

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik (Departement)
Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. H.-U. Häring
Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Leiter: Professor Dr. med. T. Risler

**Lipide und Kohlenhydrate
unter antihypertensiver Therapie
mit den b-Blockern Celiprolol und Metoprolol
und dem ACE-Hemmer Benazepril –
eine 4x4 cross-over Studie an Typ-2-Diabetikern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ursula Werz
aus
Ravensburg

2009

Dekan: Prof. Dr. med. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. T. Risler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. P. Enck

Meine Dissertation widme ich KB und JW.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

<u>I.1</u>	<u>Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie im Kontext des Metabolischen Syndroms</u>	11
I.1.1	Diabetes mellitus – Epidemiologie und Ätiologie (Risikofaktoren)	11
I.1.2	Diabetes mellitus – Komplikationen: Mikro- und Makroangiopathie .	12
I.1.3	Diabetes mellitus Typ 2 – Pathogenese und Kontext: periphere Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom	13
I.1.4	Diabetes mellitus Typ 2 – besonderes kardiovaskuläres Risiko: Atherogenität von Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und arterieller Hypertonie	15
<u>I.2</u>	<u>Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2</u>	17
I.2.1	Antihypertensive Therapie angesichts des diabetischen Risiko- profils – spezielle Anforderungen?	17
<u>I.3</u>	<u>Antihypertensiva und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel</u>	21
I.3.1	Die Wirkungen von Antihypertensiva auf Plasmalipide und Lipoproteine.....	21
I.3.2	Die Wirkungen von Antihypertensiva auf den Kohlenhydratstoff- wechsel	24
<u>I.4</u>	<u>Das Studienziel</u>	27

I.5	Die Studienmedikamente: Celiprolol, Metoprolol und Benazepril	28
I.5.1	β-Blocker und ACE-Inhibitoren: Wirkmechanismus und Indikation ...	28
I.5.1.1	β-Rezeptorenblocker	
I.5.1.2	ACE-Hemmer	
I.5.2	Die Studienmedikamente und ihre Pharmakokinetik und Dosierung	.32
I.5.2.1	Celiprolol	
I.5.2.2	Metoprolol	
I.5.2.3	Benazepril	
I.5.3	Die Studienmedikamente und ihre pharmakologischen Effekte	35
I.5.3.1	Die blutdrucksenkende Wirkung	35
I.5.3.1.1	Celiprolol und Blutdrucksenkung	
I.5.3.1.2	Metoprolol und Blutdrucksenkung	
I.5.3.1.3	Benazepril und Blutdrucksenkung	
I.5.3.2	Die Wirkung auf die Herzfrequenz	38
I.5.3.2.1	Celiprolol und Herzfrequenz	
I.5.3.2.2	Metoprolol und Herzfrequenz	
I.5.3.2.3	Benazepril und Herzfrequenz	
I.5.3.3	Die Auswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel ...	39
I.5.3.3.1	Die Auswirkungen auf Lipide	40
I.5.3.3.1.1	Celiprolol und Lipide	
I.5.3.3.1.2	Metoprolol und Lipide	
I.5.3.3.1.3	Benazepril und Lipide	
I.5.3.3.2	Die Auswirkungen auf Kohlenhydrate	41
I.5.3.3.2.1	Celiprolol und Kohlenhydrate	
I.5.3.3.2.2	Metoprolol und Kohlenhydrate	

I.5.3.3.2.3 Benazepril und Kohlenhydrate

<u>I.6</u>	<u>Diabetes mellitus Typ 2, seine kardiovaskulären Risikofaktoren und Darlegung der daraus abgeleiteten präventivmedizinische Zielwerte</u>	45
I.6.1	Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie	45
I.6.2	Der Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus Typ 2.....	48
I.6.2.1	Cholesterin	
I.6.2.2	TG und VLDL	
I.6.2.3	HDL	
I.6.2.4	LDL	
I.6.2.5	Lp(a)	
I.6.3	Beurteilung der Diabetes-einstellung	56
I.6.3.1	HbA-1c	
I.6.3.2	Fruktosamin	
Tab. 1	Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg	61
Tab. 2	Präventivmedizinische Zielwerte bzw. Referenzbereiche unter Spezieller Berücksichtigung des diabetischen Risikoprofils	61
<u>I.7</u>	<u>Exkurse</u>	62
Exk. 1	Definition bzw. Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus ...	62
Exk. 2	Metabolisches Syndrom – ein historischer Abriss	63
Exk. 3	Struktur und Klassifizierung der Lipide und Lipoproteine	66

II	Studienaufbau und Methoden
----	----------------------------

<u>II.1</u>	<u>Die Patienten</u>	69
II.1.1	Teilnahmekriterien	69
II.1.2	Aufklärung und Einwilligung	70
<u>II.2</u>	<u>Studienaufbau</u>	71
II.2.1	Studiendesign: doppelblinde, randomisierte 4x4 cross-over Konzeption	71
II.2.2	Studienablauf: Prüfstelle – Ethikkommission – Studienzeitplan	71
Abb.	Studienzeitplan	74
<u>II.3</u>	<u>Messwerte und Methoden</u>	75
II.3.1	Blutdruck- und Herzfrequenzmessung	75
II.3.2	Klinisch Chemische Untersuchung	76
II.3.2.1	Blutlipide und –lipoproteine	
II.3.2.2	Kohlenhydratstoffwechsel	
II.3.2.3	Sicherheitskontrollparameter	
<u>II.4</u>	<u>Statistische Analyse</u>	79
II.4.1	Zielgrößen	79
II.4.2	Mittelwert und Schätzer	79
II.4.3	4x4 cross-over Analysis of Variance	80
Tab.	Medikamentenreihenfolge	82

III	Ergebnisse
-----	------------

III.1	<u>Patientendaten zu Studienbeginn</u>	83
Tab. 1	Patientencharakteristika zu Studienbeginn – 1	87
Tab. 2	Patientencharakteristika zu Studienbeginn – 2	88
Tab. 3	Patientencharakteristika- zugelassene antihypertensive Therapie ...	89
Tab. 4	Patientencharakteristika – Lipidsenker und Antidiabetika	90
III.2	<u>Untersuchungsergebnisse</u>	91
III.2.1	Auswertung der 24h-ABDM - Blutdruck und Herzfrequenz	91
III.2.2.1	Mittlerer arterieller Druck	
III.2.2.2	Systolischer und diastolischer Blutdruck	
III.2.2.3	Herzfrequenz	
III.2.2	Auswertung der Blutlipide und –lipoproteine	93
III.2.2.1	Gesamt-Cholesterin	
III.2.2.2	Triglyceride (TG)	
III.2.2.3	HDL-Cholesterin	
III.2.2.4	LDL-HDL-Quotient	
III.2.2.5	VLDL-Cholesterin	
III.2.2.6	LDL-Cholesterin	
III.2.2.7	Lp(a)	
III.2.3	Auswertung der Kohlenhydratstoffwechselfparameter	95
III.2.3.1	HbA-1c	
III.2.3.2	Fruktosamin	
III.2.4	Sicherheitskontrollparameter	96

III.2.5	Grafische Darstellung der Untersuchungsergebnisse	96
---------	---	----

IV	Diskussion
----	------------

IV.1	Das Patientkollektiv	110
------	----------------------------	-----

<u>IV.2</u>	<u>Beeinflussung der Kreislaufparameter – Diskussion</u>	<u>110</u>
-------------	--	------------

IV.2.1	Blutdrucksenkung (MAD / SBD / DBD) – Diskussion	110
--------	---	-----

IV.2.1.1 Celiprolol

IV.2.1.2 Metoprolol

IV.2.1.3 Benazepril

IV.2.1.4 Zusammenfassung

IV.2.2	Herzfrequenz – Diskussion	118
--------	---------------------------------	-----

IV.2.2.1 Celiprolol

IV.2.2.2 Metoprolol

IV.2.2.3 Benazepril

IV.2.2.4 Zusammenfassung

<u>IV.3</u>	<u>Beeinflussung der Lipide und Lipoproteine – Diskussion</u>	<u>125</u>
-------------	---	------------

IV.3.1	HDL	126
--------	-----------	-----

IV.3.2	Triglyceride	129
--------	--------------------	-----

IV.3.3	Cholesterin und LDL	131
--------	---------------------------	-----

IV.3.4	VLDL	134
--------	------------	-----

IV.3.5	Lp(a)	136
--------	-------------	-----

IV.3.6	Zusammenfassung	139
--------	-----------------------	-----

<u>IV.4</u>	<u>Beeinflussung der Kohlenhydrate – Diskussion</u>	140
IV.4.1	HbA-1c	140
IV.4.2	Fruktosamin	145
IV.4.3	Zusammenfassung	147

V	Zusammenfassung
---	-----------------

<u>V.1</u>	<u>Beeinflussung der Kreislaufparameter</u>	148
V.1.1	Blutdrucksenkung – Zusammenfassung	150
V.1.2	Herzfrequenz – Zusammenfassung	152
<u>V.2</u>	<u>Beeinflussung der metabolischen Nebeneffekte</u>	153
V.2.1	Lipide – Zusammenfassung	153
V.2.2	Kohlenhydrate – Zusammenfassung	154
<u>V.3</u>	<u>Konklusion</u>	155

VI	Literaturverzeichnis
----	----------------------

.....	158
-------	-----

Danksagung

.....	190
-------	-----

Lebenslauf

.....	191
-------	-----

I. Einleitung

I.1 Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie im Kontext des Metabolischen Syndroms

I.1.1 Diabetes mellitus – Epidemiologie und Ätiologie (Risikofaktoren)

In Deutschland ist der Diabetes mellitus zu einer entscheidenden Volkskrankheit geworden. Als altersabhängige Erkrankung hat er eine Inzidenz von 200-300 / 100 000 Personen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren (0,2 – 0,3%) oder gar 1200 / 100 000 Personen älter als 60 Jahre (1,2%) pro Jahr erreicht. [Hauer 1998] Einer anderen Untersuchung zufolge ist sogar davon auszugehen, dass in Deutschland bei den 55- bis 74-Jährigen rund 17% einen manifesten Diabetes mellitus aufweisen. [Rathmann 2003] Der Diabetes mellitus Typ 2 (nichtinsulinabhängig; NIDDM), von dem hier vorrangig die Rede sein soll, betrifft im Unterschied zum Typ-1-Diabetes (insulinabhängig; IDDM) 90-95% aller Diabetesfälle. [Badenhoop und Usadel 1999] Die Zahl der Typ-2-Diabetesfälle hat dabei in der Zeit von 1960-1989 um beinahe 8% zugenommen (diese Zahl wurde aus statistischen Daten der ehemaligen DDR errechnet [Michaelis und Jutzki 1991]) und dürfte Ende der 80er Jahre eine Prävalenz um 5% erreicht haben [Michaelis und Jutzki 1991][Janka et al. 2000][Thefeld 1999][Pittrow 2005]. Grundlage für die Klassifikation des Diabetes mellitus sind die Einteilungen einer internationalen Expertengruppe unter Federführung der American Diabetes Association (ADA) (s.u.).[The Expert Committee ... 1997][ADA 1997 b]

Diabetes mellitus ist als chronische Stoffwechselerkrankung ein multifaktorielles Geschehen und ein heterogenes Syndrom. Seine vorrangige und krankheitsdefinierende Manifestation, die Hyperglykämie [Henrichs 1997][ADA 1997b][The Expert Committee 1997], kann sich aus verschiedenen Gründen entwickeln, wobei der Typ-2-Diabetes stärker genetisch determiniert ist als der Typ-1-Diabetes, ohne dass bisher ein genetischer Marker eindeutig identifiziert werden konnte. [Kellerer und Häring 1999] Epidemiologische Daten weisen Verer-

bung, Adipositas [Haffner et al. 1986][Vaag et al. 1996] und fetthaltige Nahrung [Marschall et al. 1994][Haffner et al. 1997] sowie Mangel an körperlicher Aktivität [Helmrich et al. 1991][Vaag et al. 1996] als die 3 Hauptrisikofaktoren für die klinische Ausbildung des Typ-2-Diabetes aus. Mit Ausbreitung der Überflusgesellschaft steigt die Insulinresistenz und mit ihr die Inzidenz des Diabetes weltweit an: wurden 1994 110 Millionen Diabetiker geschätzt, so wird sich diese Zahl bis 2010 wahrscheinlich auf 221 Millionen verdoppelt haben. [Amos et al. 1997][Orchard 1998]

I.1.2 Diabetes mellitus – Komplikationen: Mikro- und Makroangiopathie

Nicht nur die Inzidenz des Diabetes, sondern auch die mit ihm verbundene Mortalität und Morbidität, die entscheidend von den Sekundärkomplikationen beeinflusst sind, steigen weiter an. [Dunne et al. 2001] Die direkten und indirekten Kosten für die Behandlung des Diabetes und seiner Komplikationen entwickeln sich explosionsartig. Dabei gehen > 80% der Kosten auf das Konto der Spätfolgen. [Bretzel 1997][Hanefeld 1997]

Denn der Diabetes mellitus Typ 2 stellt ein komplexes Stoffwechselsyndrom [Starke 2000 b] mit akzelerierter Atherogenese und vorzeitiger kardiovaskulärer Mortalität dar.[Stamler ... for the MRFIT1993][Gärtner 2000] Viele dieser Diabetiker leiden nicht nur an einem entgleisten Kohlenhydratstoffwechsel, sondern in dessen Folge auch an einer Dyslipoproteinämie mit charakteristischerweise erhöhten Triglyceriden bei erniedrigten HDL-Cholesterin-Werten [Müller-Wieland und Krone 1995][Starke 2000b] und haben im Vergleich zu altersentsprechenden Normalpersonen 3-4 mal häufiger eine meist essentielle Hypertonie. [Sowers und Epstein 1995][Bretzel 1997]

Die Stadienabfolge des Diabetes mellitus führt aufgrund dieser Veränderungen neben Schäden am Nervensystem zu finalen Gefäßschäden, die die Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung entscheidend beeinflussen.[Mogensen und

Standl 1990] Sie werden unterteilt in die diabetesspezifische Mikro- und die diabetescharakteristische Makroangiopathie. [Janka et al 1999] [Starke 2000a +c] Die mikrovaskulären Komplikationen können sich als Glomerulosklerose – diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie, Retinopathie, Neuropathie und Small vessel disease manifestieren.[Harris et al. 1995] Die makrovaskulären Komplikationen, die doppelt so häufig auftreten [Turner et al. 1998], führen zu einer prämaturnen und sich akzelleriert entwickelnden Arteriosklerose [Stout 1990; 1981]: zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes leiden rund 50% aller Patienten an arteriosklerotischen Komplikationen [Standl und Stiegler 1993] mit Koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer und/oder kranieller arterieller Verschlusskrankheit [Stamler et al. ... for the MRFIT 1993]. Die erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer akzellerierten Arteriosklerose kann durch die additive Wirkung der mit dem Diabetes mellitus assoziierten Risikofaktoren Hyperglykämie, Dyslipoproteinämie und Hypertonie erklärt werden [Gärtner 2000][Starke 2000c], wobei der Hyperinsulinämie an sich wahrscheinlich auch ein atherogenetischer Promotoreffekt zukommt [Stout 1987].

I.1.3 Diabetes mellitus Typ 2 – Pathogenese und Kontext: periphere Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom

Der primäre Defekt und der gemeinsame pathogenetische Mechanismus des Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Gefäßschäden scheint eine periphere Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel und kompensatorischer Hyperinsulinämie zu sein. [Ferranini et al. 1987][Reaven 1988; 1991][DeFronzo und Ferranini 1991][Bretzel 1991][Haffner und Mietтинен 1997][Nilsson et al. 1998] Die Hyperinsulinämie verhindert zwar zunächst den Diabetes, wirkt jedoch anabolisch lipogenetisch und unterstützt eine Adipositas und wirkt so langfristig diabetogen. Zudem gibt es Hinweise, dass die Hyperinsulinämie an der Entstehung einer Hypertonie beteiligt ist. [Standl 1997]

Damit steht der Diabetes mellitus Typ 2 im Kontext des Metabolischen Syndroms (= MS). [Standl 1997] [Hanefeld 1997] [Starke 2000] Mit dem Begriff Metabolisches Syndrom [Jahnke et al. 1969] [Hanefeld und Leonhardt 1981] [Hanefeld und Leonhardt 1996][Leonhardt 1997][Mehnert 1997], für den es neben Insulin-Resistenz-Syndrom [Ferrarini et al. 1987][DeFronzo und Ferrarini 1991][Haffner et al. 1992][Reaven 1988; 1991] eine Vielzahl weiterer Synonyma gibt, wird ein Bündel an Zivilisationskrankheiten beschrieben, das bei Überernährung und Bewegungsmangel bei genetischer Disposition auftritt. [Hanefeld 1981] Es umfasst im Wesentlichen stammbetonte Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hyperurikämie, essentielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus. [Rett 1997] Weitere Manifestationskomponenten wie Endotheldysfunktion, Hyperkoagulopathie und Fibrinolysedefekte [Hanefeld 1997] sowie die Mikroalbuminurie [Bretzel 1994] rücken zunehmend ins Blickfeld. Das gemeinsame Merkmal Insulinresistenz liefert möglicherweise den kausalen Zusammenhang für das MS. [Reaven 1988][Haffner et al.1992][Hanefeld und Leonhardt 1996][Mehnert 1997][Rett 1997] Insulinresistenz und kompensierende Hyperinsulinämie könnten die gemeinsame Brücke zu einer gestörten Glukosetoleranz mit nachfolgender Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 einerseits und zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonus andererseits sein [Kellerer und Häring 1999].

So wird auch unter Metabolischem Syndrom die prädiabetische Phase des Typ-2-Diabetes verstanden (s. Abb.x: Zu den hypothetischen Entwicklungsstufen zum Diabetes mellitus Typ 2 nach Eriksson). [Mehnert 1997 S. 9][Kellerer und Häring 1999]

Allerdings konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob die Insulin-Resistenz genetisch definiert ist. Hauner et al. 1995][Kroder et al. 1996][Kellerer und Häring 1999][Neuere Studien legen nahe, dass dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α , der ein Modulator der Insulinsignalwirkung zu sein scheint [Kellerer und Häring 1999][Hauner et al. 1995][Kroder et al. 1996], eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des metabolischen Risikobündels zukommt. [Sheu et al.

2001][Nilsson et al 1998] (s. auch den Exkurs: Das Metabolische Syndrom – ein historischer Abriss)

Die Bedeutung des Metabolischen Syndroms als klinisch relevantem Erkrankungsmuster ist u.a. seit der San Antonio Heart Study durch zweifelsfreie Daten belegt. [Henrichs et al. 1997] Auch der Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 ist anhand epidemiologischer Daten ersichtlich: beträgt in Deutschland die Prävalenz für den Diabetes mellitus nahezu 5% oder 3,5 Millionen [Hauner et al. 1992], liegt sie für das Metabolische Syndrom bei 8-12 Millionen. 20-60% der Patienten mit Metabolischem Syndrom und einer charakteristischerweise dazugehörenden Glukosetoleranzstörung entwickeln innerhalb von 5-10 Jahren einen Diabetes mellitus. [WHO Study Group 1994]

I.1.4 Diabets mellitus Typ 2 – besonderes kardiovaskuläres Risiko: Atherogenität von Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und arterieller Hypertonie

Jede Komponente des metabolischen Risiko-Clusters ist als eigenständiger atherogener Faktor anerkannt. [Bouchard und Pressure 1993] Die Komponenten treten jedoch mit einer 15fachen Wahrscheinlichkeit gebündelt auf. [Standl 1997] Die pathophysiologischen Beziehungen sind komplex und noch nicht voll verstanden. Wahrscheinlich üben die zentralen Störungen des Metabolischen Syndroms: Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und Hypertonie einen synergistischen Effekt aus [Framingham-Studie – s. Kannel und McGee 1979][Diabetes-Interventions-Studie = DIS – s. Hanefeld et al. 1996] und wirken geradezu als gemeinsame Killer [Hanefeld 1997 zitiert DIS]. Für Typ-2-Diabetiker, bei denen sich in über 90% der Fälle zusätzlich 1 oder mehrere Faktoren dieses atherogenen Risikobündels nachweisen lassen [San-Antonio-Herz-Studie – s. Ferranini et al 1991][Diabetes-Interventions-Studie – s. Hanefeld et al. 1996] und bei denen die Hypertonie-Prävalenz bei 80% liegt [JNC-V – zit. in

Rett 1997 Nr. 17], bedeutet dies ein im Vergleich zu Nichtdiabetikern 2-4fach höheres kardiovaskuläres Risiko. [Haffner 1996][Haffner et al 1998][Hanefeld 1997][Stamler ... for the MRFIT 1993] Die Inzidenz eines Myokardinfarkts ist bei Diabetikern mit 20,2% im Vergleich zu Nichtdiabetikern mit 3,4% deutlich gesteigert. [Gärtner 2000][Haffner et al 1998] Circa die Hälfte aller Typ-2-Diabetiker stirbt an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung. [Standl 1997] Viele Autoren sprechen seit 30 Jahren gar von einer kardiovaskulären Exzessmortalität der Diabetiker. [Kessler 1971][Stout 1990][Rett 1997][Kimmerle und Berger 2000]

I.2 Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

I.2.1 Antihypertensive Therapie angesichts des diabetischen Risikoprofils – spezielle Anforderungen?

Entsprechend der bisherigen Ausführungen wird deutlich, dass nur eine ganzheitliche Betrachtung des Typ-2-Diabetes als Teil des Metabolischen Syndroms [Mehnert 1997] und im Bewusstsein seiner besonderen Atherogenität zu einer rationellen Therapie und umfassenden Prognoseverbesserung führen kann. [ADA 1989][ADA 1997a][ADA 1997c] Hinsichtlich der Therapieziele für den Diabetes kann es deshalb nicht um die Verbesserung einzelner Surrogatparameter gehen. Vielmehr hat eine integrative Therapie gleichzeitig die Optimierung von Blutzuckereinstellung, Blutdruckregulation und Lipidwerten anzustreben. [Bretzel 1996] Auch die Behandlung des Hypertonus beim Typ-2-Diabetes muss dem atherogenen Risikobündel und seiner besonderen Bedeutung für den Diabetes Rechnung tragen.

Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer, cerebraler und / oder renaler Komplikationen. [Hörl und Hörl 2000][vgl. auch die Analyse zahlreicher epidemiologischer Studien von MacMahon et al. 1990] Grundsätzlich gilt, dass die Reduktion erhöhter Blutdruckwerte dieses Risiko senkt. Davon profitieren speziell ältere Patienten. [MRC Working Party 1992][Weisser et al. 2000]

Diabetiker stellen ein Patientenkollektiv mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko dar. [Wicklmayr 1999][Haffner et al. 1998][JNC VI 1997] Neben höherem Lebensalter kommen bei ihnen arterielle Hypertonie und andere Faktoren des Risikobündels „Metabolisches Syndrom“ gehäuft vor, wobei im Rahmen der vorliegenden Arbeit v.a. Entgleisungen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels interessieren. [Dunne et al. 2001]

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob bei der Wahl eines zu bevorzugenden Antihypertensivums für Typ-2-Diabetiker ein spezielles Anforderungsprofil der Medikamente berücksichtigt werden muss. [Bakir und Oparil 2000]. Die UKPDS, die WHO und die HOT-Studie betonen die Wirksamkeit der blutdrucksenkenden Therapie bei Diabetikern und stellen sie sogar über die Bedeutung einer strengen Blutzuckerkontrolle. [UKPDS 38 1998][Chalmers et al. 1999][Nauck und Hücking 1999]

Subanalysen der UKPD-Studie [UKPDS 39 1998] sowie andere Hypertoniestudien, die eine hochsignifikante Reduzierung der Infarktinzidenz mit β -Blockern und ACE-Hemmern nachweisen [Hanef 1999 zitiert SHEP 1991][UKPDS 1998], legen zudem nahe, dass die Blutdrucksenkung an sich wichtiger sein könnte als die Wahl eines spezifischen Antihypertensivums. Auch die STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2)-Studie [Hansson et al. 1999], die einen β -Blocker (Metoprolol), ein Hydrochlorothiazid und einen ACE-Hemmer (Enalapril) speziell bei älteren Hypertonikern (70-84 jährige Patienten) hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verglich, konnte keinen Unterschied zwischen den Stoffklassen feststellen und stimmte darin mit den Ergebnissen der HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie [Hansson et al. 1998] überein. Manche Autoren schließen sich dem an [Nauck und Hücking 1999] [Morgan et al. 2001] und formulieren dies als zusammenfassende Schlussfolgerung aus den „nach wie vor unterschiedlichen, um nicht zu sagen widersprüchlichen Empfehlungen der unterschiedlichen Therapieleit- und Richtlinien“ für Diabetiker [Nauck und Hücking 1999, S. 84], wie sie z.B. von Scheen und Mitarbeitern vorgestellt werden [Scheen et al. 1998].

Dagegen betonen andere Autoren die metabolischen Auswirkungen der Antihypertensiva, besonders unter Hinweis auf den Zusammenhang von erhöhtem Blutdruck, erhöhtem Blutzucker, Hyperinsulinämie und Dyslipidämie und der allem zugrundeliegenden Insulinresistenz. Patienten, die bereits unter der gesamten Palette der metabolischen Entgleisungen litten, dürften in ihrem Risikoprofil nicht zusätzlich durch Antihypertensiva mit nachteiligem metabolischem

Profil belastet werden. [Dietze et al. 1990][Berne et al. 1991][Stein und Black 1991][Elliot et al. 1995][Dunne et al. 2001] Sie fordern für Typ-2-Diabetiker Antihypertensiva, die sich dem Intermediärstoffwechsel gegenüber neutral oder noch besser positiv verhalten. V.a. Autoren, die neben genetischer Disposition der Insulinresistenz für die Entstehung der Hypertonie bei Typ-2-Diabetikern eine modifizierbare pathogenetische Schlüsselrolle beimessen, legen besonderen Wert auf therapeutische Maßnahmen, die die Insulinresistenz reduzieren bzw. die Insulinsensitivität verbessern. Dazu gehören in erster Linie Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Arbeit; entsprechende Antihypertensiva werden gesucht. [Schernthaler 1990][Bakris 1995][Rett 1997][Dunne et al. 2001]

Zudem konnten die klassischen Hypertonie-outcome-Studien, in denen meist β -Blocker und Diuretika als 1.-Wahl-Antihypertensiva verwendet wurden, zwar nachweisen, dass die blutdrucksenkende Therapie cerebrovaskuläre Ereignisse, renale Komplikationen und Herzinsuffizienz reduzierten, aber die Ergebnisse in der primären Prävention der koronaren Herzkrankheit waren viel geringer als erwartet. [Bakir und Oparil 2000][Rett 1997][Malminiemi 1995][Hanefeld 1999 zitiert IPPSH 1985 (Oxprenolol), Ferrari 1991 (Diuretika und β -Blocker), Wilhelmsen 1987 (β -Blocker vs. Diur.) und MRC 1985] Angesichts dieser unterschiedlichen Prognosebeeinflussung wird gar vom „koronaren Paradoxon“ gesprochen. [Klein 1992][Wicklmayr et al. 1999]

Die enttäuschenden Ergebnisse in der primären Prävention des Herzinfarkts wurden wiederholt mit einem negativen Einfluss der Antihypertensiva auf die Insulin-Resistenz und den Lipidmetabolismus bzw. mit der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms erklärt, die den positiven Effekt auf die Blutdrucksenkung wieder aufheben. [Lithell 1991][Klein 1992][Hanefeld 1999]

Die Frage nach dem speziellen Anforderungsprofil eines Antihypertensivums für Typ-2-Diabetiker wird also nicht eindeutig beantwortet. Vielmehr zeigt sich eine zugrundeliegende Problematik mit einer Vielschichtigkeit an zu berücksichti-

genden Komponenten: antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 mit dessen speziellem metabolischem und Risiko-Profil auf Patientenseite – verschiedene Stoffklassen an Antihypertensiva mit je eigenem metabolischem Profil und einer unterschiedlichen Prognosebeeinflussung auf Medikamentenseite. Entsprechend widersprüchlich lauten die Therapieempfehlungen (s.u.). Immerhin rückten in unserem Kontext (Diabetes mellitus und MS) die Stoffwechseleffekte der Antihypertensiva als möglicherweise zu berücksichtigende Komponenten ins Blickfeld.

I.3 Antihypertensiva und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Bisher wurde im Kontext der Empfehlungen zur antihypertensiven Therapie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wiederholt das metabolische Profil der verschiedenen Antihypertensiva angesprochen. Die Kenntnisse zu den unterschiedlichen Stoffwechselwirkungen seien hier im Einzelnen nochmals aufgeführt.

I.3.1 Die Wirkungen von Antihypertensiva auf Plasmalipide und Lipoproteine

Die Wirkungen verschiedener Antihypertensiva auf Plasmalipide und Lipoproteine sind in zahlreichen, meist prospektiven Studien untersucht [Fogari et al. 1989][Fogari 1990a][Fogari 1990b][Martens 1991][Johnston et al. 1995][Malminiemi 1995] [Östman et al. 1998][Fogari et al. 1999][Papadakis et al. 1999] und in Reviews ausgiebig diskutiert worden [Ames 1986a][Ames 1986b][Weidmann et al. 1988][Leren 1990][Black 1991][Ferrari et al. 1991] [Priebe 1993][Weidmann et al. 1993][Moan et al. 1995][Maitland-van der Zee et al. 2001], wobei die hier zitierten Arbeiten eine Auswahl darstellen. Eine Arbeit über Fettstoffwechselstörungen speziell bei Insulinresistenz [Müller-Wieland und Krone 1995] nennt weitere zusammenfassende Studien.

Antihypertensiva beeinflussen das Lipidprofil auf unterschiedliche Weise. Sie können grob in drei Gruppen geteilt werden [Papadakis et al. 1999]: lipid-feindliche Antihypertensiva: hierzu werden β -Blocker und Thiaziddiuretika gezählt; lipid-neutrale Antihypertensiva: als solche gelten ACE-Inhibitoren, Ca-Antagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; lipid-freundliche Antihypertensiva: z.Bsp. α -Blocker.

Das Urteil über die lipid-bezogene Wirkung der Thiaziddiuretika, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer und α -Blocker ist relativ einhellig: Thiaziddiuretika, besonders in höheren Dosierungen, verschlechtern das Lipidprofil. Review-

Artikel berichten, dass sie die Insulinresistenz und Plasmainsulinkonzentrationen erhöhen, und dass sie vornehmlich das Gesamtcholesterin [Klein 1992], aber auch die Triglyceride sowie die LDL- und VLDL-Lipoproteine negativ beeinflussen.[Berne et al. 1991] Über welche Mechanismen dies im Einzelnen geschieht, ist noch unklar.[Klein 1992]

Ca-Antagonisten beeinflussen den Intermediärstoffwechsel nicht und sind somit lipidneutral.[Berne et al. 1991] Dasselbe gilt für die ACE-Hemmer und die Angiotensin-I-Rezeptor-Blocker. Von ACE-Hemmern wird sogar eine Verbesserung der Insulinsensitivität berichtet [Berne et al. 1991], wovon auch der Lipidstoffwechsel profitiert.[Pollare et al. 1989 a][Klein 1992] Dasselbe gilt ähnlich für die α -Rezeptorenblocker, hier vermutlich über eine Zunahme der Lipoproteinlipase.[Klein 1992]

Dagegen fällt das Urteil bezüglich der β -Blocker unterschiedlicher aus.[Bretzel 1994] [Schernthaner 1996] Dafür ist die Tatsache verantwortlich, dass sich β -Blocker in verschiedener Hinsicht voneinander unterscheiden. Die Hauptunterscheidungsmerkmale sind: ihre Rezeptorselektivität, ihre Wirkungsdauer, ihre Fettlöslichkeit und ihre intrinsisch-sympathomimetische Aktivität.[Fogari et al. 1989][Müller-Wieland und Krone 1995]

In älteren Übersichtsartikeln [Tuck 1988][Lithell 1991], aber auch in Pathophysiologie- und Pharmakologielehrbüchern [Kaufmann und Löhr 1992: 99][Forth et al. 1996: 179] wird häufiger pauschal von β -Blockern berichtet, dass sie den Intermediärstoffwechsel i.S. einer Hyperlipidämie negativ beeinflussen. Dabei erhöhen sie – im Unterschied zu Thiaziddiuretika, die v.a. die Cholesterinwerte negativ beeinflussen – insbesondere die Triglyceride [Klein 1992], HDL-Cholesterin wird erniedrigt [Lithell 1991].

Sofern jedoch β -Blocker entsprechend ihrer Rezeptorselektivität differenziert werden, wird folgendes beobachtet: nicht-selektive β -Blocker ohne ISA (intrinsisch sympathomimetische Aktivität) haben den ungünstigsten Einfluss auf die

Triglyceride; je ausgeprägter jedoch die β -1-Selektivität ist, desto geringer ist die Triglycerid-Erhöhung; am günstigsten verhalten sich diesbezüglich β -Blocker mit milder ISA; β -1-selektive β -Blocker mit intrinsischer Aktivität und β -2-Stimulation sowie α -2-Blockade erniedrigen sogar die Triglyceride und erhöhen das HDL.[Fogari et al. 1989][Klein 1992][Dunne et al. 2001]

Auch hier ist die Pathogenese der Stoffwechselstörung noch nicht vollends klar: Grundlage für das Verständnis sind die rezeptor-spezifischen Aufgaben: Über β -1-Rezeptoren wird die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht, was am Herzen positiv-chrono-, dromo- und inotrop wirkt und in der Niere die Reninfreisetzung erhöht. β -2-Rezeptoren wirken über eine Ca^{2+} -Konzentrationserniedrigung, wodurch Arteriolen der Skelettmuskulatur dilatiert, die Insulinfreisetzung stimuliert und die Lipolyse (Fettzellen) und die Glykogenolyse (Leber) gesteigert werden.[Silbernagl und Despopoulos 2003] Die Beta-blockade dagegen bewirkt eine Zunahme des α -adrenergen Tonus, der wiederum die Lipoproteinlipaseaktivität vermindert. Infolgedessen werden die triglyceridreichen Lipoproteine vermindert abgebaut. Durch die bei manchen β -Blockern beobachtete Reduktion der Insulinsensitivität kommt es ebenfalls zu einer Verminderung der Lipoproteinlipaseaktivität.[Klein 1992]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher keine Langzeitstudien vorliegen, die eine gesonderte Empfehlung zur Hypertoniebehandlung bei Diabetikern rechtfertigen. Die ausgewerteten Daten zeigen zwar, dass sich die Lipide unter Diuretika dosisabhängig erhöhen, dass unter β -1-selektiven β -Blockern leichte Anstiege und unter Ca-Antagonisten, ACE-Inhibitoren und AT-II-Rezeptor-Antagonisten keine gerichteten Veränderungen geschehen, wogegen es unter postsynaptischen α -1-Blockern sogar zu einem leichten Absinken der Lipide kommt. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist damit jedoch noch nicht benannt.[Lütkes et al. 2000 für die Dt. Hochdruckliga] Entsprechende Langzeitstudien zur Klärung stehen noch aus.

