

FORTBILDUNG

Diabetes mellitus Typ 2 im Jahr 2014

Neues zu Blutdruck und Mikroalbuminurie

Die Prävalenz des Typ 2-Diabetes hat epidemische Ausmasse erreicht und nimmt weltweit weiterhin zu (1). Alle verfügbaren Studiendaten weisen übereinstimmend darauf hin, dass Typ 2-Diabetes mit hohem Risiko für kardio-renale Erkrankungen einhergeht und die kardiovaskuläre (CV-) Mortalität um das Zwei- bis Vierfache erhöht (2).

La prévalence du diabète de type 2 a atteint des proportions épidémiologiques et continue à augmenter dans le monde entier (1). Toutes les données d'études disponibles ont toujours indiqué que le diabète de type 2 est associé à un risque élevé de maladies cardio-rénale et que la mortalité cardiovasculaire (CV) augmente de deux à quatre fois (2).

Dies ist, wie schon die UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (3) gezeigt hat, nicht in erster Linie von der Blutzuckerstoffwechseleinstellung abhängig. Zwei entscheidende Faktoren sind in der Folge zu diskutieren:

- Fast alle Typ 2-Diabetiker haben einen erhöhten arteriellen Blutdruck. Schon in der UKPDS-Studie (3) war das Risiko für diabetische Komplikationen positiv mit dem systolischen Blutdruck korreliert, und eine Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks um 10 mmHg reduzierte entsprechend die Risiken für Myokardinfarkt (11%), mikrovaskuläre diabetische Komplikationen (13%) und Gesamtmortalität (15%).
- Die Mikroalbuminurie (30–300 mg/d resp. 2–20 mg/mmol Kreatinin im Spoturin) ist gerade bei Typ 2-Diabetikern nur zu etwa 20–30% nephropathiespezifisch (4). Vielmehr ist sie ein renaler Marker des generalisierten Endothelschadens, z. B. im Rahmen einer langjährig bestehenden und nicht optimal kontrollierten arteriellen Hypertonie (4).

In der Folge sollen diese zwei in der Klinik wichtigen und einfach zu bestimmenden Messgrößen auf dem Hintergrund neuester Studiendaten in Bezug auf folgende Fragen beleuchtet werden:



PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich

1. Welche Bedeutung haben Blutdruck und Mikroalbuminurie für das kardiovaskuläre Risiko bei Typ 2-Diabetes?
2. Was sind die Blutdruckzielwerte bei Typ 2-Diabetikern?
3. Was ist die beste Therapiestrategie zur Blutdruckeinstellung bei Typ 2-Diabetes ?
4. Welche Rolle spielt die Tageszeit der Verabreichung der Antihypertensiva für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen?

Kardiovaskuläres Risiko – Bedeutung von Hypertonie und Mikroalbuminurie

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die CV-Mortalität nicht nur mit steigendem systolischem Blutdruck progredient ansteigt, sondern dass Diabetiker als CV-Hochrisikopatienten bei jeglichem systolischem Blutdruckwert im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein 2–3-fach höheres CV-Mortalitätsrisiko aufweisen: dieses ist bei Diabetikern mit einem mittleren systolischen Blutdruckwert von 120 mmHg gleich hoch wie jenes von Nicht-Diabetikern bei einem systolischen Blutdruck von 160 mmHg! (2). In der UKPDS-Studie wurden Diabetes-spezifische Endpunkte wie alle Diabetes-bedingten Komplikationen, Diabetes-bedingte Todesfälle, Hirnschlag und mikrovaskuläre Komplikationen durch strikte Blutdruckkontrolle signifikant mehr reduziert als unter strikter Blutzuckerkontrolle (5,6).

Die Mikroalbuminurie (MAU) – definiert als Albuminausscheidung von 30–300 mg/24 oder 2–20 mg/mmol Kreatinin in einem Spoturin (4) – ist sehr eng mit den Komponenten des bei

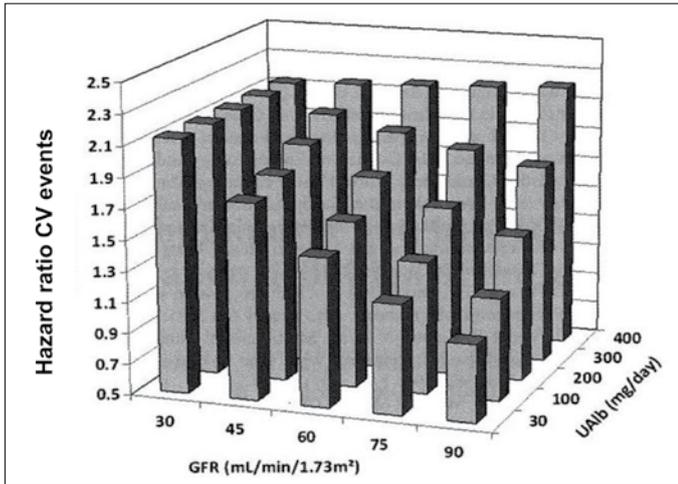


Abb. 1: Prognostische Effekte von Albuminurie und eGFR bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern mit Nephropathie. Bei guter Nierenfunktion ist das Ausmass der Albuminurie, bei normaler Albuminurie das Ausmass der Nierenfunktionseinschränkung für die kardiovaskuläre Prognose entscheidend (11)

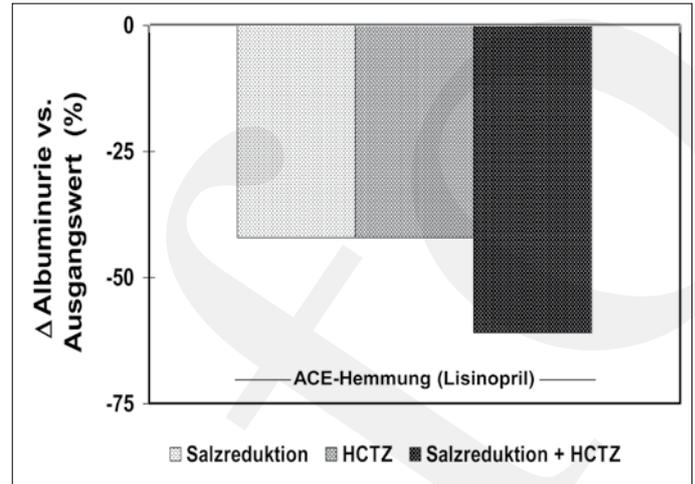


Abb. 2: Verstärkter nephroprotektiver, d.h. Albuminurie-senkender Effekt einer maximalen ACE-Hemmertherapie (Lisinopril bis 40 mg/Tag) unter zusätzlicher Salzreduktion, Hydrochlorothiazid oder der Kombination Salzreduktion/Hydrochlorothiazid bei Typ 2-Diabetikern mit Nephropathie (Makroalbuminurie)

Typ 2-Diabetikern nicht seltenen metabolischen Syndroms (zentrale Adipositas, „essentielle“ Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz) resp. mit den damit einhergehenden generalisierten Gefässchädigungen assoziiert (7,8). Zudem besteht eine Beziehung zur arteriellen Hypertonie: während normoalbuminurische Typ 2-Diabetiker in 71% eine arterielle Hypertonie (> 140/90 mmHg) aufweisen, steigt die Hypertonieprävalenz bei Mikroalbuminurie auf 90% und bei Makroalbuminurie (> 300 mg/24 h) auf 93% an (9), was natürlich wiederum das CV-Risiko erhöht. Die MAU ist somit gerade bei Typ 2-Diabetikern nicht einfach gleichzusetzen mit „Nephropathie“, sondern Ausdruck eines allgemein erhöhten CV-Risikos.

Die genaue Diagnose einer echten diabetischen Nephropathie (DN) würde eine Nierenbiopsie erfordern, um unspezifische vaskuläre Schäden von echt diabetischen Nierenläsionen zu unterscheiden. Frühzeitig wurde aber schon erkannt, dass schwere retinopathische Veränderungen bei Typ 2-Diabetikern sehr eng mit bioptisch nachgewiesenen renalen Läsionen assoziiert sind (10). Somit ist die „echte“ DN bei Typ 2-Diabetikern klinisch durch das gleichzeitige Auftreten einer ausgeprägten Retinopathie (proliferativ oder schwer nicht-proliferativ mit Gefässverschlüssen) und einer MAU gekennzeichnet – ohne Nachweis einer Retinopathie bei Diabetikern mit

Mikro-/Makroalbuminurie ist die Diagnose DN unmöglich! In fast allen Studien zu Nierenproblemen bei Typ 2-Diabetikern waren aber jegliche Ursachen von MAU eingeschlossen und nicht systematisch nach „echter“ DN gesucht worden, was bisher nicht allgemein zur Kenntnis genommen worden ist.

Kürzlich wurden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie 742 italienische Typ 2-Diabetiker mit nachgewiesener DN (schwere Retinopathie plus MAU in 81% resp. Makroalbuminurie in 19%) im Median während 4,6 Jahren nachverfolgt. Primärer Endpunkt war die Zeitspanne vom Studieneinschluss bis zum Erreichen von „harten“ CV-Endpunkten (CV-Tod, nicht fataler Myokardinfarkt, nicht fataler Hirnschlag, Revaskularisation, grössere Amputation). Der angestrebte Zielblutdruck von < 130/80 mmHg wurde nur gerade in 18.5% aller PatientInnen erreicht (11). Die Auswertung bezüglich CV-Ereignissen im Verlauf ergab – ausgehend von einer Hazard Ratio (HR) von 1 für Typ 2-Diabetiker mit MAU und einer eGFR > 60 ml/min./1.73 m² (MDRD) – signifikant erhöhte HR-Werte von 1.42 (95% CI 1.00–2.04) für Patienten mit MAU und eGFR < 60, von 1.83 (95% CI 1.04–3.02) bei eGFR > 60 mit Makroalbuminurie und von 1.72 (95% CI 1.08–2.76) bei eGFR < 60 mit Makroalbuminurie (11).

Diese Daten weisen darauf hin, was in Abbildung 1 dargestellt ist: es besteht eine gegenseitige, signifikante Abhängigkeit von eGFR und Albuminurie. Bei guter Nierenfunktion (anhand eGFR) spielt das Ausmass der Albuminurie für die CV-Prognose die entscheidende Rolle, während bei zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion die Niereninsuffizienz per se unabhängig vom Ausmass der Albuminurie die CV-Prognose beeinflusst (11). Damit ist auch klar, dass die einfach zu bestimmenden Parameter eGFR und Albuminurie anlässlich von Verlaufskontrollen bei Typ 2-Diabetikern immer beide bestimmt werden sollen.

Blutdruckzielwerte bei Typ 2-Diabetikern

Noch 2007 hatten die Europäischen Richtlinien (12) gefordert, bei Risikopatienten wie Diabetikern den Blutdruck auf < 130/ 80 mmHg und bei Patienten mit einer relevanten Nephropathie (Pro-

TAB. 1	Blutdruckeinstellung bei Diabetikern: Zielwerte gemäss den neuesten Richtlinien von ESH/ESC (13)
Blutdruck bei Diabetikern – Zielwerte 2014	
Bei arterieller Hypertonie (syst. BD > 140 mmHg) → Senkung < 140 mmHg	
Senkung auf welchen Wert ? – aufgrund der Studien-Evidenz bezüglich kardiovaskulärem Outcome nicht klar (systolischer BD in Studien nur auf 139 mmHg gesenkt) – KEIN vermehrter Benefit bei systolischem BD < 130 mmHg ! – Nephropathie mit manifester Proteinurie / Makroalbuminurie: systolische Werte < 130 mmHg können angestrebt werden (GFR-Kontrolle !)	

teinurie >1 g/d) auf $<125/75$ mmHg zu senken. Es gelang allerdings in keiner prospektiv-randomisiert angelegten Studie, hierfür eine zuverlässige Evidenz bezüglich „harter“ CV-Endpunkte zu liefern. Aus diesem Grund hat sich das Ganze stark vereinfacht, wie in Tabelle 1 dargestellt: die neuen Europäischen Richtlinien von 2013 (13) fordern, dass bei Diabetikern der Blutdruck wie bei allen andern Hypertonikern auf $<140/90$ mmHg zu senken sei. Dabei ist nicht eindeutig klar, wie viel unter diesen Wert der Blutdruck gesenkt werden sollte; wird allerdings der systolische Blutdruck unter 130 mmHg gesenkt, resultiert daraus aufgrund der vorhandenen Evidenz kein zusätzlicher CV-Benefit (13). Eine stärkere Senkung kann allenfalls bei Nephropathie mit ausgeprägter Proteinurie erwogen werden, solange dadurch nicht die Nierenfunktion beeinträchtigt wird.

Welche Strategie zur Blutdruckeinstellung bei Typ 2-Diabetes?

Medikamente. Zur Erreichung der anzustrebenden Blutdruckziele scheinen nicht alle Antihypertensiva gleich gut geeignet. Zu bevorzugen sind primär Medikamente mit gleichzeitig blutdrucksenkender und intrinsisch-nephroprotektiver Wirkung, also Verbesserung der renalen Hämodynamik und Reduktion der Proteinurie, was für die CV-Prognose relevant ist (siehe oben). Primär stehen deshalb Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS-Hemmer) im Vordergrund. Unter den RAAS-Hemmern haben in

klinischen Studien sowohl Inhibitoren des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE-Hemmer) als auch Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) eindeutige nephroprotektiv-antiproteinurische Eigenschaften gezeigt (14). Die Frage ist nur, ob nephroprotektive Eigenschaften sich automatisch auch positiv auf „harte“ kardio-vaskuläre Endpunkte auswirken.

In einer grossangelegten Meta-Analyse von 20 Morbiditäts-Mortalitätsstudien, in welchen die Patienten entweder RAAS-Hemmer oder eine Kontrolltherapie erhalten hatten und Diabetiker nicht ausgeschlossen worden waren, haben van Vark LC et al. (15) fast 160 000 Patienten analysiert, wovon 45% RAAS-Hemmer und 55% eine Kontrolltherapie erhielten. RAAS-Hemmer im Vergleich zur Kontrolltherapie senkten die Gesamtmortalität um 5% und die kardiovaskuläre Mortalität um 7% (15). Dieser Effekt basierte aber praktisch ausschliesslich auf der Wirkung der ACE-Hemmer, wogegen ARBs Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant senkten. Der Mechanismus dieser unterschiedlichen Wirkungen von ACE-Hemmern und ARBs wurde natürlich durch diese Meta-Analyse nicht geklärt. Es ist aber wahrscheinlich, dass die unter Blockade des AT1-Rezeptors verstärkte Aktivierung von AT2-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt, weil AT2-Stimulation mit Inflammation, Fibrose und myokardialer Hypertrophie einherzugehen scheint (16).

Zu gleichen Schlüssen kommt man, wenn man die ausschliesslich bei Typ 2-Diabetikern mit RAAS-Hemmern durchgeführten

