

# WISSEN AKTUELL

Medidays Zürich – Allgemeiner Fortbildungskurs – September 2012

## Diabetes und Blutdruck

**Hypertonie und Diabetes ist eine häufige Konstellation. Zur Blutdruck-Therapie beim Diabetes referierte Prof. Edouard Battagay, denn beim Vorhandensein einer Hypertonie ist das Risiko einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln 2- bis 4-fach erhöht. Oft liegt eine isolierte systolische Hypertonie vor mit geringerer Abnahme des nächtlichen Blutdrucks und häufiger Orthostase. Das kardiovaskuläre Risiko ist um das 2- bis 4-fache erhöht. Zudem ist das Risiko für Niereninsuffizienz erhöht, insbesondere bei Albuminurie. Häufiger ist eine koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Schlaganfall und eine Niereninsuffizienz in der Anamnese. Therapieresistenz und Salz-Sensitivität sind ebenfalls häufiger.**

### Isolierte ambulatoische oder maskierte Hypertonie:

- ▶ Prävalenz 1:7 bis 8, Persistenz unklar. Es werden mehr Endorganschäden festgestellt als in der Normalbevölkerung.
- ▶ Das kardiovaskuläre Risiko ist erhöht. Zu tiefe Blutdruckwerte nützen wenig (und können schaden) bemerkte der Referent. Die intensivierete Blutdrucktherapie zeigte gegenüber der Standardtherapie eine 10% Senkung der Gesamtmortalität vor allem in Studien mit Blutdruck >130 und ≤135 mmHg, eine 17% Senkung des Schlaganfalls, auch bei Blutdruck <130 mmHg, aber kein Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität, Infarkt, Herzinsuffizienz bei tieferer Blutdrucksenkung. Dagegen 27% Reduktion der Nephropathie und 20% mehr schwere unerwünschte Ereignisse (bei wenigen Studien erfasst), 40% bei Blutdruck ≤130 mmHg (Metaanalyse durch Bangalore et al. Circulation 2011;123:2799-2810).

### Sollen Patienten mit Proteinurie tiefere Blutdruckwerte haben?

Ein systematischer Review von drei Studien mit insgesamt 2272 Teilnehmern ergab keinen Beweis, dass Blutdruckwerte unter

130/80 mmHg die Prognose gegenüber einem Zielwert von 140/90 bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern. Möglicherweise profitieren Patienten mit einer Proteinurie >300 bis 1000 mg/Tag.

Die Blutdruckzielwerte wurden infolge dieser Resultate relativiert. Ein Zielblutdruck von 130 mmHG ist für die meisten Patienten mit Diabetes angemessen (C). In Abhängigkeit von Patientencharakteristika und Therapierbarkeit können höhere oder niedrigere Blutdruckwerte angemessen sein (B). Patienten mit Diabetes sollten auf Blutdruckzielwerte von diastolisch 80mmHg hin behandelt werden (B).

**Die Empfehlungen sind** ([www.swisshypertension.ch](http://www.swisshypertension.ch))

- ▶ Generell Blutdruck <140/90 mmHg
- ▶ Diabetiker und Nierenpatienten <130/80 mmHg
- ▶ Isolierte systolische Hypertonie <150 mmHg (>65 mmHg diastolisch)

TAB. 1 „En vogue“ sind Kalziumantagonisten (in Kombination). Sinnvolle Kombinationstherapien sind:		
Empfohlen	Akzeptabel	Inakzeptabel
ACE-I/Diuretikum	BB/Diuretikum	ACE-I/ARB
ARB/Diuretikum	CCB(dihydropyrid.)/BB	Renininhib./ARB
ACE-I/CCB	Renininhib./Diuretikum	RAS Inhib./BB
ARB/CCB	Renininhib/CCB	CCB(non-dihydropyr.)/BB
	Dihydropyr. CCB/non-	Zentralwirksame BB
	Dihydropyr.-CCB	

TAB. 2 Wie soll Insulin verabreicht werden?		
Langwirksame Insuline Insulatard-Levemir-Lantus. Mit allen wurde die gleiche Wirkung erreicht	Kurzwirksame Analoginsuline: Humalog – NovoRapid – Apidra	Mischinsuline: Mixtard – HumalogMix – NovoMix
8 bis 10 Einheiten vor der Bettruhe Insulatard: Durchmischen Injektion in den Oberschenkel Meist fixe Dosis, Titration v.a. aufgrund nüchtern BZ Dosis unabhängig von Essen und aktuellen BZ	Kein Spritz/Ess-Abstand Keine Zwischenmahlzeiten Injektionsort idR Bauch Keine Desinfektion Kein Durchmischen IdR keine Injektion wenn nüchtern	Kurz- und langwirksames Insulin immer Injektion vor der Mahlzeit Mixtard: Spritz-Essabstand Analoginsulin: kein Spritz-Essabstand Zwischenmahlzeiten individuell Durchmischen vor Injektion Keine Injektion wenn nüchtern
Intensivierung der Insulintherapie: Basal plus Insulin Therapie. Beginn mit 3 bis 4 Einheiten Bolusinsulin vor grösster Mahlzeit . Aufrechterhalten des Basalinsulinregimes. Insulinsensitizer aufrechterhalten, Insulinsekretagoga. Anpassung gemäss BZ vor der folgenden Mahlzeit.	Dosisanpassungen der Insulin- therapie. Vor Frühstück Vor Mittagessen Vor Nachtessen Vor Bettruhe	Welche Strategie wählen? Wieviele Injektionen? (Holmann et al N Engl. JMed 2007;357:1716) Strategie individuell festlegen: Regelmässigkeit vs Flexibilität, Tagesablauf. (Buchhalter oder junger Manager)

Eine Meta-Analyse von Elliott et al (Lancet 2007;369:2012-207) ergab die folgenden Odds Ratios für incident diabetes bei den verschiedenen blutdrucksenkenden Medikamenten in der Initialtherapie. Diuretika 1(Referenz),  $\beta$ -Blocker (BB) 0.90 (0.75–1.09),  $p=0.30$ , Placebo 0.77 (0.63–0.94),  $p=0.009$ , Kalziumantagonisten (CCB) 0.75 (0.62–0.90),  $p=0.002$ , ACE-Hemmer (ACE-I) 0.67 (0.56–0.80),  $p=0.0001$ , Angiotensinrezeptorenblocker (ARB) 0.57 (0.46–0.72),  $p=0.0001$ .

Die Medikamenteneinnahme am Abend geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Ereignis-freies Überleben einher als die Medikamenteneinnahme beim Aufwachen.

**Orthostatische Hypotonie:** Wegen der Gefahr einer Orthostatischen Hypotonie sollte der Blutdruck im Stehen gemessen werden. Unter Behandlung werden weniger Orthostatische Hypotonien festgestellt als bei unkontrolliertem Blutdruck. Bei behandelten Patienten mit und ohne Orthostatische Hypotonie ist die durchschnittliche Medikamentenzahl gleich, der BD bei Rauchern ist meistens niedriger – aber in Wirklichkeit höher. Patienten mit Orthostatischer Hypotonie erhalten häufiger Betablocker und weniger häufig ARB oder Nitrate (Valbusa et al J Hypertension 2012;30:53-60).

**Resistente Hypertonie bei Diabetes:** Drei Substanzen inkl. Diuretikum, Bestätigung in der 24h-BD-Messung, Ausschluss einer sekundären Hypertonie (Nierenarterienstenose, Prim. Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Schlafapnoe, Medikamente (NSAID), Gewichtsverlust, Salzrestriktion, körperliche Aktivität, Intensivierung der Therapie, v.a. Diuretika, ev. Aldosteronantagonist. Prof. Battagay fasste seine Ausführungen wie folgt zusammen:

