

Der hypertensive Diabetiker

So lassen sich die jeweiligen Therapieempfehlungen in Einklang bringen

Gelockerte Grenzwerte bei der Blutdruckeinstellung, individuelle HbA_{1c}-Zielwerte, unerkannte Hypoglykämien, neue Empfehlungen in der kardiovaskulären Primärprävention. Einen Überblick über den State of the Art im Management des Diabetikers verschafften Dr. med. Philipp Gerber und Dr. med. Lukas Zimmerli vom Universitätsspital Zürich.

Anka Stegmeier Petroianu

Bei Diabetikern stehe man grundsätzlich vor einem Dilemma, so Gerber: Einerseits will man eine optimale Blutzuckerkontrolle mit einem HbA_{1c}-Wert unter 5,5 Prozent erzielen, denn ab diesem Grenzwert wurde eindrücklich eine steigende Mortalität gezeigt (1). Andererseits sei eine intensiviertere The-

rapie mit anderen Gefahren verbunden, allen voran (unerkannten) Hypoglykämien, die ihrerseits mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. In diesem Spannungsfeld sind die neuen Guidelines entstanden, die einen HbA_{1c}-Wert unter 7,0 Prozent akzeptieren und darüber hinaus für individuelle patientenzentrierte Ziele plädieren (2). In der Behandlung der arteriellen Hypertonie sind beim Diabetiker stoffwechsellneutrale Substanzen einzusetzen und bestimmte Wirkstoffgruppen präferenziell zu verwenden, um den Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften gerecht zu werden. Oberstes Ziel bleibt es, das kardiovaskuläre Risiko des Diabetikers zu senken.

Das Gegenteil der Weisskittelhypertonie

Eine Besonderheit beim diabetischen Patienten ist es, dass er in der Sprechstunde einen scheinbar normalen Blutdruck aufweisen kann. Bei jedem dritten Diabetiker liegt eine solche «maskeierte Hypertonie» vor. Eine autonome vegetative Neuropathie könnte diesem Phänomen zugrunde liegen. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung ist daher beim Diabetiker mit Verdacht auf Hypertonie immer die bessere Entscheidungsgrundlage. Neu ist die magische Grenze für den Blutdruck, die jetzt bei 140/90 mmHg auch für den Diabetiker ohne Proteinurie gilt (3). Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und Proteinurie (> 500 mg/Tag oder mehr) ist hingegen ein Blutdruckziel

von < 130/80 zu empfehlen. Bei der Einstellung des Blutdrucks muss man die Frage nach Komorbiditäten beantworten. Für den hypertensiven Diabetiker gibt es studiengestützte Empfehlungen, so Zimmerli. Auf einen Betablocker sollte man wegen der negativen Stoffwechselbeeinträchtigung besser verzichten. Als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie beim Diabetiker gelten ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker (aber niemals zusammen). Perindopril und Telmisartan sind jeweils gute Vertreter der jeweiligen Substanzklasse, denn sie verfügen über ein günstiges 24-Stunden-Profil. Ist eine Kombinationstherapie erforderlich, tut man dem Patienten mit einem Kalziumantagonisten etwas Gutes; bei Herzinsuffizienz ist die Kombination mit einem Diuretikum sinnvoll. Mindestens eine Substanz sollte am Abend eingenommen werden. Kreatinin und Kaliumwerte sind regelmässig zu kontrollieren. Bei Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten entfallen diese Kontrollen, so Zimmerli.

Strategien zur Blutzuckersenkung

An erster Stelle des Diabetesmanagements stehen Lifestyle-Interventionen, mit dem Ziel der Gewichtsreduktion und der HbA_{1c}-Normalisierung. In der medikamentösen Behandlung des Typ-2-Diabetes ist Metformin als First-Line-Therapeutikum anzusehen. Dieses kann bei übergewichtigen Patienten sogar einen manifesten Diabetes mellitus hinauszögern. Wichtig sei es, im Vorfeld mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen anzukündigen, so Gerber. Diese seien meistens mild und könnten als Beleg für die Wirkung der Therapie zur Compliance beitragen. Bei den Sulfonylharnstoffen, die als Kombinationspartner infrage kämen, sei zu bedenken, dass diese mit (unerkannten) Hypoglykämien assoziiert

MERKSÄTZE

- ❖ Der Zielblutdruckwert für alle Diabetiker liegt unter 140/90 mmHg.
- ❖ Sollte der Blutdruck durch die Gabe eines ACE-Hemmers allein nicht im gewünschten Bereich liegen, ist die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten nach heutigem Wissensstand die beste Therapie, um die Mortalität zu senken. Als zweite Möglichkeit kommt ein ACE-Hemmer plus ein Diuretikum infrage.
- ❖ CAVE: Maskierte Hypertonie bei Diabetikern! 24-Stunden-RR-Messung durchführen.
- ❖ Bei Diabetikern mit Nephropathie und Proteinurie (> 500 mg/Tag) ist ein Blutdruck unter 130/80 mmHg anzustreben.
- ❖ Der HbA_{1c}-Zielwert sollte unter 7,0 Prozent liegen. Dieser ist individuell mit dem Patienten festzulegen.
- ❖ Der LDL-Cholesterin-Zielwert für Diabetiker ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen liegt < 2,5 mmol/l; mit manifester CVD < 1,8 mmol/l.
- ❖ In der Primärprävention bei Diabetikern sollte Acetylsalicylsäure zum Einsatz kommen, wenn das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko über 10 Prozent liegt.
- ❖ Lebensstilintervention sind integraler Bestandteil im Management der Erkrankung.

Kasten 1:

Pharmakotherapie des Diabetes mellitus Typ 2

Primärtherapie: Metformin

Zusätzliche Strategien:

1. Insulin-Sekretagoga
(Sulfonylharnstoffe, Glinide)
2. Inkretinbasierte Therapien
(DPP-4-Antagonisten, Inkretinmimetika)
3. Hemmer der Glukose(re)absorption
(intestinal, renal: SGLT-2-Hemmer)
4. Insulinsensitizer (Glitazone)

Insulin

Quelle: Dr. Gerber

Kasten 2:

Neue Ansätze, um den Diabetes zu verzögern und Risiken zu senken:

- ❖ Mediterrane Küche mit extra nativem Olivenöl, Nüssen und Hülsenfrüchten, wenig tierische Proteine (6, 7)
- ❖ Metformin bei einem BMI über 30 (in den USA in der Prävention zugelassen)
- ❖ Kaffee – auch entkoffeinierte Version! (8)
- ❖ Ferritin senken – Blut spenden, Konsum an rotem Fleisch senken

Quelle: Prof. Waeber

sein, die ihrerseits zu Herzrhythmusstörungen durch Katecholaminausschüttung führen könnten und so die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Zudem bewirkt diese Substanzklasse häufig eine Gewichtszunahme, was bei den meisten Diabetikern kontraproduktiv ist. Ist eine stärkere HbA_{1c}-Senkung notwendig, als dies mit Metformin in Monotherapie erreicht werden kann, kommt auch eine inkretinbasierte Therapie infrage: Als orale DPP-4-Inhibitoren stehen Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Linagliptin zur Verfügung. Diese hemmen das Enzym Dipeptidylpeptidase 4, das das Hormon Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) abbaut. Die Inkretine haben ein glukoseabhängiges Wirkungsprofil: Erst bei erhöhten Blutzuckerwerten verbessern sie die Insulinsekretion; Hypoglykämien kommen selten vor. Zusätzlich vermindern sie die Glukagonsekretion.

Steht die Gewichtsproblematik des Patienten im Vordergrund, können GLP-1-Analoga (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid) subkutan verabreicht werden. GLP-1-Analoga binden an den

GLP-1-Rezeptor des Pankreas und ahmen die Wirkung des natürlichen Darmhormons GLP-1 nach, das massgeblich die Insulinsekretion steuert und eine verminderte Glukagonfreisetzung bewirkt. Als Vorteile dieser Substanzklasse sind ebenfalls das fehlende Risiko einer Hypoglykämie sowie die begünstigte Gewichtsreduktion zu erwähnen. Letztere wird durch eine Verlangsamung der Magenentleerung und die daraus resultierende längere Sättigung erreicht.

Harn mit Zucker anreichern

Als relativ neue Option den Blutzucker zu senken, erweitern sogenannte SGLT-2-Hemmer neuerdings die therapeutischen Möglichkeiten. Normalerweise wird Glukose in der Niere filtriert und zu 100 Prozent wieder resorbiert, dafür sorgen Natrium-Glukose-Cotransporter im proximalen Tubulus (Sodium-Glucose-Co-Transporter 1 und 2, SGLT). Über eine medikamentöse Hemmung des SGLT-2 wird die hauptsächlich über den Transporter 2 ablaufende Rückresorption von Glukose verhindert. Eine Ausscheidung von Glukose im Harn ist die beabsichtigte Folge, mit daraus resultierenden Vorteilen für Blutzuckerspiegel und Kalorienbilanz. Diese Glukosurie ist Wirkprinzip der neuen Substanzklasse der Gliflozine, zum Beispiel Canagliflozin. Als (erwünschte) Nebenwirkungen werden neben einer Blutdrucksenkung auch eine leichte Gewichtsreduktion sowie eine Senkung der Triglyzeride unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern beobachtet. Allerdings treten gehäuft auch genitale Infektionen als Nebenwirkung auf, so der Endokrinologe.

Indikation zur Lipidsenkung und Thrombozytenaggregationshemmung überprüfen

In der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse beim Diabetiker sollte ein Statin zum Einsatz kommen, wenn trotz diätetischer Massnahmen ein LDL-Cholesterin-Zielwert von 2,5 mmol/l nicht erreicht wird. Eine (niedrig dosierte) prophylaktische Einnahme von Acetylsalicylsäure wird für Männer mit zusätzlichem Risikofaktor ab 50 Jahren und für Frauen ab 60 Jahren empfohlen, wenn gemäss Risikokalkulator das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko höher als 10 Prozent liegt (4, 5).

Neue Risikomarker und unkonventionelle Therapieansätze

In der Westschweiz leide 1 von 3 Einwohnern an einem latenten Diabetes mellitus, berichtete Prof. Dr. med. Gérard Waeber, CHUV, Lausanne. Daher seien neue Ansätze nötig, um die Diabetesinzidenz zu reduzieren oder den manifesten Diabetes hinauszuzögern. Ein solcher Ansatz liegt in der Verordnung von Metformin bei Übergewichtigen Patienten; allerdings ist diese präventive Gabe in der Schweiz (noch) nicht zugelassen. Dabei zählt ein pathologischer Nüchternblutzuckerwert nicht unbedingt zu den ersten Zeichen eines Diabetes mellitus. Übergewicht, erhöhte Triglyzeride, pathologische Leberwerte, erhöhte Harnsäurewerte oder eine positive Familienanamnese sollten an ein erhöhtes Diabetesrisiko denken lassen. Die Insulinsensitivität sei bereits bis zu 14 Jahre vor der Manifestation eines Typ-2-Diabetes gestört, erklärte der Experte. Eine mediterrane Ernährung senkt nicht nur die Diabetesinzidenz, sondern auch die Mortalität, wie eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte (siehe auch *Kasten 2*) (6). ❖

Anka Stegmeier-Petroianu

Referenzen:

1. Selvin E et al.: Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362 (9): 800–811.
2. Inzucchi SE et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364–1379.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
4. Ridker PM et al.: Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382 (9907): 1762–1765.
5. AGLA. *Schweiz Med Forum* 2014; 14: 378–381.
6. Salas-Salvadó J et al.: Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 160 (1): 1–10.
7. Levine ME et al.: Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014; 19 (3): 407–417.
8. Ding M et al.: Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014 Feb; 37 (2): 569–586.

Workshops Diabetes and Hypertension sowie «Endokrinologie und Diabetologie» an der European and Swiss Conference of Internal Medicine, ESCIM, 14. bis 16. Mai 2014 in Genf.