I.3.2 Die Wirkungen von Antihypertensiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Der Einfluss der Antihypertensiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist noch nicht in gleicher Weise untersucht worden wie ihr Einfluss auf den Lipidstoffwechsel.[vanMiegheim 1997] Es ist aber wohl bekannt, dass manche Medikamentenklassen klinisch signifikante Erhöhungen der Blutzuckerkonzentrationen bzw. eine drug-induced Hyperglycemia verursachen. Historischerweise werden hierzu β -Blocker, Thiaziddiuretika, Corticosteroide und andere Medikamente gerechnet.[Böhm und Rosak 1999]

Thiaziddiuretika, die in höherer Dosierung vermutlich über die Erniedrigung der Kalium-Konzentration die Insulinsekretion reduzieren, zeigten sich in neueren Studien neutral gegenüber dem Glucosemetabolismus, wahrscheinlich aufgrund der nun üblichen niedrigeren Dosierung.[Luna und Feinglos 2001] Die dosisabhängigen Effekte bleiben während einer Langzeitbehandlung bestehen und sind z.T. nach Therapiebeendigung reversibel.[Ferrari et al. 1991]

Die Berichte über β -Blocker sind allerdings auch bezüglich ihrer Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels uneinheitlich. Ältere Review-Artikel berichten pauschalisierend, dass β -Blockade mit einer Verschlechterung der Insulinresistenz, einer Zunahme der VLDL-TG und einer Abnahme des HDL-Cholesterins verbunden ist.[Lithell 1991][Mediratta et al. 1995] Von β -Blockern wird ebenso wie von Thiaziddiuretika seit langem berichtet, dass sie das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 entscheidend vergrößern [Bengtsson et al. 1984][Skarfors et al. 1989][Bengtsson et al. 1990]- gemäß einer neueren prospektiven Langzeitstudie gar um 28% [Gress et al. 2000], und dass dieses Risiko durch die Kombination beider Medikamente additiv verstärkt wird.[Bengtsson et al. 1984][Berne et al. 1991] Darüberhinaus werden die Neigungen zu Spontanhypoglykämien, zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung und zu einer Maskierung der hypoglykämischen Frühwarnsymptome bei Diabetikern bzw. bei Patienten mit einer latenten diabetischen Stoffwechsellage als

seltene Komplikationsmöglichkeiten beobachtet.[Lydtin und Lohmöller 1977: 42f. und 154f.][Standl et al. 2000]

Erst mit der Unterscheidung der unterschiedlichen Rezeptorenspezifität von β -Blockern wird das Urteil differenzierter. Nichtselektive β -Blocker verursachen möglicherweise eine stärkere Hemmung der Insulinsekretion, wogegen die β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol und Atenolol die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hyperglykämie nur insignifikant gegenüber der Ausgangssituation steigern.[Böhm und Rosak 1999] Andere Autoren finden in der Literatur keine Hinweise, dass β -1-selektive β -Blocker relevante unerwünschte Auswirkungen auf den Glucosemetabolismus haben. [Morales et al. 1993][Sawicki und Siebenhofer 2001] Einzig für Carvedilol mit sowohl β - und α -blockierenden Eigenschaften konnten im Vergleich mit Metoprolol und Atenolol sogar eventuell positive Auswirkungen auf die Insulinsensitivität und Glucosetoleranz nachgewiesen werden, möglicherweise erklärbar durch die α -Blockade vermittelte gesteigerte periphere Durchblutung.[Yki-Järvinen 1993][Jacob et al. 1996] Der exakte pathophysiologische Mechanismus bleibt jedoch auch hier weiterhin unklar.[Luna und Feinglos 2001] Ähnlich wird vermutet, dass die peripher vasodilatierenden Eigenschaften von Celiprolol für dessen leicht positive Auswirkung auf die Insulinsensitivität verantwortlich sind, wobei dies jedoch wohl auch noch keine ausreichende Erklärung ist.[Malminiemi et al. 1997]

Für die ACE-Hemmer konnten in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien bei hypertonen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 zumindest neutrale wenn nicht gar günstige Stoffwechseleffekte [Berne et al. 1991] im Sinne einer Verbesserung der Insulinsensitivität [Pollare 1989a][Haslacher 1994], aber auch einer hochsignifikanten Senkung des HbA-1c [Klein 1992] nachgewiesen werden. Vermutlich resultiert die beobachtete Steigerung der peripheren Insulinsensitivität aus einem Bradykinin vermittelten Akuteffekt, der von einer Durchblutungs-Steigerung der Muskulatur wie von einem gesteigerten Glucose-Transport herrührt.[Rett 1997] Dieser Effekt kann allerdings nur bei vorhandener Insulin-Resistenz erwartet werden.

Es zeigt sich also auch hier, in etwa parallel zur Beeinflussung der Lipide durch verschiedene Stoffklassen der Antihypertensiva, bei den Thiaziddiuretika eine dosisabhängige Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel und bei den β -Blockern eine rezeptorselektivität-abhängige Beeinflussung, wobei wiederum gilt: je geringer die Rezeptorselektivität, desto ungünstiger die Auswirkung. Erwies sich im Zusammenhang des Lipidstoffwechsels die Beeinflussung der Lipoproteinlipaseaktivität als wesentliches Moment, so rückt hier die unterschiedliche Beeinflussung der peripheren Durchblutung durch die Medikamente ins Zentrum: entsprechend wird bei neueren β -Blockern mit zusätzlicher α -Blockade sowie bei ACE-Hemmern mit ihrer Bradykininwirkung eine Verbesserung des Glucosestoffwechsels beobachtet. Auch hier steht die Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderungen noch aus.

I.4 Das Studienziel

Unsere Studie untersucht als prospektive, placebokontrollierte, doppelverblindete und randomisierte Kurzzeitstudie anhand eines kleinen Patientenkollektivs die 3 Antihypertensiva Celiprolol, Metoprolol und Benazepril auf ihre blutdrucksenkende Wirkung und vergleicht sie in ihren metabolischen Nebeneffekten auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und begleitender milder Hypertonie bzw. Grenzwerthypertonie und Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie.

Mit Celiprolol wurde ein neuerer β -Blocker der 3. Generation mit β -1-selektiver β -Blockade mit intrinsischer Aktivität und β -2-Stimulation sowie α -2-Blockade gewählt. Wir wollen untersuchen, ob sich seine unterschiedliche Wirkweise positiv auf die metabolischen Risikoparameter auswirkt. Wir tun dies im Vergleich zu Metoprolol, einem herkömmlichen, klassischen β -1-selektiven β -Blocker, dem negative Stoffwechselbeeinflussungen nachgesagt werden, zu Benazepril, von dem als ACE-I Stoffwechselneutralität erwartet wird, und zu Placebo.

Es wurde deutlich, dass bereits eine fast unüberschaubare Menge an Interventionsstudien zur Untersuchung der Beeinflussung metabolischer Risikofaktoren durch Antihypertensiva, z. T. als Kurzzeit-, aber auch als Langzeituntersuchungen vorliegt. Die häufig kleine, aber auch größere Patientenkollektive erfassen dabei vorrangig Patienten mit arteriellem Hypertonus, teils aber auch mit Begleiterkrankungen wie Dyslipidämien oder Z.n. Herzinfarkt, weniger häufig hingegen mit Blutzuckerdysregulationen, im Besonderen Diabetes mellitus Typ 2. Insofern fügt unsere Studie dieser Diskussion einen Mosaikstein hinzu: unseres Wissens wurde bislang noch keine Studie in dieser oben beschriebenen placebokontrollierten Vergleichskombination und an dem von uns speziell gewählten Patientengut – hypertone Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie mit ihren spezifischen Bedingungen im Kohlenhydrat- und Lipid-metabolismus – durchgeführt.

I.5 Die Studienmedikamente

Als Studienmedikamente wählten wir Celiprolol (200 mg), einen β -Blocker der 3. Generation mit hochselektiver β_1 -spezifischer Blockade mit intrinsischer Aktivität und β_2 -Stimulation sowie α -2-Blockade, Metoprolol (95 mg), einen klassischen Vertreter der β -Rezeptorenblocker der zweiten Generation mit seiner bevorzugten β_1 -spezifischen Rezeptorenblockade ohne PAA (= partiell agonistische Aktivität; früher ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität [Forth et al. 1996]), und Benazepril (5 mg), einen ACE-Inhibitor.

I.5.1 β -Blocker und ACE-Inhibitoren: Wirkmechanismus und Indikation

I.5.1.1 β -Rezeptorenblocker

β -Rezeptorenblocker sind definiert als kompetitiv und reversibel wirkende β -Adrenorezeptor-Antagonisten. Durch ihre kompetitive Hemmung adrenerger Substanzen wirken sie am Herzen negativ inotrop, chronotrop und dromotrop sowie im Fettgewebe antilipolytisch (β -1-Blockade). An der glatten Muskulatur hemmen sie die Dilatation, im Pankreas die Insulinsekretion und im Skelettmuskel die Glykogenolyse (β -2-Blockade). Als Wirkungsmechanismus für ihren antihypertensiven Effekt werden verschiedene Angriffspunkte diskutiert: Senkung des Herzzeitvolumens; Senkung der Renin-Sekretion; Senkung des noradrenergen Tonus durch Blockade der präsynaptisch β -2-adrenerg vermittelten permissiven Förderung der Noradrenalin-Freisetzung; fragliche zentralnervöse Angriffspunkte. [Forth et al. 1996: 176ff.] Die Effekte der β -Blockade sind umso ausgeprägter, je höher der Sympathikotonus ist.

Aufgrund ihrer rezeptorspezifischen und physikalisch chemischen Eigenschaften lassen sich die β -Rezeptorenblocker grob unterteilen in die nicht-selektiven, sogenannten reinen β -Rezeptorenblocker (z.B. Propranolol) und in die β -Rezeptorenblocker mit bevorzugter β -1-Hemmung (z.B. Atenolol und Metoprolol). β -Rezeptorenblocker sind mit oder ohne Partialagonismus (PAA = partielle

agonistische Aktivität; früher ISA = intrinsischer sympathomimetischer Aktivität; z.B. Pindolol) und sie haben mit steigender Lipophilie eine unspezifische Membranwirkung (lokanästhetische und chinidinähnliche Wirkungskomponente). Ihre pharmakokinetischen Eigenschaften werden bestimmt durch ihre Lipophilie bzw. Polarität.[Forth et al. 1996: 176ff.]

Heute kennen wir drei Generationen von β -Rezeptorenblockern. Bei deren Entwicklung wurde versucht, die unerwünschten Wirkungen wie negative Inotropie, Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, negative Beeinflussung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel zu minimieren. Zu den β -Rezeptorenblockern der ersten Generation gehören die nicht selektiven β -1- und β -2-Rezeptorenblocker, z.B. Propranolol und Sotalol, aber auch Labetalol, das zusätzlich α -1-Rezeptoren blockiert, sowie Pindolol mit ISA (= intrinsische sympathomimetische Aktivität). Mit den β -1-selektiven β -Rezeptorenblockern Atenolol und Metoprolol u.a. beginnt eine zweite Generation, die mit ihrer relativen kardialen Organselektivität das Risiko einer Bronchialobstruktion vermindert. Hoch-kardioselektive β -Blocker mit zusätzlich partieller β -2-Rezeptoraktivität bilden die dritte und bisher neueste Generation, Vertreter sind Celiprolol, Dilevalol und Carvedilol (letzterer ist ein sogenannter Hybridblocker mit kombinierter α - und β -Blockade [Karow und Lang 1997]). Ihre zusätzlichen Vorteile sind Vasodilatation und günstige oder zumindest neutrale Beeinflussung metabolischer Stoffwechselfparameter. [Jacob et al. 1999a] Bezüglich Celiprolol soll hier eigens erwähnt sein, dass in mehreren doppelblinden placebo-kontrollierten Studien kein Unterschied seines Nebenwirkungsprofils gegenüber Placebo nachgewiesen wurde. [Taylor 1988]

Koronare Herzerkrankung, Arrhythmien, akuter Herzinfarkt sowie renale und essentielle Hypertonie sind heute unumstrittene Indikationen für β -Rezeptorenblocker. Ihre klinische Einsetzbarkeit wird allerdings geschmälert durch Begleiterkrankungen, auf die β -Blocker einen verschlimmernden Einfluss haben können: Hypotonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Raynaud-Symptomatik, Asthma bronchiale und Störungen des Lipid- und Kohlenhydrat-

stoffwechsels. [Forth et al. 1996] Ihre Beeinflussung der metabolischen Parameter war und ist Gegenstand vieler Studien. Spätestens mit Einführung der β -Blocker der dritten Generation müssen die β -Blocker diesbezüglich jedoch differenzierter betrachtet werden. Deren metabolische Nebenwirkungen scheinen geringer zu sein. Dennoch empfiehlt die Fachinformation weiterhin Vorsicht auch bei der Anwendung der neueren β -Blocker gerade bei Diabetikern. Die Fachinformation weist besonders darauf hin, dass in seltenen Fällen ein latenter Diabetes mellitus sich manifestieren oder ein bereits bestehender sich verschlechtern kann.[Astra – Fachinformation 1996]

I.5.1.2 ACE-Hemmer

Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer sind im Vergleich zu β -Rezeptorenblockern eine relativ neue Pharmakagruppe. Sie sind Mittel der Wahl bei der essentiellen Hypertonie [Novartis Fachinformation 1998] und der chronischen Herzinsuffizienz [Swedberg für die CONSENSUS Study Group 1987][Jahrmärker 1993]. Sie wirken durch die kompetitive Hemmung des Angiotensin-I-Konversionsenzym (Kininase II). Dadurch wird die Bildung des vaso-konstriktorischen Angiotensin II aus seiner inaktiven Vorstufe Angiotensin I gehemmt. Die systolischen und diastolischen Drücke sinken aufgrund der Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes, wobei die kardialen Parameter bei herzgesunden Hypertonikern unverändert bleiben. Durch die gehemmte Angiotensin-II-Bildung kommt es zu einer geringeren Aldosteron-Sekretion, die Natrium- und Wasserresorption in der Niere werden vermindert. Dagegen steigen die Renin- und Angiotensin-I-Konzentrationen kompensatorisch an.[Novartis Fachinformation 1998]

Langfristige Wirkungen der ACE-Hemmstoffe lassen sich mit dem Wegfall chronischer Angiotensin-II-Wirkungen erklären. Angiotensin II ist ein Wachstumsfaktor für Fibroblasten und Myozyten. ACE-Hemmer blockieren die Angiotensin-II-induzierte Myokard- und Gefäßhypertrophie bei hypertensiver Herzkrankheit und wirken so vasoprotektiv. Eine nephroprotektive Wirkung [Erley et al. 1993; 1994; 1996], die zunächst für Typ-1-Diabetiker [The Diabetes Control and

Complications Trial Research Group 1993], mittlerweile aber auch für Typ-2-Diabetiker nachgewiesen werden konnte [Ravid et al. 1993][Velussi et al. 1996][Erley 1997][Setzler 2000], kommt durch die Abnahme des intraglomerulären Druckes zustande, glomerulosklerotische Prozesse werden verlangsamt, Proteinurie und Mikroalbuminurie gehen auch bei einer diabetischen Nephropathie zurück.[Erley et al. 1993 ; 1996 ; 1997][Forth et al. 1996: 184ff.][MMW 1996][Velussi et al. 1996][Setzler 2000]

Bisher ist aufgrund übereinstimmender Ergebnisse der mit verschiedenen ACE-Hemmern durchgeführten Studien davon auszugehen, dass es sich bei den beschriebenen Effekten im Wesentlichen um Klasseneffekte handelt, die allen ACE-Hemmern gemeinsam sind. Jedoch sollte aufgrund unterschiedlicher Chemie und Gewebepenetration der einzelnen Substanzen die Möglichkeit von unterschiedlichen Wirkungscharakteristika nicht ausgeschlossen werden. [Jahrmärker 1993]

Die unerwünschten Wirkungen von ACE-Hemmern sind ebenfalls gruppenspezifisch und können daher bei allen ACE-Hemmern auftreten. Sie beruhen auf der Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym. Eine überschießende Blutdrucksenkung kann bevorzugt bei vorbestehender starker Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auftreten. Durch die Abnahme der Aldosteronsekretion besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie. Gelegentlich treten wegen einer möglichen Verschlechterung der intrarenalen Hämodynamik Nierenfunktionsstörungen auf oder werden verstärkt. Diese Gefahr besteht für Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose, Nierenarterienstenose bei Einzelniere und schwerer generalisierter Arteriosklerose bei grenzwertiger Nierenfunktion. Gelegentlich werden allergische Reaktionen beobachtet. In bis zu 10% tritt ein trockener Reizhusten auf, der die Compliance schwer beeinträchtigen kann.

Insofern der Wirkmechanismus der ACE-Hemmer nicht mit dem Intermediärstoffwechsel interferiert, ist keine Verschlechterung der Stoffwechsellage zu

erwarten. Mit ihren stoffwechselneutralen, vaso- und nephroprotektiven Eigenschaften sind ACE-Hemmer besonders für Diabetiker interessante Antihypertensiva.