1. ACE-Hemmer oder Sartan massgeschneidert
2. Kalziumantagonist massgeschneidert
3. Thiaziddiuretikum bei Clearance < 30 ml/min
4. Nachtblutdruck normalisieren gegebenenfalls Abenddosis
5. BD über 24 h geschickt mit Substanzen mit kürzerer oder längerer Halbwertszeit im Zielbereich halten
6. Blutdruck sorgfältig monitorisieren im Stehen und mittels 24h-Blutdruckmessung: Hypotonien vermeiden, systolisch und diastolisch, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und leichter Proteinurie
7. Orthostatische Hypotonie wird eher besser mit Behandlung

### Insulintherapie beim Typ 2 Diabetes

Zur Insulintherapie beim Typ 2 Diabetes referierte **Prof. Peter Wiesli**, Frauenfeld. Wann soll Insulin bei Diabetes eingesetzt werden? Wenn der HbA1c-Wert unter oralen Antidiabetika nicht im Zielbereich liegt. d.h. 6% bei neu festgestelltem Diabetes bzw. 7 bis 8% bei Betagten mit koronarer Herzkrankheit. Die Therapie soll patientenorientiert gemacht werden. Der erste Einsatz ist Metformin.

### Therapie des Typ1 Diabetes mit Pumpe und kontinuierlicher Blutzuckermessung

Die Therapiestrategien beim Typ 1 Diabetes mellitus sind:

- Glukose-Sensor
- Ersatzinsulin
- Ersatz  $\beta$ -Zelle
- Gen-Therapie

**Prof. Dr. med. Roger Lehmann**, USZ, wies auf die Entwicklung der Insulintherapie hin.

### Entwicklung der Insulintherapie

1922 wurde das Normalinsulin (Rind/Schwein) erstmals eingesetzt. 1946 folgte das NPH-Insulin (Insulatard, basal). 1953 die Zinkinsuline (Lente u.a.) und im Jahr 1983 schliesslich die Humaninsuline und 1996 die Insulinanaloge, kurzwirksame Insuline (Humalog: B28LysB29Pro). 1999 NovoRapid, 2005 Apidra. Die Verzögerungsinsuline wurden im Jahr 2000(Glargine) und 2004 (Detemir) eingeführt, das inhalierbare Insulin exubera 2006.

1965 wurde der Dextrostix an der Zeitschrift der American Diabetes Association vorgestellt, die amerikanischen Diabetologen lehnten indessen die Blutzuckerselbstmessung ab. In Europa wurde von Boehringer Mannheim der Hämoglukotest entwickelt, der aber das gleiche Schicksal erlitt wie der Dextrostix in den USA. Der Prototyp einer ersten Insulinpumpe, die auch Glucagon abgab und den Blutzucker mass, der Biostator, wurde 1966 vorgestellt. Die erste Schweizerinsulinpumpe wurde Mitte der 80iger Jahre durch die Firma Disetronic Medical Systems AG in Burgdorf hergestellt. Im Jahre 2002 kam die erste Insulinpumpe mit vorgefüllte Penapullen (D-Tronplus) auf den Markt.

In den Jahren 2005 bis 2010 folgten Accu-Chek Spirit und Accu-Chek Combo. Zwischen 1983 bis 2006 wurden Insulinpumpen von Medtronic entwickelt. Die Akzeptanz hat sich im Laufe der Jahre erheblich verbessert.

**Die Indikationen sind:**

- ▶ Häufige Hypoglykämien
- ▶ Dawn Phänomen
- ▶ Wunsch nach Pumpentherapie
- ▶ Schwangerschaft
- ▶ Insulintherapie bei Kleinkindern
- ▶ Zeitzonenshopper/Manager

**Kontraindikationen sind:**

- ▶ Keine adäquate Blutzuckerkontrolle
- ▶ Keine Kenntnisse über Stoffwechsel-Entgleisungen
- ▶ Kein adäquates Handeln bei Blutzuckerschwankungen
- ▶ Keine Bereitschaft für längere Schulung

**Was kann eine Insulinpumpe, was man mit einem Basis-Bolus-System nicht erreichen kann?**

Bis jetzt ergeben sich Schwierigkeiten bei der Reproduktion mit langwirksamem Langzeit-Insulin. Mit Insulinpumpen ergibt sich eine Verbesserung der HbA1c-Werte und eine Reduktion der Hypoglykämien. Voraussetzungen für die Anwendung sind, dass der Patient ein Mobiltelefon bedienen kann, ein eigenes Auto in der Tiefgarage wiederfindet, mindestens 4-8 Blutzuckerkontrollen durchführt, das Basis / Bolus-Prinzip beherrscht und den Wunsch nach einer Pumpentherapie hat.

**Die Vorteile der Insulinpumpentherapie sind:**

- ▶ Weniger Hypoglykämien
- ▶ Basalrate über 24 Stunden programmierbar
- ▶ Physiologisch, automatisch und individuell
- ▶ Weniger Injektionen
- ▶ Kleinere Insulindosierungsschritte
- ▶ Jederzeit Bolusabgabe als Essen oder Korrekturinsulin möglich
- ▶ Bei körperlicher Aktivität oder Krankheit Basalrate temporär veränderbar
- ▶ Diskretes Handling im Restaurant

**Nachteile sind:**

- ▶ Pumpe bleibt kontinuierlich am Körper (=Fremdkörper)
- ▶ Kosmetische Einschränkung
- ▶ Höheres Risiko der Ketoazidose
- ▶ Teureres Therapieverfahren (ca. 10 bis 11 CHF/Tag)

**Was kann eine Insulinpumpe?**

Die Basisrate ist jederzeit neu programmierbar. Das Mahlzeiten- und Korrekturinsulin kann per Knopfdruck und diskret als Bolus abgegeben werden.

**Was kann sie nicht?**

Selbständig den Blutzucker messen, automatisch auf Blutzuckerschwankungen reagieren. Die Zucker-Kontrolle und die Anpassung der Insulindosis müssen vom Pumpenträger beherrscht und vorgenommen werden.

Schlechte Argumente für Insulinpumpen sind „mein Blutzucker muss besser werden. Ich brauche jetzt die Pumpe! Mein HbA1c ist immer so schlecht, da hilft wohl nur die Pumpe! Mit der Pumpe kann ich meinen Diabetes lockerer handhaben!“ Die beste Pumpentherapie mit all ihren Funktionsmöglichkeiten ist nur so gut wie ihr Anwender.

Bolus Expert: Basales, Mahlzeiten- und Korrekturinsulin

Basal = 48% totale Insulindosis

Mahlzeiten Bolus = 43% totale Insulindosis

Korrekturinsulin = 9% totale Insulindosis

Regeln, welche direkt in die Pumpe programmiert werden:

- ▶ für 10g KH: x E Insulin
- ▶ Zielbereich 5–8 mM, BZ > 8 mM, 1E senkt BZ um x mM
- ▶ Wirkdauer Analog: je nach Dosis 3–5 Stunden
- ▶ Häufige Hypoglykämien: Reduktion der höheren %Zahl (Basis)
- ▶ Häufige Blutzuckerspitzen: Erhöhung der tieferen %Zahl (Bolus)

Bei der kontinuierlichen Glukosemessung gilt es den Unterschied zwischen interstitieller vs Plasma Glukose zu berücksichtigen. Es gibt zwei Anwendungen der kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGM): Die CGM für Diagnostik (iPro) und die CGM als Sensor unterstützte Pumpentherapie. Seit 2010 gibt es eine Pumpe mit automatischer Hypoglykämie-Abschaltung. Dadurch vermehrte Sicherheit. Die kontinuierliche Blutzuckermessung senkt aber auch die Variabilität der Blutzuckerwerte. Im JDRF-Trial waren mehr Blutzuckerwerte im beinahe-normoglykämischen Bereich und weniger Hypoglykämien. Die Sensor unterstützte Insulinpumpen-Therapie ergab auch tiefere HbA1c-Werte als die Basis Bolus Therapie (Hermanides J et al Diabetes Med 2011;28:1158-1167).

Der nächste Schritt wird der Closed Loop sein und schliesslich der künstliche Pankreas.

▼ Eleonore E. Droux,  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen