führt einerseits intrazellulär über den genomischen Mineralocorticoidrezeptor zu einer vermehrten Transkription proinflammatorischer Gene. Andererseits führt es über den membranständigen, nicht-genomischen Mineralocorticoidrezeptor gemeinsam mit Angiotensin II, welches über den membranständigen AT_1 -Rezeptor wirkt, zu einer Aktivierung des EGF-Rezeptors (Epithelial Growth Factor). Es kommt zu einer Phosphorylierung der ERK $\frac{1}{2}$ (Extracellular-signal regulated Kinases). Aldosteron aktiviert darüber hinaus die NADPH-Oxidase mit der Folge einer Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Es resultiert eine Erhöhung der proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1, die u.a. zu einer Expression der interzellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und der Freisetzung von Chemokinen wie MCP-1 führen. Rekrutierte Leukozyten sezernieren Zytokine wie Interleukin-6, das eine vermehrte Bildung profibrotischer Faktoren wie TGF beta und PAI-1 auslöst. (Brown 2008)

Ferner verstärkt Aldosteron die inflammatorische Wirkung von Angiotensin II (Brown 2008): So induziert es eine vermehrte vaskuläre ACE-Expression, erhöht die lokale Angiotensin II – Konzentration (Hirono et al. 2007, Harada et al. 2001, Sugiyama et al. 2005) und bedingt eine gesteigerte AT_1 - Rezeptordichte (Schiffrin et al. 1985).

Im Tiermodell konnten zudem durch Rocha et al. (2002) entzündliche Veränderungen der Koronararterien und des Myokards (Infiltration durch Makrophagen, fokale ischämische und nekrotische Läsionen) im Zusammenhang mit Aldosteron demonstriert werden.

Zudem führt es zu einer Freisetzung des thrombogenen von-Willebrand-Faktors durch die Endothelzellen (Lang 2011, Jeong et al. 2009) und zu einem Einbau von Natriumkanälen in der Zellmembran von Endothelzellen (EnNaC) mit der Folge einer Versteifung jener und einer verminderten Bildung von vasodilatierendem Stickstoffmonoxid (Lang 2011, Fels et al. 2010, Olde Engberink et al. 2015, Oberleithner et al. 2007, Kusche-Vihrog et al. 2010, Chen et al. 2019).

Es ist bereits durch diverse Studien belegt, dass das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus als häufigster Ursache einer sekundären Hypertonie zu ausgeprägteren Risikosteigerungen für eine koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz führt als eine primären Hypertonie (Chen et al. 2019).

In einem Mausmodell durchgeführt von Fusco et al. (2017) konnte anhand von Mäusen mit dem Merkmal einer Hypertonie und eines LDL-Rezeptor-Knockouts gezeigt werden, dass bei niedriger Natriumaufnahme trotz einer Blutdrucksenkung Schäden der Aorta (u.a. Lipidinfiltration) nicht verhindert werden konnten. Die negativen Auswirkungen auf die Gefäßwände konnten nur durch die Gabe von AT₁-Rezeptorantagonisten reduziert werden. Es wurde die Verdeutlichung der pleiotropen Effekte einer niedrigen Salzaufnahme im Zuge einer Aktivierung des RAAS geschlussfolgert.

Auch Einflüsse auf das Myokard werden diskutiert. Jin et al. (2009) konnten nachweisen, dass der linksventrikuläre Massenindex sowohl mit steigender Natriumausscheidung als auch steigender Aldosteronkonzentration zunimmt. Du Cailar et al. (2010) demonstrierten weitergehend in ihren Studien, dass der linksventrikuläre Massenindex nur dann mit steigender Natriumausscheidung zunimmt, wenn die Plasmaaldosteronkonzentration hoch ist. Daraus kann eine mögliche Beziehung zwischen einer hohen Natriumaufnahme und einer ausbleibenden hinreichenden Aldosteronsuppression mit Einfluss auf die linksventrikuläre Myokardmasse geschlussfolgert werden (Robinson et al. 2019, Farquhar et al. 2015).

Vasan et al. (2004) konnten dabei geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf den Einfluss von Aldosteron auf spezifische Herzparameter feststellen: Sie untersuchten Probanden ohne Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz in der Anamnese, wobei sie bei Frauen (aber nicht bei Männern) eine positive Beziehung zwischen Aldosteron und einem echokardiographisch festgestellten, konzentrischen Remodelling des Herzens ermitteln konnten (erhöhte linksventrikuläre Wanddicke und relative Wanddicke sowie abnehmende innere Maße).

Renin und Aldosteron als mögliche Prädiktoren einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität wurden in der Forschungsliteratur bisher bereits intensiv diskutiert.

Alderman et al. (1991 sowie 1997) konnten einen Zusammenhang zwischen einer hohen Plasmareninaktivität und dem Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts bei Probanden mit Hypertonie feststellen.

In einer Studie von Brunner et al. (1972) konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Plasmareninaktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte (Herzinfarkt oder Schlaganfall) führt.

Eine weitere größere Studie mit Hypertonikern und einer Follow-up-Zeit von 16 Jahren konnte eine 37 % höhere Gesamtmortalität und 70 % höhere kardiovaskuläre Mortalität (insbesondere im Rahmen einer Koronaren Herzkrankheit und Herzinfarkt) bei Patienten mit einer erhöhten Plasmareninaktivität nachweisen (Gonzalez et al. 2011).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Tomaschitz et al. (2011), die ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersuchten (im Zusammenhang mit einer Koronarangiographie): In dem Quartil mit der höchsten Plasmareninkonzentration konnte eine um 79 % gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität verglichen mit dem niedrigsten Quartil festgestellt werden (HR: 1,79; KI: 1.28–2.48).

Eine Erhöhung um 1 Standardabweichung log (Plasmareninkonzentration) war mit einer Steigerung der kardiovaskulären Mortalität um 20 % verbunden. Abb. 60 zeigt die ermittelten Kaplan-Meier-Kurven gemäß der Plasmareninkonzentration in Quartilen. Der Anteil an Probanden mit Hypertonie in der Studienpopulation (N= 3 303) betrug dabei ca. 70 % in jedem Quartil.

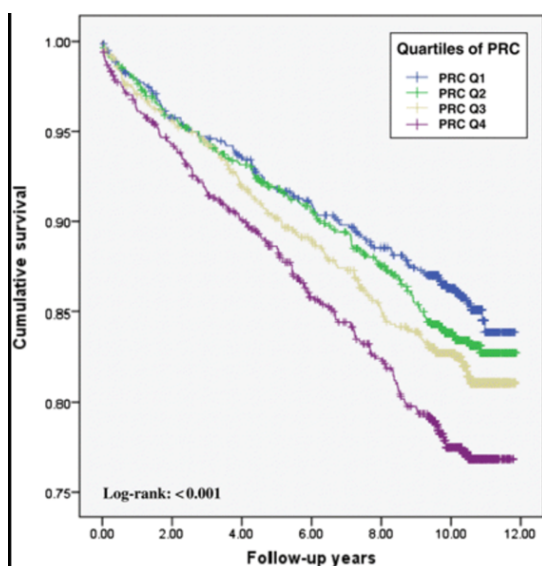


Abb. 60: Kaplan-Meier-Kurve, kumulatives Überleben (y-Achse) in Abhängigkeit von der Plasmareninkonzentration PRC (aufsteigend in Quartilen = PRC Q1, Q2, Q3 und Q4; Q 1 = niedrigste Reninkonzentration), Follow-up-Zeit (x-Achse)

Tomaschitz et al. 2011

Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme der Mortalität von etwa 20 % pro Standardabweichung log (Reninkonzentration) im vierten Quartil, in welchem der Anteil an Hypertonikern vergleichsweise höher ist (60,1 % im 4. Quartil vs. 42,2 % im 1. Quartil), nachgewiesen werden.

Ein Review von Meade (2010) hingegen konnte keine signifikante Assoziation zwischen Renin und dem Risiko einer koronaren Herzkrankheit nachweisen. Es wurde jedoch eine mögliche Ausnahme bei Probanden mit erhöhtem Blutdruck offen gelassen.

Eine weitere Studie ermittelte für normotensive Männer im Gegensatz zu Männern mit Hypertonie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Abhängigkeit von der Plasmareninaktivität (Meade et al. 1993). Bei den hypertensiven Probanden war das Risiko im höchsten Tertil der Plasmareninaktivität im Vergleich zum demjenigen mit der niedrigsten um 26 % erhöht.

In Zusammenschau der bisherigen Studienergebnisse gehen Aburto et al. (2013) am ehesten von einer signifikanten Beziehung zwischen Renin und dem kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit spezifischen Risikoprofilen (Hypertonie etc.) aus. Auch in dieser Studie zeigt sich im 1. Quartil, in welchem das Verhältnis von Normo- und Hypertonikern etwa 1:1 beträgt, keine signifikante Mortalitätserhöhung mit steigendem Renin.

