JOURNAL FÜR HYPERTONIE

RODEN M, PFEILER G

Hypertonie und Sekundär-/Tertiärprävention bei Diabetes

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2005; 9 (3), 6-14

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

Journal für
Hypertonie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Hypertonie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

Hypertonie und Sekundär-/Tertiärprävention bei Diabetes

G. Pfeiler, M. Roden

Mindestens 20–60 % aller Diabetiker leiden an Hypertonie. Hypertensive Diabetiker weisen gegenüber normotensiven Diabetikern ein erhöhtes Risiko auf, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden bzw. an einem solchen zu versterben. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen zeigen, daß intensive Blutdruck-Einstellung und -Kontrolle dieses erhöhte Risiko in diabetischen Kollektiven senken können. Großangelegte klinische Studien, wie LIFE, ALLHAT, NORDIL, UKPDS or MICRO-HOPE, haben verschiedene Medikamentengruppen in ihrer antihypertensiven als auch risikoreduzierenden Wirksamkeit bezogen auf mikro- und makrovaskuläre Folgen bei hypertensiven Diabetikern untersucht. Die vorliegende Übersicht vergleicht Studien seit 1985 bezüglich der Bedeutung der Blutdruckkontrolle in der Sekundär- und Tertiärprävention bei hypertensiven Diabetikern.

A minimum of 20–60 % of all diabetic patients suffer from hypertension. Hypertensive diabetic patients bear an increased risk to develop or die due to cardiovascular disease compared with normotensive diabetic patients. Randomized controlled studies demonstrate that tight blood pressure control decreases this increased risk in diabetic cohorts. Large clinical trials such as LIFE, ALLHAT, NORDIL, UKPDS or MICRO-HOPE examined the efficacy of different antihypertensive regimen with regard to lowering blood pressure and to to reduced micro- and macrovascular complications in hypertensive diabetic patients. The present review compares studies since 1985 on the role of blood pressure control for secondary and tertiary prevention hypertensive diabetic patients. ***J Hypertonie 2005; 9 (3): 6–14.***

Die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus, eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit, ist stark zunehmend und wird sich vom Jahr 1995 mit 135 Millionen Fällen auf 300 Millionen Fälle im Jahr 2025 erhöhen [1]. 90 % der Diabetiker weisen einen Diabetes mellitus Typ 2 auf, der durch Insulinresistenz und inadäquate Insulinfreisetzung charakterisiert ist. Der Typ-1-Diabetes wird laut der American Diabetes Association (ADA) in einen immunmediierte insulinabhängigen Typ 1a und einen nicht immunmediierten, mit inadäquater Insulinfreisetzung charakterisierten Typ 1b unterteilt [2].

Im Rahmen der Primärprävention werden Allgemeinärzte sowie Fachärzte dazu angehalten, vor allem mittels Umstellung von Ernährung und Lebensgewohnheiten den rasanten Anstieg an Diabetikern weltweit pro Jahr zu vermindern. Durch Sekundärprävention, vor allem im Sinne von „life-style change“ und intensiver medikamentöser Kontrolle des Blutzuckerspiegels, ist man bemüht, Komplikationen des Diabetes im mikrovaskulären und makrovaskulären Bereich zu verhindern oder zumindest ihr Auftreten im Verlauf der Erkrankung zu verzögern. Jedoch weisen bereits 21 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Diagnose der Erkrankung eine Retinopathie auf. Ca. 40 % aller neuen Fälle von End-Stage-Renal-Disease (ESRD) und beinahe die Hälfte aller nichttraumatischen Amputationen an der unteren Extremität sind durch Diabetes mellitus verursacht [3, 4]. Weitere Komplikationen des Diabetes mellitus sind die koronare Herzkrankheit sowie auch der Insult (makrovaskuläre Komplikationen).

Eine häufige Begleiterkrankung des Diabetes ist der Bluthochdruck, der bei 20–60 % aller Diabetiker vorhanden ist [5, 6], wobei bekannt ist, daß Diabetiker mit Hypertonie gegenüber Patienten, die nur an Hypertonie erkrankt sind, ein zwei- bis vierfaches Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis aufweisen [7, 8]. Neben diesem erhöhten Risiko ist weiters bekannt, daß Diabetiker eine zwei- bis sechsfach erhöhte Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauferkrankungen gegenüber Gesunden aufweisen [9, 10], bzw. daß kardiovaskuläre Erkrankungen ungefähr 70 % aller Todesursachen bei Diabetikern ausmachen [11]. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß das Risiko von Diabetikern mit bereits einer Spätkomplikation wie z. B. Myokardinfarkt, eine weitere Komplikation zu erleiden, überproportional zunimmt und daß in weiterer Folge auch die Mortalität steigt [8, 12, 13]. Im Rahmen der Tertiärprävention soll sowohl dieses weitere Auftreten von Komplikationen verhindert als auch die Mortalität gesenkt werden.

Groß angelegte Studien haben sich aufgrund der dargestellten Problematik mit den gesteigerten Risiken durch Hypertonie bei Diabetikern und der Intervention mittels Antihypertensiva verschiedener Wirksubstanzen beschäftigt und sind zum Teil zu verschiedenen Ergebnissen gekommen. Angiotensin-Converting-Enzym- (ACE-) Hemmer, Betablocker, Diuretika, Ca-Antagonisten und andere sind sowohl gegen Placebo als auch gegeneinander in ihrer antihypertensiven als auch risikominimierenden Wirksamkeit bei Diabetikern in Studien wie LIFE, ALLHAT, NORDIL, UKPDS, MICRO-HOPE und anderen eingehend untersucht worden.

Dieser Review beschäftigt sich mit Studien der letzten Zeit bezüglich medikamentöser Sekundär- und Tertiärprävention bei Diabetikern mit Hypertonie. Er soll einen geordneten Überblick verschaffen und helfen, die richtige Wahl bei der Blutdruckeinstellung von Diabetikern zu treffen.