I.5.2 Die Studienmedikamente und ihre Pharmakokinetik und Dosierung

I.5.2.1 Celiprolol – Pharmakokinetik und Dosierung

Celiprolol (Selectol®) enthält als Wirkstoff Celiprololhydrochlorid. Die tägliche Dosis beträgt üblicherweise 200 mg, falls erforderlich kann sie auf 300 bis 400 mg gesteigert werden. Als hydrophiler B-Blocker sind zentrale Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich. Celiprolol wird per os rasch, i.e. maximal nach ca. 3 Stunden resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit ist jedoch dosisabhängig und steigt überproportional an: bei einer Einzeldosis von 100 mg beträgt sie 30% gegenüber 74% bei einer Einzeldosis von 400 mg. Die Bioverfügbarkeit ist abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und am günstigsten bei Einnahme 30 Minuten vor oder 1-2-Stunden nach dem Essen.[Setzler 2000]

Die maximale Plasmakonzentration ist nach etwa 3-4 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 – 7 Stunden. Die Wirkungsdauer beträgt dagegen 24 Stunden, womit eine tägliche Einmaldosierung ausreichend ist . Das Steady-State ist nach etwa 2 – 3 Tagen erreicht.[Setzler 2000]

Celiprolol wird praktisch nicht metabolisiert. Damit ist die Gefahr einer Akkumulation bei wiederholter Gabe auch bei Älteren nicht gegeben.[Setzler 2000] Nach oraler Gabe wird Celiprolol zu etwa gleichen Teilen renal und biliär ausgeschieden [Pharmacia & Upjohn GmbH 1997][Setzler 2000], weshalb dieses Medikament auch bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung gegeben werden kann. Bei stärker eingeschränkter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) sollte die Erhaltungsdosis auf 100 mg/die angepasst werden.[Pharmacia & Upjohn GmbH 1997]

I.5.2.2 Metoprolol – Pharmakokinetik und Dosierung

Bei Metoprolol (Beloc-Zok®), einem Vertreter der β -Rezeptorenblocker der zweiten Generation, handelt es sich um ein Retardpräparat mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat, das in den Darreichungsformen 190 bzw. 95 bzw. 47,5 bzw. 23,75 mg Wirkstoff pro Filmtablette erhältlich ist.[Astra – Fachinformation 1996] Die üblichen Tagesdosierungen betragen 50 – 100 mg, in unserer Studie haben wir eine tägliche Einmaldosierung von 95 mg gewählt.

Wiederholt wurde nachgewiesen, dass Metoprolol in der neueren Zubereitungsform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe (Metoprolol CR/Zok: controlled-release/zero kinetics) , wie sie bei uns verwendet wurde, entsprechend einer gleichmäßigeren Metoprolol-Plasmakonzentration [Wieselgren et al. 1990][Klein et al. 1990][Kendall et al. 1991] das Ermüdungsgefühl und die Gesamtverträglichkeit im Vergleich zu den herkömmlichen Metoprolol-Tabletten mit sofortiger Wirkstoffabgabe günstig beeinflusst. Darüber hinaus ist es möglich, die Metoprolol-Dosis auf die Hälfte zu reduzieren und als tägliche Einmalgabe zu verabreichen und dennoch dieselbe blutdrucksenkende Kapazität bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie zu erreichen.[Omvik et al. 1994][Westergren et al. 1994] Diese ganztägig anhaltende Blutdrucksenkung [Blomqvist et al. 1988] war mit der bisherigen Galenik nicht gewährleistet.[Haasis und Bethge 1987] Die niedrigere Dosierung ist auch insofern von Interesse, da beobachtet wurde, dass Metoprolol seine relative β -1-Selektivität mit höheren Plasmakonzentrationen einbüßt.[Kendall et al. 1991] Unspezifischere Selektivität ist jedoch, wie mehrfach dargelegt, mit stärkeren, weil β -2-Blockade-vermittelten Negativauswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel verbunden.

I.5.2.3 Benazepril – Pharmakokinetik und Dosierung

Der Wirkstoff des Benazepril (Cibacen®), das in die Stoffgruppe der ACE-Inhibitoren gehört, ist das Benazeprilhydrochlorid, wovon eine Filmtablette 5 bzw. 10 bzw. 20 mg enthält.[Novartis-Fachinformation 1998] Nach oraler Applikation wird es schnell absorbiert, maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten und noch kaum aktiven Benazeprilhydrochlorids werden nach 30 Mi-

nuten erreicht. Der absorbierte Anteil beträgt mindestens 37% der applizierten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert, aber vermindert nicht die Absorption, weshalb das Medikament unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann. Benazeprilhydrochlorid wird rasch zum pharmakologisch aktiven Benazeprilat metabolisiert, dessen maximale Plasmakonzentration nach 90 Minuten erreicht ist. Die area-under-the-curve (AUC) von Benazeprilat ist 10fach größer als die seiner inaktiven Vorstufe. Die absolute Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten beträgt 28% des Benazeprilhydrochlorids und wird durch eine Co-Medikation von Diuretika und Nifedipin u.a. nicht beeinflusst.

Nur Spuren des Benazeprilhydrochlorids werden nicht metabolisiert und rasch unverändert über die Niere eliminiert. 20% der Dosis werden als Benazeprilat, der Rest in Form zweier weiterer Metaboliten renal ausgeschieden. Die terminale Eliminationsphase des aktiven Metaboliten nach 24 Stunden ist wahrscheinlich auf die starke Bindung der Substanz an das Angiotensin-Converting-Enzym zurückzuführen.

Auch nach wiederholter Applikation verändert sich die Kinetik nicht, weshalb es bei Dauertherapie mit einmal-täglicher Einnahme nicht zu einer signifikanten Akkumulation kommt.

Die effektive Halbwertszeit von Benazeprilat beträgt 10 – 11 Stunden, ein Steady state ist nach etwa 2 – 3 Tagen erreicht.

Bei Dosierungen von 5 – 20 mg per os sind die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat ungefähr proportional zur Höhe der applizierten Dosis. Bei Dosen zwischen 2 – 10 mg fehlt jedoch eine Dosis-Wirkungsbeziehung, was auf eine vollständige Hemmung der ACE schon bei niedrigen Dosen hinweist.[Setzler 2000] Die unterschiedlichen klinischen Wirkungen einer ACE-Hemmertherapie scheinen jedoch bei unterschiedlichen Dosierungen einzutreten: eine Hypertrophierückbildung an Myo-

kard und Gefäßmuskulatur wurde schon bei hämodynamisch unterschwelligen Dosen beobachtet, wogegen die Senkung der Letalität hohe, intensiv gewebspenetrierende Dosen zu erfordern scheint.[Jahrmärker 1993] In unserer Studie wählten wir somit die vergleichsweise niedrige Dosierung mit 5 mg. Die Plasmaproteinbindung von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat liegt ungefähr bei 95%.

Bei älteren Patienten bzw. leichter oder mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/ min) wird die Kinetik von Benazeprilhydrochlorid und Benazeprilat kaum beeinflusst, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Erst bei einer stärkeren Niereninsuffizienz ist die renale Elimination verzögert und die Gefahr einer Akkumulation gegeben.

I.5.3 Die Studienmedikamente und ihre pharmakologischen Effekte

I.5.3.1 Die blutdrucksenkende Wirkung

Die essentielle Hypertonie ist in der Regel mit einem veränderten Herzminutenvolumen = Cardiac output (CO) verbunden und wird hauptsächlich auf eine Zunahme des totalen peripheren Widerstands (= TPR) zurückgeführt. [Conway 1984] Um den Blutdruck zu senken, müsste ein Antihypertensivum idealerweise den TPR durch eine systemische Vasodilatation vermindern, dabei jedoch Herzfunktion und CO unverändert lassen.[Mancia 1988][Taylor 1988]

I.5.3.1.1 Celiprolol und Blutdrucksenkung

Celiprolol ist ein β -Blocker der dritten Generation, dessen pharmakologisches Profil positive Eigenschaften im Rahmen der Hypertoniebehandlung verspricht. Celiprolol kombiniert kardioselektive (β -1-) β -Blockade (adrenoceptor Antagonismus) mit β -2-partialagonistischer Aktivität[Fogari et al. 1989][Milne und Bookley 1991][Dunn und Spencer 1995] und vermutlich einer milden postsynaptischen α -2-Rezeptor-Blockade sowie einer nicht adrenergisch vermittelten Kardiostimulation und Vasodilatation [Van Inwegen 1986]. Seine β -1-Affinität ist 10-

100 mal größer als seine β -2-Affinität.[Pittner 1983b]

Damit verfügt Celiprolol gegenüber traditionellen β -Blockern über neue pharmakodynamische Effekte und über ein anderes kardiovaskuläres Profil [Tsukjyama et al. 1988], was in einer Vergleichsstudie mit Metoprolol gezeigt werden konnte [Trimarco et al.1987]: Celiprolol hat, im Gegensatz zu Metoprolol, die Fähigkeit, den Blutdruck über die Abnahme des TPR über eine systemische Gefäßdilatation zu senken (in einer Studie wurde eine Abnahme des TPR um 40% gemessen [Malminiemi et al. 1997]), ohne dabei die Herzfunktion und den CO negativ zu beeinflussen [vgl. ebenso Frohlich et al. 1991]. Die kardioselektive (β -1-) β -Blockade bietet dabei eine Kardioprotektion gegen sympathische Überstimulation bzw. Reflextachykardie.[Taylor 1988] Die β -2-partialagonistische Aktivität verhindert eine unerwünschte (Ruhe-)Bradykardie und unterstützt die Vasodilatation arterieller Widerstandsgefäße, welche vermutlich auf eine direkte Vasodilatation zurückzuführen ist.[Taylor 1988][Dhein et al. 1992 diskutieren eine Dilatation der kleinen Gefäße mittels Aktivierung der β -2-Adrenorezeptoren]. Inwiefern der α -2-Antagonismus dabei eine unterstützend-begleitende Rolle spielt, wird kontrovers diskutiert.[pro: Taylor 1988][contra: Mancina 1988]

Die Vasodilatation manifestiert sich in einer Zunahme der Durchblutung in der Skelettmuskulatur [Trimarco et al.1987][Mancina 1988], es wird gar eine Zunahme um 74% berichtet [Malminiemi et al. 1997]. Dass die Vasodilatation auch zu positiven hämodynamischen Effekten an der Niere führt [Lucarini und Salvetti 1988][Erley et al.1994; 1997], wird nicht in allen Studien bestätigt [Frohlich et al. 1991 nennt Gegenbeispiele].

I.5.3.1.2 Metoprolol und Blutdrucksenkung

Herkömmliche β -Rezeptorenblocker der 2.Generation mit bevorzugter β -1-spezifischer Rezeptorblockade ohne intrinsisch-sympathomimetische Aktivität, für die wir als klassischen Vertreter den kardioselektiven (β -1-) β -Blocker Me-

toprolol gewählt haben, erreichen dagegen die Senkung des Blutdrucks über eine verminderte Herzfrequenz und ein verringertes Herzminutenvolumen (β -1-Blockade vermittelte Inotropie, Chronotropie und Dromotropie) und lassen dabei den TPR unverändert.[Trimarco et al. 1987] In ihrer Wirkweise stehen sie gar nicht-selektiven β -Rezeptorenblockern (z.B. Propranolol) näher, bei welchen sogar eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet wird [Forth et al. 1996], was besonders bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zu denen viele Typ-2-Diabetiker gehören, nicht erwünscht wäre.

I.5.3.1.3 Benazepril und Blutdrucksenkung

Benazepril ist ein typischer Vertreter der Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer. Diese wirken durch die reversible kompetitive Hemmung des Angiotensin-I-Konversionsenzym (Kininase II). Dadurch wird die Bildung des vaso-konstriktorischen Angiotensin II aus seiner inaktiven Vorstufe Angiotensin I gehemmt. Die Wirkung ist um so ausgeprägter, je höher die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Ausgangslage war. Deshalb führen ACE-Hemmern auch nur bei Hypertonikern zur Senkung der systolischen und diastolischen Drücke durch Verminderung des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes. Bei Herzinsuffizienz wurde zusätzlich eine Erhöhung der venösen Kapazität beobachtet, woraus eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Abnahme der ventrikulären Füllungsdrücke) resultiert. Bei herzgesunden Hypertonikern bleiben die kardialen Parameter unverändert, eine kompensatorische Herzfrequenzerhöhung tritt nicht ein. [Novartis Fachinformation 1998][Setzler 2000]

Durch die gehemmte Angiotensin-II-Bildung kommt es zu einer geringeren Aldosteron-Sekretion, die Natrium- und Wasserresorption in der Niere werden vermindert. Dagegen steigen die Renin- und Angiotensin-I-Konzentrationen kompensatorisch an.[Haustein 1996]

Als weiteres Wirkungsprinzip der Blutdrucksenkung wird die erhöhte Konzentration des endothelabhängigen Vasodilatators Bradykinin angenommen. Die ACE-

Hemmung vermindert die Inaktivierung des Bradykinin durch das Konversionsenzym. Leider ist die erhöhte Aktivität des zirkulierenden Kallikrein-Kinin-Systems auch mitverantwortlich für den relativ häufigen und lästigen trockenen Reizhusten (Aufreten in bis zu 10%) und das seltene angioneurotische Ödem.[Setzler 2000]

I.5.3.2 Die Studienmedikamente und ihre Wirkung auf die Herzfrequenz

I.5.3.2.1 Celiprolol und Herzfrequenz

Die β -1-Selektivität von Celiprolol ist 10-100 mal größer als zu β -2-Rezeptoren.[Pittner 1983] An den β -1-Rezeptoren wirkt Celiprolol wie alle anderen β -Rezeptorenblocker kompetitiv als Antagonist der sympathoadrenergen Transmittersubstanzen Noradrenalin und Adrenalin. Interessanterweise nimmt unter seiner Therapie eine physiologische Herzfrequenz in Ruhe kaum ab, die Herzfrequenz wird aber bei einer Tachykardie signifikant gesenkt.[Pittner 1983][Hoffmann und Hoffmann 1986][Daniel et al. 1997]

Eine Studie, die die Sofort- und Kurzzeitwirkungen (2 Wochen) von Celiprolol untersuchte, verzeichnete eine Reflextachykardie bei reduziertem TPR sofort nach intravenöser Gabe von Celiprolol, wobei jedoch die Herzfrequenz bei längerer Applikation wieder auf die Ausgangswerte zurückging bei unverändert niedrig bleibendem TPR.[Frohlich et al. 1991] Interessanterweise wird die Herzfrequenz unter Celiprolol bei einer bradykarden Ausgangslage sogar leicht erhöht [Pittner 1983][Hoffmann und Hoffmann 1986], was eine sympathoadrenerge Aktivierung vermuten lässt [Malminiemi et al. 1997].

I.5.3.2.2 Metoprolol und Herzfrequenz

Auch die Affinität von Metoprolol zu den β -1-Rezeptoren ist deutlich höher als zu den β -2-Rezeptoren. Metoprolol in seiner Retardform führt bei einer normalen Dosis zwischen 100 und 200 mmol/l zu einer 70-80%igen Blockierung der β -1-Rezeptoren und nur zu einer ca. 5%igen Blockierung der β -2-Rezeptoren.[Setzler 2000] Die retardierte Abgabe des Wirkstoffes bei Metopro-

lol CR/Zok (CR = controlled release; Zok = zero order kinetics), dem in unserer Studie verwendeten Präparat, wird durch eine Kinetik nullter Ordnung erreicht. So werden Plasmaspitzen vermieden, bei denen dann auch vermehrt β -2-Rezeptoren blockiert würden und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen aufträten. Eine gleichmäßige Wirkung bleibt trotz 24stündigem Dosierungsintervall gewährleistet.[Klein et al. 1990][Westergren et al. 1994][Omvik et al. 1994] Neben der β -1-Rezeptorenblockade, die über die Hemmung der stimulierenden Effekte der Katecholamine auf das Herz zu einer Abnahme der Herzfrequenz (negativ chronotrop), einer Verlangsamung der AV-Erregungsleitung (negativ dromotrop) und einer Verringerung des Schlagvolumens (negativ inotrop) bewirkt, wird zusätzlich aufgrund der Lipophilie von Metoprolol der Vagotonus zentral stimuliert, was wiederum die Herzfrequenz und die Arrhythmieschwelle senkt.[Setzler 2000]

I.5.3.2.3 Benazepril und Herzfrequenz

Als ACE-Hemmer hat Benazepril keinen direkten kardialen Angriffspunkt. Ein kompensatorischer Herzfrequenzanstieg durch die Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurde nicht beobachtet.[Novartis-Fachinformation 1998][Setzler 2000]

I.5.3.3 Die Auswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel

Ein zu hoher Blutdruck führt bekanntlich zu kardiovaskulären Schäden. Jedoch wird das kardiovaskuläre Risiko ebenso entscheidend durch zusätzliche Risikofaktoren mitbestimmt. Dazu gehören, wie bereits ausführlich dargestellt, u.a. Dyslipidämie und Hyperglykämie. Das Versäumnis, diese Faktoren in der Hypertoniebehandlung mit einzubeziehen, mag das schlechte Abschneiden von großen klinischen Studien bezüglich der Primärprävention koronarer Ereignisse erklären, die eigentlich den globalen Nutzen von Antihypertensiva belegen wollten.[Taylor 1988][Wicklmayr et al. 1999] Deshalb ist es von Interesse, neben den blutdrucksenkenden Wirkungen auch auf das metabolische Profil der Anti-

hypertensiva zu achten.

I.5.3.3.1 Die Auswirkungen auf Lipide

Die UKPDS-Studie hat die überragende Bedeutung des Lipidprofils für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bestätigt.[UKPDS 39 1998] Umso mehr interessiert die Auswirkung auch von Antihypertensiva auf den Lipidstoffwechsel.

Bei vielen β -Blockern wurden negative Veränderungen auf das Lipidprofil während der antihypertensiven Therapie beobachtet. Besonders bei nichtselektiven β -Blockern wie Propranolol wurden wiederholt erhöhte LDL-Cholesterin- und Plasmatriglycerid-Werte nachgewiesen.[Taylor 1988] Dass diese unerwünschten Auswirkungen mit dem Grad der Selektivität abnehmen und bei den neueren β -Blockern eventuell sogar positive Veränderungen zu verzeichnen sind, wurde oben schon aufgezeigt (s.I.2.2).

Der Mechanismus, durch den β -Rezeptorenblocker das Lipidprofil negativ beeinflussen, ist noch nicht völlig verstanden. Möglich ist eine Beeinflussung über a) Gewichtszunahme unter β -Blocker-Medikation aufgrund gedämpfter sympathoadrenerger Aktivität, b) Reduktion der Lipoproteinlipase-Enzymaktivität durch Zunahme des α -adrenergen Tonus unter β -Blockade, infolgedessen verschlechterter Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoproteine und Zunahme der Triglyceride, c) Beeinflussung der Insulinwirkung durch Unterdrückung der β -2-adrenerg-vermittelten Insulin-Sekretion im Pankreas [Dunne et al. 2001], Veränderungen von Insulin-Sensitivität, Insulin-Clearance und und d) verminderte Durchblutung aufgrund einer Zunahme des peripheren vaskulären Widerstandes bei β -2-Blockade-gehemmter Vasodilatation.[Klein 1992][Jacob et al. 1999a]

I.5.3.3.1.1 Celiprolol und Lipidstoffwechsel

Von Celiprolol wird angenommen, dass es einen geringen, aber günstigen Effekt auf Serumlipide hat. So zeigten z.Bsp. normolipidämische Patienten mit

Hypertonie unter Celiprolol einen Anstieg des HDL, einen signifikanten Rückgang des LDL-Cholesterins sowie eine signifikante Zunahme und somit wünschenswerte Veränderung des HDL-LDL-Quotienten.[Herrman et al. 1988b] In Kombination mit seiner antihypertensiven Wirkung könnte sich dieser positive Einfluss auf das Lipidprofil der Hypertoniker besonders atheroprotektiv auswirken, ein für viele Patientengruppen wünschenswerter Effekt.[Taylor 1988] Als möglicher Wirkmechanismus wird folgendes angenommen: Herkömmliche β -Blocker beeinflussen via β -2-Blockade die katecholamin-kontrollierte Lipogenese nachteilig i.S. einer Begünstigung einer Hyperlipidämie. Dagegen ist von Celiprolol und seiner β -2-Stimulation eine Aktivierung der Lipoproteinlipase in den Gefäßendothelzellen zu erwarten, über welche der Abbau der LDL und die Zunahme der HDL gefördert wird.[Dresdner Herz-Kreislauf-Tage 1997]

I.5.3.3.1.2 Metoprolol und Lipidstoffwechsel

Von selektiven β -1-Blockern ohne PAA (partial-agonistische Aktivität) wie Atenolol und Metoprolol wird dagegen eine Zunahme der Triglyceride um durchschnittlich 18% neben einer Abnahme des HDL-Cholesterins um durchschnittlich 7% berichtet. Demgegenüber erhöhen β -Blocker mit ISA (intrinsisch-sympathomimetischer Aktivität) wie Oxprenolol und Acebutolol die Triglyceride um durchschnittlich nur 13% und erniedrigen die HDL lediglich um durchschnittlich 2%.[Klein 1992]

I.5.3.3.1.3 Benazepril und Lipidstoffwechsel

Von ACE-Hemmern wird berichtet, dass sie aufgrund ihres Wirkmechanismus, der nicht in den Intermediärstoffwechsel eingreift, ebenso wie Calcium-Antagonisten den Lipidstoffwechsel nicht ungünstig beeinflussen. In manchen Studien wird sogar eine positive Beeinflussung des Plasmatriglyceridspiegels festgestellt. [Pollare et al. 1989a][Berne et al. 1991][Bergemann et al. 1992] [Klein 1992][Rett 1997][Wicklmayr et al. 1999]

I.5.3.3.2 Die Auswirkungen auf Kohlenhydrate

Hypertonie, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, erniedrig-

tes HDL-Cholesterin und weitere Faktoren sind häufig assoziiert. In ihrer Kombination stellen sie ein besonders hohes Atheroskleroserisiko dar. Deshalb besteht Interesse an den Auswirkungen unserer Studienmedikamente auf den Kohlenhydratstoffwechsel bzw. auf die Insulinsensitivität.

I.5.3.3.2.1 Celiprolol und Kohlenhydrate

Von Celiprolol werden keine negativen Auswirkungen auf die Insulinsensitivität bei Gesunden [Böhlen et al. 1994a] oder auch Typ-2-Diabetikern [Fogari et al. 1990b] berichtet. Vielmehr wird gar eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei oraler Langzeitanwendung bei dyslipidämischen Patienten beobachtet, wobei die bei intravenöser Applikation induzierte vermehrte Muskeldurchblutung dies anscheinend nicht erklärt.[Malminiemi et al. 1995]

Eine verbesserte periphere Durchblutung steigert die Insulinsensitivität.[Yki-Järvinen 1993] Es ist also denkbar, dass die vermutlich vasodilatierenden Eigenschaften von Celiprolol für dessen leicht positive Auswirkung auf die Insulinsensitivität verantwortlich sind. Um dies zu bestätigen, wurde in einer Studie Celiprolol intravenös appliziert. Neben der Durchblutungssteigerung und einem Abfall des diastolischen Blutdrucks um 11% mit einem akuten, vermutlich sympatho-reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz zeigte sich aber im Gegenteil eine um 46% verminderte Insulin-stimulierte Glukoseaufnahme im ganzen Körper.[Malminiemi et al. 1997]

Darüber hinaus wurde eine Verbesserung der Insulinsensitivität unter oral appliziertem Celiprolol selbst dann beobachtet, wenn zuvor mit einem ebenso vasodilatierenden ACE-Hemmer therapiert worden war: Bei 25 Patienten mit Dyslipidämie wurde in einer Langzeit-crossover-Studie über einen hyperinsulinämischen Euglucose-ClampTest der Insulinsensitivitäts-Index (ISI) bestimmt, der unter Celiprolol um 32% signifikant anstieg.[Malminiemi et al. 1998] Die bei intravenöser Gabe bewiesene verstärkte Muskeldurchblutung erklärt also die unter oraler Gabe von Celiprolol beobachtete verbesserte Insulinsensitivität nicht ausreichend. Vielleicht liegt der Unterschied in dieser Studie in einer kom-

pletteren Inhibition der sympatho-nervalen Aktionen durch Celiprolol als durch ACE-Hemmer. Bei letzteren könnte es in einem Ausmaß zu einer reflektori-schen Aktivierung des sympathischen Nervensystems kommen [Jackson und Garrison 1996], welches die Insulinwirkungen auf prä- [Webber und Macdonald 1993] und postsynaptischer Ebene [Connolly et al. 1991] stärker unterdrückt. Über welchen Mechanismus Celiprolol den Kohlenhydratstoffwechsel letztlich beeinflusst, bedarf also noch weiterer Aufklärung.

I.5.3.3.2.2 Metoprolol und Kohlenhydrate

Durch die ausgeprägte Selektivität des β -1-Rezeptorenblockers sind β -2-induzierte Nebenwirkungen, die u.a. auch den Intermediärstoffwechsel betref-fen, relativ gering. Aber die Beurteilung des Ausmaßes ist uneinheitlich.

Manchen Untersuchungen zufolge hat Metoprolol keinen Einfluss auf den Glu-cosestoffwechsel [Laakso et al. 1996], die Glukosetoleranz oder Insulinsensitivi-tät [Lundgren et al. 1990][Gall et al. 1992] oder zumindest nur einen geringen negativen Effekt [Anderson et al. 1990]. Andere Studien halten die Auswirkun-gen auf den Glucosestoffwechsel doch für so ausgeprägt, dass sie bei der Wahl des Antihypertensivums zumindest bei Patienten mit Metabolischem Syndrom zu berücksichtigen seien.[Rett et al. 1990] Jedenfalls ist die Auswirkung im Ver-gleich zu nichtselektiven β -Blockern deutlich geringer.

I.5.3.3.2.3 Benazepril und Kohlenhydrate

Insofern der Wirkmechanismus der ACE-Hemmer im Gegensatz zu manch an-deren Antihypertensiva, z.B. den Thiaziddiuretika oder den β -Blockern, nicht mit dem Intermediärstoffwechsel interferiert, ist eine Verschlechterung des Kohlen-hydrat- und Lipidstoffwechsels nicht zu erwarten. Die Wirkungen der ACE-Inhibitoren, die gruppenspezifisch sind und deshalb bei allen ACE-Hemmern auftreten, scheinen tatsächlich im Allgemeinen zumindest neutral gegenüber der Insulinsensitivität und der damit verbundenen Kohlenhydratstoffwechselpa-rameter zu sein.

Die Idee ist, dass ACE-Hemmer die Glukoseaufnahme in der Peripherie steigern. Hierfür werden verschiedene Nachweismethoden angewandt. So wird die Insulinsensitivität mittels euglykämisch-hyperinsulinämischer Klemmtechnik nachgewiesen.[Pollare et al. 1989a] Diese Technik in Kombination mit einer Unterarmkathetertechnik errechnet die Gesamtkörper-„Glukoseverschwinderate“ wie auch die Glukoseaufnahme in die Unterarmmuskulatur neben Messungen der Insulinkonzentrationen sowie der Zahl und Aktivität von Erythrozyten-Insulinrezeptoren.[Rett et al. 1988] Glykämiekontrollparameter wie HbA-1c und Fructosamin wurden nicht oder nur nebenbei bestimmt.

Für eine Verbesserung der Glukosestoffwechsellparameter unter ACE-Hemmer-Medikation werden zwei Mechanismen diskutiert: Der vorrangige hämodynamische Effekt der Inhibition von Angiotensin II ist die Vasodilatation. Dies mag sowohl die Blutflussrate erhöhen als auch neue Gefäßbette im Skelettmuskel eröffnen, wodurch Glukose und Insulin leichter von Skelettmuskelgewebe aufgenommen werden kann. In einer experimentellen Studie erwies sich jedoch die gesteigerte periphere Durchblutung nicht als der die Insulinsensitivität steigernde Mechanismus. [für Celiprolol: Malminiemi et al. 1997] ACE-Hemmer interagieren möglicherweise auch mit dem zentralen Angiotensinsystem und können eine Hyperaktivität des sympathoadrenergen Systems, welches die Insulinsensitivität beeinflusst, reduzieren.[Berne et al. 1991] Eine Dämpfung des hyperaktiven sympathoadrenergen Systems gilt aber gerade für β -Blocker als gesichert und würde den vergleichsweise günstigeren Einfluss der ACE-Hemmer auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht erklären. Zwei Meta-Analysen [Bergemann et al. 1992][Böhlen et al. 1994a] legen nahe, dass ACE-Hemmer auch über andere Mechanismen als die Insulinsensitivität den Kohlenhydratmetabolismus beeinflussen.[Lerch et al. 1999]

Mit ihren stoffwechselneutralen, vaso- und nephroprotektiven Eigenschaften wären somit ACE-Hemmer besonders für Diabetiker und Patienten mit Metabolischem Syndrom interessante Antihypertensiva.

I.6 Diabetes mellitus Typ 2, seine kardiovaskulären Risikofaktoren und Darlegung der daraus abgeleiteten präventivmedizinischen Zielwerte

Das metabolische Syndrom mit seinen Teilfacetten stellt nicht nur einen Risikofaktor für die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 und für arteriosklerotische Komplikationen bei Menschen (noch) ohne Typ-2-Diabetes dar, sondern bestimmt auch weitgehend die Prognose von manifest erkrankten Typ-2-Diabetikern.[Standl 1997] Prospektive Populations-Untersuchungen, z.B. das MRFIT-Projekt [Stamler et al. 1993] und die Diabetes-Interventionsstudie [Hanefeld et al. 1991] haben die prädiktive Bedeutung der Risiko-Parameter untersucht. Größte Aussagekraft hinsichtlich makrovaskulärer Morbidität und Mortalität kommt dabei dem (systolischen) Blutdruck, den Triglyceriden und dem HDL-Cholesterin zu.[Standl 1997] Davon etwas abweichend beobachtet die United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23: Turner et al. 1998), dass speziell bei Diabetes mellitus Typ 2 erhöhtes LDL (low density lipoprotein cholesterol), erniedrigtes HDL (high density lipoprotein cholesterol), Hyperglykämie und Hypertonie neben Rauchen als die 5 Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzkrankheit anzusehen sind.[Turner et al. 1998] Diese Werte sollen deshalb im Folgenden besondere Beachtung finden.

Im Zusammenhang unserer Studie ist dabei von Bedeutung, dass nicht nur die Insulin-Resistenz das Auftreten von Typ-2-Diabetes [DeFronzo und Ferrannini 1991][Starke 2000b], essentieller Hypertonie [DeFronzo 1981][Modan et al. 1985][Landsberg 1986] und Dyslipoproteinämie [DeFronzo und Ferrannini 1991] begünstigt, sondern dass auch umgekehrt diese Parameter Fortbestehen und Ausmaß der Insulin-Resistenz unterhalten [Standl 1997][Starke 2000b]. Ohne therapeutische Intervention entsteht ein prognoseverschlechternder circulus vitiosus. Jegliche Behandlungsstrategie sollte also darauf ausgerichtet sein, die Insulin-Resistenz nicht zu fördern. Dies ist durch das Einhalten präventivmedizinisch relevanter Zielwerte anzustreben.

I.6.1 Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie

Bezüglich der Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen sei auf die Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft verwiesen. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften bieten online aktuelle Informationen zum Thema.[Deutsche Hochdruckliga][AWMF] (s.u. Tabelle I.6.1. zur Klassifikation von Blutdruckbereichen) . Obwohl das kardiovaskuläre Risiko nahezu linear mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck ansteigt [Stamler 1991], wobei es einen eigentlichen Schwellenwert dabei nicht gibt, wird dennoch bei der neuen Blutdruckklassifikation nach wie vor die Hypertonie als ein Blutdruck von > 140/90 mm Hg definiert.[WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee 1999]

Insulin-Resistenz und kompensatorische Hyperinsulinämie fördern das Auftreten von Hypertonie und Mikroalbuminurie.[Haffner et al. 1992][Schnell und Standl 1993][Standl 1997] Letzere ist in diesem Zusammenhang zu nennen, diesem Aspekt wird aber im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter nachgegangen. Dies war Aufgabe des anderen Teils unserer prospektiven Studie.[Setzler 2000] Wiederholt wurde nachgewiesen, dass eine effektive Blutdrucksenkung zur Reduzierung einer Proteinurie beiträgt [Bretzel 1997][Berger et al. 1999].

Für die Entstehung der hyperinsulinämie-assoziierten Hypertonie werden eine Insulin-bedingte Natriumretention, eine direkte Beeinflussung des Insulins auf das sympathische Nervensystem sowie eine Hypertrophie der Gefäßwand durch Proliferation von glatten Muskelzellen diskutiert.[DeFronzo 1981][Modan et al. 1985][Landsberg 1986][Ferranini et al. 1987]

Seit der Framingham-Studie weisen unzählige epidemiologische Studien nach, dass Hypertonie ein wichtiger und unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen und Männern in allen Altersklassen ist.[Kannel und McGee 1979] Dies gilt auch und in besonderem Maß für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.[Standley et al. 1993][Aronow und Ahn 2001][Katayama 2001] Die UKPDS bestätigte die Hypertonie als unabhängigen Hauptrisikofaktor auch bei Diabetikern, wobei sie eine kardiovaskuläre Risiko-

zunahme um 15% bei einem um 10 mmHg erhöhten systolischen Blutdruck beobachtet.[Turner et al. 1998] Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Diabetikern im Alter zwischen 45 bis 75 Jahren liegt bei 40-60%.[UKPDS 38 1998]

Die UKPDS konnte zudem nachweisen, dass bei Diabetikern eine strenge Blutdruckkontrolle vielleicht noch effektiver als eine strenge Blutzuckerkontrolle alle diabetes-verknüpften Endpunkte signifikant reduzieren kann. Dies gilt in besonderem Maß für die diabetesspezifischen mikrovaskulären Komplikationen, z.B. der diabetischen Nephropathie, aber auch für die diabetescharakteristischen kardiovaskulären Komplikationen.[UKPDS 38 1998 – zitiert und besprochen in Mogensen 1998]

Die VI. Joint National Committee (JNC VI) Richtlinien empfehlen dabei eine blutdrucksenkende Therapie bereits ab hochnormalen Werten , i.e. über 130 / 85 mmHg. Unter Berufung auf die Hypertension-Optimal-Treatment (HOT)-Studie und die UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-Group fordern diese Richtlinien Zielblutdruckwerte unter 130 / 85 mmHg (z.B. 120-130 /70-80), bei Proteinurie > 1 g/d sogar unter 125 / 75 mmHg.([JNC VI 1997] – zitiert und besprochen in [Hörl und Hörl 2000] und [Katayama 2001]) ([Corry und Tuck 2000] besprechen die HOT- und die UKPD-Studien [UKPDS 38 1998])[Hansson et al. 1998] Dieselben Werte werden durch die ALLHAT-Studie (= Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) bestätigt.[Ferdinand 2001]

Die World Health Organization (WHO) und die International Society of Hypertension Guidelines (ISHG) schlagen speziell für Diabetiker eine noch strengere Blutdruckkontrolle als für Nichtdiabetiker vor und geben optimale Zielwerte sogar unter 120 / 80 mmHg an.[Chalmers et al. 1999] Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft schließt sich darin weitgehend an (Zielwert für Diabetiker mit Mikroalbuminurie unter 130 / 80 mmHg).[Standl et al. 2000]

Nauck und Hücking betonen darüberhinaus als Schlussfolgerung der HOT-Studie [Hansson et al. 1998], dass sich eine Blutdrucksenkung mit einem besonders niedrigen diastolischen Zielwert (≤ 80 mmHg) gerade bei Diabetikern auszahlt. In dieser - zwar nicht speziell für Diabetiker ausgerichteten - Studie profitierten hiervon einzig die Diabetiker signifikant hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität, wogegen dies für Stoffwechselgesunde nicht im gleichen Maß nachzuweisen war.[Nauck und Hücking 1999]

I.6.2 Der Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus Typ 2

Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel sind eng miteinander verknüpft.[Hepp und Häring 1999] Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer sekundären Dyslipoproteinämie.[Hanefeld 1995] Der Lipidstoffwechsel spielt darüber hinaus eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Mikro- und Makroangiopathie.[Syväne 1997][Landgraf und Halsbeck 1999]

Typ-2-Diabetiker leiden an einer exzessiven kardiovaskulären Mortalität. Die Ursachen für ihre prämaturne und accellerierte Arteriosklerose sind im einzelnen nicht geklärt. Auf der Grundlage, dass gerade diese Patienten gehäuft an Störungen des Fettstoffwechsels leiden, entstanden die allgemein verbreiteten Empfehlungen, diese Störungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Jüngste Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) und die Empfehlungen der verschiedenen Europäischen Konsensus-Konferenzen definierten für Diabetiker hinsichtlich des LDL-Cholesterins noch niedrigere präventivmedizinische Zielwerte als für die übrige Bevölkerung (s.u.).([ADA 1998] – zitiert und besprochen in [Kimmerle und Berger 2000]) Zunächst fehlten Interventionsstudien über die prognostische Relevanz dieser Maßnahmen speziell bei Älteren und Diabetikern.[Stout 1990] Ein primärpräventiver Nutzen der Senkung der Blutlipide bei über 70jährigen Patienten und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 war zunächst rein spekulativ [Kimmerle und Berger 2000]. Zwischenzeitlich ist

belegt, dass eine medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterins tatsächlich die kardiovaskuläre Morbidität reduziert.[Pyörälä et al. 1997][Haffner 1998]

In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit hohen Insulinspiegeln als Marker einer Insulinresistenz signifikant häufiger nicht nur einen Hypertonus, sondern auch eine Dyslipidämie entwickelten. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass eine Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie mit einem erhöhten Risiko für eine Makroangiopathie verbunden war. Die Hyperinsulinämie scheint eher Ursache als Folge von Veränderungen der Plasmalipide und erhöhtem arteriellen Blutdruck zu sein und ist eventuell auch direkt atherogen.[Haffner et al. 1992]

Die Dyslipidämie bei Hyperinsulinämie und Diabetes mellitus Typ 2 ist signifikant charakterisiert durch erhöhte Triglyceride, meist bedingt durch eine Erhöhung der VLDL, und eine Verminderung des HLD-Cholesterins im Plasma; das LDL-Cholesterin ist meist normal oder gegebenenfalls leicht erhöht.[Haffner et al. 1992][Garg und Grundy 1995] Die Erhöhung der VLDL-TG scheint abhängig zu sein vom Ausmaß der Insulinresistenz. Auch der Grad der Adipositas und die Güte der Blutzuckereinstellung scheint das Ausmaß der Dyslipidämie zu beeinflussen.[Müller-Wieland und Krone 1995]

(s. u. Exkurs: Struktur und Klassifizierung der Lipide und Lipoproteine)

I.6.2.1 Cholesterin

Im Plasma liegt Cholesterin zu einem Teil als „freies“ (unverestertes) Cholesterin, zum anderen Teil mit ungesättigten Fettsäuren verestert vor. Beide Formen werden gewöhnlich zusammen als Gesamtcholesterin bestimmt. Der Hauptteil von Cholesterin wird in der LDL-Fraktion transportiert, der Rest in der HLD- und VLDL-Fraktion und nur wenig in den Chylomikronen.[Riesen 1998] Erhöhtes Cholesterin korreliert also mit erhöhten LDL-Werten.

Grundsätzlich gilt Cholesterin als Risikofaktor für die erhöhte Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK).[National Cholesterol Education Program 1994] Dies wurde jetzt auch für die Gruppe der Älteren bestätigt.[Houterman et al. 1999] Ebenso bestätigte die UKPDS erhöhtes Gesamt-Cholesterin als Hauptrisikofaktor auch bei Typ-2-Diabetikern: bei hypercholesterinämischen Patienten wurde bei einer Abnahme des Cholesterin um 1 mmol/l eine Risikoreduktion um 31% beobachtet. Die UKPDS betont aber die besondere pathogenetische Rolle des LDL bei den Typ-2-Diabetikern.[Turner et al. 1998]

Wie die Ergebnisse der Framingham-Studie zeigten, ist allerdings ist die Vorhersagekraft des Gesamtcholesterins bezüglich des koronaren Risikos gering [Kannel et al 1979], was sich teilweise dadurch erklären lässt, dass Cholesterin hauptsächlich in zwei Lipoproteinklassen, in der LDL- und HDL-Fraktion transportiert wird, die in der Pathogenese eine gegensätzliche Rolle spielen.[Riesen 1998] Dagegen wird dem HDL-Cholesterin als Prädiktor immer mehr Bedeutung zugemessen.[Expert Panel ... 1993]

Aufgrund epidemiologischer Studien gelten allgemein Cholesterinkonzentrationen im Serum über 200-220 mg/dl (5,2 – 5,7 mmol/l) als hohes Risiko, über 260 mg/dl (6,7 mmol/l) als sehr hohes Risiko für koronare Herzkrankheit.[Landgraf und Halsbeck 1999] Jedoch ist die Datenlage speziell für ältere und diabetische Patienten spärlich.[Kimmerle und Berger 2000] Ein primärpräventiver Nutzen einer cholesterinsenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetikern bleibt weiterhin spekulativ. Allerdings konnte hinsichtlich der Sekundärprävention eine Reduktion der exzessiven kardiovaskulären Morbidität bei Typ-2-Diabetikern belegt werden [Pyörälä 1997], wogegen bezüglich der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bzw. Gesamtmortalität durch eine cholesterinsenkende Therapie für Diabetiker weiterhin keine sicheren Aussagen gemacht werden können.[Kimmerle und Berger 2000]

Der Idealwert für Cholesterin wird allgemein mit 200 mg/dl (5,2 mmol/l) angegeben. Jenseits dieses Schwellenwertes wird eine deutliche Zunahme des kardio-

vaskulären Risikos beobachtet.[Riesen 1998] Das National Cholesterol Education Program (NCEP) definiert jedoch 200 mg/dl als Mindestziel und fordert als Idealwert 170 mg/dl (4,4 mmol/l).[Expert Panel ... 1993]

Diese Überlegungen dürften in unserem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung sein, wenn zutrifft, dass die Cholesterinspiegel bei Patienten mit Hyperinsulinämie nicht überproportional verändert sind.[Standl 1997]

I.6.2.2 TG und VLDL

Triglyceridreiche Lipoproteine sind die Chylomikronen, das sind die exogen mit der Nahrung aufgenommenen TG, und die VLDL, auch als endogene TG bezeichnet.[Riesen 1998]

Die klassische Lipidstörung beim Metabolischen Syndrom ist die Kombination aus erhöhten TG und erniedrigtem HDL-Cholesterin.[Hanefeld und Leonhardt 1980] Die TG sind dabei direkt und das HDL invers mit dem Plasma-Insulin korreliert.[Janka et al. 1994] Diese Kombination findet sich bei Typ-2-Diabetikern zwei- bis dreimal häufiger als bei Nicht-Diabetikern [Assmann und Schulte 1992], wobei die Hypertriglyzeridämie eine Folge statt einer Ursache der Insulinresistenz schlecht eingestellter Typ-2-Diabetiker zu sein scheint. Denn bei Typ-2-Diabetes ist neben dem Kohlenhydratstoffwechsel auch die Regulation des Umsatzes der freien Fettsäuren gestört. Die mäßiggradige Hypertriglyzeridämie der „diabetischen Dyslipidämie“ [Kimmerle und Berger 2000] aufgrund der peripheren Insulinresistenz ist in der Regel durch eine Erhöhung der VLDL verursacht, welche in diesem Fall vermehrt produziert und durch Hyperinsulinämie vermindert abgebaut werden: Die mangelnde periphere Insulinwirkung verursacht erhöhte Blutzuckerspiegel und eine gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe, so dass in der Leber ein erhöhtes Substratangebot von Glucose und freien Fettsäuren resultiert. Die hepatische Synthese der VLDL-Partikel wird angeregt, wobei gleichzeitig die Insulinresistenz den enzymatischen Abbau der VLDL-Partikel reduziert.[Müller-Wieland und Krone 1995][Kimmerle und Berger 2000] So induziert eine chronische Hyperinsulinämie zusammen mit einer chro-

nischen Hyperglykämie eine Überproduktion von TG-reichem VLDL-Cholesterin.[Standl 1997]

In der Schwabing-Studie hatten die Serumtriglyzeride einen signifikant prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Komplikationen.[Janka et al. 1987] Die UKPDS konnte dagegen bei Typ-2-Diabetikern die Triglycerid(=TG)-Konzentration nicht als unabhängigen Risikofaktor für koronare Herzkrankheit nachweisen. Da jedoch die Triglyceridspiegel über Lipoproteinlipase- und hepatische Lipase-Aktivitäten eng mit den HDL-Cholesterolkonzentrationen verknüpft sind, können sie in der Beurteilung des Risikos nicht voneinander getrennt werden, und den TG mag eine additive atherogene Rolle zukommen.[Turner et al. 1998]

Dagegen erwähnen Kimmerle und Berger prospektive Studien, die im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die TG-Ämie wiederholt als einen unabhängigen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit identifizierten.[Kimmerle und Berger 2000][Assmann und Schulte 1992] Außerdem haben neuere Untersuchungen über die Bedeutung der TG als unabhängigen Risikofaktor für koronare Herzkrankheit gezeigt, dass erhöhte TG in der Kombination mit erhöhtem LDL-Cholesterin ein spezifisch hohes Risiko darstellen.[Riesen 1998]

Der Referenzbereich für TG wird mit ≤ 200 mg/dl (2,3 mmol/l) angegeben [Riesen 1998], idealerweise wären Werte ≤ 150 mg/dl anzustreben.

1.6.2.3 HDL

Auch wenn sich im Alter generell die Cholesterin- und TG-Werte erhöhen und die HDL-Konzentrationen sinken [Stout 1990], ist neben erhöhten TG-Spiegeln erniedrigtes HDL-Cholesterin typisch für die Lipoproteinstörung beim Typ-2-Diabetes.[Assmann und Schulte 1992]

HDL-Cholesterin stellt den nicht-atherogenen Cholesterinanteil dar. Das Konzept des HDL-vermittelten Cholesterinrücktransports aus der Peripherie zur Le-

ber könnte die epidemiologische Tatsache stützen, daß HDL eine antiatherogene Wirkung hat.[Müller-Wieland und Krone 1995]

Die Bildung der HDL ist eng mit dem enzymatischen Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine assoziiert und damit auch mit dem Grad der Insulinresistenz. Bei Insulinresistenz und damit vermindertem Abbau der VLDL finden sich reduzierte HDL-Konzentrationen im Plasma. Ferner scheint die Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz zu einer gesteigerten Abbaurrate der HDL zu führen.[Müller-Wieland und Krone 1995]

Wie aus einer Vielzahl an epidemiologischen und klinischen Studien hervorgeht, ist HDL negativ mit dem Auftreten von koronarer Herzkrankheit assoziiert. Tiefe HDL-Werte stellen einen von der Gesamt-Cholesterin-Konzentration unabhängigen Risikofaktor dar [Riesen 1998] Besonders bei älteren Menschen scheint dem HDL gegenüber LDL eine höhere prädiktive Wertigkeit als Marker erhöhter kardiovaskulärer Morbidität zuzukommen.[Corti et al. 1995]

Serumwerte unterhalb des Referenzbereiches von ≤ 35 mg/dl (0,9 mmol/l) stellen ein erhöhtes Risiko dar. Eine HDL-Cholesterin-Konzentration ≥ 60 mg/dl (1,5 mmol/l) wird als protektiv eingeschätzt.[Hanefeld 1997 - Sec. ATP-Report][Expert Panel ... 1993] Andere Literatur weist auf die beim HDL zu beachtende Geschlechterdifferenz hin, wonach Werte unter 65 mg/dl (1,7 mmol/l) bei Frauen bereits als mäßiges, unter 45 mg/dl (1,2 mmol/l) als hohes Risiko gelten; bei Männern liegen die entsprechenden Grenzwerte mit 55 mg/dl (1,5 mmol/l) bzw. 35 mg/dl (0,9 mmol/l) jeweils um 10 mg/dl (0,3 mmol/l) tiefer.[Landgraf und Halsbeck 1999] Die UKPDS wies eine erniedrigte Konzentration von HDL-Cholesterin als unabhängigen Hauptrisikofaktor für koronare Herzkrankheit auch bei Diabetikern nach: Bei einem um 0,1 mmol/l erhöhten HDL stellten sie eine 15%ige Risikoabnahme fest.[Turner et al. 1998]

I.6.2.4 LDL

LDL-Partikel tragen wesentlich zur Bildung atherosklerotischer Plaques bei. Neben HDL-Cholesterin sind sie wahrscheinlich die wichtigste Risikodeterminante zur Erkennung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.[Riesen 1998]

Erhöhtes LDL-Cholesterin führt zu einer vermehrten Bindung von LDL an den Scavenger-Rezeptor, der die Einlagerung von Cholesterin in Makrophagen, Haut und Gefäße vermittelt. Hypercholesterinämie ist daher ein Risikofaktor für Arteriosklerose und KHK, welche ihrerseits mit erhöhten LDL-Werten korreliert.[Pathophysiologie Silbernagl und Lang 1998]

Bei Diabetikern ist neben der charakteristischen TG-Erhöhung und HDL-Erniedrigung auch das LDL-Cholesterin erhöht [Laakso et al. 1990][Assmann und Schulte 1992], wobei diese Erhöhung, die bei einer Hyperglykämie zu erwarten wäre, wenn überhaupt, nur sehr geringfügig ausfällt, was mit sich gegenseitig aufhebenden pathophysiologischen Mechanismen zu erklären ist [Kimmerle und Berger 2000]. Trotz dieser nur unbedeutenden Erhöhung des LDL bei Typ-2-Diabetes könnte diese Lipidfraktion durch Veränderungen in ihrer Zusammensetzung eine atherogene Potenz besitzen.[Kimmerle und Berger 2000]

LDL als einer der Hauptrisikofaktoren für koronare Herzkrankheit könnte bei Typ-2-Diabetikern noch stärker pathogenetisch wirksam sein als bei Nichtdiabetikern. Denn bei ihnen werden besonders kleine und dichte LDL-Partikel und Oxidation von glykiertem LDL-Cholesterin beobachtet [Turner et al. 1998], deren Bildung durch die Hyperinsulinämie als Folge der peripheren Insulinresistenz gefördert wird [Müller-Wieland und Krone 1995].

Die UKPDS errechnete eine Risikozunahme um 1,57 bei einer Zunahme des LDL um 1 mmol/l, was der Risikoreduktion um 36% bei einer Senkung des LDL

um 1 mmol/l in einer anderen Studie mit hypercholesterinämischen Patienten entspricht.[Turner et al. 1998]

Obwohl noch keine sicheren Belege für den Nutzen einer Senkung der LDL-Spiegel bei Diabetikern mit KHK vorliegen, wird von Konsensus-Konferenzen und Experten-Gremien übereinstimmend in der Sekundärprävention das Erreichen von LDL-Spiegeln < 100 mg/dl bei Diabetikern wie Nicht-Diabetikern propagiert.[Kimmerle und Berger 2000] In ihrer neuesten Stellungnahme zur Behandlung der Dyslipidämie bei erwachsenen Diabetikern stellt die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) die Bedeutung der LDL-Senkung ganz in den Vordergrund, wobei sie die Therapie der mäßigen (150 – 300 mg/dl) Hypertriglyzeridämie weniger stark propagiert, weil für deren endpunktbezogenen Nutzen bisher keine überzeugenden Beleg vorliegen.[Kimmerle und Berger 2000 zitiert ADA 1998]

Als Idealwerte zur Minderung des Risikos gelten also LDL-Konzentrationen < 155 mg/dl (3,5 mmol/l), für Personen mit zusätzlichen Risikofaktoren, z.B. Diabetes mellitus, sollten Zielwerte < 135 mg/dl (3,5 mmol/l) angestrebt werden. Die NCEP nennt sogar als Idealwert Konzentrationen < 100 mg/dl (2,6 mmol/l). [Riesen 1998]

I.6.2.5 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein Makromolekül, dessen physiologische Funktion und Metabolismus noch unklar sind (ähnlich dem des VLDL?). Lp(a) besteht aus einem LDL-Partikel, an dessen Hauptproteinbestandteil Apo B-100, welcher als Ligand des Lipoproteins dient, das kohlenhydratreiche Protein Apo(a) gebunden ist. Apo(a) ähnelt dem Plasminogen und bindet an Fibrin, so dass Apo(a) eventuell antifibrinolytisch und daher thrombogen wirkt.[Riesen 1998] Damit stellt es einen interessanten Zusammenhang zwischen dem Lipoprotein- und Gerinnungssystem dar.[Kimmerle und Berger 2000] Zudem wird Apo(a) über LDL-Rezeptoren katabolisiert. Über dessen Bindung an die LDL-

Rezeptoren wird eine Behinderung der LDL-Verstoffwechslung als atherogener Mechanismus diskutiert.[Feussner und Seegmüller 1999]

Mehrere Populationsstudien zeigen, dass erhöhte Lp(a)-Konzentrationen mit schweren arteriosklerotischen Gefäßveränderungen einhergehen.[Berg 1990] Dabei gilt Lp(a) gilt als ein von anderen Lipidparametern unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose [Feussner und Seegmüller 1999] bzw. Makroangiopathie [Heller et al. 1993], der, weil weitgehend genetisch determiniert, durch Diät und Therapie kaum zu beeinflussen ist [Haffner 1993]. Aufgrund neuerlicher epidemiologischer Studien wurden allerdings Zweifel an der prognostischen Bedeutung des Lp(a) als Risikomarker laut: Die Studie von Feussner und Seegmüller fand in ihren Daten keine Bestätigung für bisherige Aussagen [Heller et al. 1993], wonach Lp(a) ein klinisch relevanter Prädiktor für die Entwicklung einer diabetischen Makroangiopathie sei.[Feussner und Seegmüller 1999] Und sah man bislang Hinweise, dass beim gleichzeitigen Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren, z.B. erhöhtes LDL-Cholesterin - wie dies beim Metabolischen Syndrom der Fall ist - erhöhtes Lp(a) das Arterioskleroserisiko potenziert [Riesen 1998], so wird neuerdings eine Erhöhung des Lp(a) zumal beim Typ-2-Diabetes aufgrund der fragmentarischen Datenlage nicht behauptet; eine Assoziation zwischen Lp(a) und dem Auftreten der KHK bei Patienten mit Diabetes mellitus sei nicht belegt.[Kimmerle und Berger 2000]