Tomaschitz et al. (2010) untersuchten das Patientenkollektiv mit Koronarangiographie auch im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen der Plasmaaldosteronkonzentration und der kardiovaskulären Mortalität. Die aufsteigend in 4 Quartile eingeteilten Plasmaaldosteronkonzentrationen (4,8 – 12,4 ng/dl) befanden sich dabei noch im mutmaßlich physiologischen Bereich (3 – 16 ng/dl). Dennoch zeigten die höheren Quartile im Vergleich zum niedrigsten Quartil jeweils eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität, dabei unabhängig von bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.

Auch die in dieser Studie betrachteten Probanden weisen im Median (7,56 ng/dl; 5,66/10,1 ng/dl) keine pathologisch erhöhten Aldosteronkonzentrationen auf. Nichtsdestotrotz führt eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung sowohl im ersten als auch vierten Quartil der Natriumausscheidung zu einer Erhöhung der Gesamtmortalität um 25 % (1. Quartil) und 33 % (4. Quartil). Sie betrifft also sowohl die Gruppe mit einem ausgewogenen Verhältnis von Normo- und Hypertonikern als auch die Gruppe mit einem höheren Anteil an Hypertonikern. Dies legt nahe, dass eine Erhöhung der Mortalität im 1. Quartil der Natriumausscheidung zumindest partiell durch eine Aktivierung des RAAS erklärt werden kann, während im 4. Quartil die negativen Effekte des Aldosterons synergistisch mit denjenigen der Blutdrucksteigerung wirken.

Eine Erklärung dafür, dass Salzsensitivität an sich einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie, könnte dabei darin bestehen, dass die Aldosteron-Renin-Quotienten über die Quartile hinweg kontinuierlich erhöht sind. Dies konnte in dieser Studie in der (näherungsweise) überwiegend salzsensiblen Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker nachgewiesen werden (vgl. Abb. 41 S. 62). Das allgemeine Niveau ist deutlich höher als in der normotonen Subgruppe und die Reduktion bei zunehmender Natriumausscheidung schwächer ausgeprägt. In der Subgruppe der behandelten Hypertoniker ist dagegen eine Senkung der Aldosteron-Renin-Quotienten gelungen, vgl. Abb. 41 S. 62. So liegt die Einnahme von ACE-Hemmern in dieser Subgruppe bei 68 % (Frauen) bzw. 74 % (Männer).

5.5. Mortalität und Risiko für eine Hypertonieentwicklung

Die Gesamtmortalität ist im ersten Quartil zu allen Follow-up-Zeitpunkten signifikant erhöht im Vergleich zu den mittleren Quartilen. Bei zusätzlicher Adjustierung im zweiten und dritten Modell werden die Ergebnisse teilweise nicht signifikant. Die könnte darin begründet liegen, dass im zweiten Modell für kardiovaskuläre Erkrankungen adjustiert wurde, welche einen wichtigen mittelbaren Faktor in der Beziehung zwischen der Natriumausscheidung und der Mortalität darstellen. So übt Aldosteron wie bereits ausgeführt diverse schädliche Wirkungen im Herz-Kreislaufsystem aus. Die Exzessmortalität nimmt dabei über die beobachteten Jahre hinweg ab (nach 5 Jahren: 44 %, nach 8 Jahren: 38 %, nach 10 Jahren: 25 %, nach 11 Jahren: 21 %), denn je länger der Beobachtungszeitraum ist, desto geringer wird der Einfluss der Ausgangsdaten. Eine Darstellung der Inzidenzwerte in Abhängigkeit von der Natriumausscheidung (Abb. 43) weist sowohl auf eine Erhöhung bei niedriger als auch hoher Natriumausscheidung hin.

Wichtig für die Interpretation der Daten ist die Berücksichtigung der Salzsensitivität. Legt man die Schätzungen nach Weinberger et al. (1986) zugrunde, so müssten 38 % der Studienpopulation (N: 14 221) salzsensitiv sein, die Mehrheit ist also salzresistent (62 %). Im ersten Quartil sind näherungsweise 36,5 % salzsensitiv, im zweiten 37,4 %, im dritten 38 % und im vierten 41 %.

Die kardiovaskuläre Mortalität wurde nach 5 Jahren ermittelt. Sie zeigt eine signifikante Erhöhung im vierten Quartil (um 69 %), im ersten Quartil ist die Erhöhung von 51 % hingegen nicht signifikant. In den erweiterten Modellen ist die Exzessmortalität im vierten Quartil nicht mehr signifikant. Ursächlich könnte eine Adjustierung für Hypertonie sein, welche ein wichtiger mittelbarer Faktor im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität ist. Die Überlebenszeitanalyse (Abb. 44) zeigt sowohl für das erste als auch für das vierte Quartil

erhöhte Inzidenzen kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen.

Insgesamt sind somit sowohl im ersten als auch im vierten Quartil Mortalitätssteigerungen nachweisbar. Dies stimmt mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien überein (O'Donnell et al. 2011, Mente et al. 2016).

Eine Trennung der Gruppen (Normo- und Hypertoniker) ergibt im Hinblick auf die Gesamtmortalität in beiden Gruppen eine Mortalitätssteigerung im ersten Quartil, wobei diejenige in der Gruppe der Normotoniker höher ausfällt (HR Normotoniker: 1,63; HR: Hypertoniker: 1,19). Dies steht im Einklang mit der Annahme, dass in dieser Gruppe der Anteil der salzresistenten Individuen höher sein müsste und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Vergleich zu den Referenzquartilen stärker.

Das Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ist grenzwertig nicht mehr signifikant, es besteht jedoch ein Trend zu einer erhöhten Mortalität im ersten und vierten Quartil. Auch hier nimmt die Signifikanz bei zusätzlicher Adjustierung für Hypertonie etc. weiter ab, da sie einen wichtigen mittelbaren Faktor darstellt. Die Überlebenszeitanalyse zeigt für das vierte Quartil die höchsten Inzidenzen, gefolgt von dem ersten Quartil und schließlich den Referenzquartilen (Abb. 45).

Im Hinblick auf Myokardinfarkte ist das Risiko im ersten Quartil im Vergleich zu den Referenzquartilen in signifikanter Weise halbiert. Dies ist auch in der Inzidenzanalyse nachweisbar (Abb. 46). Der Frauenanteil im ersten Quartil ist zwar deutlich erhöht, diesem Bias ist jedoch durch Adjustierung für das Geschlecht begegnet worden. Zu vergleichbaren Resultaten kommen auch O'Donnell et al. (2011). Sie konnten zudem bei Schlaganfällen eine Erhöhung des Risikos bei hoher Natriumausscheidung nachweisen und für eine Herzinsuffizienz sowohl bei niedriger als auch bei hoher Natriumausscheidung. In dieser Studie konnten diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Die Inzidenzanalyse zeigt jedoch für Schlaganfälle im vierten Quartil die höchsten Inzidenzen und für den Endpunkt Herzinsuffizienz eine minimale Erhöhung im ersten und vierten Quartil. Auch die Inzidenzen des Vorhofflimmerns sind im ersten und vierten Quartil erhöht.

Insgesamt ist somit sowohl im ersten als auch im vierten Quartil eine Risikoerhöhung nachweisbar. Im ersten Quartil ist dies insbesondere auf eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei den überwiegend salzresistenten Individuen zurückführbar und im vierten Quartil auf einen Synergismus aus Blutdrucksteigerung und nicht hinreichend supprimiertem RAAS bei den zumindest zu 41 % salzsensiblen Studienteilnehmern. So konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine Zunahme der Aldosteronkonzentration (log) um eine Standardabweichung mit einer signifikanten Mortalitätssteigerung um 25 % im ersten und um 33 % im vierten Quartil einhergeht. Für die

Reninkonzentration (log) ist nur im vierten Quartil eine Mortalitätssteigerung um 21 % nachweisbar.

Die Beobachtung des Auftretens einer Hypertonie nach 5 Jahren in der gesunden Subgruppe ergab, dass das Risiko mit zunehmender Natriumausscheidung (pro Standardabweichung) um ca. 20 % und zunehmendem Aldosteron-Renin-Quotienten (log, pro Standardabweichung) um ca. 28 % steigt, während es mit zunehmender Reninkonzentration (log, pro Standardabweichung) um ca. 24 % abnimmt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen des Versuchs einer Charakterisierung der hypertonen Subgruppe (vgl. S. 59, 62): Die Reninkonzentrationen in den einzelnen Quartilen sind etwas geringer als in der normotonen Subgruppe und die Aldosteron-Renin-Quotienten über die Quartile hinweg erhöht und weniger kontinuierlich abnehmend.

5.6. Ausblick

Ein übermäßiger Natriumkonsum ist definiert als eine Natriumaufnahme $> 2,3$ g/Tag (Cogswell et al. 2016).