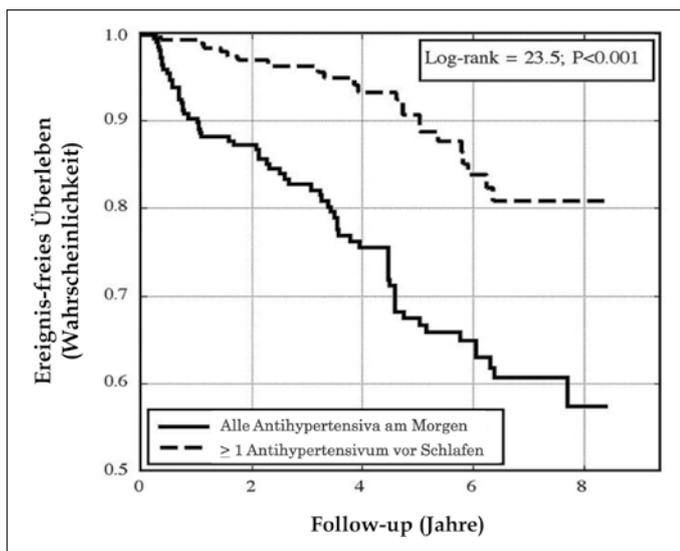


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit des Überlebens ohne kardiovaskuläres Ereignis bei hypertensiven Typ 2-Diabetikern unter 2 verschiedenen Antihypertensiva-Régimes: alle Medikamente am Morgen (ausgezogene Linie, Überleben 58% nach 8 Jahren) oder mind. 1 Antihypertensivum vor dem Zubettgehen (gestrichelte Linie, Überleben 81% nach 8 Jahren) (21)

prospektiven Studien analysiert (14). Während die untersuchten ACE-Hemmer Perindopril und Ramipril sowie die ARBs Losartan, Irbesartan, Telmisartan und Olmesartan alle die Mikroalbuminurie signifikant reduzierten, sah es bei CV-Mortalität und Gesamtmortalität anders aus: hier zeigten nur die ACE-Hemmer Perindopril (–18% CV-Mortalität, –14% Gesamtmortalität) und Ramipril (–37% CV-Mortalität, –24% Gesamtmortalität) einen signifikanten Benefit, während die erwähnten ARBs alle keine Mortalitätsreduktion nachwiesen und unter Olmesartan in der ROADMAP-Studie (17) bei 4447 Typ 2-Diabetikern im Vergleich zu Placebo gar signifikant gehäuft fatale CV-Ereignisse bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit auftraten. Somit belegen die bisherigen bei Typ 2-Diabetikern durchgeführten prospektiv-randomisierten Studien, dass die sog. nephroprotektive Wirkung einer antihypertensiven Therapie nur bei Verwendung der ACE-Hemmer Ramipril und Perindopril automatisch auch mit einem CV-Benefit (Morbidität, Mortalität) einhergehen kann. Eine Therapie mit ARBs hingegen war in den bisherigen gross angelegten prospektiven Studien nie mit einer signifikanten Reduktion von CV- oder Gesamtmortalität assoziiert.

Lifestyle. Die Erfahrung zeigt, dass die maximale CV-protektive Wirkung der antihypertensiven Therapie nur erreicht werden kann, wenn gleichzeitig die Salzzufuhr reduziert wird. Erst dies ermöglicht ein volles Ansprechen auf z.B. RAAS-Hemmer, Diuretika und Betablocker. Fast immer sind bei hypertensiven Typ 2-Diabetikern von Beginn an Kombinationstherapien zur Erreichung der Zielwerte für Blutdruck und Albuminurie nötig, meist RAAS-Hemmer/Kalziumantagonist oder RAAS-Hemmer/Diuretikum. Eine allerneueste Studie zeigt eindrücklich, wie eine – wenn auch weniger ausgeprägt als erhofft ausgefallene – Reduktion der Salzzufuhr Blutdruck und Albuminurie signifikant besser zu senken vermag (18): 45 Typ 2-Diabetiker mit Nephropathie (mittlere Albuminurie 711 mg/d) wurden zunächst alle während 6 Wochen mit steigenden Dosen des ACE-Hemmers Lisinopril (maximal 40 mg/Tag) einer möglichst starken ACE-Hemmung unterzogen. In randomisierten Sequenzen erhielten

dann alle Patienten während jeweils 6 Wochen zusätzlich 3 verschiedene Régimes:

- ▶ Lisinopril + reduzierte Salzzufuhr
- ▶ Lisinopril + 50 mg Hydrochlorothiazid (HCTZ)
- ▶ Lisinopril + reduzierte Salzzufuhr + HCTZ

Obwohl die Salzrestriktion nur zu einer Reduktion der Salzzufuhr (anhand der 24h-Urinausscheidung von Natrium) von 13,5 auf 9 (nur Salzreduktion) resp. 10 g/Tag (Salzreduktion + HCTZ) führte, betrug die zusätzliche Senkung des systolischen Blutdrucks unter Salzreduktion 5,3, unter HCTZ 12,0 und unter der Kombination Salzreduktion/HCTZ 17,0 mmHg (18). Parallel dazu verhielt sich die Albuminurie, wie in Abbildung 2 dargestellt: Sowohl Salzreduktion als auch HCTZ zusätzlich zu Lisinopril vermochten die Albuminurie um weitere 40% zu senken, während die Kombination von beiden zusätzlich zu Lisinopril eine Reduktion der Albuminurie um 61% vom Ausgangswert bewirkte (18).

Somit ist klar, dass die Reduktion der Salzzufuhr eine entscheidende Lifestyle-Massnahme in der antihypertensiven Therapie bei Typ 2-Diabetikern mit Nephropathie darstellt.

Rolle der Tageszeit bei der Verabreichung von Antihypertensiva

In der Sprechstunde hört man von Patienten oft, sie würden alle Tabletten auf einmal am Morgen einnehmen, dann „sei das für den Tag erledigt“. Die Pharmafirmen kommen dem bis zu einem gewissen Grade nach, indem sie antihypertensive 3er-Kombinationen auf den Markt bringen und mit besserer Therapieadhärenz („weniger Tabletten“) sowie „mehr Power“ (z.B. „Blutdrucksenkung bis 50 mmHg“) werben. Dabei existieren ausser Post-hoc-Analysen bis dato keine Outcome-Studien, in welchen diese Strategie in Bezug auf ‚harte‘ CV-Endpunkte untersucht worden wäre (19).

Seit langem ist bekannt, dass fehlendes/vermindertes Absinken des Blutdrucks in der Nacht („Night-Dipping“) um mehr als 10% vom Tages-Blutdruck mit vermehrten CV-Ereignissen assoziiert ist (13). Dies wurde soeben durch die Daten des Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry's (20) eindrücklich bestätigt: Unter fast 10 000 Hypertonikern (37 096 unbehandelt, 62 788 behandelt) war das Nondipping (< 10%) vor allem mit vermehrter Nierenfunktionseinschränkung und kardiovaskulären Krankheiten assoziiert, während nächtliche Hypertonie (systolischer Blutdruck > 120 mmHg) die vermehrte Albuminurie begünstigte. Das schlechteste CV-Risikoprofil (vorbestehende CV-Krankheiten, abdominale Adipositas, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Hypertrophie, eGFR < 60 ml/min./1.73 m², Mikroalbuminurie) wiesen jene Patienten auf, bei denen sowohl nächtliche Hypertonie als auch Nondipping festgestellt wurden (20).

Es sollte demzufolge das Ziel jeglicher antihypertensiver Therapie sein, die Tag-Nacht-Variabilität des Blutdrucks aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen. Der Benefit einer solchen Strategie wurde eindrücklich in der spanischen MAPEC-Studie (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) gezeigt (21). In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, verblindeten Single-Center-Endpunktstudie wurden 448 hypertensive Typ 2-Diabetiker mit einem mittleren Alter von 63 Jahren eingeschlossen. Der Follow-up war mindestens 6 Monate und betrug im Median 5,4 Jahre. Die Patienten wurden wie folgt randomisiert (21):

- 232 Patienten nahmen alle Antihypertensiva am frühen Morgen ein
- 216 Patienten nahmen mind. 1 Antihypertensivum vor dem Schlafen ein

Mindestens 1 x jährlich wurden ambulante 48-h-Blutdruckmessungen durchgeführt. Die Endpunkte der Studie betrafen CV-Morbidität und –Mortalität (21):

- Tod aller Ursachen
- Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Verschlüsse retinaler Arterien, Hirnschlag, TIA

Am Ende der Follow-up-Periode war das alters- und geschlechts-korrigierte Risiko bei den Patienten, welche mindestens 1 Antihypertensivum beim Zubettgehen eingenommen hatten, bezüglich CV-Gesamtrisiko um 67% (Hazard Ratio 0.33 [95% CI 0.21–0.54, $p < 0.001$]) und bezüglich bedeutender CV-Ereignisse (CV-Tod, Myokardinfarkt, Hirnschlag) um 75% (Hazard Ratio 0.25 [95% CI 0.10–0.61], $p = 0.003$) geringer als bei jenen, welche alle Antihypertensiva am Morgen eingenommen hatten. Auch das ereignisfreie Überleben über 8 Jahre war in der Gruppe mit Einnahme mindestens 1 Antihypertensivums vor dem Schlafen hochsignifikant besser (Abb. 3). Die Prävalenz gut kontrollierter ambulanter Blutdruckmessungen war bei den auch vor dem Schlafen behandelten Patienten mit 62.5% im Vergleich zur Gruppe mit ausschliesslich morgendlicher Einnahme der Antihypertensiva (50.9%) ebenfalls signifikant höher ($p = 0.013$) (21). Die gleichen Autoren hatten mit identischem Design und ähnlich überzeugenden Ergebnissen auch Hypertoniker

mit mittelschwerer chronischer Niereninsuffizienz und Albuminurie studiert (22).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die immer wieder propagierten Triple-Kombinationsantihypertensiva (“antihypertensive Polypill”) zwar sehr effizient den Blutdruck zu senken vermögen, dass aber die Blutdrucksenkung für gewisse RisikopatientInnen „zu rabiat“ sein kann. Dazu gehören sicher Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (Gefahr des zu tiefen diastolischen Blutdrucks mit verminderter Koronarperfusion), mit Carotisstenosen und mit fehlendem Night-Dipping/nächtlicher Hypertonie. Zu letzteren gehören nicht zuletzt sehr oft Diabetiker und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Hier ist eine 24-h-Blutdruckmessung zur Erfassung nächtlich zu hoher Blutdruckwerte resp. fehlenden Night-Dippings wichtig.

Aufgrund der Daten von Hermida et al. (21,22) muss bei diesen Patienten konsequenterweise durch Gabe mindestens 1 Antihypertensivums beim Zubettgehen das Tag-Nacht-Blutdruckverhalten normalisiert und dadurch das CV-Risiko gesenkt werden.

PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie/Hypertonie
Kliniken Im Park und Hirslanden
Bellariastrasse 38 (Praxis), 8038 Zürich
bernhard.hess@hirslanden.ch

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit Typ-2-Diabetes haben im Vergleich zu nichtdiabetischen Personen ein zwei bis vier Mal höheres Risiko für kardiovaskulären Tod
- ◆ Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko von Typ 2-Diabetikern steigt mit zunehmendem Blutdruck, vermehrter Albuminurie und abnehmender Nierenfunktion
- ◆ Regelmässige Blutdruckkontrollen sowie Bestimmung von Albuminurie und Nierenfunktion (eGFR) sind bei Typ 2-Diabetikern obligat.
- ◆ Der Blutdruck bei Diabetikern ist – wie bei Nicht-Diabetikern – gemäss neuen Richtlinien auf $< 140/90$ mmHg einzustellen. Die Senkung des systolischen Blutdrucks < 130 mmHg bringt keinen zusätzlichen Benefit bezüglich „harter“ kardio-vaskulärer Endpunkte
- ◆ Bei Typ 2-Diabetikern sollen primär ACE-Hemmer (nicht Angiotensin-Rezeptor-Blocker) zur antihypertensiven Therapie eingesetzt werden, sofern die Verträglichkeit gewährleistet ist
- ◆ Wichtigste Lifestyle-Massnahme in der antihypertensiven Therapie von Typ 2-Diabetikern ist die Reduktion des Salzkonsums (Ziel: 6 g/Tag = 100 mmol Natrium im 24h-Urin), was das Ansprechen von RAAS-Hemmern, Diuretika und Betablockern verbessert
- ◆ Triple-Fixkombinationen von Antihypertensiva sind nicht zu empfehlen, weil die Einnahme aller Antihypertensiva am Morgen bei Typ 2-Diabetikern die oft zu hohen nächtlichen Blutdruckwerte resp. das fehlende Night-Dipping (24h-Blutdruckmessung!) ungenügend beeinflusst, was eine signifikant höhere Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität zur Folge hat

Message à retenir

- ◆ Les patients atteints de diabète de type 2 ont par rapport à des sujets non diabétiques un risque augmenté de décès d'origine cardiovasculaire de deux à quatre fois
- ◆ Le risque cardiovasculaire total de patients avec diabète de type 2 augmente avec l'augmentation de la pression artérielle, augmentation de l'albuminurie et diminution de la fonction rénale
- ◆ Le contrôle régulier de la pression artérielle et la détermination de l'albuminurie et de la fonction rénale (eGFR) sont obligatoire en diabète de type 2
- ◆ La pression artérielle chez les diabétiques est – comme chez les non-diabétiques – à ajuster en fonction des nouvelles directives à $< 140/90$ mmHg. La réduction de la pression artérielle systolique < 130 mmHg n'apporte aucun avantage supplémentaire par rapport au point finaux cardiovasculaires „dures“
- ◆ Chez les diabétiques de type 2 principalement les inhibiteurs de l'ECA (pas de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine) sont utilisés pour la thérapie antihypertensive, à condition que la compatibilité est garantie
- ◆ La mesure de style de vie la plus importante dans le traitement anti-hypertenseur du diabète de type 2 est la réduction de la consommation de sel (cible: 6 g/jour=100mmol sodium dans l'urine de 24h), ce qui améliore la réponse aux inhibiteurs de RAAS, aux diurétiques et aux bêta-bloquants
- ◆ Les combinaisons triple-fixes d'antihypertenseurs ne sont pas recommandées, car l'admission de tous les antihypertenseurs, chez les diabétiques n'influencent insuffisamment le matin les valeurs de pression artérielle nocturnes souvent élevées, respectivement le Night-Dipping, (mesure de la pression artérielle sur 24h!), ce qui entraîne une mortalité et morbidité significativement plus élevée

Literatur:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
3. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
4. Hess B. Antihypertensive Behandlung beim Diabetes – Fokus Mikroalbuminurie. *Der Diabetologe* 2007; 3: 439-445
5. Turner RC, Millns H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23), *BMJ* 1998; 317: 703-713
6. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689
8. Dinneen SF, Gerstein HG: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418
9. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247-1251
10. Fioretto P, Mauer M, Brocco E et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569-1576
11. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O et al. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2269-2274
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al., Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28, 1462-1536
13. Mancia G, Robert Fagard R, Narkiewicz K et al., Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219
14. Hess B, A. Pechère-Bertschi A. Therapie der Hypertonie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes: die Rolle der Niere im kardiovaskulären Gesamtrisiko. *Der informierte @rzt* 09_2012: 27-30
15. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088-2097
16. Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J* 2012; 33: 1996-1998 (Editorial).
17. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. (ROADMAP investigators). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917
18. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 385-395
19. Yamout H, Bakris GL. Evidence-based triple antihypertensive therapy yields lower mortality in older patients with diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 63: 220-221 (editorial comment)
20. De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping : which is better associated with the cardiovascular risk profile ? *Am J Hypertens* 2014; 27: 680-687
21. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270-1276
22. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313-2321