

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertonie und Diabetes: Hochdruck

bei Typ-2-Diabetikern - Eine

besondere therapeutische

Herausforderung

Slany J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2007; 11

(3), 24-26

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

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.

J. Slany

HOCHDRUCK BEI TYP-2-DIABETIKERN – EINE BESONDERE THERAPEUTISCHE HERAUSFORDERUNG

Zusammenfassung

Hochdruck und Typ-2-Diabetes, beides häufig kombiniert mit Übergewicht, bilden eine maligne Liaison, die weltweit zu spät und zu zaghaft behandelt wird. Multiple Pathomechanismen und früh einsetzende, subklinische Schäden im Bereich der gesamten arteriellen Strombahn erschweren eine erfolgreiche Behandlung. Zur Erreichung der gut begründeten Zielwerte des Blutdrucks unter 130/80 mmHg sind so gut wie immer mehrere antihypertensive Medikamente in adäquater, das ist mit Ausnahme der Thiazide in hoher Dosierung zu geben, wenn möglich vor Auftreten erster Organschäden. Gute glykämische Kontrolle, Adaption eines vernünftigen Lebensstils, Statine und Plättchenaggregationshemmer ergänzen das therapeutische Armentarium im Sinne einer globalen Risikominimierung.

EINLEITUNG

In diesem Artikel sollen nicht die allseits bekannten Fakten von Hochdruck und Typ-2-Diabetes wiedergegeben werden. Vielmehr soll versucht werden, im Spiegel neuer Erkenntnisse mögliche Ursachen der bei diesen Patienten oft unzureichenden Blutdruckeinstellung und potentielle Behandlungsstrategien aufzuzeigen.

Störungen des Glukosestoffwechsels und arterieller Hochdruck sind extrem häufig miteinander kombiniert, was gemeinsame Ursachen annehmen läßt. Bei über vierhundert Patienten mehrerer spanischer Hochdruckzentren war bei 14 % ein Diabetes bekannt, bei 11 % wurde er neu entdeckt, 22 % hatten einen pathologischen Glukosetoleranztest, 11 % einen erhöhten Nüchternblutzucker und 9 % eine Insulinresistenz. Nur ein knappes Drittel (31 %) wies einen normalen Glukosestoffwechsel auf [1].

In den großen Therapiestudien der letzten 10 Jahre lag die Inzidenz für das Neuauftreten eines Diabetes zwischen 1 und 3 % pro Jahr [2]. Sie war signifikant höher bei Behandlung mit Thiaziden, Betablockern (fast immer Atenolol) und deren Kombination [3].

Diabetes verdoppelt bis verdreifacht das kardiovaskuläre Risiko der Hypertonie für die meisten Folgen. Dies macht sich schon im prähypertonen Blutdruckbereich bemerkbar: Die kardiovaskuläre Mortalität eines Diabetikers mit einem systolischen Blutdruck zwischen 120 und 139 mmHg entspricht etwa der eines Nichtdiabetikers mit systolischen Druckwerten zwischen 180 und 199 mmHg [4].

URSACHEN DER SCHWIERIGEN BLUTDRUCKKONTROLLE

Der Blutdruck ist bei Diabetikern besonders schwer in den Griff zu bekommen. Das hat nicht nur mit den tieferen Zielwerten zu tun, sondern auch mit der Vielfalt unterschiedlicher pathophysiologischer Ursachen und mit frühen strukturellen Gefäßveränderungen in allen Gefäßabschnitten.

Diabetiker leiden doppelt so häufig an einem Hypertonus, ihr Blutdruck steigt schon im früheren Lebensalter stärker an und ihr Pulsdruck ist, besonders bei begleitender (Mikro-) Albuminurie stärker erhöht, was auf eine erhöhte Steifigkeit von Aorta und großen Arterien vom elastischen Typ hinweist; dementsprechend er-

höht ist bei ihnen die Prävalenz der isolierten systolischen Hypertonie [5]. Die genaue Ursache ist nicht geklärt, doch ist anzunehmen, daß chronische Inflammationsreize, erhöhter oxydativer Streß, Proliferationsreize durch Insulin und Angiotensin II und Glykierung von Proteinen durch Hyperglykämie zusammen mit einer akzelerierten Atherogenese die wesentlichen Faktoren sind.

Aus subkutanen Biopsien aus dem Glutealfett konnte gezeigt werden, daß in kleinen Widerstandsgefäßen die Relation von Wanddicke zu Lumen schon bei normotensiven Diabetikern erhöht ist [6] und sich bei hypertonen Diabetikern nach einjähriger optimaler Blutdruckeinstellung mit Valsartan zwar bessert, aber nicht normalisiert [7]. Wenn man das metabolische Syndrom als Vorstufe eines Diabetes auffaßt, zeigt sich anhand einer dabei fast doppelt so häufigen Prävalenz einer Linksventrikelhypertrophie [8], daß auch andere Probleme schon sehr früh, vor Manifestation eines Diabetes, auftreten.

In der Entstehung der arteriellen Hypertonie (Tab. 1) spielen beim zu meist adipösen Diabetiker zahlreiche Faktoren zusammen, wobei in letzter Zeit Leptin besondere Beachtung als Stimulator der sympathischen Stimulation Beachtung gefunden hat [9].

KONSEQUENZEN FÜR DIE BEHANDLUNG

Die Vielfalt der Pathomechanismen, der frühe, oft nicht zur Kenntnis genommene Beginn der Blutdrucksteigerung sowie subklinische pathologische Veränderungen an allen Gefäßabschnitten ergeben zusammen ein starkes Argument für eine früh einsetzende konsequente Blutdrucksenkung. Der Einsatz von

gleichzeitig mehreren, unterschiedlich angreifenden Antihypertensiva kann bei ihnen auch unter dem Blickwinkel gesehen werden, daß es gilt, ein stimuliertes RAAS und SNS zu bremsen, inflammatorische und proliferative Reize zu antagonisieren und an Nieren, ZNS und allen Gefäßabschnitten anzugreifen.

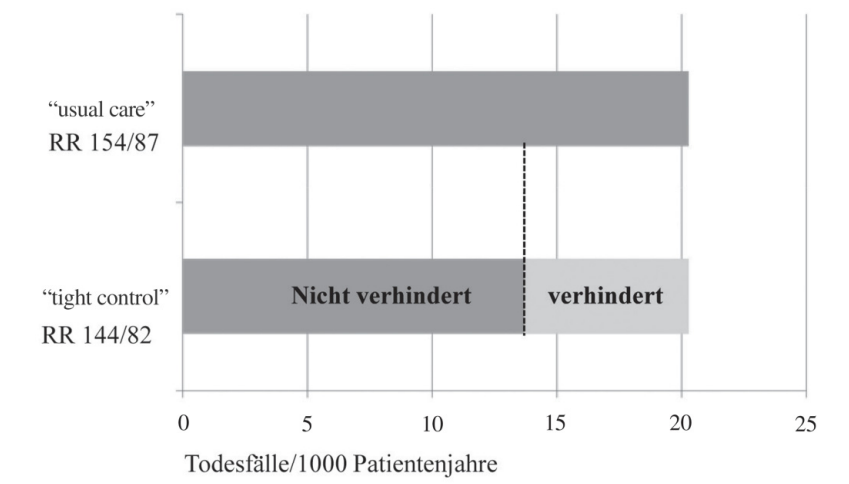
Um die heute allgemein anerkannten und studienmäßig gut abgesicherten Zielwerte von unter 130/80 mmHg zu erreichen, sind in der Regel 3 bis 4, nicht selten auch mehr verschiedene Medikamente notwendig. Die Ergebnisse der Behandlungsstudien sind auf den ersten Blick beeindruckend, hat doch eine Drucksenkung bei Diabetikern fast immer weit größere Effekte auf kardiovaskuläre Folgeerscheinungen als bei Nichtdiabetikern. Allzu leicht übersehen wird dabei allerdings, daß unter der Drucksenkung weiterhin 3- bis 4mal mehr Komplikationen auftraten als verhindert wurden (Abb. 1). Dafür sind 3 Ursachen hauptsächlich verantwortlich: Die Blutdrucktherapie setzte zu spät ein, zu einem Zeitpunkt als bereits Folgeschäden eingetreten waren, der Blutdruck wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nicht in den Zielbereich abgesenkt, die übrigen Risikofaktoren wurden nicht beherrzt behandelt. Beispielhaft sei angeführt, daß der Blutdruck in der Tight-Control-Gruppe der UKPDS-Studie im Schnitt auf 144/82 mmHg [10], in der LIFE-Studie mit Losartan auf 146/79 mmHg gesenkt wurde [11]. Zielblutdruckwerte von unter 130/80 mmHg wurden in der ASCOT-Studie bei 32 % [12], in der LIFE-Studie [10] von 22 % und in der INVEST-Studie [13] von 44 % der Diabetiker erreicht.