Die Empfehlungen der WHO (2020b) für eine Natriumaufnahme < 2 g /Tag (entspricht 5 g Salz) basieren in erster Linie auf den vorteilhaften Effekten eines gesenkten Blutdrucks. Sie berücksichtigen jedoch nicht mögliche negative metabolische bzw. hormonelle Auswirkungen (Judge und O'Donnell 2021). Eine Einbeziehung jener sollte gemäß Judge und O'Donnell (2021) eher zur Empfehlung einer moderaten Salzaufnahme veranlassen. In dieser Studie wäre selbst die Natriumaufnahme der Probanden im 1. Quartil (Medianwert 3 g pro Tag) oberhalb der Empfehlungen der WHO einzuordnen.

O'Donnell et al. (2020) argumentieren, dass bei einer intermediären Natriumaufnahme bis zu 5 g am Tag keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zu erwarten sei. Es sei daher nur bei Bevölkerungen mit einer täglichen mittleren Natriumaufnahme > 5 g pro Tag ein Grenzwert (< 5 g pro Tag) zu empfehlen. Dies wird durch die Ergebnisse dieser Studie weitestgehend bestätigt. So weisen sowohl das erste Quartil (mediane Natriumaufnahme 3 g pro Tag) als auch das vierte Quartil (mediane Natriumaufnahme 6,1 g pro Tag) eine höhere Mortalität als die mittleren Quartile auf (moderate mediane Natriumaufnahme von 4,1 und 5 g pro Tag). Die teilweise sehr diskrepanzhaften Ergebnisse in der Forschungsliteratur im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Natriumausscheidung und der Mortalität sind gemäß Olde Engberink et al. (2015) möglicherweise durch die unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienpopulationen im Hinblick auf die Salzsensitivität erklärbar. So überwiegen bei salzresistenten Individuen bei einer von der WHO empfohlenen Natriumaufnahme von < 2 g pro Tag die negativen Auswirkungen einer Aktivierung des RAAS. Dies erfordert keine pathologisch erhöhten Aldosteronkonzentrationen, eine

Erhöhung der Aldosteronkonzentration um 1 Standardabweichung führte in dieser Studie im ersten Quartil bereits zu einer Mortalitätssteigerung um 25 %. Die möglichen Effekte der Salzsensitivität spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Studie von Mente et al. (2016), die Ausgangspunkt dieser Untersuchung waren, wider. Bei den normotensiven Probanden zeigt sich (vgl. Abb. 16) eine ausschließlich bei niedriger Natriumaufnahme erhöhte Mortalität. Wie bereits erläutert beträgt der Anteil an salzsensiblen Individuen bei Probanden ohne Hypertonie lediglich ca. 26 %, bei Hypertonikern hingegen 51 % (Weinberger et al. 1986, Mishra et al. 2018, Rust und Ekmekcioglu 2017). Daher ist davon auszugehen, dass in dieser tendenziell eher salzresistenten Subgruppe v.a. die Aktivierung des RAAS entscheidend ist. Dies konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden: Die normotone Subgruppe zeigt im ersten Quartil den höchsten Aldosteron-Renin-Quotienten (vgl. Abb. 41). Bei den hypertensiven Probanden zeigte sich in der Studie von Mente et al. (2016) ein U-förmiger Zusammenhang (vgl. Abb. 15). Auch hier kommt es bei niedriger Salzaufnahme zu einer Aktivierung des RAAS. In dieser Arbeit konnte jedoch auch demonstriert werden, dass der Aldosteron-Renin-Quotient bei den Hypertonikern über die Quartile hinweg im Vergleich zu den Normotonikern erhöht ist (Abb. 41).

Berücksichtigt man die verschiedenen Theorien zur Salzsensitivität, so ist davon auszugehen, dass u.a. eine gestörte Glykosaminoglykanschicht des Endothels zu einer vermehrten Passage von Natriumionen über endotheliale Natriumkanäle führt (mit der Folge einer reduzierten Relaxation), deren Expression wiederum durch Aldosteron verstärkt wird und welches an sich zudem weitere schädliche Effekte ausüben kann (siehe S. 93, 96). In Kombination mit der Blutdruckerhöhung manifestieren sich negative Einflüsse auf das Gefäßsystem und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei hoher Natriumzufuhr.

Zusammenfassend gesagt sind populationsbasierte Empfehlungen zur Reduktion des Salzkonsums zwar begründet, die von der WHO empfohlene Zielgröße von weniger als 2 g Natrium pro Tag (bzw. 5 g Salz) ist jedoch aufgrund einer Aktivierung des RAAS v.a. bei salzresistenten (aber auch bei salzsensiblen Individuen) zu niedrig angesetzt.

Die Aufklärung der Ursachen für eine Salzsensitivität ist weiterhin ein wichtiger Forschungsgegenstand. In dieser Arbeit wurde u.a. die Beteiligung des RAAS beleuchtet. Durch Lanzani et al. (2016) wurde ein Anstieg des endogenen Ouabains (ein Vaspressorhormon aus der Nebennierenrinde) bei Salzreduktion nachgewiesen (Iatrino et al. 2016). Zusätzlich wurde ein Genpolymorphismus der für das Enzym Lanosterolsynthase LSS (beteiligt an der Cholesterinbiosynthese) codierenden Sequenzen festgestellt. Probanden mit einem LSS Genotyp AA zeigten eine stärkere Abnahme des Blutdrucks bei niedriger Salzaufnahme, während die Ouabain – Werte unverändert blieben. Probanden mit einem LSS Genotyp AC oder CC reagierten im Hinblick auf den Blutdruck schwächer auf eine Salzreduktion, wohingegen das Ouabain anstieg (Lanzani et al. 2016, Iatrino et al. 2016).

Somit ist ein weiteres Hormon im Rahmen der Untersuchung der Salzsensitivität von Bedeutung. Eine Messung des Oubains wurde in dieser Studie nicht durchgeführt, könnte jedoch in zukünftigen Erhebungen von Bedeutung sein, um den Verdacht auf die Beteiligung adrenocorticaler Veränderungen im Zusammenhang mit Salzsensitivität zu vertiefen.

Auffällig ist zudem eine Erhöhung der Krebserkrankungen mit abnehmender Natriumausscheidung (Abb. 61). Einerseits könnte dies u.a. in einer erhöhten Prävalenz von Probanden mit Raucheranamnese begründet liegen (vgl. Abb. 26). Andererseits wiesen Willebrand et al. (2019) jedoch im Mausmodell nach, dass höhere Salzkonzentrationen einen hemmenden Einfluss auf das Tumorwachstum ausüben können. Sie führten dies auf eine funktionelle Modulation myeloider Suppressorzellen (MDSC) zurück. Es gelang dabei auch eine Beobachtung vergleichbarer Effekte an menschlichen MDSC von Krebspatienten. Ein Ansatzpunkt, um diese Erkenntnisse aus epidemiologischer Perspektive zu betrachten, wären adjustierte Modelle (Alter, Geschlecht, bekannte cancerogene Risikofaktoren). Möglicherweise könnten die erhöhten Prävalenzen bei niedriger Natriumausscheidung bestätigt werden.

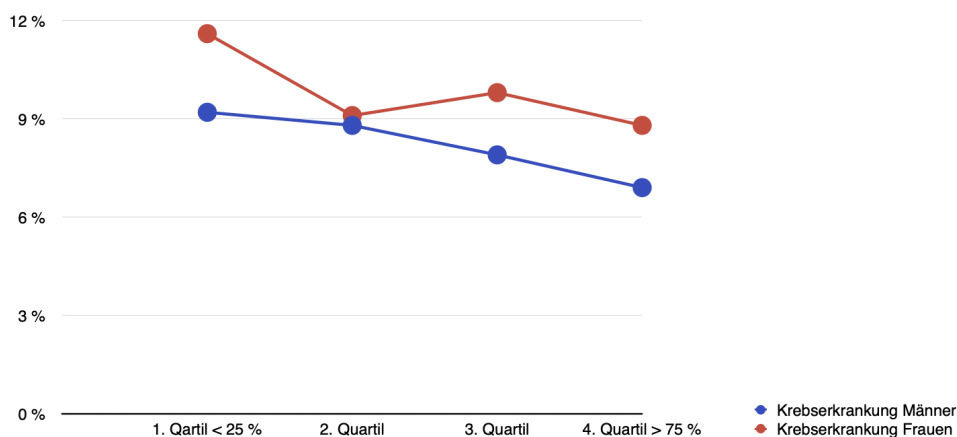


Abb. 61: Vergleich der Krebserkrankungen [%] in den einzelnen Quartilen

6. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der hohen Problematik kardiovaskulärer Erkrankungen hat sich die Zielsetzung einer umfassenden, bevölkerungsbasierten Salzreduktion entwickelt.

