

Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus

Übersicht der Leitlinien zur Diabetes mellitus:

- 1 Kategorie: Allgemeine Aussagen zum D. m.**
 - Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-07-X)
 - Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-08-8)
 - Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-09-6)

- 2 Kategorie: Spezifische Aussagen zum D. m.**
 - Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-10-X)
 - Management der Fettstoffwechselstörungen (ISBN 3-933740-11-8)
 - Makroangiopathie und Herz (ISBN 3-933740-19-3)
 - Behandlung des Typ 1-Diabetes (ISBN 3-933740-17-7)
 - Behandlung des Typ 2-Diabetes (ISBN 3-933740-18-5)
 - Nichtmedikamentöse Therapie (ISBN 3-933740-21-5)
 - Therapiekontrollen (ISBN 3-933740-20-7)

- 3 Kategorie: Spezifische Aussagen zu Begleiterkrankungen beim D. m.**
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-12-6)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-13-4)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie (ISBN 3-933740-15-0)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie (ISBN 3-933740-16-9)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fussyndroms (ISBN 3-933740-14-2)

Autoren:

E. Standl, Ch. Fuchs, F. Parandeh-Shab, H. U. Janka, R. Landgraf, H.-F. Lengeling, Th. Philipp, R. Petzold, P. Sawicki, W. A. Scherbaum, D. Tschöpe

Die Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgt bis Juli 2002. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig, wie bei dieser 1. Auflage, entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

*Deutsches Diabetes Forschungsinstitut an
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
Telefax: 0211/33 68 103
email: scherbaum@dfi.uni-duesseldorf.de*

Die Erstellung der Deutschen Evidenzbasierten Diabetesleitlinie erfolgte in enger Zusammenarbeit folgender Institutionen und Personen:

*Deutsche Diabetes Gesellschaft
Präsident der Legislatur 1999/2000:
Dr. med. R. Renner
Leitlinienkommission:
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum (Vorsitz)
Prof. Dr. med. R. G. Bretzel
Prof. Dr. med. W. Kerner
Prof. Dr. med. R. Landgraf
Prof. Dr. med. R. Renner
Prof. Dr. med. E. Standl*

1. Auflage

Dieses Dokument ist Eigentum der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e.V. (DDG). Es darf zur individuellen Nutzung ausgedruckt werden. Vervielfältigungen, Zitationen, Nutzungen oder Verwertungen (auch auszugsweise) sind nur mit schriftlicher Zustimmung des Vorstandes der DDG erlaubt. Zur Nutzung im Internet kann ein Link auf die Homepage der DDG erfolgen.
Gestaltung und Produktion:
Foglio Medien GmbH, Köln

ISBN 3 -933740-10-x

Vorwort	6
Methodik	10
1. Hypertonie beim Diabetes mellitus	13
1.1. Epidemiologie - Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko -	13
1.2. Definition, Klassifikation und Diagnostik der Hypertonie	15
1.2.1. Definition und Klassifikation	15
1.2.2. Diagnose der Hypertonie	16
1.2.2.1. Blutdruck-Messmethodik	16
1.2.2.2. Ambulante Blutdruckmessung	17
Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung	
Blutdruckselbstmessung	
Zusätzliche Untersuchungen bei Hypertonie und Diabetes	
1.3. Therapie der arteriellen Hypertonie	19
1.3.1. Therapieziele	19
1.3.2. Antihypertensive Therapie	21
1.3.2.1. Nichtmedikamentöse Basistherapie	21
Rolle der strukturierten Schulung	
Änderungen der Lebensgewohnheiten	
1.3.2.2. Medikamentöse Therapie	22
Bevorzugte und wissenschaftlich evaluierte Therapiemöglichkeiten	
Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten	
1.4. Literaturverzeichnis	26
Appendix	34

Vorwort

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat epidemische Ausmaße angenommen und steigt weiter an. Die Erkrankung wirft erhebliche sozialmedizinische Probleme auf. Vor allem kann der Diabetes das Leben jedes einzelnen betroffenen Menschen in gravierender Weise beeinflussen. Obwohl in umschriebenen Bereichen und Institutionen große Erfolge zu verzeichnen sind, ergibt die eingehende Analyse der Ist-Situation eine erschreckend große Variationsbreite der Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus Betroffenen. Ebenso vielfältig, nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Qualität des methodischen Ansatzes, ist die Qualität der im deutschsprachigen Raum verfügbaren Leitfäden zu Diabetes mellitus. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat sich daher zum Ziel gesetzt, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte -Wissenschaftler, Ärzte, diabetologisch ausgebildete nicht ärztliche Gruppen, Kostenträger und Patientenorganisationen- einen nationalen Ansatz zur Sicherung und Verbesserung der Versorgungsqualität in der Diabetologie mit diesen evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien zu schaffen.

Sie sollen eine orientierende Hilfe sein bei der Definition des Notwendigen und Überflüssigen in der Versorgung von Diabetikern. Die Leitlinien unterstützen damit die Umsetzung der im Gesundheitsstrukturgesetz 2000 verankerten Richtlinien, nach denen der Nutzen, die Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen müssen.

Die Evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien DDG sind als Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zusammen mit dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (IGKE) entstanden.

Dabei wurden die folgenden Leitlinienthemen als vorrangig eingestuft, die in einem ersten Block bearbeitet wurden:

1. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus
2. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus
3. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus
4. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie
5. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie
6. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie
7. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus

8. Herz- und Makroangiopathie
9. Management der Fettstoffwechselstörungen
10. Therapiekontrollen einschließlich Selbstkontrolle durch den Patienten und Kontrollen durch den Arzt
11. Nichtmedikamentöse Therapie
12. Behandlung des Typ 1-Diabetes
13. Behandlung des Typ 2-Diabetes
14. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie
15. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fuss-Syndroms

Erstellungsprozess

Die hier vorgelegten Leitlinien sind genauso wie die weiteren in der o.g. Liste genannten Leitlinien nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess entstanden. Sie sind das Ergebnis sehr umfangreicher systematischer Literaturrecherchen und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie eingehender interdisziplinärer Diskussionen von Experten, deren Kerngruppe als Autoren aufgeführt ist.

Das methodische Vorgehen bei der Entwicklung dieser Leitlinien versucht die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen und enthält die folgenden Schritte (siehe auch Abschnitt Methodik):

- Definition der Suchbegriffe zu den Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline mit PubMed®, KnowledgeFinder®, HealthStar® sowie Cochrane, Embase u.v.a.m.).
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen
- Evaluation der Evidenz dieser Publikationen nach den Kriterien der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): es werden die klinischen Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt und zusätzlich nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet. Dabei nehmen z.B. Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien und randomisierte kontrollierte Studien den höchsten Stellenwert ein.
- Formulierung eines Rohentwurfs der Leitlinien-Empfehlungen auf Grundlage der Kernaussagen dieser gesicherten und bewerteten Literatur; Integration von interner Evidenz (nicht publizierte Studien, Erfahrungen von Experten) in die Rohentwürfe durch Diskussionsrunden der von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft benannten Expertenteams und Experten angrenzender Fachdisziplinen.

Vorwort

- Publikation der so auf Praktikabilität und Plausibilität geprüften und überarbeiteten draft-Versionen als Diskussionsentwürfe in einem Sonderheft der Zeitschrift "Diabetes und Stoffwechsel" (Band 8, Suppl.3, vom 20.Juli 1999) sowie als virtuelle Dokumente auf den Internetseiten des IGKE. Damit wurde der Entwurf einem erweiterten Forum zur kritischen Bewertung vorgestellt, verbunden mit der Aufforderung, sich aktiv an der Leitlinie durch Eingabe von Kommentaren, Ergänzungs- und Änderungswünschen zu beteiligen.
- Alle bis zur Drucklegung eingegangenen Änderungswünsche wurden nach Diskussion innerhalb der Expertengruppe entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Ergebnis dieses Prozesses sind die vorliegende Langversionen der Diabetes-Leitlinien, die von der Leitlinienkommission der DDG nochmals gesichtet und vom Vorstand der DDG am 12.Mai 2000 verabschiedet wurden.

Verantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für diese Leitlinien liegt bei der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch ihren Präsidenten. Die DDG hat für die Realisierung des Gesamtprozesses eine Leitlinienkommission eingerichtet, der die folgenden Personen angehören:

Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Karlsburg

Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel, Gießen

Dr. med. Rolf Renner, München

Prof. Dr. med. Hans-Georg Joost, Aachen

Weiterentwicklung der Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien sind die wissenschaftlich begründeten Langversionen zu den Themenschwerpunkten. Die Gültigkeit ist bis zum 1. Juni 2002 begrenzt. Im Falle neuer, relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung. Wichtig ist der Hinweis, daß die vorliegenden Langversionen noch keine schematisch dargestellten Handlungsanweisungen und Algorithmen enthalten. In den nächsten Monaten werden auf den wissenschaftlichen Versionen aufbauende Anwenderversionen erstellt und publiziert werden. Diese werden alle für die praktische Umsetzung der Leitlinien relevanten Aspekte enthalten und eine Zusammenfassung der ausgesprochenen Empfehlungen in Form von Algorithmen. Darüber hinaus werden kurze Patientenversionen verfasst werden, die diese Empfehlungen in eine für den Patienten zugängliche Sprache übertragen.

Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinien wurde von der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaft (Deutsche Diabetes-Gesellschaft) unabhängig von Interessensgruppen finanziert. Ein Teil der Gelder wurde über Mitgliederbeiträge und Spenden, ein anderer Teil durch Firmengebühren im Rahmen der Jahrestagungen der DDG und ein weiterer Teil durch nicht auftragsgebundene Spenden des Industrieforums Diabetes (IFD) an die DDG aufgebracht. Alle Experten arbeiteten ehrenamtlich und haben keine Honorare bezogen. Reisekosten und Sekretariatskosten wurden in Anlehnung zu den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet.

An dieser Stelle möchten wir, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und das Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln, uns sehr herzlich bei den vielen Beteiligten, aber auch bei allen, die durch ihre Zusendungen an Kritiken und Anregungen, maßgeblich zum Gelingen dieser Leitlinien beigetragen haben, bedanken.

Wir hoffen sehr, daß diese evidenzbasierten Leitlinien dazu beitragen werden, die medizinischen Interventionen wie Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung des Diabetes mellitus und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen in Deutschland zu verbessern.

Düsseldorf, Köln und München, im Mai 2000

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum

Vorsitzender der Leitlinienkommission

Dr. Rolf Renner

Präsident der DDG

Prof. Dr. Karl W. Lauterbach

Direktor des IGKE, Universität zu Köln

Methodik

Zur Methodik der Erstellung der Diabetes-Leitlinie DDG

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses versucht den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen. Es beruht auf für gute Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u.a. von der Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR, 1992], der Evidence-Based Medicine Working Group [Hayward et al., 1995], des Scottish Intercollegiate Guidelines Netzwerks [SIGN, 1999] und der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin [ÄZQ, 1999] als Standard definiert wurden. Eine ausführliche Beschreibung wird gesondert publiziert. Hier wird das methodische Vorgehen zusammenfassend beschrieben:

Expertenauswahl

- Der Vorstand und die Leitlinienkommission der DDG haben für die jeweiligen Leitlinien die auf diesen Gebieten anerkannten Autoritäten zu Experten-Panels zusammengestellt.

Literaturrecherche

- Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline u. a. mit PubMed®, Knowledge FINDER®, HealthStar®, sowie Cochrane, Embase u. a.) in Absprache mit den Expertengremien.
- Festlegung der Deskriptoren (Appendix 1 - Appendix 4) mit den Experten der Fachdisziplinen, Allgemeinmediziner, Patientenvertretern und Vertretern der Selbstverwaltung durch Konsensusfindung.
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur (englisch und deutsch, klinische Studien bzw. kein Tierexperiment), aber auch der bereits verfügbaren Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen, in einem Haupt- und Nebensuchverfahren sowie Verfahren im Schneeballsystem (Appendix 5 und 6a).
- Überprüfung der Suchergebnisse auf ihre Relevanz hin durch Fachkräfte (Ärzte des IGKE, Wissenschaftler und Ärzte der Expertengremien)

Bewertung und Evaluation

- Klassifizierung der Studien von in Analysen von Studiendesign erfahrenen Ärzten sowie Diplomstatistiker gemäß ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft in Anlehnung der AHCPR und SIGN in Evidenzklassen I-IV (siehe Tabelle 1). Im Falle der divergierenden Meinung wurde mittels Diskussion durch Konsens klassifiziert.

Erstellung

- Erstellung von "draft-versionen" (Rohentwürfen) aus den Kernaussagen der gesichteten und bewerteten Literatur.
- Konsertierungstreffen der Experten-Panels (durchschnittlich 2-4mal) zur Diskussion der Inhalte der "drafts".
- Vorstellung der "draft-versionen" als Diskussionsentwürfe auf Fachsymposien, öffentlichen Symposien und im Internet zur Erörterung und kritischen Kommentierung.
- Berücksichtigung von eingegangenen Änderungs- und Korrekturwünschen sowie Ergänzungen im Rahmen von Telefon- und Kleingruppenkonferenzen sowie schriftlicher Kommunikation (postalisch wie elektronisch).
- Abschluss der Expertenversionen.
- Auf Grundlage der endgültigen Fassung der Expertenversionen Erstellung von Anwender- und Patientenversionen.
- Dissemination und Implementation aller Versionen, Evaluation.

Nach Ollenschläger et al., 2000, (Appendix 7) ist die wissenschaftliche und politische Legitimation von evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien hoch. Daher lässt sich die hohe Compliance mit diesem Leitlinien-Typ im Vergleich zu anderen erklären [Cabana et al., 1999; Klazinga et al., 1994]. Die EBM-Strategie der vorliegenden Leitlinien wurden in Anlehnung an der AHCPR und der SIGN definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht-randomisierten und nicht-kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Methodik, 1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

Die Gewichtung der ausgesprochenen Interventionsempfehlungen (Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation) mit Härtegraden A bis C wurde von klinisch versierten Experten gemäß der zugrundeliegenden Evidenz **und** der klinischen Relevanz vorgenommen.

In Bereichen, in denen die klinische Evidenz abweichend von der wissenschaftlichen Evidenz gewichtet werden musste, wurde der Härtegrad der Empfehlung in einem interdisziplinären Konsensusverfahren festgelegt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden

Härtegrade	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Erläuterungen:

Empfehlungen, für die die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können den höchsten Härtegrad A erhalten.

Interventionen, für die Evidenzklassen Ia oder Ib vorliegen, können dagegen wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung den niedrigsten Härtegrad erhalten.

Die notwendige Transparenz wird dadurch erzielt, dass den jeweiligen Empfehlungen sowohl die zugrundeliegende externe Evidenz als auch der Härtegrad der Empfehlung zugeordnet wird.

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

1.1. Epidemiologie - Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko -

Hypertonie und Diabetes sind klassische Risikofaktoren für die gehäufte Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen [John et al., 1993, EK IIa; Hansson et al., 1998, EK Ib; Manson et al., 1991, EK IIb; Oberman et al., 1990, EK Ib; Trenkwalder et al., 1994a, EK IIb und 1994b, EK III; **Härtegrad A**]. Die Koinzidenz von Diabetes und Hypertonie führt zur Risikopotenzierung [Borch-Johnson et al., 1985, EK IIb; Epstein et Sowers, 1992, EK IV; Fuller et Head, 1989, EK III; Grossmann et Messerli, 1996, EK IV; Hanefeld et al., 1991a, EK Ib; Hypertension in Diabetes Study Group, 1993a, EK IIb; Janka et al., 1992, EK IIa; Samuellsen et al., 1985, EK Ib; Samuellsen et al., 1994, EK III; **Härtegrad A**]. Im Vergleich zu nicht-diabetischen normotensiven Kontrollpersonen besitzt ein hypertensiver Diabetiker ein etwa vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko [Hypertension in Diabetes Study Group, 1993b, EK Ib]. Der Hypertonus gilt auch als Progressionsfaktor für die mikrovaskulären Komplikationen Nephropathie, Retinopathie und wahrscheinlich auch für die Neuropathie.

Diabetiker, die zusätzlich an einer Hypertonie erkrankt sind, werden nach der Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation und der Internationalen Hochdruckgesellschaft (WHO/ISH) und dem Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) der (hohen) Risikogruppe zugeordnet, bei der mit einer 20 bis 30 %igen Wahrscheinlichkeit mit einem kardiovaskulären Ereignis in den nachfolgenden 10 Jahren zu rechnen ist [Chalmers et al., 1999, EK IV; JNC VI, 1997, EK IV; **Härtegrad A**].

Mit der Manifestation einer diabetischen Nephropathie wird das kardiovaskuläre Risiko nochmals gesteigert. Diese Patienten werden in die „Very-High-Risk-Group“ eingruppiert, bei der mit einer über 30%igen Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in den nachfolgenden 10 Jahren zu rechnen ist [Chalmers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

Die arterielle Hypertonie weist eine hohe Koinzidenz mit beiden Formen des Diabetes mellitus auf und tritt bei Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern auf [Hanefeld, 1991, EK Ib; Janka, 1978, EK IIb; Reaven et al., 1990, EK IIb; Standl et al., 1996, EK IIb; **Härtegrad A**]. Ihre Prävalenz ist bei Diabetikern 1,5 bis 2 mal höher als bei vergleichbaren nichtdiabetischen Kontrollgruppen [Simonson, 1988, EK IV]. Beim Typ 1-Diabetes haben ca. 30 % der Patienten nach 20jähriger Krankheitsdauer eine diabetische Nephropathie entwickelt, deren frühes Zeichen ein arterieller Hypertonus ist [Andersen et al., 1983, EK IIb; Christlieb et al., 1981, EK III; Hasslacher et al., 1989, EK III; Mogensen et Christensen, 1984, EK III; Mogensen et al., 1983, EK III;]

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

Härtegrad A]. Der Blutdruckerhöhung geht oftmals ein Stadium der Mikroalbuminurie voraus [Parving et al., 1988, EK III; **Härtegrad B**]. Für eine frühe Diagnose ist die Beobachtung des gehäuften familiären Auftretens von Hypertonie und diabetischer Nephropathie von Bedeutung [Krolewski et al., 1986, EK IIb; Seaquist et al., 1989, EK III; Roglic et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad B**].

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Typ 2-Diabetikern in Deutschland wurde mit 70 bis 80 % angegeben [Hypertension in Diabetes Study Group, 1993a, EK IIb; Standl et al., 1989, EK IIb; **Härtegrad B**]. Besonders häufig ist bei älteren Menschen das Auftreten einer isolierten systolischen Hypertonie [Burt et al., 1995, EK III; Sagie et al., 1993, EK III; **Härtegrad B**]. Für die Praxis von Bedeutung ist, dass häufig bereits vor und zum Zeitpunkt der Manifestation des Typ 2-Diabetes eine Hypertonie besteht [Hanefeld et al., 1991, EK Ib; Hypertension in Diabetes Study Group, 1996, EK Ib; Kannel et al., 1991, EK IIb; **Härtegrad A**]. Die enge Beziehung von Hypertonie zum Typ 2-Diabetes manifestiert sich beim Insulinresistenz- bzw. beim Metabolischen Syndrom. Gemäß seiner Definition ist das Metabolische Syndrom gekennzeichnet durch ein Bündel gemeinsam auftretender Gefäßrisikofaktoren. In erster Linie sind dies abdominelle Adipositas, pathologische Glukosetoleranz und Insulinresistenz bzw. Typ 2-Diabetes, essentielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie mit erniedrigtem HDL-Cholesterin und mit Hypertriglyzeridämie [De Fronzo, 1991, EK IV; Haffner et al., 1992, EK IIb; Larsson et al., 1993, EK IV; Kaplan, 1989, EK IV; Reaven, 1988, EK IV; **Härtegrad A**]. Beim Typ 2-Diabetiker bestehen bei Diagnosestellung häufig noch keine Zeichen einer manifesten diabetischen Nephropathie [Hypertension in Diabetes Study Group, 1993a, EK IIb; Standl et al., 1989, EK IIb; **Härtegrad B**]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung gehört jedoch auch beim Typ 2-Diabetiker die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu den typischen und häufigen Komplikationen. Auch hier wird die Hypertonie zum entscheidenden prognostischen Faktor [Schmitz, 1997, EK IV; Tanaka et al., 1998, EK III; UKPDS 39, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**].

Eine besondere Form der Hypertonie ist das Fehlen der nächtlichen Blutdrucksenkung bei aufgehobenem zirkadianen Blutdruckrhythmus. Bei Patienten mit Diabetes ist dies Phänomen als Hinweis auf existente oder entstehende Endorganschäden zu werten: In einer 3-Jahres-Verlaufsuntersuchung an 41 Typ 1-Diabetikern mit initialer Normoalbuminurie wurde für Patienten mit fehlendem nächtlichen Blutdruckabfall ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer Albuminurie beobachtet als für Patienten mit adäquater zirkadianer Blutdruck-Tagesrhythmik [Poulsen et al., 1998, EK IV; **Härtegrad C**]. Auch ist die aufgehobene zirkadiane Blutdruckrhythmik mit nächtlichem Blutdruckanstieg beim (Typ 2-) Diabetiker mit einem zofach höheren Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit nächtlichem Blutdruckabfall verbunden [Nakano et al., 1998, EK III; **Härtegrad B**].

Die Hypertonie hat sich als eines der wesentlichen pathogenetischen Prinzipien bei der Atherogenese herausgestellt. In der multinationalen WHO-Studie wiesen hypertensive Diabetiker in den Untergruppen ein 2,2 bis 5fach höheres makrovaskuläres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu normotensiven Diabetikern auf [Fuller et Head, 1989, EK III; **Härtegrad B**].

1.2. Definition, Klassifikation und Diagnostik der Hypertonie

Die aktuellen Empfehlungen des internationalen Komitees der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Internationalen Hochdruckgesellschaft (International Society of Hypertension (ISH)) und des Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) sehen niedrigere Grenzwerte als bisher für die Definition der arteriellen Hypertonie vor. Es wird jedoch betont, dass jede Grenzwertfestlegung willkürlich ist, da eine kontinuierliche Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und kardiovaskulärem Risiko besteht. Konsequenterweise sollte nicht allein die Höhe des Blutdrucks, sondern das gesamte kardiovaskuläre Risiko des individuellen Patienten entscheidungsleitend für den Beginn einer blutdrucksenkenden Therapie sein.

Es werden auch keine gesonderten Empfehlungen für ältere Patienten mit Hypertonie oder für Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (ISH) gegeben. Jede Form der Hypertonie erhöht das kardiovaskuläre Risiko des Betroffenen - bei Diabetikern ist es überproportional erhöht [Borch-Johnsen et al., 1985, EK IIb; Hypertension in Diabetes Study Group, 1993b, EK Ib; **Härtegrad A**] - so dass Empfehlungen zum Hypertoniemanagement mit dem erklärten Ziel der Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität für jede Hochdruckform Gültigkeit haben [Chalmers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

1.2.1. Definition und Klassifikation

Von der WHO/ISH und der JNC wurde folgende Definition für das Vorliegen eines Bluthochdrucks gegeben: Ein Bluthochdruck besteht bei Erwachsenen (18 Jahre), die nicht antihypertensiv vorbehandelt sind, wenn folgende Blutdruckwerte bei mehrfacher Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen vorliegen [Chalmers, 1999, EK IV; JNC VI, 1997, EK IV; **Härtegrad A**]:

Systolischer Blutdruck:	≥ 140 mmHg und/oder
diastolischer Blutdruck	≥ 90 mmHg

Die World Health Organisation, die International Society of Hypertension sowie das Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure haben in ihren Definitionen der Hypertonie und ihrer Einteilung in

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

Kategorien den Begriff »hochnormaler Blutdruckbereich« neu eingeführt. Danach gelten Personen mit Blutdruckwerten von systolisch 130 -140 mmHg und diastolisch 85 - <90 mmHg nicht als Hypertoniker, sondern sie haben ein erhöhtes Risiko, eine definitive arterielle Hypertonie mit entsprechenden kardiovaskulären Folgeschäden zu entwickeln und sollten daher fortlaufend kontrolliert werden [Chalmers, 1999, EK IV; JNC VI, 1997, EK IV; **Härtegrad B**].

Bezüglich der Definition bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sei auf die Leitlinie »Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus« verwiesen.

1.2.2. Diagnose der Hypertonie

Die Diagnose der Hypertonie erfolgt anhand von auskultatorischen Messungen durch den Arzt mit geeichten Messgeräten unter standardisierten Bedingungen und mit wiederholten Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten [Chalmers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

Die Messung des Blutdrucks erfolgt im Liegen oder Sitzen (nach fünf Minuten Ruhe) mit geeigneter Blutdruckmanschettengröße (s. Tabelle 2). Initial ist der Blutdruck an beiden Armen zu messen. Kontrollmessungen werden dann an dem Arm, an dem der höhere Wert registriert wurde, durchgeführt. Zur Erfassung einer orthostatischen Dysregulationstörung, z. B. im Rahmen einer autonomen Neuropathie oder unter medikamentöser Therapie, erfolgt eine Messung des Blutdrucks nach dem Aufstehen aus liegender Position (sofort und nach zwei Minuten).

Tabelle 1:

Wahl der Blutdruckmanschette in Abhängigkeit vom Oberarmumfang [Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., 1997, EK IV]

Oberarmumfang (cm)	Gummiteil der Manschettengröße Breite x Länge (cm x cm)
< 33	12 bis 13 x 24
33 bis 41	15 x 30
> 41	18 x 36

1.2.2.1. Blutdruck-Messmethodik

- Manschette 2,5 cm über der Ellenbeuge fest anliegend platzieren;
- Ellenbeuge und gebeugten Unterarm in Herzhöhe positionieren;
- Aufpumpen der Manschette unter Palpation des Radialispulses um 30 mmHg über den Druck, bei dem der Puls verschwindet;

- Langsames Ablassen des Druckes um 2 bis 3 mmHg/sec unter gleichzeitigem Auskultieren der Korotkow-Töne in der Ellenbeuge des Oberarmes über der Arteria brachialis;
- Manometerstand beim ersten hörbaren Geräusch = systolischer Druck;
- Manometerstand beim vollständiges Schwinden der Töne = diastolischer Druck
- Nach einer Ruhephase von wenigen Minuten 2. Messung durchführen. Der 2. Messwert wird übernommen;
- Werden zur Verlaufskontrolle oszillometrische Blutdruckgeräte eingesetzt, muss sichergestellt sein, dass mit beiden Verfahren gleiche Messergebnisse erhoben werden;

1.2.2.2. Ambulante Blutdruckmessung

Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

Von den Möglichkeiten der ambulanten Blutdruckmessung hat die 24-Stundenblutdruckmessung gerade bei Diabetikern einen besonderen Stellenwert erlangt, da eine aufgehobene zirkadiane Blutdrucktagesrhythmik mit aufgehobener nächtlicher Blutdrucksenkung als diagnostischer Hinweis auf existente oder entstehende Endorganschäden gewertet werden kann. In einer Studie mit 72 Typ 2-Diabetikern wurde z.B. nachgewiesen, dass Typ 2-Diabetiker signifikant häufiger als nicht-diabetische hypertensive Kontrollpersonen ein Fehlen der nächtlichen Absenkung des Blutdrucks (»non dipping«) aufweisen. Eine Aufhebung des zirkadianen Blutdruckrhythmus mit abgeschwächter nächtlicher Blutdruckabsenkung (<10 %) korrelierte bei Typ 2-Diabetikern signifikant mit dem Ausmaß der Albuminausscheidung im 24-Stunden-Harn [Equiluz-Bruck et al., 1996, EK IIa; **Härtegrad B**]. Allerdings können nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin aktuell keine verbindlichen Grenzwerte sowohl für den Blutdruck als auch für das vom Normalen abweichende Ausmaß der nächtlichen Blutdruckabsenkung gegeben werden. In Anbetracht dieser Zusammenhänge und des besonderen kardiovaskulären Risikos der Diabetespatienten für kardiovaskuläre Komplikationen empfiehlt sich die ambulante 24-Stundenblutdruckmessung als weiterführende diagnostische Maßnahme. Eine spezielle Indikation ergibt sich für die Verlaufskontrolle nach Beginn der antihypertensiven Behandlung und bei therapierefraktärer Hypertonie [Chalmers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad B**].

Blutdruckselbstmessung [Chalmers et al., 1999, EK IV]

Die Selbstmessung kann für den Patienten eine wertvolle Hilfe im eigenverantwortlichen und verständigen Umgang mit dem Gesundheitsproblem Hypertonus sein und die Therapietreue fördern. Grundsätzlich sind folgende Vorbehalte zu berücksichtigen:

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

1. Studien in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit Bluthochdruck haben ergeben, dass ambulante Selbstmessungen mit Blutdruckwerten von 125/80 mmHg niedriger lagen als die „Praxiswerte“ mit 140/90 mmHg [Thijs et al., 1998, EK Ia].
2. Es muss eine routinemäßige Überprüfung und Eichung der Heimmessgeräte gewährleistet sein.
3. Blutdruckmessgeräte, die die Messung am Finger vorsehen, sind nicht geeignet. Die Oberarmmessung ist der Unterarmmessung vorzuziehen, da letztere eine erhöhte Störanfälligkeit aufweist. Unabhängig von der Methodik sollten bei jedem Arztbesuch vergleichende Messungen bei dem Patienten erfolgen.

Zusätzliche Untersuchungen bei Hypertonie und Diabetes in Anlehnung an JNC VI [1997, EK IV] und ADA [2000, EK IV]

Zur Erfassung von diabetischen und hypertensiven Organschäden sind erforderlich: **Anamnese** mit besonderem Bezug auf eventuell bereits bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen: z.B. frühere transitorische ischämische Attacken, Schlaganfälle oder Herzinfarkte, koronare Herzerkrankung (Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen), Claudicatio intermittens, Erfassen von körperlicher Aktivität und Übergewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum.

Körperliche Untersuchung: Neben der schon beschriebenen Blutdruckmessung an beiden Armen muss initial eine Blutdruckmessung an beiden Beinen erfolgen (mit geeigneten Manschetten), eine Auskultation des Herzens, der Karotiden und der Femoralarterien und die Palpation der Pulse.

Laborchemische Untersuchungen: Blutbild, Kalium und Kreatinin im Serum, Urinstatus mit Albuminausscheidung und Proteinuntersuchung, Lipidstatus. Bei Verdacht auf eine endokrin bedingte Hypertonie Durchführung entsprechender Hormonanalysen.

Apparative Untersuchungen:

- EKG,
- * 24-h-Blutdruckmessung zum frühzeitigen Erfassen des aufgehobenen Tag-Nacht-Rhythmus,
- Echokardiographie zur Erfassung einer Linksherzhypertrophie, von Dys- und Akinesien und zur Bestimmung der Ejektionsfraktion,
- Ultraschall-Doppleruntersuchung und Gefäßstatus zur Erfassung des kardiovaskulären Globalrisikos,
- * Ultraschall des Abdomens (Nieren, Aortensklerose),
- Fundoskopie.

* Fakultative Untersuchungen

Die üblichen Intervalle dieser Untersuchungen als Verlaufskontrollen entsprechen den im Gesundheits-Pass Diabetes vorgesehenen Intervallen. Unter besonderen Umständen sind die Untersuchungsabstände entsprechend anzupassen, wobei die Kosten-Nutzenrelation, d.h. Erkenntniszugewinn und Patientennutzen zu Ressourcenverbrauch zu berücksichtigen sind [Chalmers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad C**].

1.3. Therapie der arteriellen Hypertonie

Obwohl ausreichende Evidenz besteht, dass eine systemische Blutdrucksenkung und sogar das Absenken hochnormaler Blutdruckwerte die kardiovaskuläre Komplikationsrate, die Inzidenz der Mikroalbuminurie und die Progression einer schon bestehenden Nephropathie sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetikern senken [Hansson et al., 1998, EK Ib; Mykkänen et al., 1994, EK IIb; Parving et al., 1996, EK IIb; UKPDS 38, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**], entspricht die Qualität der Behandlung nicht diesen Erkenntnissen [Keller et al., 1996, EK IIb; Koch et al., 1991, EK III; Pommer et al., 1997, EK IV; **Härtegrad A**]. Das therapeutische Vorgehen bei der arteriellen Hypertonie wird wesentlich vom Schweregrad und dem Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren bestimmt, wobei die unterschiedliche Genese und prognostische Bedeutung des Bluthochdrucks bei Diabetikern unterschiedliche therapeutische Strategien erfordern.

1.3.1. Therapieziele

Zentrales therapeutisches Ziel ist, durch Blutdrucksenkung die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der hypertensiven Diabetiker zu reduzieren. Aus den Ergebnissen der Hypertension Optimal Treatment-Studie (HOT) ergeben sich Hinweise, dass das kardiovaskuläre Risiko um so geringer ist, je niedriger der Blutdruck gesenkt werden kann [Hansson et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad A**]. Bei den in dieser Studie eingeschlossenen 1501 Diabetikern wurde eine 51%ige Reduktion aller bedeutenden Ereignisse - definiert als letale und nicht-letale Myokardinfarkte und zerebrale Insulte sowie sonstige kardiovaskulär bedingte Sterbefälle - in der Zielgruppe mit einem diastolischen Blutdruckwert < 80 mmHg im Vergleich zur Zielgruppe mit einem diastolischen Blutdruckwert < 90 mmHg beobachtet. Diese Beobachtungen sind Ergebnisse einer Subgruppenanalyse, und die Zahl der Ereignisse war gering. Dabei nahm die Anzahl der Ereignisse nach 3,8 Jahren Behandlungsdauer von 45 auf 22 ab. In der UKPDS-Studie (Typ 2-Diabetiker: n = 1148) wurde in der Gruppe mit straffer Blutdruckeinstellung (erreichter durchschnittlicher Blutdruckwert 144/82 mmHg, n=758) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren eine 32%ige Risikoreduktion der vornehmlich diabetesbezogenen Mortalität im Vergleich zur Gruppe mit höheren Zielblutdruckwerten (154/87 mmHg, n=390) beobachtet. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 56 Jahren.

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

Ein Schwellenwert zur Prävention von hypertensiven Folgekrankheiten bei Diabetikern ist aus den vorliegenden Daten nicht abzuleiten. Die Evidenz für einen Blutdruckschwellenwert als Kriterium für den Therapiebeginn ist inkonsistent. Behandlungsbeginn und -ziel müssen individuell definiert werden. In den überarbeiteten Empfehlungen des Joint National Committee zur Behandlung von Hochdruck bei Diabetikern wird ein Zielblutdruckwert von 130/85 mmHg angegeben [JNC VI, 1997, EK IV]. Die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft schließt sich diesen Empfehlungen an [ADA, 2000, EK IV]. Die Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), formuliert auf einer Konsensuskonferenz im Dezember (1998) mit Delegierten der DDG, der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. und der Nephrologischen Gesellschaft lauten: Der Blutdruck sollte zuverlässig unter 140/85 mmHg gesenkt werden, wenn möglich (d.h. bei guter Verträglichkeit) unter 130/80 mmHg. Bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie bzw. bei manifester Nephropathie ist eine Senkung unter 130/80 mmHg anzustreben [Schäfers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad B**]. Ähnliche Ziele formulieren auch die »Guidelines« der IDF Europe [European Diabetes Policy Group, 2000, EK IV; **Härtegrad B**]

Aus den Ergebnissen der HOT-Studie lässt sich ableiten, dass das kardiovaskuläre Risiko um so geringer ist, je niedriger der Blutdruck gesenkt werden kann [Hansson et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad A**]. Diese Ergebnisse untermauern die Empfehlungen des JNC und der ADA, nach denen bei Typ 1-Diabetikern und bei jüngeren Typ 2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie und drohender Verschlechterung der Nephropathie tiefnormale Werte (120/80 mmHg) als Therapieziel benannt wurden [JNC VI, 1997, EK IV; ADA, 2000, EK IV, **Härtegrad A**].

In Tabelle 2 sind die Zielwertbereiche für den Blutdruck bei Diabetikern zusammengefasst. Die Normalisierung des Blutdrucks wird angestrebt bei guter Verträglichkeit unter Berücksichtigung der Nutzen/Risiko-Relation und der Zusatzerkrankungen.

Tabelle 2:

Therapiezielbereiche für den Blutdruck bei Diabetikern [DDG, 1999, Evidenzklasse IV]

Problematik	Blutdruck-Zielbereiche	
	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Diabetiker mit essentieller Hypertonie bei guter Verträglichkeit eines RR von 140/85 mmHg	unter 140 unter 130	unter 85 unter 80
Diabetiker mit Mikroalbuminurie und/oder manifester Nephropathie	unter 130, besser noch 120	unter 80

1.3.2. Antihypertensive Therapie

1.3.2.1. Nichtmedikamentöse Basistherapie

Für die Betreuung des chronisch kranken hypertonen Diabetikers sind langfristige Therapiestrategien erforderlich, die in der Regel die frühzeitige Kombination nicht-medikamentöser und medikamentöser Behandlung vorsehen müssen.

Rolle der strukturierten Schulung

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie und Einnahmetreue des Patienten ist die vertrauensvolle Zusammenarbeit von Arzt und Patient. Dafür ist gute Information und Motivation erforderlich. Dies beinhaltet insbesondere die Einbeziehung des Betroffenen in die Mitverantwortung, z.B. durch Einweisung in die Blutdruckselbstmessung, Erkennung und Therapie bei orthostatischen Blutdruckreaktionen oder extremen Blutdruckerhöhungen, Wirkungen der antihypertensiven Therapie. Dabei haben sich strukturierte Patientenschulungsprogramme als besonders wirkungsvoll erwiesen. Die therapeutische Bedeutung der strukturierten Schulung mit Einbeziehung der Patienten zeigte sich in einer Reduktion von Morbidität und Mortalität, wie dies anhand von Daten bei Typ 1-Diabetikern im Stadium der manifesten Nephropathie belegt wurde [Sawicki et al., 1995, EK III].

Änderungen der Lebensgewohnheiten

Während bei den überwiegend jüngeren normgewichtigen Typ 1-Diabetikern mit beginnender oder manifester Nephropathie und den normgewichtigen jüngeren Typ 2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie für eine konsequente Senkung des Blutdrucks auf Werte unter 130/80 mmHg fast immer eine medikamentöse Therapie erforderlich ist, stehen bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund der Bemühungen. Insbesondere Gewichts- und Alkohol- sowie Kochsalzrestriktion tragen zur Blutdrucksenkung und Reduktion der antihypertensiven Medikation bei [Dodson et al., 1989, EK Ib; Pacy et al., 1984, EK III; Hypertension in Diabetes Study Group, 1993a, EK IIb; **Härtegrad A**]. Eine Gewichtsreduktion hat nicht nur günstige Auswirkungen auf den Blutdruck, sondern auch auf Blutzucker und Lipidstatus [Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group, 1997, EK Ib; **Härtegrad A**].

Zu den vordringlichen Änderungen der Lebensgewohnheiten gehört der absolute Verzicht auf das Rauchen. Neben den kanzerogenen Eigenschaften schädigt Rauchen in hohem Masse Herz und Gefäße [Orth et Ritz, 1998, EK IV; Orth et al., 1997, EK IV; Sawicki et al., 1996, EK IIa; **Härtegrad A**]. Hörner und Mitarbeiter konnten an

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

hypertensiven und normotensiven Patienten in einer multivariaten Analyse zeigen, dass Rauchen der am stärksten mit dem Vorliegen einer Mikroalbuminurie assoziierte Faktor war [Hörner et al., 1996, EK IIa; **Härtegrad B**]. Bei Typ 1-Diabetikern erhöht Rauchen das Risiko für die Entstehung von Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie [Orth et Ritz, 1998, EK IV]. Ebenso ist bei Rauchern die Progressionsrate der diabetischen Nephropathie bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz deutlich erhöht.

1.3.2.2 Medikamentöse Therapie

Bei nicht ausreichender Wirkung der Allgemeinmaßnahmen ist eine medikamentöse Therapie einzuleiten, um Zielblutdruckwerte unter 140/85 - und falls toleriert - unter 130/80 mmHg zu erreichen. Die Allgemeinmaßnahmen sollen beibehalten werden. Nach den aus Interventionsstudien gewonnenen Erkenntnissen stehen zur Behandlung der Hypertonie bei Diabetikern vorzugsweise folgende Medikamentengruppen zur Verfügung:

- Diuretika,
- kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker,
- ACE-Hemmer,
- und Kalziumantagonisten.

Für das praktische Vorgehen ist unabhängig von differentialtherapeutischen Überlegungen primär die effektive Senkung des erhöhten Blutdrucks von entscheidender Bedeutung [Mathiesen et al., 1989, EK III; Parving et Hommel, 1989, EK III; **Härtegrad B**]. Dabei werden sich die Zielblutdruckwerte von unter 140/85 mmHg – falls toleriert unter 130/80 – in der Regel nur durch eine Kombinationstherapie erreichen lassen. Unter dieser Voraussetzung erscheinen eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzklassen hinsichtlich einer von der antihypertensiven Wirkung unabhängigen organo- bzw. nephroprotektiven Wirkung zweitrangig vor der effektiven Blutdrucksenkung, die Substanzen müssen ohnehin recht frühzeitig kombiniert werden. Die Wahl der Medikamente ist für den Patienten individuell zu treffen. Dabei sollten neben dem Alter des Patienten in besonderem Ausmaß vorliegende Begleiterkrankungen Berücksichtigung finden [UKPDS 39, 1998, EK Ib, **Härtegrad A**].

Für die gezielte Auswahl bestimmter Substanzklassen in der Hypertoniebehandlung von Diabetikern besteht unterschiedliche Evidenz. In der UKPDS wurde gezeigt, dass sowohl der ACE-Hemmer Captopril als auch der beta-1-selektive Rezeptorenblocker Atenolol gleich wirksam den Blutdruck senken (mittlerer Ausgangsblutdruck: 160/90 mmHg; erreichter Blutdruck 144/82 mmHg) und Folgeschäden des Diabetes verhindern. Gleichzeitig fanden sich keine wesentlichen nachteiligen Wirkungen der beiden Substanzen für Diabetiker, allerdings die bekannten Einflüsse bezüglich

Husten bzw. Körpergewicht und Glykämie. In der HOPE-Studie wurden spezielle vaskuloprotektive und renoprotektive Effekte durch den ACE-Hemmer Ramipiril auch bei Typ 2-Diabetikern belegt [HOPE, 2000, EK Ib, **Härtegrad A**]

Miteinander kombiniert werden können fast alle zur Monotherapie geeigneten Substanzen, mit Ausnahme der Kombination von Beta-Rezeptorenblockern mit Verapamil oder Diltiazem, die lebensbedrohliche bradykarde Rhythmusstörungen auslösen können [Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 1998, EK IV; **Härtegrad B**]. Auch ältere Diabetiker profitieren von einer Blutdrucksenkung. Dies konnte in einer Subgruppenanalyse der Systolic Hypertension in the Elderly Program, wo das Diuretikum Chlortalidon eingesetzt worden war, nachgewiesen werden [Curb, 1996, EK Ib; **Härtegrad A**].

Zusammenfassend gilt: Für die medikamentöse Hochdrucktherapie beim Diabetiker kommen in erster Linie ACE-Hemmer, kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika in Betracht, wobei entsprechend der Komorbiditäten eine differenzierte Vorgehensweise eingeschlagen werden sollte [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1998, EK IV; ADA, 2000, EK IV; JNC VI, 1997, EK IV; **Härtegrad A**].

Bevorzugte und wissenschaftliche evaluierte Therapiemöglichkeiten

Diuretika

Die Thiaziddiuretika finden ihren Einsatz bei milder Hypertonie und vor allem bei älteren Diabetikern. In Dosierungen von 12,5 bis 25 mg/die senken sie effektiv den Blutdruck [Curb, 1996, EK Ib; **Härtegrad A**], und mit den bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie) ist bei diesen niedrigen Dosen seltener zu rechnen. Dennoch auftretende metabolische Verschlechterungen müssen mit diätetischen Maßnahmen [ADA, 2000, EK IV] bzw. durch Kaliumsubstitution [Savage et al., 1998, EK Ib] und/oder zusätzliche antidiabetische Therapie [UKPDS 39, 1998, EK Ib **Härtegrad B**] korrigiert werden.

Bei Patienten mit progredienter Niereninsuffizienz ist zu beachten, dass bei erhöhten Nierenretentionsparametern (z.B. Serumkreatininwert 1,8 mg/dl) nur noch Schleifendiuretika in Frage kommen [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1997, EK IV; **Härtegrad A**].

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker sind bei hypertensiven Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit das Mittel der Wahl [Jonas et al., 1996, EK IIa; **Härtegrad A**]. Sie haben sich bei Diabetikern zur Sekundärprophylaxe von Myokardinfarkten bewährt [Gundersen et Kjekshus, 1983, EK Ib; Kjekshus et al., 1990, EK IIb; **Härtegrad A**].

1. Hypertonie beim Diabetes mellitus

Zu berücksichtigen ist, dass Beta-Rezeptorenblocker Antidiabetika-bedingte Hypoglykämien maskieren und auch verlängern können [Hirsch et al., 1991, EK III]. Bei Diabetikern sollten daher nur 1-selektive Substanzen eingesetzt werden, da die Glukosefreisetzung bei Hypoglykämien über die 2-Rezeptoren gesteuert wird. Die Patienten müssen entsprechend aufgeklärt und genauer überwacht werden. Die unerwünschten metabolischen Wirkungen auch der 1- Rezeptorenblocker (Abnahme von HDL-Cholesterin, Anstieg der Triglyzeride, u.U. Zunahme der Insulinresistenz) sind relativ gering [Black, 1991, EK IV; Goto et Tamachi, 1990, EK IV; Hasslacher et al., 1999, EK IV; **Härtegrad B**]. So wurde zwar in der UKPDS unter dem Beta-Rezeptorenblocker Atenolol ein geringer Gewichts- und HbA_{1c}-Anstieg beobachtet, aber das Gesamt-Outcome war nach adäquater Anpassung der Diabetestherapie der antihypertensiven Therapie mit dem ACE-Hemmer Captopril gleichwertig. Bezüglich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit war unter Atenolol bei 4 % der Behandelten eine Claudicatio intermittens aufgetreten [UKPDS 39, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**].

