

Stand der Hypertonie-Therapie bei Adipositas und Diabetes

GERD BÖNNER

Zu den Risikofaktoren der Entwicklung einer Hypertonie gehören Adipositas und Diabetes mellitus. Antihypertensive Therapien senken das Risiko. Ein Beitrag über die antihypertensive Therapie bei Adipositas und Diabetes.

A. Adipositas

Hypertoniker leiden zu über 44 Prozent auch an einer Adipositas und einer gesteigerten Insulinresistenz. In der Regel handelt es sich um ein metabolisches Syndrom, selten liegt der Hypertonie bei Adipösen eine primäre Grunderkrankung wie M. Cushing oder eine bilaterale Nebennierenrindenhypertrophie mit idiopathischem Hyperaldosteronismus zugrunde (Kasten). Die Gewichtsreduktion steht bei Adipositas deshalb ganz im Vordergrund der Bemühungen. Eine jährliche Gewichtsreduktion von 5 Prozent des Ausgangsgewichtes kann als Erfolg angesehen werden. Bei Patienten mit Gewicht über einem BMI (Body Mass Index) von 35 kg/m² sollte der erste Gewichtsverlust über 10 Prozent liegen. Bei metabolischem Syndrom und Insulinresistenz kann dadurch nicht nur der Blutdruck gesenkt werden, sondern auch das frühzeitige Auftreten eines Diabetes mellitus verzögert Typ 2 werden (2).

Begleitend zur Gewichtsreduktion ist die regelmässige Steigerung der körperlichen Aktivität im Sinne eines Ausdauertrainings unabdingbar.

Das bei Adipösen vermehrt auftretende Schlaf-Apnoe-Syndrom kann ebenfalls für die Hypertonie verantwortlich sein und sollte routinemässig ausgeschlossen werden.

Medikamentöse Therapie

Bezüglich der Pharmakotherapie der Hypertonie gibt es bei Adipositas keine speziellen Studienergebnisse, die es erlauben, einzelne Pharmakagruppen zu favorisieren. Die therapeutische Strategie bei Hypertonie und Adipositas muss sich daher zurzeit noch auf rein pathophysiologische Grundlagen stützen. Dabei sind wesentliche Gesichtspunkte die erhöhte sympathische Aktivität und die adipozytäre Renin-Angiotensin-Stimulation, die beide fast regelhaft mit einer Adipositas vergesellschaftet sind.

Reduktion der sympathischen Aktivität

Betablocker

Betablocker sind die Medikamente der Wahl bei erhöhtem Sympathikotonus, da sie den Blutdruck und die Herzfrequenz effektiv senken können. In grösseren Therapiestudien bei Hypertonie haben sie die kardiovaskuläre Komplikationsrate der Patienten signifikant senken können. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist der Einsatz der Betablocker möglich und sinnvoll, aber auch in Details kritisch abzuwägen. In der ARIC-Studie (3) war prospektiv über sechs Jahre zu beobachten, dass bei den Patienten mit arterieller Hypertonie die Therapie mit Betablockern mit einer höheren Inzidenz von Diabetes mellitus verbunden war als eine Therapie mit den übrigen Substanzgruppen. Die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus in den nächsten sechs Jahren zu erleiden, war unter Betablockern um 26 Prozent (RR

Kasten: Blutdruck und Manschettengrösse

Die Blutdruckmessung darf je nach Oberarm- oder Handgelenksumfang nicht mit der gewöhnlichen Blutdruckmessmanschette vorgenommen werden, denn die Manschette muss dem grösseren Umfang angepasst werden. Am Oberarm gilt in der Regel als Grenze für den Manschettenwechsel 33 cm, für das Handgelenk 19 bis 21 cm, wobei der Grenzwert je nach Gerätehersteller beziehungsweise -typ in dem angegebenen Bereich schwanken kann (1).

1,26; 95%-CI: 1,03–1,52) gegenüber den Vergleichsgruppen signifikant ($p < 0,05$) gesteigert. Diese Ergebnisse stimmen gut mit anderen klinischen und pathophysiologischen Untersuchungsergebnissen überein. In diesen war die Therapie mit konventionellen Betablockern in der Lage, eine vorbestehende Insulinresistenz zu verstärken und fast regelhaft eine Zunahme des Körpergewichts zu induzieren (4).