Die WHO (2020b) empfiehlt, nicht mehr als 2 g (ca. 85 mmol) Natrium pro Tag (entspricht 5 g Salz am Tag) zu konsumieren. Fraglich ist dabei, ob diese Empfehlung nicht differenzierter betrachtet werden sollte. Kritische Studien, repräsentativ Mente et al. (2016), konnten eine

erhöhte Mortalität nicht nur bei übermäßig hoher Natriumaufnahme, sondern auch bei übermäßig niedriger Natriumaufnahme nachweisen. Während Hypertoniker sowohl bei hoher als auch niedriger Natriumaufnahme eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufwiesen, ließ sich bei Normotonikern nur bei niedriger Natriumaufnahme eine Mortalitätserhöhung demonstrieren. Die negativen Effekte eines hohen Salzkonsums im Sinne einer Blutdrucksteigerung sind anerkannt und lassen eine erhöhte Mortalität bei niedrigem Salzkonsum paradox erscheinen. Erklärungsansätze wurden nur in der länger zurückliegenden Vergangenheit diskutiert - dabei kontrovers rezipiert - und beziehen sich u.a. auf eine Erhöhung des LDL-Cholesterins sowie eine Insulinresistenz bei akuter Natriumrestriktion. Es fehlen dabei Ergebnisse, die nicht nur auf eine akute Situation im Rahmen einer Interventionsstudie mit geringer Probandenzahl beschränkt sind, sondern stattdessen einen längeren Zeitraum und eine größere Studienpopulation erfassen. Als zielführend ist zudem eine integrative Untersuchung zu erachten, die sowohl mögliche metabolische bzw. hormonelle Auswirkungen als auch die Mortalität beinhaltet und in Beziehung zueinander setzt.

Eine niedrige Natriumausscheidung könnte zum einen mit einer Steigerung des LDL-Cholesterins verbunden sein (weitere zu untersuchende Parameter: Triglyceride, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin). Sie könnte auch mit einer verminderten Glucosetoleranz assoziiert sein (manifestiert in einer erhöhten Nüchtern-glucose und/oder erhöhten HbA1c-Werten). Schließlich könnte sie zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führen (manifestiert in erhöhten Renin- und/oder Aldosteron-Werten bzw. Aldosteron-Renin-Quotienten im Plasma). Dabei ist insbesondere fraglich, ob Unterschiede in der Reagibilität des RAAS zwischen Normo- und Hypertonikern bestehen könnten. In einem weiteren Schritt sollten auch die Mortalitäten (gesamt und kardiovaskulär), diverse kardiovaskuläre Endpunkte (kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz) sowie das Risiko einer Hypertonieentwicklung betrachtet werden. Zur Erhebung der Ergebnisse wurden Daten zu 14 221 Probanden der GHS (Studienbasis: Stadt Mainz, Landkreis Mainz/Bingen) über einen Zeitraum bis zu 12 Jahren ausgewertet. Die GHS ist eine populationsbasierte, prospektiv-beobachtende und monozentrische Kohortenstudie an der Universitätsmedizin Mainz mit der Intention, Risikofaktoren für verschiedene Krankheitsbilder u.a. durch Anlage von Biomaterialbanken systematisch zu ermitteln. Die Ermittlung der Natriumaufnahme erfolgte indirekt durch Messung der Natrium- und Kreatininkonzentrationen in den Urinproben und Anwendung der Schätzformel nach Kawasaki et al. Die Bestimmung der interessierenden metabolischen und hormonellen Parameter erfolgte aus den im Rahmen der Studie gewonnenen Serumproben. Zentraler Bestandteil der statistischen Auswertung waren multivariate Regressionsanalysen.

Die Auswertung der Daten ergab eine Bestätigung der Übersterblichkeit bei niedriger Natriumausscheidung (Erhöhung des Risikos um 44 % im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen nach 5 Jahren Follow-up-Zeit), d.h. bei niedrigem Kochsalzkonsum. Es zeigte sich in der Inzidenzanalyse am ehesten eine U-förmige Beziehung mit der höchsten Mortalität im ersten und vierten Quartil der Natriumausscheidung.

Die Hypothesen zur Erklärung der Übersterblichkeit durch eine Veränderung des Lipid- oder Glucosestoffwechsels konnten nicht bestätigt werden. Es ist daher von flüchtigen Veränderungen auszugehen.

Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Mortalität sowohl im ersten als auch im vierten Quartil mit der Konzentration des Aldosterons korreliert.

So konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der Aldosteronkonzentration (log) um eine Standardabweichung mit einer signifikanten Mortalitätssteigerung um 25 % im ersten und um 33 % im vierten Quartil einhergeht.

Dies legt nahe, dass die Exzessmortalität im ersten Quartil zumindest partiell durch eine übermäßige Aktivierung des RAAS bedingt ist. Es konnte ferner gezeigt werden, dass das Myokardinfarktisiko im ersten Quartil im Vergleich zu den mittleren Referenzquartilen halbiert ist.

Wichtig ist dabei die Berücksichtigung der Salzsensitivität. Gemäß Weinberger et al. 1986 sind schätzungsweise 51 % der Hypertoniker und 26 % der normotensiven Personen salzsensitiv. In kürzeren Interventionsstudien mit kleineren Gruppengrößen konnten bisher Ergebnisse erzielt werden, die für eine „bidirektionale Abschwächung“ des RAAS bei salzsensiblen Probanden sprechen, d.h. für eine verminderte Aktivierung bei Salzreduktion einerseits und für eine verminderte Suppression bei hoher Salzzufuhr andererseits. Der Versuch einer Charakterisierung salzsensitiver Probanden erfolgte in dieser Studie durch separate Betrachtung der hypertonen Subgruppe (ohne Medikamenteneinnahme), welche näherungsweise zumindest zur Hälfte salzsensitiv sein müsste, im Vergleich zu der normotonen Subgruppe. Die Reninkonzentrationen in den einzelnen Quartilen waren dabei etwas geringer als in der normotonen Subgruppe und die Aldosteron-Renin-Quotienten über die Quartile hinweg erhöht und weniger stetig abnehmend. Dies könnte ein Hinweis auf eine verminderte Reagibilität des RAAS in der Subgruppe der unbehandelten Hypertoniker sein und steht im Einklang mit den Ergebnissen diverser Interventionsstudien.

Eine Erklärung dafür, dass Salzsensitivität an sich einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie (Weinberger et al. 2001, Weinberger 2002, Eljovich et al. 2016, Mishra et al. 2018), könnte dabei in den in dieser Studie nachgewiesenen über die Quartile hinweg erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten bestehen.

Die Beobachtung des Auftretens einer Hypertonie nach 5 Jahren in der gesunden Subgruppe ergab zudem, dass das Risiko mit zunehmender Natriumausscheidung (pro Standardabweichung) um ca. 20 % und mit zunehmendem Aldosteron-Renin-Quotienten (log, pro Standardabweichung) um etwa 28 % steigt, während es mit zunehmender Reninkonzentration (log, pro SA) um ca. 24 % abnimmt. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen des Versuchs der Charakterisierung der hypertonen, ca. zur Hälfte salzsensiblen Subgruppe.

Zusammenfassend gesagt manifestiert sich bei salzresistenten Individuen bei einer niedrigen Natriumaufnahme vordergründig der negative Effekt erhöhter Renin- und Aldosteronkonzentrationen. Der positive Effekt einer Blutdrucksenkung ist nicht oder in nicht entscheidendem Ausmaß vorhanden. Für salzresistente Individuen ist der empfohlene Grenzwert der WHO-Empfehlung somit zu niedrig gewählt. In dieser Studie wäre selbst die Natriumaufnahme der Probanden im ersten Quartil (Medianwert 3 g pro Tag) oberhalb der Empfehlungen der WHO einzuordnen.

Der Medianwert der Aldosteronkonzentration im 1. Quartil gegenüber den mittleren Quartilen ist jedoch insgesamt bereits um ca. 21 % erhöht.

Bei salzsensiblen Individuen ist der Aldosteron-Renin-Quotient kontinuierlich über die Quartile hinweg erhöht. Bei hoher Natriumaufnahme wirken somit die negativen Effekte des Aldosterons synergistisch mit denjenigen der Blutdrucksteigerung zusammen. Bei niedriger Natriumaufnahme sinkt zwar der Blutdruck, die Erhöhung des Aldosteron-Renin-Quotienten bleibt jedoch bestehen. Es sollte also auch bei salzsensiblen Individuen eine moderate Natriumaufnahme angestrebt werden, die eine möglichst ausgeprägte Blutdruckreduktion gewährleistet und zugleich eine übermäßige Aktivierung des RAAS verhindert.

7. Literaturverzeichnis

Abdel Ghafar M. T. (2020). An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids*, 163, 108701.

Aburto, N. J., Ziolkovska, A., Hooper, L., Elliott, P., Cappuccio, F. P., & Meerpohl, J. J. (2013). Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f1326.

Alderman, M. H., & Cohen, H. W. (2012). Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved?. *Current hypertension reports*, 14(3), 193–201.

Alderman, M. H., Madhavan, S., Ooi, W. L., Cohen, H., Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (1991). Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *The New England journal of medicine*, 324(16), 1098–1104.

Alderman, M. H., Ooi, W. L., Cohen, H., Madhavan, S., Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (1997). Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 10(1), 1–8.

AMBOSS GmbH; Kapitel: Arterielle Hypertonie, Sektionen: Abstract, Ätiologie [Internet] Last updated 15 December 2021 [zitiert am: 10.08.2021]. URL: <https://next.amboss.com/de/article/Xh09cf?q=hypertonie#Z3d73ccc1b405184a8d3087bd8b727eb4>

AMBOSS GmbH; Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration, Sektionen: Nierendurchblutung, Harnbildung: Vom Primärharn zum Endharn [Internet] Last updated 23 September 2021 [zitiert am: 10.08.2021]. URL: <https://next.amboss.com/de/article/bJ0HsS?q=nierendurchblutung%20und%20glomeruläre%20filtration#Z721cfade0592b43be458cf357b8791a8>

Bayorh, M. A., Ganafa, A. A., Emmett, N., Socci, R. R., Eatman, D., & Fridie, I. L. (2005). Alterations in aldosterone and angiotensin II levels in salt-induced hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 27(4), 355–367.

Bleich M, Lang F (2019). Integrative renale Funktion und Regulation. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie [E-Book]. 32. Aufl. Frankfurt a.M. und Tübingen: Springer, 422, 424

Brown N. J. (2008). Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 51(2), 161–167.

Brunner, H. R., Laragh, J. H., Baer, L., Newton, M. A., Goodwin, F. T., Krakoff, L. R., Bard, R. H., & Bühler, F. R. (1972). Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *The New England journal of medicine*, 286(9), 441–449.

Cappuccio, F. P., Beer, M., Strazzullo, P., & European Salt Action Network (2018). Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from the European Salt Action Network. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 29(2), 107–114.

Cappuccio, F. P., Markandu, N. D., Sagnella, G. A., & MacGregor, G. A. (1985). Sodium restriction lowers high blood pressure through a decreased response of the renin system--direct evidence using saralasin. *Journal of hypertension*, 3(3), 243–247.

Cappuccio, F. P., Sever, P. S., & British and Irish Hypertension Society (2019). The importance of a valid assessment of salt intake in individuals and populations. A scientific statement of the British and Irish Hypertension Society. *Journal of human hypertension*, 33(5), 345–348.

Chen, Z. W., Tsai, C. H., Pan, C. T., Chou, C. H., Liao, C. W., Hung, C. S., Wu, V. C., Lin, Y. H., & TAIPAI Study Group (2019). Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5214.

Choi, H. Y., Park, H. C., & Ha, S. K. (2015). Salt Sensitivity and Hypertension: A Paradigm Shift from Kidney Malfunction to Vascular Endothelial Dysfunction. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 13(1), 7–16.

Clerico, A., & Emdin, M. (2004). Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clinical chemistry*, 50(1), 33–50.

Cobb, L. K., Anderson, C. A., Elliott, P., Hu, F. B., Liu, K., Neaton, J. D., Whelton, P. K., Woodward, M., Appel, L. J., & American Heart Association Council on Lifestyle and Metabolic Health (2014). Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 129(10), 1173–1186.

Cogswell, M. E., Maalouf, J., Elliott, P., Loria, C. M., Patel, S., & Bowman, B. A. (2015). Use of Urine Biomarkers to Assess Sodium Intake: Challenges and Opportunities. *Annual review of nutrition*, 35, 349–387.

Cogswell, M. E., Mugavero, K., Bowman, B. A., & Frieden, T. R. (2016). Dietary Sodium and Cardiovascular Disease Risk--Measurement Matters. *The New England journal of medicine*, 375(6), 580–586.

Cook, N. R., Appel, L. J., & Whelton, P. K. (2016). Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(15), 1609–1617.

Cook, N. R., Cutler, J. A., Obarzanek, E., Buring, J. E., Rexrode, K. M., Kumanyika, S. K., Appel, L. J., & Whelton, P. K. (2007). Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7599), 885–888.

de Boer, M. P., Ijzerman, R. G., de Jongh, R. T., Eringa, E. C., Stehouwer, C. D., Smulders, Y. M., & Serné, E. H. (2008). Birth weight relates to salt sensitivity of blood pressure in healthy adults. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 51(4), 928–932.

de Cavanagh, E. M., Ferder, M., Inserra, F., & Ferder, L. (2009). Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 296(3), H550–H558.

Del Río, A., & Rodríguez-Villamil, J. L. (1993). Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. *Journal of internal medicine*, 233(5), 409–414.

Delafontaine, P., & Lou, H. (1993). Angiotensin II regulates insulin-like growth factor I gene expression in vascular smooth muscle cells. *The Journal of biological chemistry*, 268(22), 16866–16870.

Dimsdale, J. E., Ziegler, M., Mills, P., & Berry, C. (1990). Prediction of salt sensitivity. *American journal of hypertension*, 3(6 Pt 1), 429–435.

Doughan, A. K., Harrison, D. G., & Dikalov, S. I. (2008). Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circulation research*, 102(4), 488–496.

du Cailar, G., Fesler, P., Ribstein, J., & Mimran, A. (2010). Dietary sodium, aldosterone, and left ventricular mass changes during long-term inhibition of the renin-angiotensin system. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 56(5), 865–870.

Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. (1997). *Archives of internal medicine*, 157(6), 657–667.

Egan, B. M., Weder, A. B., Petrin, J., & Hoffman, R. G. (1991). Neurohumoral and metabolic effects of short-term dietary NaCl restriction in men. Relationship to salt-sensitivity status. *American journal of hypertension*, 4(5 Pt 1), 416–421.

Ekinci, E. I., Cheong, K. Y., Dobson, M., Premaratne, E., Finch, S., Macisaac, R. J., & Jerums, G. (2010). High sodium and low potassium intake in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 27(12), 1401–1408.

Ekinci, E. I., Clarke, S., Thomas, M. C., Moran, J. L., Cheong, K., MacIsaac, R. J., & Jerums, G. (2011). Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34(3), 703–709.

Elijovich, F., Weinberger, M. H., Anderson, C. A., Appel, L. J., Burszty, M., Cook, N. R., Dart, R. A., Newton-Cheh, C. H., Sacks, F. M., Laffer, C. L., & American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council (2016). Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 68(3), e7–e46.

Farquhar, W. B., Edwards, D. G., Jurkowitz, C. T., & Weintraub, W. S. (2015). Dietary sodium and health: more than just blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), 1042–1050.

Fels, J., Oberleithner, H., & Kusche-Vihrog, K. (2010). Ménage à trois: aldosterone, sodium and nitric oxide in vascular endothelium. *Biochimica et biophysica acta*, 1802(12), 1193–1202.

Ferri, C., Di Francesco, L., Baldoncini, R., Bellini, C., Desideri, G., Carlomagno, A., De Siati, L., Santucci, A., & Balsano, F. (1993). Ormoni sodiomodulanti e risposta pressoria al cloruro di sodio nell'ipertensione arteriosa essenziale [Sodium-modulating hormones and the pressor response to sodium chloride in essential arterial hypertension]. *Annali italiani di medicina interna : organo ufficiale della Società italiana di medicina interna*, 8(2), 89–94.

Fliser, D., Fode, P., Arnold, U., Nowicki, M., Kohl, B., & Ritz, E. (1995). The effect of dietary salt on insulin sensitivity. *European journal of clinical investigation*, 25(1), 39–43.

Fotherby, M. D., & Potter, J. F. (1997). Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *Journal of human hypertension*, 11(6), 361–366.

- Franco, V., & Oparil, S. (2006). Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(3 Suppl), 247S–255S.
- Freel, E. M., & Connell, J. M. (2004). Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 15(8), 1993–2001.
- Fusco, F. B., Gomes, D. J., Bispo, K., Toledo, V. P., Barbeiro, D. F., Capelozzi, V. L., Furukawa, L., Velosa, A., Teodoro, W. R., Heimann, J. C., Quintao, E., Passarelli, M., Nakandakare, E. R., & Catanozi, S. (2017). Low-sodium diet induces atherogenesis regardless of lowering blood pressure in hypertensive hyperlipidemic mice. *PloS one*, 12(5), e0177086.
- Gibbons, G. H., Pratt, R. E., & Dzau, V. J. (1992). Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *The Journal of clinical investigation*, 90(2), 456–461.
- Giner, V., Poch, E., Bragulat, E., Oriola, J., González, D., Coca, A., & De La Sierra, A. (2000). Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 35(1 Pt 2), 512–517.
- Gonzalez, M. C., Cohen, H. W., Sealey, J. E., Laragh, J. H., & Alderman, M. H. (2011). Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 24(11), 1181–1186.
- Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T., & Jürgens, G. (2012). Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *American journal of hypertension*, 25(1), 1–15.
- Graudal, N., Jürgens, G., Baslund, B., & Alderman, M. H. (2014). Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *American journal of hypertension*, 27(9), 1129–1137.
- Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T., & Jurgens, G. (2020). Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD004022.
- Griendling, K. K., Minieri, C. A., Ollerenshaw, J. D., & Alexander, R. W. (1994). Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation research*, 74(6), 1141–1148.
- Harada, E., Yoshimura, M., Yasue, H., Nakagawa, O., Nakagawa, M., Harada, M., Mizuno, Y., Nakayama, M., Shimasaki, Y., Ito, T., Nakamura, S., Kuwahara, K., Saito, Y., Nakao, K., & Ogawa, H. (2001). Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*, 104(2), 137–139.
- Harsha, D. W., Sacks, F. M., Obarzanek, E., Svetkey, L. P., Lin, P. H., Bray, G. A., Aickin, M., Conlin, P. R., Miller, E. R., 3rd, & Appel, L. J. (2004). Effect of dietary sodium intake on blood lipids: results from the DASH-sodium trial. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 43(2), 393–398.
- He, F. J., Campbell, N., Ma, Y., MacGregor, G. A., Cogswell, M. E., & Cook, N. R. (2018). Errors in estimating usual sodium intake by the Kawasaki formula alter its relationship with

mortality: implications for public health. *International journal of epidemiology*, 47(6), 1784–1795.

He, F. J., Ma, Y., Campbell, N., MacGregor, G. A., Cogswell, M. E., & Cook, N. R. (2019). Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 74(3), 572–580.

He, F. J., & MacGregor, G. A. (2010). Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(5), 363–382.

He, F. J., & MacGregor, G. A. (2002). Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *Journal of human hypertension*, 16(11), 761–770.

He, F. J., Markandu, N. D., & MacGregor, G. A. (2001). Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 38(3), 321–325.

He, F. J., Pombo-Rodrigues, S., & Macgregor, G. A. (2014). Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ open*, 4(4), e004549.

Herold G (2021) Innere Medizin [E-Book]. Köln: De Gruyter, 782, 784.

Hirono, Y., Yoshimoto, T., Suzuki, N., Sugiyama, T., Sakurada, M., Takai, S., Kobayashi, N., Shichiri, M., & Hirata, Y. (2007). Angiotensin II receptor type 1-mediated vascular oxidative stress and proinflammatory gene expression in aldosterone-induced hypertension: the possible role of local renin-angiotensin system. *Endocrinology*, 148: 1688–1696.

Holbrook, J. T., Patterson, K. Y., Bodner, J. E., Douglas, L. W., Veillon, C., Kelsay, J. L., Mertz, W., & Smith, J. C., Jr (1984). Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *The American journal of clinical nutrition*, 40(4), 786–793.

Iatrina, R., Manunta, P., & Zagato, L. (2016). Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. *Current hypertension reports*, 18(9), 70.

Iida, Y., Xu, B., Schultz, G. M., Chow, V., White, J. J., Sulaimon, S., Hezi-Yamit, A., Peterson, S. R., & Dalman, R. L. (2012). Efficacy and mechanism of angiotensin II receptor blocker treatment in experimental abdominal aortic aneurysms. *PloS one*, 7(12), e49642.

Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. (1988). *BMJ (Clinical research ed.)*, 297(6644), 319–328.

Jeong, Y., Chaupin, D. F., Matsushita, K., Yamakuchi, M., Cameron, S. J., Morrell, C. N., & Lowenstein, C. J. (2009). Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10), 3782–3787.

Jin, Y., Kuznetsova, T., Maillard, M., Richart, T., Thijs, L., Bochud, M., Herregods, M. C., Burnier, M., Fagard, R., & Staessen, J. A. (2009). Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 54(3), 489–495.

Judge, C., & O'Donnell, M. (2021). Low sodium intake increases plasma renin activity. *EClinicalMedicine*, 33, 100803.

- Karppanen, H., & Mervaala, E. (2006). Sodium intake and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 49(2), 59–75.
- Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K., & Sasaki, H. (1993). A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 20(1), 7–14.
- Kawasaki, T., Uezono, K., Itoh, K., & Ueno, M. (1991). [*Nihon koshu eisei zasshi*]. [Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion from age, body weight and height of an individual and its application]. *Japanese journal of public health*, 38(8), 567–574.
- Kelly, T. N., & He, J. (2012). Genomic epidemiology of blood pressure salt sensitivity. *Journal of hypertension*, 30(5), 861–873.
- Kieneker, L. M., Eisenga, M. F., Gansevoort, R. T., de Boer, R. A., Navis, G., Dullaart, R., Joosten, M. M., & Bakker, S. (2018). Association of Low Urinary Sodium Excretion With Increased Risk of Stroke. *Mayo Clinic proceedings*, 93(12), 1803–1809.
- Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in endocrinology*, 7, 164.
- Koolen, M. I., & van Brummelen, P. (1984). Sodium sensitivity in essential hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system and predictive value of an intravenous frusemide test. *Journal of hypertension*, 2(1), 55–59.
- Koomans, H. A., Roos, J. C., Boer, P., Geyskes, G. G., & Mees, E. J. (1982). Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 4(2), 190–197.
- Kopp, C., Linz, P., Wachsmuth, L., Dahlmann, A., Horbach, T., Schöfl, C., Renz, W., Santoro, D., Niendorf, T., Müller, D. N., Neining, M., Cavallaro, A., Eckardt, K. U., Schmieder, R. E., Luft, F. C., Uder, M., & Titze, J. (2012). ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 59(1), 167–172.
- Kurtz A (2014). Niere - Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Hrsg. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie [E-Book]. 9. Aufl. Springer, 822-825.
- Kusche-Vihrog, K., Callies, C., Fels, J., & Oberleithner, H. (2010). The epithelial sodium channel (ENaC): Mediator of the aldosterone response in the vascular endothelium?. *Steroids*, 75(8-9), 544–549.
- Lacolley, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., & Michel, J. B. (2012). The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovascular research*, 95(2), 194–204.
- Lang F. (2011). Stiff endothelial cell syndrome in vascular inflammation and mineralocorticoid excess. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 57(2), 146–147.
- Lang F, Föllmer M (2019). Nebennierenrindenhormone. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie [E-Book]. 32. Aufl. Frankfurt a.M. und Tübingen: Springer, 949.

- Lanzani, C., Gatti, G., Citterio, L., Messaggio, E., Delli Carpini, S., Simonini, M., Casamassima, N., Zagato, L., Brioni, E., Hamlyn, J. M., & Manunta, P. (2016). Lanosterol Synthase Gene Polymorphisms and Changes in Endogenous Ouabain in the Response to Low Sodium Intake. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 67(2), 342–348.
- Lelli, D., Antonelli-Incalzi, R., Bandinelli, S., Ferrucci, L., & Pedone, C. (2018). Association Between Sodium Excretion and Cardiovascular Disease and Mortality in the Elderly: A Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(3), 229–234.
- Lerchl, K., Rakova, N., Dahlmann, A., Rauh, M., Goller, U., Basner, M., Dinges, D. F., Beck, L., Agureev, A., Larina, I., Baranov, V., Morukov, B., Eckardt, K. U., Vassilieva, G., Wabel, P., Vienken, J., Kirsch, K., Johannes, B., Krannich, A., Luft, F. C., ... Titze, J. (2015). Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 66(4), 850–857.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., & Prospective Studies Collaboration (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 360(9349), 1903–1913.
- Li, D. Y., Zhang, Y. C., Philips, M. I., Sawamura, T., & Mehta, J. L. (1999). Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circulation research*, 84(9), 1043–1049.
- Liao, S., Miralles, M., Kelley, B. J., Curci, J. A., Borhani, M., & Thompson, R. W. (2001). Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of vascular surgery*, 33(5), 1057–1064.
- Lim, P. O., Macdonald, T. M., Holloway, C., Friel, E., Anderson, N. H., Dow, E., Jung, R. T., Davies, E., Fraser, R., & Connell, J. M. (2002). Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone-to-renin ratio. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(9), 4398–4402.
- Loos M (2019) Standardisierte Methodendurchführung zur quantitativen Bestimmung von Creatinin im Lithium-Heparinplasma, Punktat und Urin mit den Analysengeräten Alinity c [SOP – Standardarbeitsanweisung]. Mainz: Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.
- Loos M (2020) Standardisierte Methodendurchführung zur quantitativen Bestimmung von Natrium im Lithium-Heparinplasma und Urin mit dem Analysengerät Alinity c [SOP – Standardarbeitsanweisung]. Mainz: Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.
- Lu, H., Rateri, D. L., Bruemmer, D., Cassis, L. A., & Daugherty, A. (2012). Involvement of the renin-angiotensin system in abdominal and thoracic aortic aneurysms. *Clinical science (London, England : 1979)*, 123(9), 531–543.
- Lucko, A. M., Doktorchik, C., Woodward, M., Cogswell, M., Neal, B., Rabi, D., Anderson, C., He, F. J., MacGregor, G. A., L'Abbe, M., Arcand, J., Whelton, P. K., McLean, R., Campbell, N., & TRUE Consortium (2018). Percentage of ingested sodium excreted in 24-hour urine collections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 20(9), 1220–1229.
- Luft, F. C., & Weinberger, M. H. (1997). Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *The American journal of clinical nutrition*, 65(2 Suppl), 612S–617S.