In der INVEST-Studie waren 6400 Diabetiker eingeschlossen, deren kardiovaskuläre Ereignisse post-hoc je nach Qualität der erreichten Blutdruckwerte analysiert wurden. Es ließ sich durch eine stärkere Blutdrucksenkung, als sie in der Tight-Control-Gruppe der UKPDS-Studie erzielt

Tabelle 1: Pathophysiologie der Hypertoniker beim Typ-2-Diabetiker

<ul style="list-style-type: none"> - Hyperinsulinämie - RAAS-Aktivierung 	}	Na-Rückresorption↑, Vasokonstriktion, Inflammation, Proliferation, oxydativer Streß
<ul style="list-style-type: none"> - Sympathikusaktivierung - Adipositas 		
<ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidämie - Hyperglykämie 		Atherosklerose AGE↑

Abbildung 1: Todesfälle durch Diabetes/Hochdruckfolgen in der UKPDS-Studie (8, 4 Jahre Follow-up): Das Diagramm zeigt, daß Todesfälle durch Diabetes/Hochdruckfolgen unter strengerer ("tight control") als üblicher Blutdruckeinstellung zwar um 32 % abnahmen, mehr als doppelt so viele Todesfälle damit aber nicht verhindert wurden. Die erreichten Blutdruckwerte in der Tight-Control-Gruppe liegen weit über den heute geforderten Zielwerten.



wurde, eine weitere Risikoreduktion erreichen: Die Rate von kardiovaskulärem Tod, Insult und Herzinfarkt (primärer Endpunkt) betrug in der am besten eingestellten Gruppe mit einem Durchschnittsdruck von 125/76 mmHg 11,3 % gegenüber 14,8 % in der mit 142/81 mmHg mäßig gut eingestellten Gruppe (relative Risikoreduktion -31 %). Vergleicht man die beste Gruppe der INVEST-Studie gegenüber der schlechtesten, deren Blutdruckwerte mit durchschnittlich 155/86 mmHg nahezu identisch mit denen des Usual-Control-Kollektivs von UKPDS waren, ergibt sich für den primären Endpunkt eine Risikosenkung von 43 % [14]!

Alle rezenten Leitlinien (ÖGH, ESH, NICE – siehe www.kup.at, www.escardio.org, www.nice.org.uk) stimmen darin überein, in der Behandlung primär einen ACE-Inhibitor oder einen ATII-Rezeptorblocker einzusetzen. Mit diesen Medikamenten konnte eine geringe Verbesserung der Insulinsensitivität nachgewiesen werden und eine Verlangsamung der Einschränkung der Nierenfunktion, jedoch keine stärkere Reduktion von vaskulären Folgeerkrankungen, wenn man von Atenolol und der ASCOT-Studie absieht [12]. Kombinationspartner sind klassischerweise niedrigdosierte Thiazide, neuerdings präferentiell langwirksame

Kalziumantagonisten. Betablocker der 1. und 2. Generation sollten zwar bei Patienten mit metabolischem Syndrom wegen ihrer Förderung von Gewichtszunahme, Verschlechterung des Lipidstatus und Verstärkung der Insulinresistenz vermieden werden, bei manifestem Diabetes gibt es bislang jedoch keinen Hinweis auf ungünstige Auswirkungen. Für Betablocker der dritten Generation wie Bisoprolol, Nebivolol und Carvedilol gelten diese Bedenken sowieso nicht. Auf alle Fälle sind zwingende Indikationen für Betablocker wie KHK, besonders nach akutem Koronarsyndrom, und systolische Herzinsuffizienz zu beachten. Auch alle anderen Medikamentenklassen können und sollen verwendet werden, um den Zielblutdruck zu erreichen. Eine interessante Alternative zu Betablockern sind sowohl Alphablocker als auch die zentral sympathikolytisch wirkenden Imidazolinagonisten wegen ihrer Stoffwechselneutralität.

Von entscheidender Bedeutung ist abgesehen von der forcierten Normalisierung des Blutdrucks und einer Optimierung des Glukosestoffwechsels auch die umfassende und energische Behandlung aller weiteren Risikofaktoren, vorzugsweise Verbesserung des Lebensstils, Statinbehandlung und Gabe von Plättchenaggregationshemmern. Nicht zuletzt die ASCOT-Studie konnte zeigen, daß die gleichzeitige Senkung von Blutdruck und LDL-Cholesterin kardio-

vaskuläre Endpunkte von Hochdruckpatienten mit und ohne Diabetes weit stärker zu reduzieren vermag als die alleinige Blutdrucksenkung [15, 16].

Literatur:

- Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M et al. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Amer J Med* 2006; 119: 318–26.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
- Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M et al. Impact of new onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension* 2007; 50: 467–73.
- 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: 435–43.
- Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C et al. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 101: 1076–86.
- Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238–44.
- Savoia C, Rhian MT, Endemann DH et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 48: 271–7.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the PAMELA study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
- Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 355–9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the LIFE Study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipin adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Pepine CJ, Handberg ME, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
- Mancia G, Messerli F, Bakris G et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the INVEST study. *Hypertension* 2007; 50: 299–305.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the ASCOT trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982–8.
- Sever P, Poulter N, Dahlöf B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. ASCOT-LLA. *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany
A-1090 Wien, Mariannengasse 21
E-Mail: joerg@slany.org

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](#)