Grenzen der Hypertonie

Hypertonie liegt laut Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI 1997) vor, wenn nach mehrmaliger Messung unter standardisierten Bedingungen ein Blutdruck $\geq$ 140/90 mmHg festgestellt wird [14]. Das aus dieser Definition ableitbare Ziel, den Blutdruck unter diesen Grenzwert zu senken, mag für einen sonst Gesunden gelten, jedoch nicht für einen Menschen, der zusätzlich an Diabetes mellitus leidet. Es wird angenommen, daß gerade bei Diabetikern eine stärkere Senkung des Blutdruckes zu einer größeren Verminderung bzw. Verzögerung des Auftretens von diabetischen Spätkomplikationen und Senkung der Mortalitätsrate führt. So empfiehlt das Joint National Committee eine Senkung des Blutdrucks auf einen Zielblutdruck von 130/85 mmHg [14], die American Diabetes Association (ADA) sogar auf einen Zielblutdruck von

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20,
E-Mail: michael.roden@meduniwien.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

130/80 mmHg [15]. Diese Empfehlungen sind aufgrund mehrerer Publikationen begründet. Eine groß angelegte Studie mit 2435 Patienten (keine Diabetiker), die in ihrer Anamnese einen ischämischen Insult oder eine TIA (Transiente Ischämische Attacke) aufwiesen, konnte zeigen, daß die Verminderung des systolischen Blutdruckes um 10 mmHg mit einem um 28 % (SE 8) verminderten Risiko, erneut einen Insult zu erleiden, assoziiert ist.

Drei groß angelegte, randomisierte Studien haben nach dem optimalen Blutdruckbereich bei Diabetikern gesucht: die Hypertension Optimal Treatment-Studie (HOT) [16], die Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Studie (ABCD) [17, 18] und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [19]. Die HOT-Studie berichtet, daß bei Nicht-Diabetikern keine zusätzlich starke Senkung der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität als auch der Mortalität bei einem Zielblutdruck unter 140/90 mmHg mehr zu erwarten ist, daß aber bei Diabetikern eine deutliche Verminderung von allen großen Ereignissen eintritt, je niedriger der Blutdruck ist [16].

Die ABCD-Studie, eine prospektive randomisiert kontrollierte Studie, konnte bei Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie zeigen, daß die intensivere Senkung des Blutdrucks (diastolischer Zielblutdruck: 75 mmHg) zu einer deutlichen Verminderung der Mortalität in dieser Gruppe gegenüber einer Vergleichsgruppe (diastolischer Zielblutdruck: $\geq$ 90 mmHg) führte [17]. Weiters untersuchte die ABCD-Studie den Effekt der Blutdrucksenkung bei normotensiven Diabetikern und konnte zeigen, daß eine intensive Senkung des Blutdruckes (128/75 mmHg) zu einer (1) verminderten Progression von Normo- zu Mikroalbuminurie bzw. von Mikro- zu Makroalbuminurie, (2) verminderten Progression der diabetischen Retinopathie und (3) geringeren Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen gegenüber einer Vergleichsgruppe führt [18].

In der UKPDS, einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie, wurde eine Gruppe mit intensiver Blutdruckkontrolle (Zielblutdruck unter 150/85 mmHg) gegen eine Gruppe mit geringer Blutdruckkontrolle (Zielblutdruck unter 180/105 mmHg) verglichen [19]. Es konnte gezeigt werden, daß das Risiko von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen stark mit dem Blutdruck zusammenhängt und daß die Verminderung des Risikos für jede Blutdruckreduktion um 10 mmHg zwischen 12 % und 19 % beträgt.

Daraus kann man nun schließen, daß für Diabetiker mit Hypertonie eine intensive Blutdruckkontrolle mit einer Senkung des Blutdrucks auf einen niedrigstmöglichen Wert, vor allem aber unter 130/85 mmHg, das Ziel der Behandlung sein sollte, um sowohl die Morbidität als auch die Mortalität in dieser Gruppe zu senken.

Pharmakologische Therapie

Die meisten verwendeten antihypertensiven Medikamente sind in groß angelegten, randomisiert kontrollierten Studien bei Nicht-Diabetikern wie auch bei Diabetikern einerseits in ihrer Wirksamkeit und andererseits in ihrem protektiven Nutzen gegenüber großen Ereignissen (wie z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse) und harten Endpunkten geprüft worden (Tab. 1). Im folgenden Teil soll vor allem der protektive Nutzen der verschiedenen Antihypertensiva beleuchtet werden.

ACE-Inhibitoren

ACE-Inhibitoren sind häufig eingesetzte Antihypertensiva bei Diabetikern, sowohl mit als auch ohne bestehender Nephropathie. Unerwünschte Wirkungen von ACE-Hemmern sind vor allem Husten sowie selten akute Einschränkung der Nierenfunktion. Des weiteren kann es unter ACE-Inhibitor-Therapie zu Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit bilateraler Nierenaterienstenose oder Niereninsuffizienz [20].

Bei hypertensiven Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie konnte gezeigt werden, daß ACE-Inhibitoren anderen antihypertensiven Wirksubstanzen überlegen sind [21, 22], bei Typ-2-Diabetikern liegen unterschiedliche, doch auch hier meist positive Ergebnisse bezüglich des Einflusses von ACE-Inhibitoren auf die Nephropathie vor [23–26].

Die Heart Outcomes Prevention Evaluation- (HOPE-) Studie hat bei 3577 Diabetikern (sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker), die zumindest einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, placebokontrolliert untersucht, ob der ACE-Hemmer Ramipiril das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zu senken vermag [27]. Nach 4,5 Jahren Laufzeit konnte gezeigt werden, daß Ramipiril gegenüber Placebo bei den primären Endpunkten (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) zu einer relativen Risikoreduktion um 25 % führte. Weiters senkte Ramipiril bei Patienten sowohl mit als auch ohne Mikroalbuminurie das Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln. Eine Veränderung der glykämischen Kontrolle konnte nicht festgestellt werden.