- Madamanchi, N. R., & Runge, M. S. (2007). Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation research*, 100(4), 460–473.
- Mahmoudi, M., Mercer, J., & Bennett, M. (2006). DNA damage and repair in atherosclerosis. *Cardiovascular research*, 71(2), 259–268.
- Martillotti, G., Ditisheim, A., Burnier, M., Wagner, G., Boulvain, M., Irion, O., & Pechère-Bertschi, A. (2013). Increased salt sensitivity of ambulatory blood pressure in women with a history of severe preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 62(4), 802–808.
- Masugi, F., Ogihara, T., Hashizume, K., Hasegawa, T., Sakaguchi, K., & Kumahara, Y. (1988). Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 1(4), 293–298.
- Mayer, B., & Schunkert, H. (2000). ACE-Gen-Polymorphismus und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Herz*, 25, 1-6.
- Mazzolai, L., & Hayoz, D. (2006). The renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Current hypertension reports*, 8(1), 47–53.
- McCarron, D. A., Weder, A. B., Egan, B. M., Krishna, G. G., Morris, C. D., Cohen, M., & Oparil, S. (1997). Blood pressure and metabolic responses to moderate sodium restriction in isradipine-treated hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 10(1), 68–76.
- Meade T. (2010). Review: Plasma renin and the incidence of cardiovascular disease. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 11(2), 91–98.
- Meade, T. W., Cooper, J. A., & Peart, W. S. (1993). Plasma renin activity and ischemic heart disease. *The New England journal of medicine*, 329(9), 616–619.
- Meland, E., Laerum, E., Aakvaag, A., Ulvik, R. J., & Høstmark, A. T. (1997). Salt restriction: effects on lipids and insulin production in hypertensive patients. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 57(6), 501–505.
- Melander, O., von Wowern, F., Frandsen, E., Burri, P., Willsteen, G., Aurell, M., & Hulthén, U. L. (2007). Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related to baseline concentration of renin and N-terminal atrial natriuretic peptide in plasma. *Journal of hypertension*, 25(3), 619–627.
- Mente, A., O'Donnell, M., Rangarajan, S., Dagenais, G., Lear, S., McQueen, M., Diaz, R., Avezum, A., Lopez-Jaramillo, P., Lanas, F., Li, W., Lu, Y., Yi, S., Rensheng, L., Iqbal, R., Mony, P., Yusuf, R., Yusoff, K., Szuba, A., Oguz, A., ... PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators (2016). Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet (London, England)*, 388(10043), 465–475.
- Mente, A., O'Donnell, M. J., Rangarajan, S., McQueen, M. J., Poirier, P., Wielgosz, A., Morrison, H., Li, W., Wang, X., Di, C., Mony, P., Devanath, A., Rosengren, A., Oguz, A., Zatonska, K., Yusufali, A. H., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Ismail, N., Lanas, F., ... PURE Investigators (2014a). Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *The New England journal of medicine*, 371(7), 601–611.
- Mente, A., O'Donnell, M. J., Dagenais, G., Wielgosz, A., Lear, S. A., McQueen, M. J., Jiang, Y., Xingyu, W., Jian, B., Calik, K. B., Akalin, A. A., Mony, P., Devanath, A., Yusufali, A. H., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Jr, Yusoff, K., Rosengren, A., Kruger, L., Orlandini, A., ...

- Yusuf, S. (2014b). Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *Journal of hypertension*, 32(5), 1005–1015.
- Mills, K. T., Chen, J., Yang, W., Appel, L. J., Kusek, J. W., Alper, A., Delafontaine, P., Keane, M. G., Mohler, E., Ojo, A., Rahman, M., Ricardo, A. C., Soliman, E. Z., Steigerwalt, S., Townsend, R., He, J., & Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators (2016). Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*, 315(20), 2200–2210.
- Mishra, S., Ingole, S., & Jain, R. (2018). Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian heart journal*, 70(4), 556–564.
- Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2014). Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxidants & redox signaling*, 20(1), 164–182.
- Mozaffarian, D., Fahimi, S., Singh, G. M., Micha, R., Khatibzadeh, S., Engell, R. E., Lim, S., Danaei, G., Ezzati, M., Powles, J., & Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (2014). Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*, 371(7), 624–634.
- Naftilan, A.J., Pratt, R.E., Eldridge, C.S., Lin, H.L. & Dzau, V.J. (1989). Angiotensin II induces c-fos expression in smooth muscle via transcriptional control. *Hypertension* 13, 706–711.
- O'Donnell, M., Mente, A., Alderman, M. H., Brady, A., Diaz, R., Gupta, R., López-Jaramillo, P., Luft, F. C., Lüscher, T. F., Mancia, G., Mann, J., McCarron, D., McKee, M., Messerli, F. H., Moore, L. L., Narula, J., Oparil, S., Packer, M., Prabhakaran, D., Schutte, A., ... Yusuf, S. (2020). Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *European heart journal*, 41(35), 3363–3373.
- O'Donnell, M., Mente, A., Rangarajan, S., McQueen, M. J., Wang, X., Liu, L., Yan, H., Lee, S. F., Mony, P., Devanath, A., Rosengren, A., Lopez-Jaramillo, P., Diaz, R., Avezum, A., Lanas, F., Yusuf, K., Iqbal, R., Ilow, R., Mohammadifard, N., Gulec, S., ... PURE Investigators (2014). Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*, 371(7), 612–623.
- O'Donnell, M. J., Yusuf, S., Mente, A., Gao, P., Mann, J. F., Teo, K., McQueen, M., Sleight, P., Sharma, A. M., Dans, A., Probstfield, J., & Schmieder, R. E. (2011). Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*, 306(20), 2229–2238.
- Oberleithner, H., Riethmüller, C., Schillers, H., MacGregor, G. A., de Wardener, H. E., & Hausberg, M. (2007). Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(41), 16281–16286.
- Olde Engberink, R. H., Rorije, N. M., Homan van der Heide, J. J., van den Born, B. J., & Vogt, L. (2015). Role of the vascular wall in sodium homeostasis and salt sensitivity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(4), 777–783.
- Olde Engberink, R., van den Hoek, T. C., van Noordenne, N. D., van den Born, B. H., Peters-Sengers, H., & Vogt, L. (2017). Use of a Single Baseline Versus Multiyear 24-Hour Urine Collection for Estimation of Long-Term Sodium Intake and Associated Cardiovascular and Renal Risk. *Circulation*, 136(10), 917–926.

Oliver, W. J., Cohen, E. L., & Neel, J. V. (1975). Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*, 52(1), 146–151.

Overlack, A., Ruppert, M., Kolloch, R., Göbel, B., Kraft, K., Diehl, J., Schmitt, W., & Stumpe, K. O. (1993). Divergent hemodynamic and hormonal responses to varying salt intake in normotensive subjects. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 22(3), 331–338.

Overlack, A., Ruppert, M., Kolloch, R., Kraft, K., & Stumpe, K. O. (1995). Age is a major determinant of the divergent blood pressure responses to varying salt intake in essential hypertension. *American journal of hypertension*, 8(8), 829–836.

Parfrey, P. S., Markandu, N. D., Roulston, J. E., Jones, B. E., Jones, J. C., & MacGregor, G. A. (1981). Relation between arterial pressure, dietary sodium intake, and renin system in essential hypertension. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 283(6284), 94–97.

Pueyo, M. E., Gonzalez, W., Nicoletti, A., Savoie, F., Arnal, J. F., & Michel, J. B. (2000). Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(3), 645–651.

Rajagopalan, S., Kurz, S., Münzel, T., Tarpey, M., Freeman, B. A., Griending, K. K., & Harrison, D. G. (1996). Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *The Journal of clinical investigation*, 97(8), 1916–1923.

Rakova, N., Jüttner, K., Dahlmann, A., Schröder, A., Linz, P., Kopp, C., Rauh, M., Goller, U., Beck, L., Agureev, A., Vassilieva, G., Lenkova, L., Johannes, B., Wabel, P., Moissl, U., Vienken, J., Gerzer, R., Eckardt, K. U., Müller, D. N., Kirsch, K., ... Titze, J. (2013). Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell metabolism*, 17(1), 125–131.

Ridker, P. M., Gaboury, C. L., Conlin, P. R., Seely, E. W., Williams, G. H., & Vaughan, D. E. (1993). Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation*, 87(6), 1969–1973.

Robinson, A. T., Edwards, D. G., & Farquhar, W. B. (2019). The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Current hypertension reports*, 21(6), 42.

Rocha, R., Rudolph, A. E., Frierdich, G. E., Nachowiak, D. A., Kekec, B. K., Blomme, E. A., McMahon, E. G., & Delyani, J. A. (2002). Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 283(5), H1802–H1810.

Rosenbaugh, E.G., Savalia, K.K., Manickam, D.S. & Zimmerman, M.C. (2013). Anti-oxidant-based therapies for angiotensin II-associated cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 304, R917–R928.

Ruppert, M., Overlack, A., Kolloch, R., Kraft, K., Göbel, B., & Stumpe, K. O. (1993). Neurohormonal and metabolic effects of severe and moderate salt restriction in non-obese normotensive adults. *Journal of hypertension*, 11(7), 743–749.

Rust, P., & Ekmekcioglu, C. (2017). Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*, 956, 61–84.

- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P. R., Miller, E. R., 3rd, Simons-Morton, D. G., Karanja, N., Lin, P. H., & DASH-Sodium Collaborative Research Group (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*, 344(1), 3–10.
- Saulnier, P. J., Gand, E., Ragot, S., Bankir, L., Piguel, X., Fumeron, F., Rigalleau, V., Halimi, J. M., Marechaud, R., Roussel, R., Hadjadj, S., & SURDIAGENE Study group (2017). Urinary Sodium Concentration Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Type 2 Diabetes Cohort Population. *Journal of diabetes research*, 2017, 5327352.
- Schiffirin, E. L., Franks, D. J., & Gutkowska, J. (1985). Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 63(12), 1522–1527.
- Schubert R, Brandes R (2019). Regulation des Gesamtkreislaufs. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie [E-Book]. 32. Aufl. Frankfurt a.M. und Tübingen: Springer, 271.
- Selvarajah, V., Connolly, K., McEniery, C., & Wilkinson, I. (2018). Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift?. *Current hypertension reports*, 20(11), 94.
- Seto, S. W., Krishna, S. M., Yu, H., Liu, D., Khosla, S., & Golledge, J. (2013). Impaired acetylcholine-induced endothelium-dependent aortic relaxation by caveolin-1 in angiotensin II-infused apolipoprotein-E (ApoE^{-/-}) knockout mice. *PloS one*, 8(3), e58481.
- Shatanawi, A., Romero, M. J., Iddings, J. A., Chandra, S., Umapathy, N. S., Verin, A. D., Caldwell, R. B., & Caldwell, R. W. (2011). Angiotensin II-induced vascular endothelial dysfunction through RhoA/Rho kinase/p38 mitogen-activated protein kinase/arginase pathway. *American journal of physiology. Cell physiology*, 300(5), C1181–C1192.
- Silbernagl S (2009). Die Funktion der Nieren. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. Physiologie. 6.Aufl. Münster, Regensburg und Würzburg: Georg Thieme Verlag, 352
- Singer, D. R., Markandu, N. D., Morton, J. J., Miller, M. A., Sagnella, G. A., & MacGregor, G. A. (1994). Angiotensin II suppression is a major factor permitting excretion of an acute sodium load in humans. *The American journal of physiology*, 266(1 Pt 2), F89–F93.
- Stamler J. (1997). The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *The American journal of clinical nutrition*, 65(2 Suppl), 626S–642S.
- Stolarz-Skrzypek, K., Kuznetsova, T., Thijs, L., Tikhonoff, V., Seidlerová, J., Richart, T., Jin, Y., Olszanecka, A., Malyutina, S., Casiglia, E., Filipovský, J., Kawecka-Jaszcz, K., Nikitin, Y., Staessen, J. A., & European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators (2011). Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 305(17), 1777–1785.
- Sugiyama, T., Yoshimoto, T., Tsuchiya, K., Gochou, N., Hirono, Y., Tateno, T., Fukai, N., Shichiri, M., & Hirata, Y. (2005). Aldosterone induces angiotensin converting enzyme gene expression via a JAK2-dependent pathway in rat endothelial cells. *Endocrinology*, 146(9), 3900–3906.
- Sullivan J. M. (1991). Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 17(1 Suppl), I61–I68.

- Tan, M., He, F. J., & MacGregor, G. A. (2018). Salt and cardiovascular disease in PURE: A large sample size cannot make up for erroneous estimations. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 19(4), 1470320318810015.
- Titze, J., Krause, H., Hecht, H., Dietsch, P., Rittweger, J., Lang, R., Kirsch, K. A., & Hilgers, K. F. (2002). Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. *American journal of physiology. Renal physiology*, 283(1), F134–F141.
- Titze, J., Lang, R., Ilies, C., Schwind, K. H., Kirsch, K. A., Dietsch, P., Luft, F. C., & Hilgers, K. F. (2003). Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *American journal of physiology. Renal physiology*, 285(6), F1108–F1117.
- Titze, J., Shakibaei, M., Schafflhuber, M., Schulze-Tanzil, G., Porst, M., Schwind, K. H., Dietsch, P., & Hilgers, K. F. (2004). Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 287(1), H203–H208.
- Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Meinitzer, A., Boehm, B. O., & März, W. (2010). Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *European heart journal*, 31(10), 1237–1247.
- Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Morganti, A., Grammer, T., Amrein, K., Boehm, B.O., März, W., (2011). Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure, *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 2, Pages 2642–2649
- Touyz, R. M., & Schiffrin, E. L. (2000). Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacological reviews*, 52(4), 639–672.
- Trinquart, L., Johns, D. M., & Galea, S. (2016). Why do we think we know what we know? A metaknowledge analysis of the salt controversy. *International journal of epidemiology*, 45(1), 251–260.
- Tummala, P. E., Chen, X. L., Sundell, C. L., Laursen, J. B., Hammes, C. P., Alexander, R. W., Harrison, D. G., & Medford, R. M. (1999). Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*, 100(11), 1223–1229.
- Udwan, K., Abed, A., Roth, I., Dizin, E., Maillard, M., Bettoni, C., Loffing, J., Wagner, C. A., Edwards, A., & Feraille, E. (2017). Dietary sodium induces a redistribution of the tubular metabolic workload. *The Journal of physiology*, 595(22), 6905–6922.
- Unger T. (2002). The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 89(2A), 3A–10A.
- van Thiel, B. S., van der Pluijm, I., te Riet, L., Essers, J., & Danser, A. H. (2015). The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *European journal of pharmacology*, 763(Pt A), 3–14.
- Vasan, R. S., Evans, J. C., Benjamin, E. J., Levy, D., Larson, M. G., Sundstrom, J., Murabito, J. M., Sam, F., Colucci, W. S., & Wilson, P. W. (2004). Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 43(5), 957–962.

- Vaughan, D. E., Lazos, S. A., & Tong, K. (1995). Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *The Journal of clinical investigation*, 95(3), 995–1001.
- Viridis, A., Neves, M. F., Amiri, F., Touyz, R. M., & Schiffrin, E. L. (2004). Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice. *Journal of hypertension*, 22(3), 535–542.
- Weinberger M. H. (1996). Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 27(3 Pt 2), 481–490.
- Weinberger M. H. (2002). Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 4(4), 274–276.
- Weinberger M. H. (2006). Is salt sensitivity of blood pressure linked to the cardiometabolic syndrome?. *Journal of the cardiometabolic syndrome*, 1(3), 217–219.
- Weinberger, M. H., & Fineberg, N. S. (1991). Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 18(1), 67–71.
- Weinberger, M. H., Fineberg, N. S., Fineberg, S. E., & Weinberger, M. (2001). Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 37(2 Pt 2), 429–432.
- Weinberger, M. H., Miller, J. Z., Luft, F. C., Grim, C. E., & Fineberg, N. S. (1986). Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 8(6 Pt 2), II127–II134.
- Whelton PK, Appel L, Charleston J, et al. (1992). The Effects of Nonpharmacologic Interventions on Blood Pressure of Persons With High Normal Levels: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA*. 267(9):1213–1220.
- Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, Pfeiffer N, Münzel T, Blankenberg S (2012). Die Gutenberg-Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsbl* 2012 55:824-830.
- Willebrand, R., Hamad, I., Van Zeebroeck, L., Kiss, M., Bruderek, K., Geuzens, A., Swinnen, D., Côte-Real, B. F., Markó, L., Lebegge, E., Laoui, D., Kemna, J., Kammertoens, T., Brandau, S., Van Ginderachter, J. A., & Kleinewietfeld, M. (2019). High Salt Inhibits Tumor Growth by Enhancing Anti-tumor Immunity. *Frontiers in immunology*, 10, 1141.
- Williams GH, Dluhy RG, Lifton RP, Moore TJ, Gleason R, Williams R, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NK (1992). Non-modulation as an intermediate phenotype in essential hypertension. *Hypertension*. 20:788–796.
- Williams, B., Baker, A. Q., Gallacher, B., & Lodwick, D. (1995). Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 25(5), 913–917.
- World Health Organization (2020a) The top 10 causes of death [Internet] Last updated 9 December 2020 [zitiert am 26.05.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

World Health Organization (2020b) Salt reduction [Internet] Last updated 29 April 2020 [zitiert am 26.05.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>

Yatabe, M. S., Yatabe, J., Yoneda, M., Watanabe, T., Otsuki, M., Felder, R. A., Jose, P. A., & Sanada, H. (2010). Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *The American journal of clinical nutrition*, 92(1), 77–82.

8. Danksagung

Ich danke Herr Prof. Dr. Lackner vielmals für die Vergabe des Themas, die Unterstützung und die Betreuung der Arbeit während ihrer gesamten Entwicklung!

Zudem danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen (Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz) für die Hilfe und die gute Zusammenarbeit bei der Aufbereitung der Proben und Messung der Konzentrationen.

Weiteren Dank möchte ich dem Statistiker (Institut für Biometrie und Statistik Universitätsklinik Mainz) aussprechen für die Erstellung der statistischen Analysen und die Beratung bei Nachfragen.

Meiner Familie danke ich für den Beistand, die Förderung meiner Motivation und die Unterstützung in allen Lebenslagen.