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer haben eine spezielle Indikation bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz und/oder mit Mikroalbuminurie [Kasiske et al., 1993, EK Ia; SOLVD Investigators, 1991, EK Ib; **Härtegrad A**]. In der Subgruppenanalyse der kleinen Population (n=572) mit Diabetes des »Captopril Prevention Project« (CAPP) erwies sich Captopril in der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität der konventionellen Therapie (Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika) als überlegen [Hansson et al., 1999, EK Ib; **Härtegrad B**]. In der HOPE Studie fanden sich spezielle Vorteile unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipiril hinsichtlich der Prävention von Herz-Kreislauf-Komplikationen bzw. von renalen Komplikationen auch bei Typ 2-Diabetikern [HOPE, 2000, Ib; **Härtegrad A**]. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung sind Reizhusten und gelegentlich ein Angioödem anzuführen. Serum-Kalium und -Kreatinin sind in den ersten Wochen der Therapie zu kontrollieren. ACE-Hemmer sind kontraindiziert bei Nierenarterienstenose und in der Schwangerschaft [ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad B**].

Kalziumantagonisten

Kurzwirksame Kalziumantagonisten sollten nach Möglichkeit nicht verwendet werden. Im Vergleich zu langwirksamen Kalziumantagonisten zeigen ACE-Hemmer (Enalapril, Fosinopril) eine überlegene Prävention von Myokardinfarkten [Estacio et al., 1998, EK Ib; Tatti et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad A**]. Langwirksame Kalziumantagonisten können aber eine sinnvolle Ergänzung zu ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern und Diuretika sein, um die angestrebten Blutdrucksenkung zu erreichen [Hansson et al., 1998, EK Ib; Tatti et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad A**].

Eine spezielle Indikation für langwirksame Kalziumantagonisten ergibt sich bei

älteren Menschen (> 60 Jahre) mit isolierter systolischer Hypertonie [Staessen et al., 1997, EK Ib; **Härtegrad B**]. Neueste Daten bestätigen, dass bei älteren Typ 2-Diabetikern mit isolierter systolischer Hypertonie die Gesamtmortalität (-41%) sowie die kardiovaskuläre Mortalität (-70%), die Inzidenz von Schlaganfällen (-69%), die kardialen (-57%) und die kardiovaskulären (-62%) Ereignisse signifikant abnahmen [Tuomilehto et al., 1999, EK Ib; **Härtegrad B**].

Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten

α₁-Rezeptorenblocker

Mit α₁-Rezeptorenblockern kann die Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus und Hyperlipidämien leicht verbessert werden. Allerdings hat sich in der ALLHAT-Studie für Doxazosin eine höhere Letalität der Patienten im Vergleich zur Therapie mit Chlorthalidon gezeigt [ALLHAT, 2000, EK Ib; **Härtegrad A**]. Unerwünschte Wirkungen sind auch initiale orthostatische Hypotonien und Herzfrequenzzunahme. Dies ist besonders bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie zu berücksichtigen. Vor Beginn der Therapie sollte eine orthostatische Dysregulation ausgeschlossen werden [ADA, 2000, EK IV; Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 1998, EK IV; **Härtegrad B**].

AT₁-Rezeptorantagonisten

Es bestehen keine Langzeitdaten zur Mortalität und anderen diabetesbezogenen harten Endpunkten. Die antihypertensive Wirkung der AT₁-Rezeptorantagonisten ist der von ACE-Hemmern vergleichbar [Pitt et al., 1997, EK Ib; **Härtegrad B**]. Sie sind metabolisch als neutral zu betrachten [Trenkwalder, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**] und stellen bei ACE-Hemmerunverträglichkeit eine Alternative dar.

Weitere Substanzen

Darüber hinaus sind noch weitere Wirkstoffgruppen für die Hypertonie-Therapie gebräuchlich, die allerdings einen deutlich niedrigeren Stellenwert haben als die vorher erwähnten. Zu nennen sind zentrale Alpha-2-Rezeptoragonisten wie Moxonidin und Clonidin, aber auch Dihydralazin und Methyldopa. Im übrigen muss von Fall zu Fall individuell unter Berücksichtigung von weiteren Begleiterkrankungen des Patienten entschieden werden.

1.4. Literaturverzeichnis

1. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283(15): 1967-75, **Evidenzklasse Ib**
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23, **Evidenzklasse IV**
3. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25,(6): 496-501, **Evidenzklasse IIb**
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnungen, 1997, **Evidenzklasse IV,**
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. AVP Arzneiverordnung in der Praxis 1998; Sonderheft 9,: 1-17, **Evidenzklasse IV**
6. Black HR. Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121,(2 Pt 2): 707-15, **Evidenzklasse IV**
7. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28,(8): 590-6, **Evidenzklasse IIb**
8. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25,(3): 305-13, **Evidenzklasse III**
9. Chalmers J, MacMahon S, Mancina G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21,(5-6): 1009-60, **Evidenzklasse IV**
10. Christlieb AR, Warram JH, Krolewski AS, Busick EJ, Ganda OP, Asmal AC, et al. Hypertension: the major risk factor in juvenile-onset insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1981; 30,(Suppl 2): 90-6, **Evidenzklasse III**
11. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276,(23): 1886-92, **Evidenzklasse Ib**
12. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14,(3): 173-194, **Evidenzklasse IV**
13. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V., Deutsche Hypertonie

Gesellschaft, editors. Empfehlungen zur Blutdruckmessung. Heidelberg, 1997.

Evidenzklasse IV

14. Dodson P, Beevers M, Hallworth R, Webberley M, Fletcher R, Taylor K. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ* 1989; 298,(6668): 227-30, **Evidenzklasse Ib**
15. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19,(5): 403-18, **Evidenzklasse IV**
16. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Schernthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 9,(11): 1139-43, **Evidenzklasse IIa**
17. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, Biggerstaff S, Gifford N, Schrier R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; (338): 10, **Evidenzklasse Ib**
18. European Diabetes Policy Group 1998-1999, International Diabetes Federation, Europäische Region, Leitfaden zu Typ-2-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2000; 9: 104-136. **Evidenzklasse IV**
19. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 1998; **Evidenzklasse IV**
20. Fuller JH, Head J. Blood pressure, proteinuria and their relationship with circulatory mortality: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetes Metab* 1989; 15,(5 Pt 2): 273-7, **Evidenzklasse III**
21. Goto Y, Tamachi H. Antihypertensive therapy and the lipid risk factor. In: Bühler FR, Laragh JH, editors. *Handbook of Hypertension, Vol. 13: The Management of Hypertension: Elsevier Science Publishers B.V., 1990:363-378, Evidenzklasse IV*
22. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125,(4): 304-10, **Evidenzklasse IV**
23. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6,(3): 285-90, **Evidenzklasse Ib**
24. Haffner S, Valdez R, Hazuda H, Mitchell B, Morales P, Stern M. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41,(6): 715-722, **Evidenzklasse IIb**
25. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, et al. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14,(4): 308-317, **Evidenzklasse Ib**
26. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353,(9153): 611-6, **Evidenzklasse Ib**

Literaturverzeichnis

27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351,(9118): 1755-1762, **Evidenzklasse Ib**
28. Hasslacher C, Danne T, Sawicki PT, Walter H. Early Diagnosis of Incipient Nephropathy. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96,(1-2): -35-C-37, **Evidenzklasse IV**
29. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4,(10): 859-63, **Evidenzklasse III**
30. Hirsch IB, Boyle PJ, Craft S, Cryer PE. Higher glycemic thresholds for symptoms during beta-adrenergic blockade in IDDM. *Diabetes* 1991; 40,(9): 1177-86, **Evidenzklasse III**
31. Hoerner D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens* 1996; 14,(5): 655-60. **Evidenzklasse IIa**
32. HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) Study: The design of a large, single randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events, *Can J Cardiol* 1996, 12: 127-37. **Evidenzklasse IV**
33. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355(9200):253-9. **Evidenzklasse Ib**
34. Hypertension in Diabetes Study. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993a; 11,(3): 309-17, **Evidenzklasse IIb**
35. Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993b; 11,(3): 319-25, **Evidenzklasse Ib**
36. Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study IV. Therapeutic requirements to maintain tight blood pressure control. *Diabetologia* 1996; 39,(12): 1554-1561, **Evidenzklasse Ib**
37. Janka HU, Balletshofer B, Becker A, Gick MR, Hartmann J, Fung D, et al. Das metabolische Syndrom als potenter kardiovaskulärer Risikofaktor für vorzeitigen Tod bei Typ-II-Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992; 1,; 2-7, **Evidenzklasse IIa**
38. Janka HU, Standl E, Bloss G, Oberparleiter F, Mehnert H. On the epidemiology of hypertension in diabetics. *Dtsch Med Wochschr* 1978; 103,(40): 1549-1555, **Evidenzklasse IIb**
39. John L, Nayyar V, Shyla PM, Kanagasabapathy AS. Comparison of cardiovascular risk factors in type II (non-insulin dependent) diabetics with and without coronary heart disease. *J Assoc Physicians India* 1993; 41,(2): 84-87, **Evidenzklasse IIa**

40. Joint National Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157,: 2413-2443, **Evidenzklasse IV**
41. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin- dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Am J Cardiol 1996; 77,(15): 1273-7, **Evidenzklasse IIa**
42. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J 1991; 121,(4 Pt 2): 1268-73, **Evidenzklasse IIb**
43. Kaplan N. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149,(7): 1514-1520, **Evidenzklasse IV**
44. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993; 118,(2): 129-138, **Evidenzklasse Ia**
45. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 1996; 7,(12): 2627-35, **Evidenzklasse IIb**
46. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J, Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11,(1): 43-50, **Evidenzklasse IIb**
47. Koch M, Tschoepe W, Ritz E. Does the care of diabetic patients with renal failure in the predialysis phase need improvement?. Dtsch Med Wochenschr 1991; 116,(41): 1543-8, **Evidenzklasse III**
48. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. Diabetes Care 1986; 9,(5): 443-52, **Evidenzklasse IIb**
49. Larsson B, Welin L, Eriksson H. The Plurimentabolic Syndrome and the study of men born in 1913, Göteborg, Sweden. Elsevier Science Publishers B.V. 1993; : 17-24, **Evidenzklasse IV**
50. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151,(6): 1141-7, **Evidenzklasse IIb**
51. Mathiesen ER, Borch-Johnsen K, Jensen DV, Deckert T. Improved survival in patients with diabetic nephropathy. Diabetologia 1989; 32,(12): 884-6, **Evidenzklasse III**
52. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med 1984; 311,(2): 89-93, **Evidenzklasse III**
53. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32 Suppl 2,: 64-78, **Evidenzklasse III**
54. Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. Diabetes 1994; 43,(4): 552-557, **Evidenzklasse IIb**

Literaturverzeichnis

55. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47,(9): 1501-6, **Evidenzklasse III**
56. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford H, Blaufox M, Davis B, Blaszkowski T, et al. Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 1990; 112,(2): 89-95, **Evidenzklasse Ib**
57. Orth SR, Ritz E. Rauchen - ein Risikofaktor für die Progression primärer und sekundärer Nierenerkrankungen. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998; 7.: 60-64, **Evidenzklasse IV**
58. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51,(6): 1669-77, **Evidenzklasse IV**
59. Pacy PJ, Dodson PM, Kubicki AJ, Fletcher RF, Taylor KG. Comparison of the hypotensive and metabolic effects of bendrofluazide therapy and a high fibre, low fat, low sodium diet in diabetic subjects with mild hypertension. *J Hypertens* 1984; 2,(2): 215-20, **Evidenzklasse III**
60. Parving HH, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 1989; 299,(6693): 230-3, **Evidenzklasse III**
61. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1988; 297,(6656): 1086-1091, **Evidenzklasse III**
62. Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49,(6): 1778-82, **Evidenzklasse IIb**
63. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349,(9054): 747-52, **Evidenzklasse Ib**
64. Pommer W, Bressel F, Chen F, Molzahn M. There is room for improvement of preterminal care in diabetic patients with end-stage renal failure—the epidemiological evidence in Germany. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12,(7): 1318-1320, **Evidenzklasse IV**
65. Poulsen PL, Bek T, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41,(1): 105-10, **Evidenzklasse IV**
66. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37,(12): 1595-607, **Evidenzklasse IV**
67. Reaven PD, Barrett-Connor EL, Browner DK. Abnormal glucose tolerance and hypertension. *Diabetes Care* 1990; 13,(2): 119-25, **Evidenzklasse IIb**
68. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1998; 15,(5): 418-26, **Evidenzklasse Ib**

69. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329,(26): 1912-7, **Evidenzklasse III**
70. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, Pennert K, Wedel H, Wirkstrand J, Berglund G. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens*, 3: 167-76.
Evidenzklasse Ib
71. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schon EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158,(7): 741-51, **Evidenzklasse Ib**
72. Sawicki PT, Mühlhauser I, Bender R, Pethke W, Heinemann L, Berger M. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Intern Med* 1996; 239,(4): 345-52, **Evidenzklasse IIa**
73. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Reimann M, Bender R, Berger M. Mortality and morbidity in treated hypertensive type 2 diabetic patients with micro- or macro-proteinuria. *Diabet Med* 1995; 12,(10): 893-8, **Evidenzklasse III**
74. Schäfers RF, Lütkes P, Ritz E, Philipp T.; Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus, *Diabetes u. Stoffwechsel* 2000; 9: 89-103; **Evidenzklasse IV**
75. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1997; 10,(9 Pt 2): 189S-197S, **Evidenzklasse IV**
76. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320,(18): 1161-5, **Evidenzklasse III**
77. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11,(10): 821-7, **Evidenzklasse IV**
78. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325,(5): 293-302, **Evidenzklasse Ib**
79. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350,(9080): 757-764, **Evidenzklasse Ib**
80. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996a; 39,(12): 1540-1545, **Evidenzklasse IIb**

Literaturverzeichnis, Literatur zur Methodik

81. Standl E, Stiegler H, Roth R, Schulz K, Lehmacher W. On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM. Results of the Schwabing GP-Program. *Diabetes Metab* 1989; 15,(5 Pt 2): 352-8, **Evidenzklasse IIb**
82. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21,(1): 116-20, **Evidenzklasse III**
83. Tatti P, Pahor M, Byington R, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21,(4): 597-603, **Evidenzklasse Ib**
84. Thijs L, Staessen JA, Celis H, de Gaudemaris R, Imai Y, Julius S, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998; 158,(5): 481-8, **Evidenzklasse Ia**
85. Trenkwalder P. Effects of candesartan cilexetil on glucose homeostasis. Multicenter Study Group. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 Suppl 2,: 140-4, **Evidenzklasse Ib**
86. Trenkwalder P, Ruland D, Stender M, Gebhard J, Trenkwalder C, Lydtin H, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a population over the age of 65 years: results from the Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly (STEPHY). *J Hypertens* 1994a; 12,(6): 709-716, **Evidenzklasse IIb**
87. Trenkwalder P, Ruland D, Lydtin H, Hense H. Cardiovascular risk factors in patients over 65-years of age in Germany. Results of the STEPHY Study. *Z Kardiol* 1994b; 83,(11): 830-839, **Evidenzklasse III**
88. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high- normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157,(6): 657-67, **Evidenzklasse Ib**
89. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340,(9): 677-84, **Evidenzklasse Ib**
90. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317,(7160): 703-13, **Evidenzklasse Ib**
91. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317,(7160): 713-20, **Evidenzklasse Ib**

Literatur zur Methodik

1. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien" Gültigkeit bis 31.08.00. Köln: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, 1999
2. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282(15):1458-65
3. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995; 274,(7): 570-4
4. Klazinga N. Compliance with practice guidelines: clinical autonomy revisited. Health Policy 1994;28:51-66
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guidelines. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. 1999, www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm

Appendix

Appendix 1

Gekürzter Katalog wesentlicher Suchbegriffe und -kriterien zur Literaturrecherche
(eine vollständige Auflistung erfolgt in dem angekündigten Methodikpapier)

Allgemeines :

Datenbanken:

- Cochrane
- Medline
- Embase

Begrenzung auf:

- Englisch
- Deutsch
- zeitlich unbegrenzt
- clinical trials (keine Tierversuche)

Allgemeines zu Publikationen:

- meta-analysen/ systematic reviews
- randomized controlled trial
- clinical trials
- guidelines

Appendix 2

Hauptsuchbegriffe:

Definition/Klassifikation

- diabet*
- insulin-dependent diabetes mellitus
 - IDDM
 - juvenile
 - type 1-diabetes
 - type I-diabetes
 - insulin secretory dysfunction
- non-insulin-dependent diabetes mellitus
 - NIDDM
 - type 2-diabetes
 - type II-diabetes
 - maturity-onset diabetes
- impaired glucose tolerance
 - syndrome X
 - insulin resistance
 - hyperinsulinaemia
 - hyperinsulinemia
 - metabolic syndrom*
 - plurimetabolic syndrom*
 - glucose
 - utilization
- insulin sensitivity

Prävention

- prevention
 - type 1-diabetes
 - type 2- diabetes
 - diabetes mellitus, non-insulin-dependent
 - metabolic syndrom
 - syndrom x
 - hypertension
 - nephropathy
 - renal disease
 - neuropathy
 - retinopathy
 - diabetic foot
 - coronary heart disease
 - CHD
 - lipid disorders
 - screening
 - primary
 - secondary

Epidemiologie des Diabetes mellitus

- type 1-diabetes
- type 2-diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
- study
 - germany
 - mortality
 - morbidity
 - microvascular
 - retinopathy
 - nephropathy
 - dialysis
 - macrovascular
 - myocardial infarction
 - coronary heart disease
 - CHD
 - stroke
 - cerebrovascular disease
 - peripheral vascular disease
 - macrovascular mortality
 - diabetic foot
 - amputation
 - neuropathy
 - prevalence
 - incidence
 - risk factor
 - obesity

Patientenmanagement, -monitoring und Schulung

- diabetes mellitus
 - patient
 - education
 - self-treatment
 - type 1-diabetes
 - type 2-diabetes
 - diabetes mellitus, non-insulin-dependent
 - syndrome X
 - management
 - monitoring
 - follow-up
 - controlling
 - documentation

Appendix 3

Hauptsuchbegriffe:

Intervention und Verlauf

• meta-analysis	• disease
• randomized controlled trial	• burning feet
• type 1-diabetes	
• type 2-diabetes	• ulcer
• diabetes mellitus, non-insulin-dependent	• ulceration
• treatment	• amputation
• goal	• neuroarthropathy
• specific	• Charcot
• tight control	• neuropathy
• hypoglycemia	• polyneuropathy
• benefit	• metabolic
• intervention	• hyperglycaemia
• therapy	• ketosis
• care	• neuropathy
• inpatient	• renal failure
• outpatient	• end-stage
• ambulatory	• dialysis
• management	• renal insufficiency
• quality managemen	• chronic
• dependent	• nephropathy
• outcome	• kidney disease
• survival	• glomerulonephritis
• quality	• glomerular sclerosis
• complication	• eye
• cardiovascular	• retinopathy
• arteriosclerosis	• proliferative
• hypertension	• maculopathy
• (high) blood pressure	• blindness
• isolated systolic hypertension	• non-pharmacological therapy
• angiopathy	• best practice
• peripheral vascular disease	• recommendation
• arterial occlusive disease	• diet
• (large) vessel disease	• nutrition
• cerebrovascular	• dietary guidelines
• hyperinsulinemia	• protein restriction
• proteinuria	• low-protein diet
• albuminuria	• physical
• microalbuminuria	• exercise
• macroalbuminuria	• behavio(u)r
• weight gain	• patient education
• foot	• teaching program
• syndrome	• education

• self-care	• neuropathy
• well being	• retinopathy
• training	• diabetic foot
• oral antidiabetic*	• coronary heart disease
• glucosidase inhibitor	• CHD
• acarbose	• lipid disorders
• biguanide	
• metformine	
• thiazolidinedione	
• troglitazone	
• sulfonyleurea	
• tolbutamide	
• thiazolidinedione	
• glimepirid	
• glibenclamid	
• side effect*	
• weight gain	
• lactate acidosis	
• hypoglycemia	
• death	
• therapeutic strategy	
• medication	
• drug	
• pharmacological therapy	
• glucose	
• insulin	
• intensive	
• administration	
• side effect*	
• weight gain	
• pump	
• combination	
• oral antidiabetic and insulin	
• OAD and insulin	
• sulfonyleurea and insulin	
• sulfonyleurea and acarbose and metformine	
• metabolic syndrom	
• syndrom x	
• hypertension	
• nephropathy	
• renal disease	

Appendix 4

Hauptsuchbegriffe:

Diagnose

Typ 1- Diabetes

- diagnos*
- method
- criteria
 - physical examination
 - isle cell antibod*
 - body weight
 - glucose
 - urine
 - blood
 - preprandial
 - postprandial
 - glucose tolerance
 - bedtime
 - fasting
 - metabolism
 - glycated protein
 - glycated hemoglobin
 - HbA1C
 - AGE (advanced glyated endproducts)
 - insulin
 - fasting
 - clamp test
- hypertension
 - blood pressure
- nephropathy
- renal disease
 - microalbuminuria
 - creatinine clearance
- neuropathy
- retinopathy
- diabetic foot
- coronary heart disease
 - CHD
- lipid disorders
 - lipoprotein
 - total lipoprotein
 - high density lipoprotein
 - low density lipoprotein
 - dyslipoproteinaemia
 - lipid

- dyslipidaemia
- cholesterol
 - hypercholesterolaemia
- triglyceride
 - hypertriglyceridaemia
- fatty acid

Typ 2- Diabetes

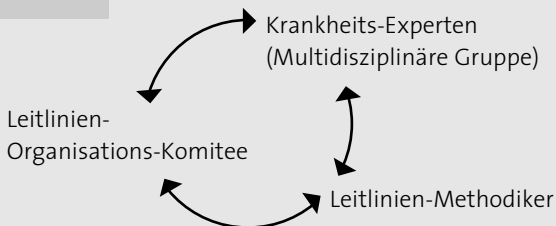
• diagnos*
• method
• criteria
• physical examination
• body weight
• glucose
• urine
• glucose
• preprandial
• postprandial
• glucose tolerance
• bedtime
• fasting
• metabolism
• glycated protein
• glycated hemoglobin
• HbA1C
• AGE (advanced glyated endproducts)
• insulin
• fasting
• clamp test
• metabolic syndrom
• syndrom x
• hypertension
• blood pressure
• nephropathy
• renal disease
• microalbuminuria
• creatinine clearance
• neuropathy
• retinopathy
• diabetic foot
• coronary heart disease
• CHD
• lipid disorders
• lipoprotein
• total lipoprotein
• high density lipoprotein
• low density lipoprotein
• dyslipoproteinaemia

• lipid
• dyslipidaemia
• cholesterol
• hypercholesterolaemia
• triglyceride
• hypertriglyceridaemia
• fatty acid

Appendix 5

Methodik der Literatursuche

Basis



Literatursuche

Interdisziplinärer Konsens bezüglich definierter Suchstrategie einschließlich Deskriptoren

Hauptsuchverfahren

- Recherche der bereits verfügbaren Standarts, Leitlinien, Critical Pathway und sonstigen Empfehlungen
- Recherche anhand von relevanten Datenbanken mit Konsensermittelnden Suchbegriffen

Datenbanken

- Medline (PubMed®, Knowledge Finder®, HealthStar®)
- Embase
- Cochrane



Nebensuchverfahren

- Recherche der Referenzen in den oben genannten Standarts, Leitlinien, Critical Pathways und sonstigen Empfehlungen
- Hinweis auf relevante Literatur von Expertenkreisen

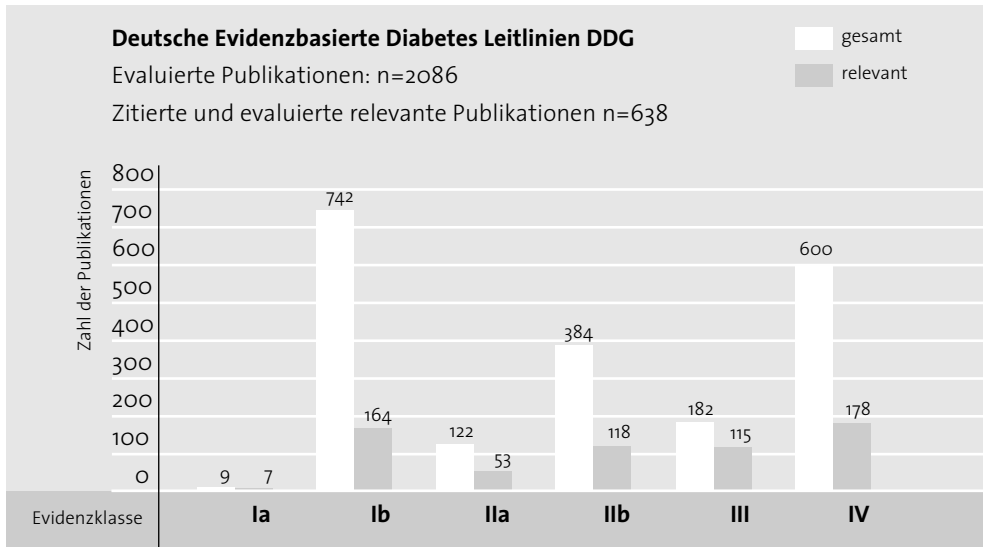
Weitere Quellen

- Leitliniendatenbanken
- Handsearching
- Expertenkontakte (laufende Studien)

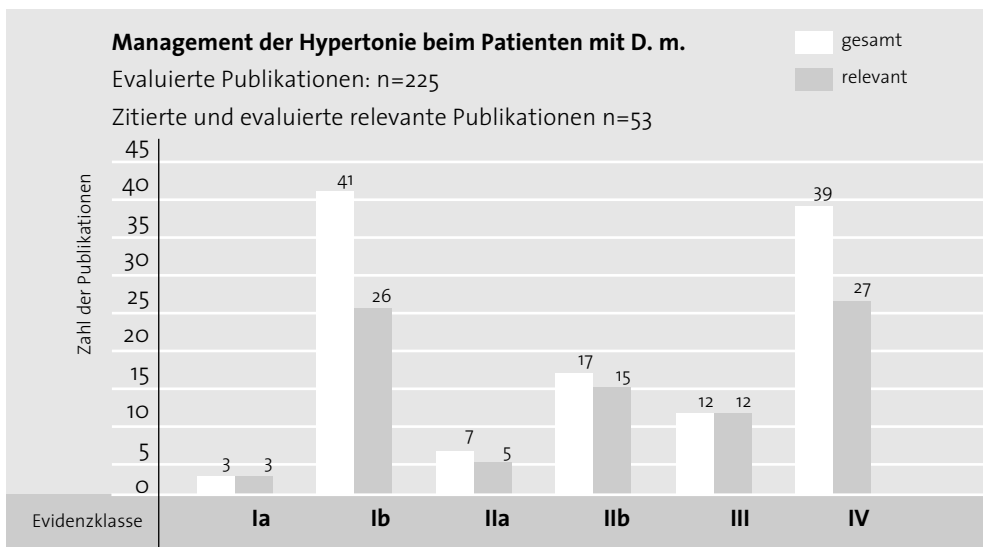


Ergebnis: Sichtung von ca. 3.700 Literaturstellen (Stand 10.05.2000)

Appendix 6a



Appendix 6b



Appendix 7

**Auswirkung der Leitlinien-Entwicklungs-
Charakteristika auf die Compliance**

(mod. nach Mitteilung von Ollenschläger,
Helou, Lorenz, 2000;
Cabana et al., 1999, Klazinga et al., 1994)

Leitlinien- Typen	Charakteristika der Leitlinienentwicklung	Wissenschaftliche Legitimation	Politische Legitimation	Compliance
Experten- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Gering	Gering
Evidenz- basierte Experten- leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Gering	Hoch
Konsensus- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Hoch	Gering
Evidenz- basierte Konsensus- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Hoch	Hoch