Ähnlich positive Resultate von ACE-Inhibitoren bei Diabetikern konnte die Captopril Prevention Projekt-(CAPPP-) Studie nachweisen [28]. An dieser prospektiven Studie nahmen 717 Diabetiker mit schwerer Hypertonie teil, wobei die Hypertonie einer Patientengruppe herkömmlich, jene der anderen mit dem ACE-Hemmer Captopril behandelt wurde. Nach 6,1 Jahren zeigte sich in der Captopril-Gruppe ein um 14 % (95 %-CI 1–26) vermindertes Auftreten der primären Endpunkte Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod. Dieser positive Effekt des ACE-Hemmers gegenüber der herkömmlichen Therapie konnte allerdings nur bei Diabetikern festgestellt werden.

Kalziumkanalblocker

Kalziumkanalblocker verhindern den Einstrom von Kalzium durch membrangebundene, spannungsabhängige Kalziumkanäle, wodurch es zu einer Verminderung des intrazellulären Kalziumspiegels und so zur Vasodilatation kommt [29]. Unerwünschte Wirkungen von Kalziumkanalblokkern sind vor allem reflektorische Tachykardie, Ödeme und negativ inotrope Wirkungen.

Bei der HOT-Studie, einer groß angelegten Studie, wurden 18.790 Patienten, davon 1501 Diabetiker, eingeschlossen [16]. Die Patienten der Studie wurden vorwiegend mit dem Kalzium-Antagonisten Felodipin behandelt. Die Autoren der Studie meinen, einen positiven Effekt durch den Kalzium-Antagonisten aufgrund einer deutlich niedrigeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen gegenüber prospektiven Studien mit einer anderen antihypertensiven Therapie entdeckt zu haben.

Ebenfalls positive Ergebnisse von Kalziumkanalblokkern zeigten sich in einer Post-hoc-Analyse der Daten der Systolic Hypertension in Europe- (Syst-Eur-) Studie [30, 31], in der untersucht wurde, ob der Kalziumkanalblocker Nitrendipin einen positiven Effekt auf Langzeitergebnisse bei Diabetikern mit Hypertonie hat. 492 Diabetiker nahmen an der Studie teil, wobei randomisiert doppelblind ein Teil der Patienten aktiv mit Nitrendipin behandelt wurde, während der andere Teil Placebo erhielt. Nach 2 Jahren konnte die Studie nachweisen, daß die aktive Behandlung der diabetischen Patienten mit Nitrendipin zu einer signifikanten Verminderung des Auftretens aller Endpunkte der Studie, wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod, nicht aber zu einer signifikanten Verminderung der Gesamtmortalität führte. Mittels „Cox Regression" konnte errechnet werden, daß die aktive Behandlung bei Diabetikern die Gesamtmortalität um 55 %, die kardiovaskuläre Mortalität um 76 %, jegliche kardiovaskuläre Ereignisse um 69 %, Schlaganfall um 73 % sowie Herzschäden um 63 % verminderte. Weiters ergab

Tabelle 1: Antihypertensive Medikation bei Diabetikern

	ACE-Hemmer	**Ca-Kanalblocker**	**Diuretika**	**α-Blocker**	**β-Blocker**	**ATII-Hemmer**
Myokardinfarkt	HOPE + [-25 %] CAPP + [-14 %] PROGRESS +	HOT + SYST EUR + INSIGHT +	SHEP + [-55 %] INSIGHT +		DIGAMI +	
Insult	HOPE + [-25 %] CAPP + [-14 %] PROGRESS + [-38 %]	HOT + SYST EUR +	SHEP + [-34 %] INSIGHT +	ALLHAT –		
Kardiovask. Tod	HOPE + [-25 %] CAPP + [-14 %] PROGRESS + UKPDS 39 +	HOT + SYST EUR +	SHEP + [-34 %] INSIGHT+		UKPDS 39 +	Brenner et al. ± 0
Herzinsuffizienz	PROGRESS + UKPDS 39 +	HOT + SYST EUR + INSIGHT +	INSIGHT +		UKPDS 39 +	
Gesamtmortalität		SYST EUR ± 0		ALLHAT –		
Nephropathie	HOPE + UKPDS 39 +				UKPDS 39 +	Brenner et al. +

+ = positive Auswirkung; – = negative Auswirkung; ±0 = keine Auswirkung; [-25 %] entspricht Risikoreduktion um 25 %

sich aus der Studie, daß diese positiven Effekte von Nitrendipin bei Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern weitaus stärker ausgeprägt sind.

ACE-Inhibitoren versus Kalziumkanalblocker

Durch Untersuchungen, die Effekte einer Behandlung mit einer antihypertensiven Wirksubstanz gegen Effekte einer Behandlung mit Placebo vergleichen, können viele, aber nicht alle Fragen beantwortet werden. Es bleibt immer offen, ob die Gabe des Placebos einen möglichen positiven oder negativen Effekt der aktiven Substanz verstärkt. Um solche und ähnliche Fragestellungen zu behandeln, erweist es sich als sinnvoll, einzelne Wirksubstanzen gegeneinander zu testen.

In der ABCD-Studie [17, 18] wurde einerseits eine intensive Blutdruckkontrolle gegen eine moderate Blutdruckkontrolle als erste Hypothese geprüft, in weiterer Folge wurde als zweite Hypothese getestet, ob der langwirksame Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker Nisoldipin ähnlich positive Effekte bei Diabetikern wie der ACE-Inhibitor Enalapril aufweist. Ein Teil der 470 an der Studie teilnehmenden Diabetiker erhielt als Studienmedikation Nisoldipin, während die andere Patientengruppe mit Enalapril eingestellt wurde. Die Studie ergab, daß nach 5 Jahren die Behandlung mit Enalapril mit einer niedrigeren Rate an Myokardinfarkten gegenüber der Behandlung mit Nisoldipin korrelierte. Dieses Ergebnis ist insofern beeindruckend, als bereits 2 von 5 Patienten in der Enalapril-Gruppe zum Zeitpunkt Null der Studie einen Myokardinfarkt aufwiesen – gegenüber nur 2 von 25 in der Nisoldipin-Gruppe – und erwiesen ist, daß die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Herzinfarktes nach einem bereits abgelaufenen Infarkt deutlich erhöht ist.