Zudem kann nicht selten eine negative Beeinflussung des Lipidstoffwechsels mit Reduktion von HDL-Cholesterin unter Betablockern beobachtet werden.

Alpha-1-Blocker

Eine gleichzeitige Blockade der Alpha-1-Adrenozeptoren, wie sie für Carvedilol (5) nachzuweisen ist, führt nach dem Insulin-

Tabelle 1: **Unterschiedliche Risikoreduktion in der SYST-EUR-Studie bei Hypertonikern und Diabetikern mit Hypertonie (11)**

Diabetes	Reduktion der Endpunkte	
	nein (n = 4203)	ja (n = 492)
Gesamtmortalität	6%	55%
kardiovaskuläre Mortalität	13%	76%
alle Schlaganfälle	38%	73%
alle kardialen Ereignisse	21%	63%

Stand der Hypertonie-Therapie bei Adipositas und Diabetes

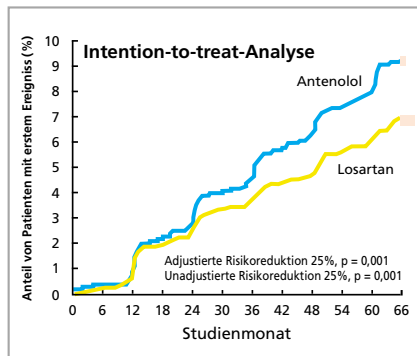


Abbildung 1: Einfluss von Losartan (50–100 mg/Tag) auf die Inzidenz von Diabetes mellitus bei über fünf Jahre behandelten Hypertonikern mit Linksherzhypertrophie sowie auf die Gesamtmortalität bei hypertensiven Diabetikern in der LIFE-Studie. Die Vergleichsgruppe wurde mit 50 bis 100 mg/Tag Atenolol behandelt. Dargestellt sind die Ergebnisse der Intention-to-treat-Auswertung (8).

Clamp-Test nicht zu einer Verschlechterung der Zuckerstoffwechsellage, sondern eher zu einer Verbesserung der gestörten Glukosetoleranz. Daten bezüglich der Diabetes-Inzidenz liegen zurzeit für Carvedilol aber noch nicht vor.

Anders als Betablocker gelten Alpha-I-Blocker als absolut stoffwechselneutral. Sie bedingen keinen Gewichtsanstieg und können auch die Insulinresistenz über einen längeren Zeitraum absenken. In den Leitlinien zur Hypertoniebehandlung werden sie bei adipösen Hypertonikern ohne Herzinsuffizienz wegen fehlender Endpunktstudien und einem erhöhten Risiko einer Herzinsuffizienz noch nicht für die Monotherapie empfohlen, sondern vielmehr als gute Therapiepartner – zum Beispiel in der Kombination mit ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten – eingestuft. Ähnliches gilt auch für zentral wirkende Sympatholytika wie Clonidin und Moxonidin. Clonidin sollte wegen seines Nebenwirkungsprofils aber erst in einer Mehrfachkombination bei schwer therapierbarer Hypertonie eingesetzt werden (1).

ACE-Hemmer- und AT-I-Blocker-Einsatz

ACE-Hemmer bessern die Glukoseutilisation durch die Skelettmuskulatur und schwächen hierüber die Insulinresistenz signifikant ab. In der Langzeittherapie

senken sie die Diabetes-Inzidenz bei Hypertonikern. So konnte in der CAPPP-Studie (6) für Captopril gezeigt werden, dass die Inzidenz des Diabetes mellitus unter Captopril über fünf Jahre signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe. Es waren nach fünf Jahren in der Captopril-Gruppe 337 Diabetes-Neu-Diagnosen gestellt worden, während es in der konventionellen Therapiegruppe 380 Fälle waren (RRR 14%; $p < 0,039$). Ähnlich günstig waren auch die Ergebnisse der HOPE-Studie (7). In dieser Studie an Hochrisikopatienten waren unter ACE-Hemmung nach vier Jahren ebenfalls deutlich weniger Diabetes-Neu-Diagnosen gestellt worden als in der Placebo-Kontrollgruppe. Der Unterschied war mit 183 gegen 225 Fälle signifikant ($p < 0,05$).

Ähnlich positive Ergebnisse wurden in der Zwischenzeit auch für die AT-I-Blocker festgestellt. In der LIFE-Studie (8) kam es unter Losartan im Vergleich zu Atenolol über vier Jahre zu deutlich weniger Diabetes mellitus-Neudiagnosen (Abbildung 1). Waren es in der Atenolol-Vergleichsgruppe 319 Fälle, so waren es in der Losartan-Gruppe nur 241 Fälle ($p < 0,01$). Diese günstigen Ergebnisse wurden bei absolut identischer Blutdruckeinstellung in beiden Therapiegruppen erhoben. Somit kann die Blutdruckeinstellung alleine kein Grund für die günstige Stoffwechselwirkung von Losartan sein. Pathophysiologisch wird für die ACE-Hemmer und die AT-I-Blocker die Hemmung des Angiotensin II an den Adipozyten, den Hepatozyten und den peripheren Widerstandsgefäßen in der Skelettmuskulatur diskutiert. Eine Hemmung des Angiotensin II bedeutet für den Stoffwechsel, dass weniger Glukose intrahepatisch freigesetzt wird, dass mehr Glukose durch die Vasodilatation in der Skelettmuskulatur aus dem Blut extrahiert und schliesslich, dass das Wachstum der Adipozyten verlangsamt wird, und somit weniger metabolische Störungen vom Fettgewebe ausgehen können (9).

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für die Behandlung der Hypertonie bei Adipositas,

dass aus pathophysiologischen Überlegungen die ACE-Hemmer und AT-I-Blocker Mittel der ersten Wahl in der Monotherapie der Hypertonie bei Adipositas sind. Betablocker senken den erhöhten Sympathikotonus der adipösen Patienten und haben so ebenfalls einen günstigen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko. Nachteilig könnte sich für einzelne Patienten mit ausgeprägtem metabolischen Syndrom die erhöhte Diabetes-Inzidenz unter Betablocker auswirken. Ideale Mittel für die Kombinationstherapie stellen je nach Begleiterkrankung Diuretika oder Kalziumantagonisten dar. Alpha-I-Blocker sind ebenfalls günstig einzustufen, sollten aber nach den Empfehlungen der nationalen Fachgesellschaften erst in der Kombinationstherapie zum Einsatz kommen.

B. Diabetes mellitus

Wird die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt, haben bereits 80 Prozent der Patienten eine klinisch relevante Hypertonie. Hierbei findet sich die Form der isoliert systolischen Hypertonie ganz besonders häufig. Sie ist mit einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verbunden. Entsprechend konnte in der SHEP- und SYST-EUR-Studie (10, 11) gezeigt werden, dass die Senkung erhöhter Blutdruckwerte beim Diabetiker auch mit einem besonderen Erfolg verbunden ist (Abbildung 2; Tabelle 1).

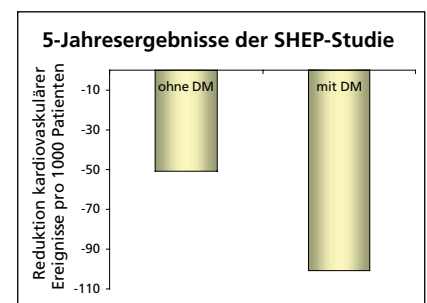


Abbildung 2: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypertonikern und hypertonen Diabetikern in der SHEP-Studie. Angegeben sind die Ergebnisse der 5-Jahres-Erhebung. Bei Diabetes mellitus erzielt die antihypertensive Behandlung mit Diuretika und Betablockern eine annähernd doppelt so grosse Ereignisprävention wie bei nichtdiabetischen Hypertonikern (10).