Darüber hinaus wird erhöhtes Lp(a) in Verbindung mit weiteren Stoffwechselerkrankungen beobachtet, so neben Diabetes mellitus z.B. bei Hypo- und Hyperthyreose, aber auch beim nephrotischen Syndrom und anderen Erkrankungen.[Riesen 1998]

Der Referenzbereich des Lp(a) wird mit < 30 mg/dl angegeben.[Riesen 1998]

I.6.3 Beurteilung der Diabetes-Einstellung

Seit der Framingham-Studie ist bekannt, dass eine schlechte Blutzuckereinstellung mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verknüpft und ein unabhängiger Prädiktor für die koronare Herzkrankheit ist.[Wilson et al. 1991] Bei Typ-2-Diabetikern führt sie häufiger zu deren charakteristischen mikro- und makrovaskulären Komplikationen.[Stout 1981; 1990a][Kuusisto et al. 1994][Klein 1995]

Die Beobachtung vermehrten Auftretens einer diabetesspezifischen Mikroangiopathie ab einem kritischen Grenzwert der Hyperglykämie von 200 mg/dl (11 mmol/l) 2 Stunden nach Verabreichung von – allerdings nur 50 g – Glucose (Q) war übrigens eine wesentliche Grundlage für die diagnostische Bewertung des oralen Glukose-Toleranz-Tests = oGTT.[Landgraf und Halsbeck 1999: 88]

Chronische Hyperglykämie schädigt Gefäßendothelzellen durch Einlagerung von nichtenzymatisch „advanced glycosylation end products“ (AGE). Diese führen zu Versteifung der Gefäße, Lipoproteinbindung, Makrophagenrekrutment, Sekretion von platelet-derived growth factor und Proliferation von Gefäßmuskulzellen [Webster und Scott 1997]. Darüberhinaus wird diskutiert, dass eine ungenügende Blutzuckereinstellung über Glucose-abhängige Mechanismen („Glucose-Toxizität“) Insulin-Resistenz begünstigt [Standl 1997][Starke 2000b], welche wiederum zur Risikosteigerung beiträgt. Kompensatorisch erhöhtes Insulin beschleunigt möglicherweise die atherogenen Wirkungen auf die Gefäßwand durch veränderten Lipidmetabolismus, Hypertonus oder „clotting factors“.[Stout 1990a] und verringert möglicherweise die Sensibilität der Insulinrezeptoren [Goldman und Sajimon 1990].

Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien über eine intensivierete Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 belegen, dass dagegen eine gute Blutzuckereinstellung sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Komplikationen reduzieren [Ohkubo et al. 1995][Malmberg et al. 1995] und die kardiovaskuläre sowie die Gesamtmortalität senken [Andersson und Svardsudd 1995].

Glucose in der offenen Aldehydform reagiert nichtenzymatisch mit Aminogruppen in Proteinen. Dieser Prozess, der Glykosylierung genannt wird, spielt wahrscheinlich eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Entwicklung der diabetischen Makro- und Mikroangiopathie.[Vlassara et al. 1994] Die Glykosylierung der Amine führt über zwei Schritte zu der stabilen irreversiblen Ketoaminform, die wiederum in weiteren Schritten zu den AGE (s.o.) umgewandelt werden. Da der Prozess der Ketoaminbildung sehr langsam abläuft, können nur die Proteine stabil glykosyliert werden, die eine längere Halbwertszeit haben, wie z.B. Albumin oder Hämoglobin.

Da die Gesamtmenge von Aminogruppen relativ konstant ist, ist der Grad der Glykosylierung (Glykierung – [Heinemann et al. 2000] erklären, warum dieser Begriff vorzuziehen ist) eines oder mehrerer Proteine vorwiegend vom Grad der Hyperglykämie abhängig. Somit kann die Diabetes-Einstellung gut durch die Messung glykierter Proteine erfasst werden.[Landgraf und Halsbeck 1999]

I.6.3.1 HbA-1c

Die Hauptkomponente der glykierten Hämoglobine bildet das HbA-1c. HbA-1c hat eine lange Halbwertszeit, die entsprechend der Erythrozytenüberlebenszeit ca. 120 Tage beträgt. Damit ist es ein ideales Protein, den Glykierungsgrad beim Diabetiker zu messen. Als integrativer Parameter für die Güte der Stoffwechseleinstellung in den letzten ca. 8-12 Wochen spiegelt er die mittlere Blutglukosekonzentration wieder [Paisey 1980], aber nicht mögliche Hypo- und Hyperglykämien [Landgraf und Halsbeck 1999].

Die mittlere Blutglukosekonzentration errechnet sich aus dem HbA-1c-Wert nach folgender Formel: Mittlere BG (mg/dl) = $36 \times \text{HbA-1c} - 100$. Eine Änderung des HbA-1c um 1% entspricht demnach einer Änderung der mittleren Blutglukose um 36 mg/dl (2,0 mmol/l).[Landgraf und Halsbeck 1999]

Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit ist nicht gesichert. Der Referenzbereich ist von der verwendeten Analysenmethode und/oder Reagenziensätzen abhängig.[Niederau und Reinauer 1998] Allgemeingültige Normalbereichsangaben sind daher bisher kaum möglich, da auch bei Verwendung der gleichen Methode von Labor zu Labor verschiedene Normwerte erzielt werden. [Heinemann et al. 2000][Landgraf und Halsbeck 1999] Landgraf und Halsbeck 1999 geben einen Mittelwert von 4,5% und einen Normalbereich von 3,1-6,0% an. Wir bezogen uns auf den vom Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Tübingen erstellten Referenzbereich von 4,3-6,1%. [Medizinische Klinik Tübingen 1999]

In Übereinstimmung mit anderen Studien, so z.B. der Framingham-Studie [Singer et al. 1992], beobachtete die UKPDS, hier jedoch speziell für Typ-2-Diabetiker, ein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen bei HbA-1c-Werten $> 6,2\%$, der oberen Grenze für Normalwerte. Das Risiko erhöhte sich um 11% pro 1% erhöhtem HbA-1c.[Turner et al. 1998]

Bezüglich der Ermittlung der Grenzwerte beziehen wir uns auf die St. Vincent-Deklaration der WHO, Sie gewann ihre Grenzwerte unter Ableitung aus dem Referenzbereich einer Referenzpopulation, in der der Mittelwert für HbA-1c $x = 5,0\%$ und die Standardabweichung $s = 0,5\%$ war. Sie definierte HbA-1c-Werte kleiner als der Mittelwert der Referenzpopulation plus der dreifachen Standardabweichung ($\text{HbA-1c} < x + 3s = < 6,5\%$) als gute Blutglucoseeinstellung, Werte höher als der Mittelwert der Referenzpopulation plus der 5fachen Standardabweichung ($\text{HbA-1c} > x + 5s = > 7,5\%$) als schlechte und Werte zwischen diesen beiden Bereichen ($\text{HbA-1c} = x + 3-5s = 6,5 - 7,5\%$) als grenzwertig gute Blutglucoseeinstellung.[Niederau und Reinauer 1998]

I.6.3.2 Fruktosamin

Fruktosamin ist die allgemeine Bezeichnung für nichtenzymatisch glykierte Plasmaproteine, deren Hauptkomponenten das Albumin und IgG sind. Diese haben eine Halbwertszeit von durchschnittlich ca. 20 Tagen. Entsprechend be-

schreibt das Fruktosamin die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 1-2-3 Wochen vor der Blutabnahme und erlaubt so, kurzfristige Veränderungen der vorherrschenden Stoffwechseleinstellung zu erkennen.[Tesch 1991][Hähnel 1994][Landgraf und Haslbeck 1999][Heinemann et al. 2000]

Auf den problematischen Zusammenhang zwischen glykierten Serum-Proteinen als Index der Stoffwechselkontrolle und möglichen raschen Schwankungen der Serum-Protein-Konzentrationen sowie deren möglicher Korrektur sei hingewiesen.

Als Referenzbereich für Fruktosamin wird 205-285 $\mu\text{mol/l}$ (2,5- bis 97,5-Perzentile) angegeben.[Thomas 1998][Landgraf und Halsbeck 1999]

Die Fruktosaminbestimmung zur Kontrolle der Diagnose-Einstellung konnte sich bisher trotz der relativ schnellen und kostengünstigen Methode wegen der notwendigen höheren Anzahl von Messungen bisher nicht durchsetzen. [European Fructosamine Workshop 1990]

Tabelle I.6.1:

Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg

Klassifikation	systolisch	diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
'noch'-normal	130 - 139	85 - 89
leichte Hypertonie (Schweregrad 1)	140 - 159	90 - 99
Untergruppe Grenzwerthypertonie	140 - 149	90 - 94
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160 - 179	100 - 109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90
Untergruppe syst. Grenzwerthypertonie	140 - 149	< 90

Tabelle I.6.2:

Präventivmedizinische Zielwerte bzw. Referenzbereiche unter spezieller Berücksichtigung des diabetischen Risikoprofils

BD	Idealwert, allg. bei Diabetikern	130/85 mmHg (JNC VI/HOT/UKPDS 38/ALLHAT) 120/80 mmHg (WHO / ISHG) [Elliot 1995]
Cholesterin	Mindestziel Idealwert	200 mg/dl (5,2 mmol/l) 170 mg/dl (4,4 mmol/l)
TG	Referenzbereich Zielwert	≤ 200 mg/dl (2,3 mmol/l) < 150 mg/dl
HDL	Zielwert	≥ 60 mg/dl (1,5 mmol/l)
LDL	Zielwert Idealwert	< 135 mg/dl (3,5 mmol/l) < 100 mg/dl
VLDL	Zielwert	< 30 mg/dl
Lp(a)	Referenzbereich	< 30 mg/dl
HbA-1c	Normalbereich Referenzbereich* Diabeteseinstellung entsprechend der St.Vincent-Deklaration der WHO: ... Gut ... Grenzwertig gut	3,1 - 6,0% 4,3 – 6,1% < 6,5% 6,5 – 7,5%
Fruktosamin	Referenzbereich	205-285 µmol/l

I.7 Exkurse

Exk. 1 Definition bzw. Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus

Kriterien für die Definition bzw. Diagnose und Klassifikation des Diabetes wurden lange kontrovers formuliert. 1997 gelang dem Kongress der American Diabetes Association (= ADA) in Zusammenarbeit mit der World Health Organization (= WHO) eine revidierte Definition. Vor dem Hintergrund neuer epidemiologischer und ätiologischer Erkenntnisse nimmt sie Diabetes vom Ende her in den Blick, dessen Stadienabfolge zum finalen Gefäßschaden führt. [Henrichs 1997] [The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Report. 1997] Entsprechend orientieren sich die Diagnoseschwellen an den Grenzwerten für die mikro- und makroangiopathische Schadensentwicklung: Diabetes mellitus wird diagnostiziert bei Vorhandensein der klassischen Diabetessymptome Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Gewichtsverlust und einem Gelegenheitsblutzucker von ≥ 200 mg/dl = 11,1 mmol/l. Entscheidender ist jedoch der Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert (nüchtern bedeutet eine achtstündige Nahrungskarenz): es zeigte sich, dass die Risikoschwelle für kardiovaskuläre Komplikationen bereits bei 126 mg/dl = 7 mmol/l liegt. [Fuller et al. 1980] Das ist eine deutliche Senkung der Diagnosegrenze gegenüber der bisherigen Schwelle von 140 mg/dl = 7,8 mmol/l [vgl. so noch ADA 1997 α]. Mit der Bestimmung des FPG (Fasting- bzw. Nüchtern-Plasma-Glukose) steht eine einfach durchzuführende, billige und zuverlässige Screeningmethode zur Verfügung. Die Durchführung eines oGTT (oraler Glukosetoleranztest) wird nicht mehr empfohlen.

Wurde Diabetes herkömmlich entsprechend seiner Therapieerfordernisse klassifiziert: NIDDM = nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus – versus IDDM = insulin-abhängiger Diabetes mellitus [National Diabetes Data Group 1979], schlägt die ADA [ADA 1997] eine Sprachregelung vor, die auf den neuen ätiologischen bzw. pathophysiologischen Erkenntnissen basiert: Typ I Diabetiker sind in der Regel jüngere Patienten und leiden an einem β -Zell-Defekt mit absolutem Insulinmangel, meist autoimmun bedingt. Typ II Diabetiker sind überwie-

gend ältere Erwachsene, können jedoch jedes Alter haben. Möglich ist eine (autosomal-dominant vererbte) familiäre Häufung. Der primäre Defekt ist eine periphere Insulinresistenz; eine kompensatorische Hyperinsulinämie verhindert eine vorzeitige Entgleisung des Blutzuckerspiegels, kann schließlich aber zu einer konsekutiven Insulinsekretionsstörung mit relativem Insulinmangel führen.

Exk. 2 Metabolisches Syndrom – ein historischer Abriss

Mit dem Begriff "Metabolisches Syndrom" wird ein Bündel von Zivilisationskrankheiten beschrieben, für das ein kausaler Zusammenhang angenommen wird. Einige Autoren haben sich zu diesem Thema umfassend geäußert, die folgenden Ausführungen wurden im Wesentlichen ihrer Literatur entnommen. [Hanefeld und Leonhardt 1996][Mehnert 1997][Rett 1997]

Schon in der Antike wird die Verknüpfung von Fettsucht, Gicht, Schlaganfall und übermäßigem Essen und Trinken in Überfluggesellschaften beobachtet. [Hanefeld und Leonhardt 1996] Seit den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts werden in der medizinischen Forschung Teilaspekte in Zusammenhang gebracht:

- 1921 Hitzenberger und Richter-Quittner weisen darauf hin, dass Hypertoniker häufig auch Stoffwechsellpatienten sind.
- 1922 schreibt Maranon über Hypertonus und Zuckerkrankheit.
- 1936 entdeckte Himsworth, dass bei Altersdiabetes häufig eine Unterempfindlichkeit gegenüber Insulin besteht.

In den 1960ern, die zugleich den ersten Höhepunkt der Forschung zum Metabolischen Syndrom darstellen, gelangen erste integrative Betrachtungsweisen, wobei je nach Forschungsstandpunkt der eine oder andere Teilaspekt ausgelassen oder neu hinzugenommen wird:

- 1964 verstehen Albrink und Meigs androide Fettsucht, Diabetes, Hyperlipidämie und Arteriosklerose als eine Entität.

- 1966 fasst Camus Gicht, Diabetes und Hyperlipidämie als "un trisyndrome metabolique" zusammen.
- 1966 benutzen Avogaro und Crepaldi den Terminus "plurimetabolic syndrome".
- 1967 sprechen Mehnert und Kuhlmann vom "Wohlstandssyndrom" und betrachten die Hypertonie, im metabolischen Kontext lange Zeit unbeachtet, wieder im Zusammenhang mit Diabetes mellitus.
- 1980 führen Hanefeld und Leonhardt "Das metabolische Syndrom" in den deutschen Sprachraum ein, nachdem 1969 Jahnke et al. vom "metabolic syndrome" sprachen.
- 1988 publiziert Reaven die in diesem Zusammenhang wichtigste Veröffentlichung: er nimmt die Insulin-Resistenz als diabetogenes Prinzip an und weist ihr eine zentrale pathogenetische Funktion für das Metabolische Syndrom zu. Die Basis für seine Arbeitshypothese lieferten DeFronzo et al., denen 1979 mit der CLAMP-Technik die Messung der Insulin-Resistenz in vivo gelungen war. Reaven sprach verwirrenderweise vom "Syndrom X". Aber mit diesem Begriff bezeichnen die Kardiologen seit 1970 ein Krankheitsbild mit typischer Angina-pectoris-Symptomatik und EKG-Veränderungen, wobei zwar dieses kardiale Syndrom X überdurchschnittlich häufig mit dem metabolischen Syndrom X miteinander vergesellschaftet ist.
- 1988 beschränkte Kaplan seine Betrachtungsweise auf die vier Teilaspekte Oberkörper-Fettleibigkeit, Glukoseintoleranz, Hypertriglyzeridämie und Hypertonie und verstand sie als "deadly quartet".
- 1992 präzisiert Hrnčiar "Syndrom X" als "5-H-Syndrom" und zählt hierzu 1. Hyperinsulinämie, 2. Hyperglykämie (NIDDM), 3. Hyperlipoproteinämie (Adipositas), 4. Hypertonie und 5. Hirsutismus.
- 1991 bzw. 1992 schlagen DeFronzo bzw. Haffner et al. vor, vom "Insulin-Resistenz-Syndrom" zu sprechen, um den pathophysiologischen Basiseffekt zu betonen, eine Begriffswahl, der sich Reaven 1991 anschließt.

