

# Diabetes und Hypertonie – ein gefährliches Gespann

Je niedriger der Blutdruck, desto besser?

Eine verminderte Glukosetoleranz und Bluthochdruck sind eng miteinander verknüpft. Nicht ohne Grund wird bei über zwei Dritteln der Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Hypertonie festgestellt. Wie sollte eine geeignete Blutdruckeinstellung bei diesem Personenkreis optimalerweise erfolgen?

## LANCET

Im Vergleich zu Personen mit normalen Blutzuckerwerten tritt Hypertonie sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetikern häufiger auf, wobei überwiegend Typ-2-Diabetiker betroffen sind. Sowohl Diabetes als auch Bluthochdruck sind gewichtige Risikofaktoren bei der Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Die epidemiologische Framingham-Herz-Studie hat die Zusammenhänge anhand von zwei Generationenkohorten untersucht. Als bei Teilnehmern die Diagnose Diabetes gestellt wurde, wiesen Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu jenen ohne Blutdruckprobleme höhere Raten kardiovaskulärer Ereignisse und allgemeiner Mortalität auf.

Ist eigentlich anhand von Blutdruckwerten und Blutglukosekonzentrationen eine gegenseitige Vorhersage möglich? Dazu wurde eine langfristige Beobachtungsstudie in Finnland durchgeführt. Männer ohne Hypertonie wurden je nach Höhe ihrer Blutglukosewerte aus dem Jahr 1968 in drei Gruppen eingeteilt. Im Jahr 1986 hatten mehr Teilnehmer in den oberen beiden Terzilen Bluthochdruck im Vergleich zum unteren Terzil. Umgekehrt war der systolische Blutdruck

während eines fünfjährigen Beobachtungszeitraums bei rund 10 000 Männern in Israel ein signifikanter Prädiktor für Typ-2-Diabetes (vor allem bei Personen im Alter von 40 bis 49 Jahren), unabhängig von Alter, Übergewicht und Vorliegen einer peripheren vaskulären Erkrankung.

## Pathophysiologie

Typ-2-Diabetes zeichnet sich durch eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen auf Insulin (Insulinresistenz) und eine Fehlfunktion der Betazellen aus. Dahingegen ist Bluthochdruck durch einen erhöhten peripheren Gefässwiderstand und eine Funktionsstörung des Endothels charakterisiert. Die pathophysiologischen Abläufe sind auf unterschiedliche Weise miteinander verknüpft. Generell spielt ein erhöhter Insulinspiegel (Hyperinsulinämie) eine grosse Rolle, wenn der Körper vermehrt Insulin als Antwort auf eine Insulinresistenz produziert. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen auf den Stickstoffmonoxidweg von Bedeutung, wobei die Vasodilatation verringert wird. Ein anderer blutdrucksteigernder Mechanismus im Zusammenspiel mit einer Hyperinsulinämie betrifft den Sympathikus. Denn bei gesunden Freiwilligen konnte nachgewiesen werden, dass in Abhängigkeit von der Insulindosis die Freisetzung von Noradrenalin stimuliert wird. Des Weiteren sind im Gegensatz zum Glukoseweg andere Signalübertragungswege nicht gegenüber Insulin resistent und somit ständig hohen Konzentrationen ausgesetzt. Dadurch kann die mitogenaktivierte Proteinkinasekaskade überstimuliert werden und womöglich eine Zellproliferation auslösen. Eine erhöhte Insulinkonzentration kann zudem die Natrium- und Wasser-rückresorption am distalen Tubulus erhöhen, wodurch das Blutvolumen steigt. Daneben kann bei einer Hyperglykämie eine grosse Menge an Succinat durch den Zitronensäurezyklus gebildet werden. Dies aktiviert über einen Rezeptor das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und bewirkt dadurch einen Blutdruckanstieg.

## Merksätze

- ❖ Aufgrund von klinischen Studiendaten ist ein Blutdruck von unter 140/85 mmHg ein erstrebenswertes Ziel bei Typ-2-Diabetikern.
- ❖ Eine Kombination aus einem RAAS-Blocker und einem Thiazid-diuretikum ist eine gute Option zur Behandlung der Hypertonie von Diabetikern.
- ❖ Die Kombination aus einem Kalziumkanalblocker und einem RAAS-Inhibitor ist eine geeignete Alternative, vor allem im Hinblick auf die metabolischen Effekte von Thiaziden.

## Ziele bei der Blutdruckeinstellung von Typ-2-Diabetikern

Da durch Diabetes das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko um das Zwei- bis Dreifache steigt, haben die meisten Leitlinien für diese Personengruppe jahrelang Blutdruckwerte von unter 130/80 mmHg empfohlen. Doch ist das tatsächlich notwendig? Verschiedene Studien bei hypertonen Typ-2-Diabetikern haben versucht, die optimalen Zielwerte zu ermitteln. Es konnte gezeigt werden, dass bei Diabetikern der grösste Nutzen bei Werten von unter 140 bis 150 beziehungsweise 80 bis 85 mmHg erreicht wird. Bei ehrgeizigeren

ACE-Hemmer	Thiaziddiuretikum	Handelsname CH
Benazepril	Hydrochlorothiazid	Cibadrex®
Captopril	Hydrochlorothiazid	Captosol® comp
Cilazapril	Hydrochlorothiazid	Inhibace® plus
Enalapril	Hydrochlorothiazid	Reniten® plus und Generika
Fosinopril	Hydrochlorothiazid	Fosicomp® und Generika
Lisinopril	Hydrochlorothiazid	Zestoretic® und Generika
Perindopril	Indapamid (thiazidähnliches Diuretikum)	Coversum® N combi und Generika
Quinapril	Hydrochlorothiazid	Accuretic® und Generika
Ramipril	Hydrochlorothiazid	Triatec® comp und Generika
Angiotensin-II-Antagonist	Thiaziddiuretikum	Handelsname CH
Candesartan	Hydrochlorothiazid	Atacand® plus und Generika
Eprosartan	Hydrochlorothiazid	Teveten® plus und Generika
Irbesartan	Hydrochlorothiazid	CoAprovel®
Losartan	Hydrochlorothiazid	Cosaar® plus und Generika
Olmesartan	Hydrochlorothiazid	Olmotec® plus, Votum® plus
Telmisartan	Hydrochlorothiazid	Kinzalplus®, MicardisPlus®
Valsartan	Hydrochlorothiazid	Co-Diovan® und Generika

systolischen Zielen von unter 130 mmHg nahm das Risiko eines Schlaganfalls zwar weiterhin ab, das Risiko anderer makro- oder mikrovaskulärer Ereignisse verringerte sich jedoch nicht weiter, wohingegen die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zunahm. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks von rund 135 mmHg auf 120 mmHg wird vermutlich die meisten kardiovaskulären Ereignisse oder Todesfälle nicht reduzieren. Zudem zeigte die ABCD-Studie, dass eine intensive Blutdruckkontrolle (diastolischer Zielwert < 75 mmHg) die primären mikrovaskulären oder sekundären kardiovaskulären Krankheitsendpunkte im Vergleich zu einer gemässigten Blutdruckkontrolle (diastolischer Zielwert 80–89 mmHg) nicht verringerte, obwohl die Gesamt mortalität sank (p = 0,037). Generell empfehlen Studien wie ACCORD-BP und ADVANCE einen Blutdruck von unter 140/85 mmHg als angemessenen Zielwert bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie.

#### Auswahl von Antihypertensiva bei Diabetikern

Grosse Studien untersuchten die Wirksamkeit von Thiaziddiuretika und Kalziumkanalblockern im Vergleich zu Placebo oder einer üblichen Behandlung von hypertonen Diabetikern. Es konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität senken können. Vor allem Thiaziddiuretika erzielen das beste Ergebnis beim kardiovaskulären Krankheitsverlauf. Weitere Wirkstoffklassen, die zum Einsatz kommen, sind ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker, die beide Inhibitoren des RAAS sind. Der ACE-Hemmer Perindopril senkte in Kombination mit dem thiazidähnlichen Diuretikum Indapamid in der ADVANCE-Studie die Gesamt mortalität und die kombinierten makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Da RAAS-Inhibitoren zudem einen nierenschützenden Effekt bei Patienten mit Diabetes haben, kann eine Kombination aus einem RAAS-Inhibitor und

einem Thiaziddiuretikum bei den meisten Diabetikern als gute Therapieoption eingestuft werden. Diese Kombination war bei der Diabetesuntergruppe (n = 6946) der ACCOMPLISH-Studie im Vergleich mit einem Kalziumkanalblocker plus ACE-Hemmer zwar unterlegen, doch die Hydrochlorothiazid-(HCT-)Dosis (12,5–25 mg/Tag) war vergleichsweise niedrig, denn in vorangegangenen Studien wurde eine Dosis von mindestens 25 bis 50 mg pro Tag als wirksam eingestuft. Trotzdem könnte die Kombination aus einem Kalziumkanalblocker und einem RAAS-Inhibitor eine gute Alternative darstellen, vor allem im Hinblick auf die metabolischen Effekte von Thiaziden.

#### Stoffwechseleffekte von Antihypertensiva

Die Datenlage ist zwar nicht konsistent, doch es hat den Anschein, dass die antihypertensiven Substanzklassen den Stoffwechsel im Körper unterschiedlich

beeinflussen können. Vor allem bei Diuretika und Betablockern traten während der Therapie vermehrt Neumanifestationen vom Typ-2-Diabetes auf. Die Kalziumkanalblocker werden eher als stoffwechselneutral eingestuft, und den geringsten negativen Einfluss haben Angiotensinrezeptorblocker und ACE-Hemmer. Es gibt zwar verschiedene Ansichten, doch insgesamt sollten die positiven Auswirkungen der Antihypertensiva auf das kardiovaskuläre Risiko die negativen Effekte auf den Glukosemetabolismus überwiegen. Aus den verschiedenen Wirkstoffgruppen mit ihren unterschiedlichen Vor- und Nachteilen kann patientenindividuell eine geeignete Auswahl getroffen werden. Denn Bluthochdruck ist vor allem im Zusammenhang mit Diabetes eine schleichende Bedrohung für die Gefässe und sollte behandelt werden, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. ❖

#### Monika Lenzer

Quelle: Ferrannini E, Cushman WC: Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet 2012; 380: 601–610.

Interessenkonflikte: EF gibt keine Interessenkonflikte an. WCC hatte in der Vergangenheit verschiedene Beziehungen zu Pharmaunternehmen.