Stand der Hypertonie-Therapie bei Adipositas und Diabetes

Der Erfolg der antihypertensiven Therapie war nach den Ergebnissen der UKPDS- und HOT-Studie besonders ausgeprägt, wenn der Blutdruck normnah abgesenkt wurde (12, 13). Nachteile durch die strengere Blutdruckeinstellung konnten nicht beobachtet werden. Aufgrund dieser Studienlage (Tabelle 2) wird heute eine konsequente Blutdruckeinstellung bei Diabetikern verlangt. Die WHO (World Health Organisation) hat das Ziel aus den Ergebnissen der HOT-Studie abgeleitet und mit <130/85 mmHg definiert. Die nephrologischen Fachgesellschaften fordern bei diabetischer Nephropathie eine weitere Blutdrucksenkung diastolisch auf Werte unter 80, und bei einer grossen Proteinurie ist die Expertenmeinung zurzeit derart, dass eine noch strengere Blutdruckeinstellung mindestens unter 125/75 mmHg die beste Nephroprotektion bedeutet (1).

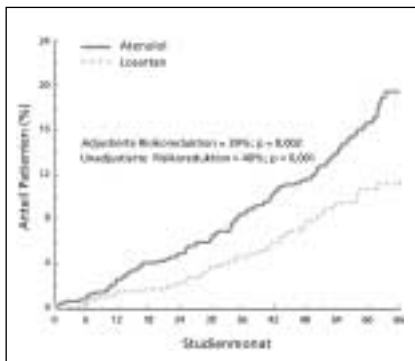


Abbildung 2: Einfluss von Losartan (50–100 mg/Tag) auf die Gesamtmortalität von hypertensiven Diabetikern mit Linksherzhypertrophie über fünf Jahre in der LIFE-Studie. Die Vergleichsgruppe wurde mit 50–100 mg/Tag Atenolol behandelt. Dargestellt sind die Ergebnisse der Intention-to-treat-Auswertung¹⁵.

Nichtmedikamentöse Therapieansätze

Als Grundlage für eine jede Blutdrucksenkung gelten auch beim Diabetiker mit Hypertonie die nichtmedikamentösen Massnahmen im Sinne von Lebensstiländerungen. Zu empfehlen ist wie bei der Adipositas primär die Gewichtsnormalisierung. In zweiter Linie folgen die Kochsalzrestriktion und die Alkoholkonsumbegrenzung. Die Steigerung der körperlichen Aktivität ist zu allen anderen Massnah-

Tabelle 2: **Vergleich der Zahl der zu behandelnden Hypertoniker, um ein kardiovaskuläres Ereignis pro Jahr zu verhindern (NNT)**

	NNT	Zielblutdruck
MRC-Trial	91	< 90 mmHg
SHEP	83	< 140–160 mmHg
SYST-EUR	115	< 150 mmHg
SHEP + DM	48	
SYST-EUR + DM	28	

Der Nutzen der Hypertoniebehandlung beim Diabetiker stellt sich in diesem Vergleich als besonders günstig dar. Im Mittel müssen zirka 38 hypertensive Diabetiker über ein Jahr behandelt werden, um ein kardiovaskuläres Ereignis wie Herzinfarkt, Apoplex oder Herzinsuffizienz zu verhindern.

men zusätzlich zu propagieren. Durch regelmässig erhöhte körperliche Aktivität konnte nämlich in allen grossen Interventionsstudien die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen bei Diabetes mellitus signifikant gesenkt werden (14).

Pharmakotherapie

Zur medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie stehen auch dem Diabetiker die fünf Substanzgruppen der Monotherapie zur Verfügung, die durch die Fachgesellschaften empfohlen werden. Es handelt sich um Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten. Bei Diabetikern sind aber einige Besonderheiten zu beachten.

Betablocker

Unter Betablockern kommt es in der Regel zu einer Gewichtszunahme um 2 bis 3 kg, was eine intensivere Einstellung des Blutzuckers verlangt. Unter der Betablockertherapie mit Atenolol mussten in der UKPD-Studie (12) signifikant mehr Antidiabetika eingesetzt werden als unter dem ACE-Hemmer Captopril (81% der Patienten gegenüber 71%; $p < 0,029$). Betablocker sind bevorzugt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit einzusetzen und gelten als unverzichtbar bei Zustand nach Herzinfarkt sowie bei Herzinsuffizienz.

AT-I-Blocker

In der LIFE-Studie (15) hatte der AT-1-Blocker Losartan in der antihypertensiven

Therapie bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus gegenüber der konventionellen Therapie mit Atenolol deutliche Vorteile. Denn es war nach 60 Monaten trotz gleicher Blutdrucksenkung durch beide Substanzen eine hochsignifikante Reduktion der kombinierten Endpunkte, der kardiovaskulären Todesrate sowie der Gesamtmortalität unter Losartan zu beobachten (Abbildung 3). Auch bezüglich der Regression der Linksherzhypertrophie war bei den Patienten unter Losartan eine bessere Wirksamkeit festzustellen als unter Atenolol (Rückgang unter Losartan 13% nach dem Sokolow-Lyon-Index und unter Atenolol 5%, $p < 0,001$). Im Verlaufe der Behandlung nahm zusätzlich die Frequenz einer Makroalbuminurie in der Gruppe der mit AT-1-Blocker behandelten Patientengruppe ab, während sie in der Betablocker-Gruppe konstant blieb ($p < 0,002$).

Kalziumantagonisten

In den Therapiestudien mit primärem Einsatz von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten wie der SYST-EUR- und HOT-Studie profitierten die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 besonders ausgeprägt von der Blutdrucksenkung (11, 13). Bei gleichzeitig bestehender diabetischer Nephropathie wurde in der Vergangenheit jedoch immer vor dem initialen Einsatz der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten gewarnt, da die Mortalität gegenüber ACE-Hemmern erhöht gefunden wurde (FACET- und ABCD-Studie). Diesbezüglich hat nun die IDNT-Studie an Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie (16) durch ihr spezifisches

Stand der Hypertonie-Therapie bei Adipositas und Diabetes

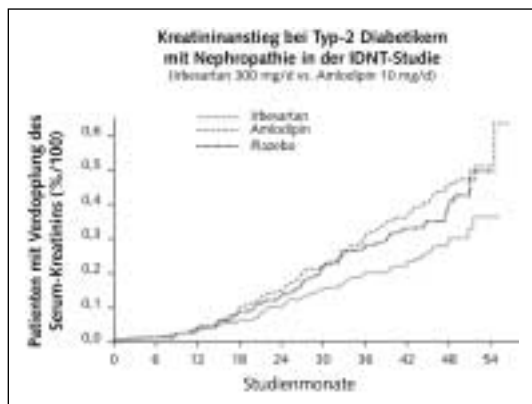


Abbildung 3: Ergebnisse der IDNT-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie. Die Behandlung der Hypertonie erfolgte in drei Gruppen über vier Jahre. Verglichen wurde eine konventionelle Therapie mit Betablockern und Diuretika (Plazebo; n=569) mit Amlodipin (5–10 mg/Tag; n=567) beziehungsweise Irbesartan (150–300 mg/Tag; n=579). Dargestellt ist der Verlauf des Anteils der Patienten mit Verdopplung des Serum-Kreatinins im Beobachtungszeitraum. Der Unterschied zwischen Irbesartan und den anderen Therapiearmen ist mit $p < 0,008$ vs. Plazebo und $p < 0,02$ vs. Amlodipin signifikant 16.

Design ein hoch interessantes Ergebnis erbracht. Die Studie erlaubt nämlich erstmals den direkten Vergleich von Amlodipin mit einer konventionellen Therapie, bei der die arterielle Hypertonie im Wesentlichen mit Betablockern und Diuretika behandelt wurde. Die Ergebnisse (Abbildung 4) zeigen, dass Amlodipin sich in keinem der untersuchten Punkte in seiner Wirksamkeit von der konventionellen Therapie unterscheidet. Besonders wichtig ist der Befund, dass bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie unter Amlodipin keine überhöhte Mortalität zu beobachten war. Die IDNT-Studie bestätigt somit, dass bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie der Kalziumantagonist Amlodipin den Betablockern und Diuretika gleichwertig in Hinblick auf Wirkung und Sicherheit eingesetzt werden kann.