90er Jahre Seit Beginn der 90er Jahre belegen epidemiologische sowie aktuelle pathophysiologische und molekularbiologische Daten die enge Verknüpfung von hormonell-metabolischen Anomalien und kardiovaskulären Erkrankungen und legen die Verwendung des erweiterten Begriffs "metabolisch-vaskuläres Syndrom" nahe. [Hanefeld, Leonhardt 1996]

Stellvertretend seien hier folgende Autoren und ihre Fassung des Begriffs MS genannt:

Jahnke et al. 1967: „Dieses metabolische Syndrom ist charakterisiert durch Fettleibigkeit, erniedrigter Glukosetoleranz, erhöhte Blutwerte von Freien Fettsäuren und Triglyceriden, Hyperinsulinismus und eingeschränkter Sensitivität des Fettgewebes gegenüber starken lipolytischen Stimuli.“ ("This metabolic syndrome is characterized by obesity, decreased glucose tolerance, elevated levels of free fatty acids and triglycerides in the blood, hyperinsulinism and limited sensitivity of adipose tissue to strong lipolytic stimuli.")

Hanefeld 1981: "Wir verstehen [unter dem MS] das gemeinsame Vorkommen von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämien, maturity onset Diabetes (Typ II), Gicht und Hypertonie, verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis, das bei Überernährung und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Disposition auftritt."

Reaven 1988 spricht vom Syndrom X als der Assoziation von Insulinresistenz / Hyperinsulinismus, Glukoseintoleranz, Dyslipoproteinämie und Hypertonie.

Bouchard und Perusse 1993: MS = "ein Cluster von atherogenen Krankheiten, Diabetes und Hypertonie infolge von Hyperinsulinismus als Resultat einer Insulinresistenz in einigen Organen, Geweben- und Stoffwechselzyklen."

Rett 1997: "Das Vollbild des Syndroms ist gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten von Insulinresistenz, Übergewicht, stammbetonter

Fettverteilung, leichter essentieller Hypertonie, mäßig erhöhtem Gesamt-Cholesterin bei erniedrigtem HDL- und normalem bis geringgradig erhöhtem LDL-Cholesterin, Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie und progredienter Glucose-Intoleranz bis hin zum manifesten Diabetes. Einzelne Teilsymptome des MS sind in der Regel bereits lange vor der jeweiligen Diagnose Hypertonie oder Typ-II-Diabetes vorhanden."

Hanefeld, in Mehnert 1997, Tab.2 "Komponenten des metabolischen Syndroms bei Typ-II-Diabetes": "Androide Fettsucht, Hypertonie - Non-dipper, Dyslipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, HDL-Defizienz, small dense LDL, Hyperurikämie/Gicht, Endotheldysfunktion; Prä-mature Arteriosklerose, Androgenismus, Osteoporose, Hyperkoagulation, Fibrinolyse-Defekte, Schlaf-Apnoe, Fettleber, Cholesterolgallensteine."

Exk. 3 Struktur und Klassifizierung der Lipide und Lipoproteine

Die hauptsächlichen Lipide: Triglyceride (Neutralfette), Cholesterin und die freien Fettsäuren sind lipophil. Wegen ihrer schlechten Wasserlöslichkeit werden sie im Blut an amphiphile Proteine = Apolipoproteine gebunden und als Lipoproteine transportiert. Alle Lipoproteine enthalten Triglyceride, Cholesterin und Phospholipide in einem charakteristischen Verhältnis sowie typische Apolipoproteine. Die Lipoproteine lassen sich aufgrund unterschiedlicher Dichte mittels Ultrazentrifugation oder unterschiedlicher elektrischer Ladung mittels Elektrophorese trennen.[Landgraf und Halsbeck 1999] An Lipoproteinen werden unterschieden das VLDL(very low density lipoprotein)-, LDL(low density lipoprotein)- und das HDL(high density lipoprotein)-Cholesterin. Ihnen kommt unterschiedliche Atherogenität zu (s.u.).

Die Chylomikronen transportieren mit der Nahrung aufgenommene Triglyceride vom Darm in die Peripherie, wo freie Fettsäuren abgespalten werden, die von den Muskel- und Fettzellen aufgenommen werden. Die Chylomikronen-Reste (-Remnants) liefern ihre TG sowie ihr Cholesterin an der Leber ab. Derart importierte sowie neu synthetisierte TG und Cholesterin exportiert die Leber in VLDL

(wobei die VLDL nur relativ wenig Cholesterin enthalten) zur Peripherie, wo freie Fettsäuren freigesetzt werden. Die VLDL-Reste oder IDL (intermediate density lipoprotein) kehren zur Hälfte zur Leber zurück und beginnen ihren Kreislauf von Neuem. Die andere Hälfte wird zu LDL umgewandelt. Diese LDL liefern zu zwei Dritteln ihr Cholesterin und ihre Cholesterinester in der Leber ab, zu einem Drittel in extrahepatischen Geweben, wo freies Cholesterin ins Zytosol gelangt. Erhöhtes LDL-Cholesterin führt zu einer vermehrten Bindung von LDL an den Scavenger-Rezeptor, der die Einlagerung von Cholesterin in Makrophagen, Haut und Gefäße vermittelt. HDL übernimmt den Abtransport von überflüssigem Cholesterin aus extrahepatischen Zellen und dem Blut zurück zur Leber und zu steroidhormon-produzierende Drüsenzellen.

Eine Erhöhung der Blutfette kann das Cholesterin, die TG oder beide betreffen. Man spricht von Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie bzw. kombinierter Hyperlipidämie. Der heutige Überbegriff ist Hyperlipoproteinämie. Die primären Hyper- oder Dyslipoproteinämien werden je nach vorherrschendem Lipidanteil entsprechend der Klassifikation nach Fredriksson eingeteilt.[Riesen 1998]

Die Ursachen einer Erhöhung der Blutfette sind noch nicht in detail bekannt. Übergewicht und Ernährung spielen neben familiärer Häufung eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Hypercholesterinämie. Hypertriglyceridämien beruhen auf erhöhter TG-Synthese in der Leber oder seltener auf Abbaustörungen von Chylomikronen und VLDL. Unter erhöhten TG-Konzentrationen ist HDL erniedrigt und daher das Arterioskleroserisiko erhöht. Hohe HDL-Spiegel gelten aufgrund der Cholesterin-Abtransportfunktion als antiatherogener Schutzfaktor.

Ein eigenständiger und genetisch determinierter Risikofaktor für Arteriosklerose ist das Lipoprotein(a) (Lp(a)). Es besteht aus einem LDL-Partikel, an dessen Hauptproteinbestandteil Apo B-100, welcher als Ligand des Lipoproteins dient, das kohlenhydratreiche Protein Apo(a) gebunden ist. Apo(a) ähnelt dem Plasminogen und bindet an Fibrin, so dass Apo(a) eventuell antifibrinolytisch und daher thrombogen wirkt. Zudem wird Apo(a) über LDL-Rezeptoren katabolisiert.

Über dessen Bindung an die LDL-Rezeptoren wird eine Behinderung der LDL-Verstoffwechslung als weiterer atherogener Mechanismus diskutiert.[Silbernagl und Lang 1998: 246ff]

II. Studienaufbau und Methoden

II.1 Die Patienten

Für die Studie wurden aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik und Poliklinik Tübingen 12 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Grenzwerthypertonus und Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie gesucht. Letzteres Kriterium war erforderlich für den anderen Teil der Studie, der die Auswirkung der geprüften Antihypertensiva auf die renale Hämodynamik untersuchte.[Setzler 2000] Hinsichtlich Fettstoffwechselfparameter wurden keine Vorbedingungen formuliert.

II.1.1 Teilnahme Kriterien

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie galten folgende Bedingungen im Einzelnen:

Einschlusskriterien:

- Diabetes mellitus Typ 2
- Serumkreatinin < 1,8 mg/dl
- Proteinurie von 300 mg – 3,5g / 24h
- Grenzwerthypertonus oder milde arterielle Hypertonie, d.h. diastolischer Blutdruck von 90-95 mmHg bzw. ≤ 105 mmHg
- Alter: 18 – 80 Jahre

Absolute Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einem schweren nephrotischen Syndrom und einem Gesamteiweiß < 5,5 g/dl
- Mögliche Schwangerschaft bzw. fehlende sichere Kontrazeption und Stillzeit
- Klinisch relevante extrarenale Erkrankungen, ausgenommen ein gut kontrollierbarer Diabetes mellitus
- Kontraindikationen gegen β -Rezeptorenblocker: manifeste Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate, AV-Block zweiten und drit-

ten Grades, Hirndurchblutungsstörungen, obstruktive Lungenerkrankungen oder Asthma; Überempfindlichkeit gegen ACE-Hemmer, insbesondere gegen Benazepril

- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabusus
- Patienten, von denen angenommen wird, dass sie nicht in der Lage oder nicht willig sind, den ärztlichen Anweisungen zu folgen
- Patienten, die nicht in der Lage sind, während der gesamten Dauer der Studie (6 Monate) mitzuarbeiten
- Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage schon an einer anderen Studie teilgenommen haben
- Hypotonie

II.1.2 Aufklärung und Einwilligung

Alle Patienten wurden durch den betreuenden Prüfarzt über Verlauf und mögliche Risiken der Studie mündlich sowie schriftlich aufgeklärt. Ebenso wurde der zuständige Hausarzt informiert, nach möglichen Einwänden befragt und um begleitende Mitarbeit gebeten. Die teilnehmenden Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Sie konnten ihre Teilnahmebereitschaft jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Die Studie war zuvor von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt worden (1997).

II.2 Studienaufbau

II.2.1 Studiendesign: doppelblinde, randomisierte 4x4 cross-over Konzeption

Der Studie lag eine doppelblinde, randomisierte vierfach cross-over Konzeption mit drei Verumphasen und einer Placebophase zu je vier Wochen, jeweils durch eine zweiwöchige Wash-out-Phase getrennt, zugrunde. Die Reihenfolge der Medikamente für jeden Patienten wurde streng zufällig ausgewählten lateinischen Quadranten entnommen. Alle Präparate waren für Patienten und Untersucher bis nach Beendigung der Studie verblindet. Bei den Studienpräparaten handelte es sich um den β_1 -selektiven Rezeptorblocker Metoprolol (95 mg), den β_1 -selektiven Rezeptorblocker mit β_2 -Rezeptorenagonismus Celiprolol (200 mg) und den ACE-Inhibitor Benazepril (5 mg). Für den Fall, dass der systolische Blutdruck während der Placebophase und der zweiwöchigen Wash-out-Phasen 180 mmHg überschreiten sollte, erhielten die Probanden Nifedipin (Adalat® 5) zur selbständigen Einnahme und wurden gebeten, uns unverzüglich zu informieren.

II.2.2 Studienablauf: Prüfstelle – Ethikkommission - Studienzeitplan

Prüfstelle war die Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen. Für die Studie wurde, wie bereits erwähnt, 1997 eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Tübingen erteilt. Die Prüfung erfolgte ausschließlich an ambulanten Patienten der Medizinischen Klinik und der Poliklinik des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Studie begann für alle Patienten mit dem Aufklärungsgespräch und der anschließenden Auswahluntersuchung nach Einwilligung. Bei der ersten Untersuchung wurde die Eignung gemäß den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Anamnese, der Krankenakte, dem körperlichen Untersuchungsbefund, dem

Routine-Labor (Serummultianalyse und Urinstatus) und einem 24-h-EKG festgestellt. Diejenigen Patienten, die dem Anforderungsprofil entsprachen und ihre Teilnahmebereitschaft bekundeten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten setzten ihre antidiabetische Medikation unverändert fort. Sie wurden dazu angehalten, ihre bisherigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten nicht zu verändern und möglichst konstant zu halten. Sie sollten insbesondere ihr Gewicht und ihre Bewegungsgewohnheiten nicht verändern. Mit Beginn der Studie wurden alle bisher eingenommenen Antihypertensiva mit Ausnahme einiger Diuretika und Calcium-Antagonisten abgesetzt. Stattdessen erhielten sie Placebos während der initialen zweiwöchigen Wash-out-Phase.

Alle Studienpräparate (Placebos und Medikamente) waren in für die Patienten wie für die Untersucher optisch nicht unterscheidbaren Kapseln einzunehmen. Die Medikamenteneinnahme erfolgte unterschiedslos über den gesamten Untersuchungszeitraum einmal täglich morgens vor dem Frühstück, auch an den Untersuchungstagen. Der Kontrolle der Compliance diene das von den Patienten zu führende Protokoll und die Nachzählung der Kapseln. Randomisierung, Einfüllung der pulverisierten Arzneistoffe bzw. Placebos in identische Hartgelatinekapseln und die Entblindung nach Ablauf der Studie erfolgten durch die Zentralapotheke der Universitätsklinik Tübingen.

Nach der einleitenden zweiwöchigen Placebo-wash-out-Phase wurden die Patienten zur ersten Hauptuntersuchung einbestellt. Dabei wurde in gleicher Weise wie bei den folgenden vier Hauptuntersuchungen 2 Tage vor dem Termin in der Klinik eine ambulante 24-h-Blutdruck- und Herzfrequenzmessung durchgeführt und zwei 24-h-Urine gesammelt. Dann wurde in der Klinik eine Clearance- und Laboruntersuchung durchgeführt sowie die nächstfolgende Medikation ausgehändigt. Von nun an begann die eigentliche Studienperiode. Sie gliederte sich in vier vierwöchige Hauptphasen mit je einem der drei Medikamente bzw. Placebo. Am Ende dieser Phasen fanden die Hauptuntersuchungen statt, in denen erneut Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt, die Nierenfunktion bestimmt und

die den Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus betreffenden Laborparameter ermittelt wurden. Zwischen den Hauptphasen dienten wiederum 14-tägige Placebophasen dem Wash-out. Somit umfasste die Gesamtstudiendauer 24 Wochen. Der Studienzeitplan wird durch nachfolgende Abbildung veranschaulicht.

Abb. II.2.2: Studienzeitplan

Vorbereitungsphase vor eigentlichem Studienbeginn

2 Wochen: Placebo-wash-out-Phase

Vorletzter bzw. letzter Tag - Leerwertmessung: 24-h-Blutdruckmessung + Labor

Therapiephase 1

4 Wochen: PLACEBO / CELIPROLOL / METORPOLOL / BENAZEPRIL

Vorletzter bzw. letzter Tag – 1. Hauptuntersuchung: 24-ABDM + Labor + NFP

2 Wochen: Placebo-wash-out-Phase

Therapiephase 2

4 Wochen: PLACEBO / CELIPROLOL / METORPOLOL / BENAZEPRIL

Vorletzter bzw. letzter Tag – 2. Hauptuntersuchung: 24-ABDM + Labor + NFP

2 Wochen: Placebo-wash-out-Phase

Therapiephase 3

4 Wochen: PLACEBO / CELIPROLOL / METORPOLOL / BENAZEPRIL

Vorletzter bzw. letzter Tag – 3. Hauptuntersuchung: 24-ABDM + Labor + NFP

2 Wochen: Placebo -wash-out-Phase

Therapiephase 4

4 Wochen: PLACEBO / CELIPROLOL / METORPOLOL / BENAZEPRIL

Vorletzter bzw. letzter Tag – 4. Hauptuntersuchung: 24-ABDM + Labor + NFP

Medikamentenapplikation nach einer vierfach cross-over Konzeption doppelverblindet und randomisiert gemäß einem „Latin-Square-Design“, d.h. je Therapiephase Einnahme eines Studienmedikamentes bzw. Placebo.

Dauer insgesamt: 24 Wochen

(ABDM = ambulante Blutdruckmessung, NFP = Nierenfunktionsprüfung)

II.3 Messwerte und Methoden

Die Messungen aller Werte erfolgte 5 mal: jeweils am vorletzten bzw. letzten Tag der einführenden zweiwöchigen Wash-out-Periode (Nullwert) bzw. der auf eine zweiwöchigen Auswaschphase folgenden vierwöchigen Medikamenten- respektive Placebophase (4 Hauptuntersuchungen). Die Messzeitpunkte im Verlauf der Studie wurden bereits im Studienzeitplan ausgewiesen.

Die Ergebnisse der 4 Hauptuntersuchungen bildeten die Grundlage für die statistische Analyse. Die Leer- bzw. Nullwertmessungen dienten einer zusätzlichen Kontrolle.

II.3.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung

Patienten mit Diabetes mellitus leiden oft an einer autonomen Neuropathie und haben infolgedessen einen aufgehobenen Tag-Nacht-Rhythmus. Aus diesem Grund wird besonders bei diesen Patienten eine 24-h-Blutdruckmessung empfohlen.[Schernthaner et al. 1999] Blutdruck und Herzfrequenz wurden in unserer Studie per ambulanter 24-h-Messung vollautomatisch mit dem ABD-Analyse-System, Space-Lab-Gerät 90209 ermittelt. Um vergleichbare Wiederholungsmessungen zu bekommen, wurden die Messungen an den letzten 1-2 Tagen der Medikamentenphase durchgeführt.

Den Patienten wurde das portable Messgerät zuhause angelegt, die Messmanschette immer am gleichen, dem nicht-dominanten Arm. Die Monitoranzeige war ausgeblendet, um eine Beeinflussung der Patienten zu reduzieren. Gemessen wurde tags alle 20 Minuten, nachts stündlich. Die Patienten gingen währenddessen ihren gewöhnlichen Alltagsverrichtungen nach. Allerdings wurden sie dazu angehalten, während des aktuellen Messvorgangs möglichst still zu halten, um Fehlmessungen und Artefakte zu minimieren. Die Daten der 24-h-Messungen wurden sogleich im Anschluss mittels eines Interfaces auf einen Computer übertragen und ausgewertet.

II.3.2 Klinisch Chemische Untersuchung

Die Abnahmezeitpunkte der Blutproben für die klinisch-chemischen Laboruntersuchungen im Verlauf der Studie wurden im Studienzeitplan (s.o.) ausgewiesen. Die Blutentnahmen fanden möglichst zur gleichen Tageszeit vor der Morgenmedikation, im Regelfall zwischen 7.00 und 9.00 Uhr, am seit mindestens 30 Minuten liegenden Patienten statt. Wünschenswert wäre eine Blutentnahme nach 12-stündiger nächtlicher Nahrungskarenz gewesen. