

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

BIESENBACH G

Management des Hochdruckpatienten bei Diabetes mellitus

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 3), 61-63*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

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.

MANAGEMENT DES HOCHDRUCK-PATIENTEN BEI DIABETES MELLITUS

HÄUFIGKEIT DER HYPERTONIE BEI DIABETES

Bei Typ 2-Diabetikern beträgt die Prävalenz der essentiellen Hypertonie bis zu 70 % [1]. Die Prävalenz und der Schweregrad der Hypertonie nehmen mit der Diabetesdauer zu. In der UKPDS-38 zeigten 38 % der rekrutierten Typ 2-Diabetiker innerhalb von 9 Monaten nach der Diabetesdiagnose eine Hypertonie von $\geq 160/90$ mmHg [2]. Oft ist die Hypertonie auch bereits vor der Diabetesmanifestation nachweisbar. Das pathogenetische Bindeglied zwischen beiden Störungen ist möglicherweise eine Insulinresistenz im Rahmen des metabolischen Syndroms [3]. Hypertonie und Diabetes sind zwei der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, hypertensive Diabetiker weisen ein 4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko auf [4], eine suffiziente Hochdruckbehandlung bedeutet daher eine drastische Verbesserung des Langzeitüberlebens dieser Patienten [5].

Bei Typ 1-Diabetikern beträgt die Prävalenz einer Hypertonie im Mittel nur 14 %, bei diesen Patienten ist die diabetische Nephropathie die häufigste Ursache der Hypertonie [6]. Bereits bei Auftreten einer Mikroalbuminurie findet sich ein Fehlen der nächtlichen Blutdruckabsenkung („Nondipping“) und ein Trend zum Blutdruckanstieg, bei persistierender Makroproteinurie haben 80–100 % der Fälle eine manifeste arterielle Hypertonie [7].

BLUTDRUCKZIELWERTE BEI DIABETIKERN

Bereits die HOT-Studie, in der 18.790 Hypertoniepatienten und davon 8 % Diabetiker untersucht wurden, zeigte, daß für eine maximale Senkung des kardiovaskulären Risikos ein diastolischer Blutdruck ≤ 80 mmHg erforderlich ist, wobei Diabetiker von einer vergleichbaren Blutdrucksenkung stärker profitieren als stoffwechselgesunde Hypertoniker [8]. Bei Diabetikern ohne Albuminurie wird von der ADA („Clinical Practice Recommendations 2002“) ein Blutdruckzielwert von $< 130/80$ mmHg empfohlen, sofern dieser Wert sicher erreichbar ist [9]. Bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie oder manifester diabetischer Nephropathie ist ein Blutdruck von $120/80$ mmHg anzustreben, bei nephropathischen Typ 1-Diabetikern werden auch niedrigere Werte empfohlen [10].

KARDIOPROTEKTIVE HOCHDRUCKTHERAPIE BEI DIABETIKERN

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Interventionsstudien durchgeführt, an denen auch Diabetiker in einem höheren Anteil teilnahmen und in denen gezeigt wurde, daß durch eine vergleichbare antihypertensive Therapie das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern noch stärker reduziert werden kann als bei Nichtdiabetikern. In der UKPD-Studie führte bereits eine Blutdrucksenkung von $154/87$ auf $144/82$ mmHg bei 1.148 Patienten zu einer Abnahme der diabetesbedingten Todesfälle um 32 % innerhalb von 4 Jahren. In den verschiedenen weiteren Interventionsstudien konnte durch eine effektive Blutdrucksenkung die kardiovasku-

läre Mortalität bei Diabetikern um 37 % (HOPE-Studie) bis 60 % (LIFE-Studie) reduziert werden. In der HOPE-Studie, durchgeführt bei Hypertonikern mit einem kardiovaskulären Ereignis oder einem zusätzlichen vaskulären Risikofaktor, wurde unter Ramipril versus Placebo eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 38 % bei Patienten mit und ohne Diabetes erreicht [11]. Bei der in der MICRO-HOPE-Studie erfolgten Auswertung der 3.577 Diabetiker wurde bestätigt, daß ACE-Hemmer effektiver als konventionelle Antihypertensiva die kardiovaskuläre Komplikationsrate senken können [12].

In kleineren randomisierten Studien hatten auch andere ACE-Hemmer wie Fosinopril (FACET-Studie) und Enalapril (ABCD-Studie) einen günstigeren Einfluß auf die koronare Herzkrankheit als Ca-Antagonisten [13, 14]. In der SHEP-Studie mit 4.736 älteren Hypertoniepatienten mit isolierter systolischer Hypertonie, davon 475 Typ 2-Diabetiker, führte auch eine Diuretikatherapie mit Chlorthalidon trotz eines geringgradigen Glukoseanstieges um 7 mg/dl zu einer Reduktion der kardiovaskulären Erkrankungen um 34 % im Vergleich zu Placebo [15]. Diese Studie zeigte zugleich das bei Diabetikern wesentlich höhere kardiovaskuläre Risiko.

In der rezenten LIFE-Studie, durchgeführt an 1.195 hypertensiven Diabetikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH), führte Losartan bei gleicher Blutdrucksenkung im Vergleich zu Atenolol zu einer signifikant stärkeren Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 36 %, wobei die LVH unter Losartan signifikant stärker gesenkt wurde [16].

In der CAPP-Studie zeigten 572 Diabetiker in einer Subgruppenanalyse, daß mit dem ACE-Hemmer Captopril im Vergleich zu einer konventionellen Hochdrucktherapie (Betablocker und Diuretika) die Myokardinfarktrate um 66 % gesenkt werden konnte

[17]. In zwei weiteren Studien, der STOP-Hypertension-2- und NORDIL-Studie, war unter einer Therapie mit Ca-Antagonisten oder Diuretika bzw. Betablockern die kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetikern nicht signifikant unterschiedlich [18, 19]. Bei der ALLHAT-Studie, bei der 4 verschiedene Antihypertensiva bezüglich ihres Langzeiteffektes untersucht werden sollen, zeigte ein Zwischenbericht über den Vergleich von Chlorthalidon und Diazosin, daß der stoffwechselfneutrale alpha 1-Inhibitor keinen Vorteil gegenüber Chlorthalidon hinsichtlich der koronaren Mortalität aufweist und zugleich mit einer höheren Herzinsuffizienzrate assoziiert ist [20].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit jedem Antihypertensivum über eine effektive Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduziert werden kann. Alpha 1-Inhibitoren sollten in der Monotherapie vermieden werden. Der Stellenwert der alpha 1-Inhibitoren in Kombination mit Diuretika und ACE-Hemmern muß noch in weiteren Studien geklärt werden. ACE-Hemmer und AII-Blocker scheinen den Ca-Antagonisten in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bzw. in der Vermeidung einer Herzinsuffizienz überlegen zu sein. Bei Hochrisikopatienten konnte die HOPE-Studie zeigen, daß ACE-Hemmer im Vergleich zu konventionellen Antihypertensiva bei vergleichbarer Blutdrucksenkung zu einer signifikant stärkeren Reduktion der kardiovaskulären Komplikationsrate führen. Bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt ist die zusätzliche Gabe eines Betablockers indiziert.

NEPHROPROTEKTIVE HOCHDRUCKTHERAPIE BEI DIABETIKERN

In zahlreichen Studien an Typ 1- und später auch an Typ 2-Diabetikern konnte gezeigt werden, daß eine Blutdrucksenkung das Auftreten einer diabetischen Nephropathie verzögern bzw. die Progression einer inzipienten oder manifesten Nephropathie verringern kann. Dabei weisen ACE-Hemmer den stärksten anti-proteinurischen Effekt auf, wie dies in großen Meta-Analysen bestätigt werden konnte [21, 22]. In der von Gansevoort durchgeführten Meta-Analyse (41 Studien mit 1.124 Patienten, davon 566 Diabetiker mit hoher Proteinurie) war unter der ACE-Hemmertherapie die Reduktion der Proteinurie sowohl bei den Diabetikern als auch Nichtdiabetikern um über 50 % ausgeprägter als unter Nicht-ACE-Hemmern (bei vergleichbarer Blutdrucksenkung um 12 %), wobei der antiproteinurische Effekt bei den Diabetikern ausgeprägter war als bei den Nichtdiabetikern [23].

Bei Vergleich der Progressionsverzögerung der GFR-Abnahme erscheint der Vorteil der ACE-Hemmer gegenüber anderen Hochdruckmedikamenten, insbesondere Ca-Antagonisten und Betablockern, weniger eindrucksvoll belegt zu sein. In der 1993 von Lewis et al. publizierten Studie mit 409 Typ 1-Diabetikern mit manifester Nephropathie wurde jedoch mit dem ACE-Hemmer Captopril im Vergleich mit konventionellen Antihypertensiva bei vergleichbarer Blutdrucksenkung über 3 Jahre das Risiko einer Verdoppelung des Serumkreatinins um 48 % gesenkt [24]. In der UKPD-Studie fand sich unter

Captopril und Metoprolol kein Unterschied in der Inzidenz einer diabetischen Nephropathie, allerdings hatten in dieser Studie die Patienten eine kurze Diabetesdauer [25]. Zwei große Interventionsstudien mit AII-Blockern bei Typ 2-Diabetikern mit manifester Nephropathie zeigten, daß AII-Blocker im Vergleich zu konventionellen Antihypertensiva die Progression der manifesten diabetischen Nephropathie signifikant stärker verzögern können. In der REN-AAL-Studie [26] wurde bei 1.513 Typ 2-Diabetikern mit Nephropathie der Effekt von Losartan auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Progression der Nephropathie verglichen. Dabei reduzierte Losartan im Vergleich zur Placebogruppe bei einer vergleichbaren Blutdrucksenkung über 3,5 Jahre das Risiko einer Serumkreatinin-Verdoppelung um 25 %; die Mortalitätsrate wurde in beiden Therapiegruppen signifikant gesenkt. In der von Lewis et al. durchgeführten Studie bei 1.715 Typ 2-Diabetikern mit manifester diabetischer Nephropathie war unter dem AII-Blocker Irbesartan bei vergleichbarer Blutdrucksenkung über 4 Jahre das Risiko einer Verdoppelung des Serumkreatinins um 37 % niedriger als unter Amlodipin und um 33 % geringer als in der Vergleichsgruppe mit konventionellen Antihypertensiva [27].

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß ACE-Hemmer und zumindest bei Typ 2-Diabetikern auch AII-Blocker das 1. Mittel der Wahl bei diabetischer Nephropathie darstellen und bereits bei einer Mikroalbuminurie eingesetzt werden sollen. Bei einer manifesten Nephropathie sind meist Kombinationstherapien erforderlich, günstig sind Kombinationen der ACE-Hemmer mit Thiazid-Diuretika, Ca-Antagonisten, selektiven Betablockern und AII-Blockern.

Literatur:

1. Schäfers RS, Lütke P, Ritz E, Phillip T. Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Diabetes Stoffw* 2000; 9: 89–103.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type-2-diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
3. Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertension* 1990; 8: 491–500.
4. 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; 13: 434–44.
5. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 469–71.
6. Norgaard K, Feldt Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Sælan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 407–10.
7. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment in inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
9. Arauz-Pacheco C. Management of Hypertension in Adults With Diabetes: ADA Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): 134–47.
10. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M, Ferrari P. Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Human Hypertension* 1992; 6 (Suppl 2): S23–S36.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 2000; 324: 145–50.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators and MICRO-HOPE substudy. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P et al. Outcome Results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in Patients With Hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
14. Estacio R, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL et al. The effect of nifedipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension. *New Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
17. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
18. Lindholm LA, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf P et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in old patients with hypertension-2, STOP hypertension-2 Study Group. *J Hypertension* 2000; 18: 1671–5.
19. Brown MJ, Palmer CR, Gstaigle A, de Leeuw PW et al. 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.
20. The Hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidon. *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
21. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effect of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria: Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 582–4.
22. Kasiske BL, Kalil RS, MA JZ, Liao M, Keane MF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis: *Ann Intern Med* 1993; 118–38.
23. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials: *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–20.
26. Brenner B, Cooper ME, Dick de Zeeuw, Keane WF et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type diabetes. *New Engl J Med* 2001; 345: 851–60.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Georg Biesenbach
2. Medizinische Abteilung, AKH Linz
A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9
E-mail:
georg.biesenbach@akh.linz.at

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