Verapamil und Diltiazem können alternativ bei Patienten mit hoher Herzfrequenz verordnet werden. Aus der APSIS-Studie ergeben sich Hinweise, dass Verapamil das gleiche kardioprotektive Potenzial bei koronarer Herzkrankheit besitzt wie Betablocker.

Die Studien zur Nephroprotektion (IRMA-Studie, RENAAL-Studie, IDNT-Studie, AASK-Studie) bei Diabetes mellitus und hyper-

tensiver Nephrosklerose demonstrieren anschaulich, dass auch die AT-I-Blocker das gleiche nephroprotektive Potenzial aufweisen wie die ACE-Hemmer. Ist diese Potenz für die ACE-Hemmer im Wesentlichen bei Typ-1-Diabetikern gezeigt, so wurden die Studien für die AT-I-Blocker im Wesentlichen an Typ-2-Diabetikern durchgeführt. Die Antihypertensiva mit Hemmwirkung auf das Renin-Angiotensin-System wie ACE-Hemmer oder AT-I-Blocker zählen somit zu den Antihypertensiva der ersten Wahl für Diabetiker und insbesondere Diabetiker mit Nephropathie. Alle anderen Substanzen können für die Kombinationstherapie ohne Unterschied eingesetzt werden. Dies gilt auch für die Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ, wie die IDNT- und AASK-Studien gezeigt haben (16, 19).

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Literatur-Überblick, dass der hypertensive Diabetiker ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat und deshalb einer besonders konsequenten therapeutischen Betreuung bedarf. Das Therapieziel muss besonders streng definiert werden, wodurch bei den hypertensiven Diabetikern mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Mehrfachkombination unvermeidbar wird. Hierbei ist als Mittel der ersten Wahl eine Substanz aus der Klasse der Renin-Angiotensin-Systemhemmenden Substanzen wie ACE-Hemmer oder AT-I-Blocker zu wählen. Als Mittel der zweiten Wahl in der Kombination können je nach Begleiterkrankung Betablocker, Diuretika oder Kalziumantagonisten gelten. Die nephroprotektive Wirkung der AT-I-Blocker ist durch mehrere prospektive Therapiestudien inzwischen für Typ-2-Diabetiker so gut belegt wie bei den ACE-Hemmern für die Typ-1-Diabetiker. Das Erreichen des Zielblutdruckes in Ruhe ist jedoch nicht das einzige Therapieziel bei hypertensiven Diabetikern. Vielmehr sollte auch darauf geachtet werden, dass der Belastungsblutdruck bei

100 Watt sicher unter 200/100 mmHg liegt. Bei älteren Patienten kann pro Lebensdekade ab 50 Jahren ein zusätzlicher Blutdruckanstieg um systolisch 10 und diastolisch 5 mmHg unter Belastung akzeptiert werden. Als optimal wird die Blutdruckeinstellung dann betrachtet, wenn gleichzeitig der Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) unter 60 mmHg abgesenkt wird. Eine eventuelle Orthostasereaktion ist durch Messungen des Blutdrucks im Stehen zu erfassen. ●

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Bönner
 Ärztlicher Direktor der Privatklinik
 Baden für Innere Medizin
 MEDIAN Klinikum für Akut- und
 Rehabilitationsmedizin
 Herbert-Hellmann-Allee 38
 D-79189 Bad Krozingen
 E-Mail: gerd.boenner@t-online.de

Literaturangabe auf Anfrage beim Autor.

Abkürzungen:

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial
APSYS: Angina Prognosis Study in Stockholm
ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study
CAPP: Captopril Prevention Project
CI: Konfidenzintervall
FACET: Fosinopril versus Amlodipin Cardiovascular Events Randomized Trial
HOPE: Heart Outcome Prevention Evaluation
HOT: Hypertension Optimal Treatment
IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Study
IRMA: Irbesartan in Patients with Typ 2-Diabetes and Microalbuminuria Study
LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension
MRC: Medical Research Council
RENAAL: Reduction in Endpoints in NIDDM with the Angiotensin-II-Antagonist Losartan
RRR: Relative Risikoreduktion
SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program
SYST-EUR: Systolic Hypertension Europe
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study