Ähnliche Ergebnisse berichtete die Fosinopril versus Amlodipin Cardiovascular Events Randomized Trial-(FACET-) Studie [32]. In dieser prospektiven Studie wurde vordergründig der Effekt des ACE-Hemmers Fosinopril bzw. des Kalziumkanalblockers Amlodipin auf Serum-Lipide und diabetische Kontrolle untersucht, und in zweiter Instanz der Einfluß der genannten Antihypertensiva auf Endpunkte wie Gesamtmortalität, Schlaganfall, Angina pectoris, Myokardinfarkt und andere. 189 hypertensive Diabetiker erhielten Fosinopril als Medikation, während 191 Patienten mit Amlodipin behandelt wurden. Fosinopril bzw. Amlodipin führte zu keinen Unterschieden der Serum-Lipid-Spiegel bzw. des Glukosemetabolismus bei den Patienten dieser Studie. Jedoch zeigte sich, daß es zu einer stärkeren Verminderung des systolischen Blutdrucks durch Amlodipin kam. Trotz dieses Effektes führte die FACET-Studie zu dem Ergebnis, daß Patienten unter Therapie mit Fosinopril eine um 50 % herabgesetzte Wahrscheinlichkeit aufwiesen, ein großes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gegenüber Patienten, die mit dem Kalziumkanalblocker behandelt wurden.

Andere Ergebnisse lieferte die Swedish Trial in Old Patients with Hypertension- (STOP Hypertension-2-) Studie [16], an welcher 719 Diabetiker im Alter von 70–84 Jahren teilnahmen, wobei diese Patienten entweder herkömmlich (Diuretika, Betablocker oder beide), mit einem Kalziumkanalblocker oder einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Während die Blutdrucksenkung mit allen drei Therapieschemata äquivalent war, zeigte sich doch, daß eine signifikant geringere Rate an Myokardinfarkten unter ACE-Hemmer-Therapie auftrat, während eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen gegenüber der Therapie mit Kalziumkanalblockern zu verzeichnen war. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die herkömmliche antihypertensive Therapie gleich gut wie die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Kalziumkanalblocker ist.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sowohl ACE-Inhibitoren als auch Kalziumkanalblocker zu einer Verminderung der kardiovaskulären Ereignisse bei hypertensiven Diabetikern führen, daß aber ACE-Inhibitoren den Kalzium-Antagonisten als Mittel der Wahl vorzuziehen sind.

Diuretika

Diuretika vermindern das intravasale Volumen durch ihre natriuretische Wirkung und können so zu einer Blutdrucksenkung führen [33]. Weiters konnte gezeigt werden, daß Diuretika auch einen vasodilatorischen Effekt aufweisen [34]. Unerwünschte Wirkungen sind das Auftreten einer Hypokaliämie, einer Hyponatriämie, einer Hyperkalziämie sowie einer Hyperurikämie.

Wenige neue Untersuchungen gibt es im Hinblick auf Diuretika und das Ziel der Sekundärprävention bzw. Tertiärprävention bei hypertensiven Diabetikern. In der Systolic Hypertension in the Elderly- (SHEP-) Studie [7] wurde in erster Instanz die antihypertensive Wirkung des Thiazid-Diuretikums Chlorthalidon placebokontrolliert untersucht sowie in zweiter Instanz die Risikoreduktion durch die diuretische Therapie gegenüber dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen analysiert. Kardiovaskuläre Ereignisse dieser Studie waren große koronare Ereignisse (fataler und nicht fataler Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, neue Indikationsstellung zur Bypass-Operation, Angioplastie), zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, TIAs sowie Indikation zur Karotis-Endarteriektomie) und Aortenaneurysmen. An der Studie nahmen 583 Probanden mit Diabetes mellitus, das sind 12 % der gesamten Studienpopulation, im Alter von über 60 Jahren teil. Das primäre Ziel war es, den systolischen Blutdruck um mindestens 20 mmHg bzw. bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 180 mmHg unter 160 mmHg zu senken. Wurde dies nicht allein durch das Diuretikum (Chlorthalidon 12,5–25,0 mg/d) erreicht, gaben die Untersucher zusätzlich Atenolol (25,0–50,0 mg/d) oder Reserpin (0,05–0.10 mg/d). Die Studie konnte zeigen, daß die Blutdruckreduktion bei Diabetikern wie bei Gesunden ähnlich ausfiel. Ebenso zeigte sich eine ähnliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 34 % ($p < 0,05$) gegenüber der Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied fiel bei der Betrachtung der koronaren Ereignisse auf, wo sich eine signifikant größere Reduktion in der Diabetikergruppe gegenüber den Gesunden, 55 % vs. 20 % ($p < 0,05$), errechnen ließ. Das Diuretikum Chlorthalidon eignet sich folglich als ein First-line-Therapeutikum bei hypertensiven Diabetikern.

Kalziumkanalblocker vs. Diuretikum

Die Intervention as a Goal in Hypertension Treatment-(INSIGHT-) Studie [35, 36] untersuchte die Morbidität sowie die Mortalität bei hypertensiven Patienten, die entweder mit einem langwirksamen Kalziumkanalblocker oder mit einem Diuretikum behandelt wurden. 6321 hypertensive Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden, davon 1302 Diabetiker. Sie wurden randomisiert mit dem Kalziumkanalblocker Nifedipin (30 mg/d) oder der Diuretikakombination Co-Amilozid (Hydrochlorothiazid 25 mg, Amilorid 2,5 mg) antihypertensiv mit einem

Zielblutdruck unter 140/90 mmHg oder der Senkung des Blutdruckes um mindestens 20/10 mmHg behandelt. Primäre Endpunkte der Studie waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte der Studie wurden definiert als Gesamtmortalität, Tod durch Gefäßerkrankungen sowie Tod, der nicht durch eine Gefäßerkrankung verursacht wurde. Der Beobachtungszeitraum betrug ca. 2,5 Jahre.

Es zeigte sich sowohl bei den Diabetikern als auch den Nicht-Diabetikern, daß Nifedipin ähnlich potent wie Co-Amilozid den Blutdruck senkte (bei den Diabetikern von 175–176/98 mmHg auf 144–145/82 mmHg). Bei Nicht-Diabetikern konnte am Ende der Studie kein Unterschied zwischen der Gruppe mit dem Kalziumkanalblocker und der Gruppe mit der Diuretikakombination in der relativen Häufigkeit von primären oder sekundären Endpunkten festgestellt werden. Ebenso konnte kein Unterschied bei den Diabetikern in Hinblick auf die primären Endpunkte festgestellt werden. Jedoch zeigte sich ein signifikant niedrigeres Auftreten von sekundären Endpunkten in der Nifedipin-Gruppe der Diabetiker gegenüber der Gruppe, die mit Co-Amilozid behandelt wurde (14,2 % vs. 18,7 %; p = 0,03). Die Untersucher beobachteten neben den primären und sekundären Endpunkten auch das Neuauftreten von Diabetes mellitus in den beiden Gruppen, wobei sich zeigen ließ, daß die Zahl von neu aufgetretenem Diabetes mellitus in der Nifedipin-Gruppe signifikant geringer war als in der Co-Amilozid-Gruppe (4,3 % vs. 5,6 %; p = 0,023). Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß Nifedipin als Antihypertensivum und zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen dem Diuretikum Co-Amilozid zumindest gleichzusetzen ist. Die Autoren empfehlen die AB/CD-Strategie, die vorsieht, entweder mit einem Kalziumkanalblocker (C) oder einem Diuretikum (D) die antihypertensive Therapie zu beginnen und in weiterer Folge, falls nötig, einen ACE-Hemmer (A) oder einen Betablocker (B) hinzuzufügen.

Diuretikum vs. Alphablocker

Alphablocker sind Inhibitoren von postsynaptischen Alpharezeptoren, wodurch sich ihre antihypertensive Wirkung erklären läßt [37]. Alpha-adrenerge Rezeptorblocker sind assoziiert mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit Insulinresistenz sowie auch einer Senkung des LDL-Cholesterins [38]. Weiters wurde jedoch gezeigt, daß Alphablocker, vor allem Prazosin, mit orthostatischer Hypotension assoziiert sind und daher nicht bei Patienten mit diabetischer Neuropathie verwendet werden sollten.

Der Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [39] beschäftigte sich mit der Frage, ob neue antihypertensive Medikamente, wie der Alphablocker Doxazosin, bessere kardiovaskulärpräventive Effekte aufweisen als das herkömmliche Antihypertensivum Chlorthalidon. Primäres Ziel der Studie, an der insgesamt 24.316 Patienten, davon 8749 Patienten mit Diabetes mellitus, teilnahmen, war es, den Blutdruck unter 140/90 mmHg zu senken. Primäre Endpunkte der Studie waren fataler Myokardinfarkt sowie nicht fatale KHK. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Mortalität jeglicher Art, kombinierte koronare Herzkrankheit, Schlaganfall sowie kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten wurden einfach blind entweder mit Doxazosin oder Chlorthalidon behandelt (Die Autoren gehen nicht gesondert auf die Subgruppe mit Diabetikern ein. Die Ergebnisse sind jedoch so klar, daß sie für diese Subgruppe übernommen werden können).

Die Blutdrucksenkung im Verlauf der Studie war in beiden Gruppen ähnlich. Wie für den Alphablocker erwartet, konnte eine signifikant stärkere Senkung des Cholesterins sowie auch des Nüchternblutzuckers in der Doxazosin-Gruppe gegenüber der Chlorthalidon-Gruppe festgestellt werden. Keine Unterschiede konnten bezogen auf die primären Endpunkte beschrieben werden. Hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zeigten sich jedoch bei Betrachtung der sekundären Endpunkte, was dazu führte, daß die Studie im Jahr 2000 abgebrochen wurde: Patienten, die mit dem Alphablocker Doxazosin behandelt wurden, zeigten ein 80 % höheres Risiko für Herzinsuffizienz, ein 26 % höheres Risiko für Schlaganfälle, ein 12 % höheres Risiko der koronaren Revaskularisation sowie ein 13 % höheres Risiko, einen Spitalsaufenthalt oder eine zu behandelnde Angina pectoris zu erleiden. Die Autoren empfehlen als Folge dieser Studie die antihypertensive Therapie mit einem Diuretikum als Antihypertensivum der ersten Wahl.

Betablocker

Betablocker hemmen β1- sowie β2-Rezeptoren bzw. als selektive Betablocker zur antihypertensiven Therapie ausschließlich β1-Rezeptoren [40]. Seit langem gibt es nun schon Diskussionen zum Thema Betablockertherapie bei Diabetikern, da die Meinung vorherrscht, Betablocker würden die Wahrnehmung einer Hypoglykämie vom Patienten sowie die Erholung von einer solchen verschlechtern. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß nichtselektive Betablocker zu einer verringerten Gegenregulation bei Hypoglykämie von vor allem Typ-1-Diabetikern führen [41]. Es konnte allerdings kein klinisch bedeutsamer Effekt nachgewiesen werden. In dem Review von Kendall et al. wurde dargestellt, daß Betablocker in der akuten Phase des Myokardinfarktes die Mortalität von Diabetikern um 37 % zu senken vermögen [42]. Des weiteren vermuten die Autoren der DIGAMI-Studie einen stark positiven, sekundär präventiven Effekt von Betablockern bei Diabetikern nach Herzinfarkt [43].

Die UKPDS-39 hat die Antihypertensiva Atenolol (Betablocker) und Captopril (ACE-Hemmer) in ihrem antihypertensiven Ausmaß sowie ihren protektiven Wirkungen gegenüber dem Auftreten mikro- und makrovaskulärer Ereignisse in einer über 9 Jahre dauernden Studie verglichen [44]. Die Patienten, 758 Diabetiker im Alter von durchschnittlich 56 Jahren, wurden entweder mit dem Betablocker Atenolol oder dem ACE-Hemmer Captopril primär antihypertensiv therapiert. In beiden Gruppen konnte ein annähernd gleich reduzierter Blutdruck erreicht werden. Wie schon in der Literatur beschrieben, zeigte sich auch in dieser Studie, daß bei Diabetikern meist mehrere verschiedene Antihypertensiva zur Blutdruckeinstellung notwendig sind. Die UKPDS-39 konnte zeigen, daß kein Unterschied in der Risikoreduktion bezogen auf nichtfatale sowie fatale diabetische Komplikationen, Herzinsuffizienz, Progression der Retinopathie oder durch Diabetes verursachten Tod zwischen den beiden Therapeutika vorliegt. Ebenso konnte, anders als erwartet, kein superiorer Effekt des ACE-Hemmers gegenüber dem Betablocker bezogen auf die Renoprotektion festgestellt werden. Die Autoren der UKPDS-39 kommen zu dem Schluß, daß, obwohl die Compliance der Patienten mit Betablocker aufgrund von schlechterer peripherer Durchblutung sowie Bronchospasmus signifikant gegenüber den Patienten, die den ACE-Hemmer Captopril einnahmen, verringert war, Betablocker und ACE-Hemmer äquivalent positive Effekte in der Therapie bei hypertensiven Diabetikern aufweisen.

Eine weitere Studie hat sich mit dem Ausmaß präventiver Wirkungen von Antihypertensiva im Bereich von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetikern beschäftigt. In der NORDIL-Studie [45] untersuchten die Autoren, ob der Kalziumkanalblocker Diltiazem in ähnlichem oder gar größerem Ausmaß als ein Betablocker bzw. Diuretikum die kardiovaskuläre Morbidität sowie Mortalität zu senken vermag. Insgesamt nahmen an der Studie 727 Diabetiker teil, die über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren untersucht wurden. Die Studie konnte zeigen, daß der Kalziumkanalblocker Diltiazem in der protektiven Wirksamkeit gegenüber kardiovaskulären Ereignissen der Therapie mit einem Betablocker oder einem Diuretikum gleichzusetzen ist.

Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Eine Studie aus dem Jahr 2001, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, beschäftigte sich in erster Linie mit dem renoprotektiven Effekt des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Losartan bei Typ-II-Diabetikern mit Nephropathie [46]. An der multinationalen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen 1513 Typ-2-Diabetiker im Alter von 31–70 Jahren, die zusätzlich an einer Nephropathie litten, teil. Die Nephropathie wurde definiert durch eine mindestens zweimalig gemessene Ratio von Albumin (in mg/l) zu Kreatinin (in g/l) über 300 des ersten Morgenharns oder durch ein Serumkreatinin von 1,3 bis 3,0 mg/dl. 96,5 % der an der Studie teilnehmenden Patienten wiesen eine Hypertonie auf, wobei nur 3 % aller Patienten mit Hypertonie nicht medikamentös therapiert wurden. Primärer Endpunkt der Studie war eine Verdopplung des Serumkreatinins, ESRD sowie Tod. Als sekundärer Endpunkt wurden die Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse definiert.

Nach durchschnittlich 3,4 Beobachtungsjahren konnten die Autoren eine Risikoreduktion des Auftretens von primären Endpunkten um 16 % nachweisen, wobei dieser Benefit primär durch die renalen Effekte, Serumkreatininverdopplung und ESRD, erzielt wurde. Es konnte keine Risikoreduktion im Hinblick auf den sekundären Endpunkt festgestellt werden. Einzige Ausnahme war die signifikant niedrigere Hospitalisierung aufgrund neu aufgetretener Herzinsuffizienz von Patienten, die mit Losartan therapiert wurden. Die Autoren kommen daher zu dem Schluß, daß die Therapie mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan einen vor allem renoprotektiven Effekt bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern, aber keinen Effekt gegenüber kardiovaskulären Ereignissen aufweist.

Pharmakologische Therapie bei hypertensiven Diabetikern und einer kardiovaskulären Komplikation

Die Tertiärprävention beschäftigt sich mit der Verhütung von Spätschäden und Spätfolgen bei eingetretener Erkrankung sowie der Rehabilitation [47]. Bei Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind und gleichzeitig an Hypertonie leiden, ist es nicht immer möglich, eine Sekundärprävention von einer Tertiärprävention zu unterscheiden. Dies liegt vor allem daran, daß Hypertonie einerseits als Komplikation des Diabetes auftreten kann und so ein zum Beispiel zusätzliches kardiovaskuläres Ereignis mit Tertiärprävention zu verhindern ist. Andererseits kann die Hypertonie unabhängig vom Diabetes mellitus vorhanden sein, dies ist vor allem dann anzunehmen, wenn die Hypertonie vor der Diagnose Diabetes festgestellt wird. In diesem Fall wäre die Verhinderung des Eintritts eines kardiovaskulären Ereignisses nach abgelaufenem Myokardinfarkt oder Insult bei einem Patienten mit Diabetes und Hypertonie die sogenannte Tertiärprävention. Den Studien, auf die im folgenden eingegangen wird, liegt letzterer Fall zugrunde.

Die Autoren der PROGRESS- (Perindopril protection against recurrent stroke) Studie [48] untersuchten den positiven Einfluß des ACE-Hemmers Perindopril alleine und in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid bei hypertensiven und nichthypertensiven Patienten, die bereits einen Insult oder eine TIA erlitten haben. Von den 6105 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wiesen 762 Patienten Diabetes mellitus auf. Die Patienten der doppelblind placebokontrollierten Studie wurden durchschnittlich 3,9 Jahre untersucht. Primäre Endpunkte der Studie waren fataler sowie nichtfataler Schlaganfall. Als sekundäre Endpunkte wurden alle großen kardiovaskulären Ereignisse definiert. Die aktive Therapie senkte den Blutdruck um 9,5/4,6 mmHg bei den Diabetikern, wobei sich zeigen ließ, daß die Kombinationstherapie gegenüber der Einfachtherapie den Blutdruck doppelt so stark senken konnte. Die relative Verminderung des Risikos bei Diabetikern, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, lag bei 38 % (95 %-CI, 8–58 %) und unterschied sich nicht signifikant von Patienten ohne Diabetes [49]. Obwohl die Kombinationstherapie den Blutdruck stärker zu senken vermochte, konnte keine größere Risikominimierung bezogen auf den primären Endpunkt gegenüber der Einfachtherapie mit Perindopril nachgewiesen werden. Die Autoren empfehlen bei Patienten mit oder ohne Hypertonie und Diabetes mellitus die Gabe von zunächst nur einem ACE-Hemmer wie Perindopril sowie in weiterer Folge die Kombination des ACE-Hemmers mit einem Diuretikum wie Indapamid.

In der LIFE- (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) Studie [50] wurden bei 1195 Diabetikern, die Zeichen einer bereits vorhandenen linksventrikulären Hypertrophie aufwiesen, der Angiotensin-II-Blocker Losartan gegen den Betablocker in ihrer risikominimierenden Wirkung gegenüber kardiovaskulären Ereignissen untersucht. In beiden Gruppen kam es zu einer Senkung des Blutdrucks um ungefähr 18/11 mmHg ohne signifikante Unterschiede. Jedoch konnte gezeigt werden, daß Losartan in einem signifikant höheren Ausmaß vor allem die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Gesamtmortalität zu senken vermochte. Die Autoren nehmen an, daß der Wirkmechanismus von Losartan, also die Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors, ursächlich für die Risikominimierung ist.

Zwei weitere Studien seien hier noch erwähnt, die sich mit der Therapie von hypertensiven Diabetikern unmittelbar nach einem Myokardinfarkt beschäftigt haben. Eine Studie von Borghi et al. [51] beschäftigte sich mit der Wirksamkeit des ACE-Hemmers Zofenopril, die Morbidität und Mortalität von 303 Diabetikern, die einen anterioren Myokardinfarkt erlitten hatten und innerhalb von 24 Stunden nach Eintreten der Symptome therapiert wurden, zu reduzieren. Die Beobachtungs- und Therapiedauer der Studie betrug 6 Wochen. Es konnte gezeigt werden, daß die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt Tod oder Herzinsuffizienz erreichte, in der Gruppe, die mit Zofenopril therapiert wurde, signifikant geringer war als in der Placebogruppe. Allerdings konnte keine signifikante Verminderung der 1-Jahres-Mortalität bei Diabetikern, die für sechs Wochen den ACE-Hemmer Zofenopril einnahmen, festgestellt werden.

Die GISSI-3-Studie [52] beschäftigte sich ebenfalls mit der Risikominimierung bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt (Gabe des ACE-Hemmers Lisinopril). Auch diese Studie zeigte – nach Gabe von Lisinopril – eine signifikant verminderte Mortalität in den ersten sechs Wochen nach Myokardinfarkt. Die Autoren der beiden Studien empfehlen die Gabe eines ACE-Hemmers in der akuten Phase eines Myokardinfarktes sowie eine Fortführung der Therapie, um sowohl Mortalität als auch Morbidität bei Diabetikern mit Myokardinfarkt zu senken.

Konklusion

Patienten, die an Diabetes mellitus und Hypertonie erkrankt sind, haben ein sehr hohes Risiko, Komplikationen wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu entwickeln. Solche Patienten müssen vom behandelnden Arzt intensiv betreut werden, die Sekundär- und Tertiärprävention sollte im Vordergrund stehen. Die Patienten müssen über ihre Krankheiten ausreichend aufgeklärt werden, denn erst durch die aktive Mitarbeit des Patienten kann eine gute Blutzucker- und Blutdruckeinstellung erfolgen. Eine intensive Blutdruckkontrolle ist bei hypertensiven Diabetikern der erste Schritt, um Komplikationen zu vermeiden. Aus verschiedenen Studien kristallisierte sich heraus: Je niedriger der Blutdruck, desto geringer ist die Häufigkeit kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei diesen Patienten. Unbedingt aber sollte der Zielblutdruck bei hypertensiven Diabetikern unter 130/85 mmHg liegen.

Um diesen Blutdruck bei diesem schwierigen Patientengut zu erreichen, sollte man einerseits „Life-style"-Veränderungen – dazu gehört auch salzarme Kost – vorschlagen sowie eine pharmakologische Therapie anstreben. Als Baselinetherapie empfehlen sich hierbei ACE-Inhibitoren, die gerade bei diabetischen Patienten überwiegend positive Ergebnisse in verschiedenen Studien zeigen konnten. Unbedingt sollte ein ACE-Hemmer als antihypertensives Therapeutikum eingesetzt werden, wenn der Patient bereits eine beginnende oder gar fortgeschrittene Nephropathie aufweist, da der renoprotektive Effekt der ACE-Hemmer dem anderer Substanzklassen deutlich überlegen ist.

Liegt zum Beispiel eine Unverträglichkeit gegenüber einem ACE-Hemmer vor oder gibt es einen anderen Grund, diesen nicht zu verabreichen, so empfehlen einige Autoren als Baselinetherapie ein Diuretikum. Der protektive Effekt von Diuretika gegenüber kardiovaskulären Ereignissen hat sich in mehreren Studien bestätigen können. Kann durch eine Einfachtherapie der Blutdruck nicht adäquat gesenkt werden, so empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines Kalziumkanalantagonisten oder eines Betablockers, wobei dies in Abhängigkeit der Basistherapie entschieden werden muß. Kalziumkanalantagonisten und Betablocker können, gemäß vorliegender Literatur, als gleichwertig in der kardiovaskulären Protektion bei hypertensiven Diabetikern angesehen werden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ALLHAT-Studie sollten Alphablocker nur mit Vorsicht und eindeutiger Indikation als Antihypertensiva bei solchen Patienten verabreicht werden. Neuere Medikamente, wie Angiotensin-II-Blocker, müssen sich noch in großen Studien bewähren, doch kann man schon jetzt sagen, daß ihr Einsatz bei Diabetikern gerechtfertigt ist, da sie vor allem positive Effekt bei Patienten mit Nephropathie aufweisen.

Um die Zahl an Komplikationen bei Diabetikern möglichst gering zu halten, sollte man folglich eine individuelle, intensive antihypertensive Therapie anstreben.

Literatur:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414–31.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183–97.
3. Bowker JH. Role of lower limb amputation in diabetes mellitus. In: Levin ME, Oneal Lw, Bowker JH (eds). The Diabetic Foot. 5th ed. CV Mosby Co, St. Louis, MO, 1993; 433–55.
4. US Renal Data System. USRDS 1999 Annual Data Report. National Institute of Health, National Institue of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1999.
5. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 823–7.
6. Hypertension in Diabetes Study (HDS). I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertension 1993; 11: 309–17.
7. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996; 276: 1886–92. Erratum in: JAMA 19977; 277: 1356.
8. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–4.
9. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 1997; 278: 2069–74.
10. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999; 281: 1291–7.
11. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48: 937–42.
12. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care 1998; 21: 69–75.
13. Haffner SM. NEJM 1998; 339: 229–34.
14. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Int Med 1997; 157: 2413–46. Erratum in: Arch Intern Med 1998; 158: 573.
15. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2001; 24 (Suppl 1): 33–43.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1775–62.
17. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 2): B54–64.
18. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002; 61: 1086–97.
19. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412–9.
20. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. Arch Int Med 1987; 147: 867–9.
21. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001; 134: 370–9.
22. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. Am J Kidney Dis 2000; 35: 695–707.
23. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care 1997; 20: 1576–81.
24. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. Kidney Int 1996; 50: 1641–50.
25. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Lazzari P, Preti P, Lusardi P. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in

hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. J Hum Hypertens 1999; 13: 47–53.
26. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. Diabetes 1997; 46: 1182–8.
27. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253–9. Erratum in: Lancet 2000; 356: 860.
28. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.
29. Henning M. Pharmacology of antihypertensive drugs in Amsterdam. In: van Zwieten PA (ed). Hardbook of Hypertension. Vol. 3. Elsevier, Amsterdam, 1984.
30. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677–84.
31. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757–64.
32. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
33. Lant A. Diuretic drugs. Progress in clinical pharmacology. Drugs 1986; 31 (Suppl. 4): 40–55.
34. Bissoli NS, Vasquez EC, Cabral AM. Chlorthalidone-modulated vascular responses to vasodilator stimuli in DOCA-salt hypertensive rats. Pharmacol Res 1996; 33: 47–54.
35. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72. Erratum in: Lancet 2000; 356: 514.
36. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). Hypertension 2003; 41: 431–6.
37. Van Zwieten PA, Timmermans PB, Van Brummelen P. Role of alpha adrenoceptors in hypertension and in antihypertensive drug treatment. Am J Med 1984; 77: 17–25.
38. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, Canessa ML, DeFronzo RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca2+ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. Diabetes 1995; 44: 665–71.
39. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Hypertension 2003; 42: 239–46.
40. Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. Arch Intern Med 1996; 156: 1267–76.
41. Clausen-Sjobom N, Lins PE, Adamson U, Curstedt T, Hamberger B. Effects of metoprolol on the counter-regulation and recognition of prolonged hypoglcemia in insulin-dependent diabetics. Acta Med Scand 1987; 222: 57–63.
42. Kendall MJ, Lynch KP. Betablockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995; 123: 358–67.
43. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999; 99: 2626–32.
44. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–20.
45. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
46. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; REN-AAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
47. Gredler B, Kunze M. Diabetes mellitus – Daten zur epidemiologischen Situation in Österreich. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York 2001; 239–323.
48. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41. Erratum in: Lancet 2001; 358: 1556; Lancet 2002; 359: 2120.
49. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, MacMahon SW, Bousser MG, Colman SA, Woodward M; Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. Blood Press 2004; 13: 7–13.
50. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004–10.
51. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E; SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolyzed patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetes Care 2003; 26: 1862–8.
52. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro L. Effect of the ACE inhibitor Lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Circulation 1996; 12: 4239.

Dr. Georg Pfeiler

Geboren 1978. Medizinstudium in Wien von 1997 bis 2003. 05/03 bis 06/04 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Arbeitsgruppe Prof. Roden, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, AKH Wien. Seit 06/04 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie in Regensburg.



Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

1986–1988 Pharmakologisches Institut, Univ. Wien), 1988–2003 I. Med. Univ.-Klinik, späterUniv.-Klinik f. Innere Med. III, AKH Wien). 1993 Facharzt für Innere Medizin, Univ.-Doz. für Innere Medizin. 1994–1995 Max-Kade Fellow (Yale University, New Haven, Connecticut, USA). 1995 Oberarzt der Univ.-Klinik f. Innere Med. III, Wien). 1997 Additiv-Facharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel. 1997 Ao. Univ.-Professor. 2003 Vorstand (Primarius) der I. Med. Abteilung mit Department für Nephrologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien; Schwerpunkte: Diabetes und Stoffwechsel, Gastroenterologie und Hepatologie, Nephrologie und Hämodialyse. Träger zahlreicher Auszeichnungen, ca. 140 Publikationen in Topjournals, Mitglied und Vorstandsmitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**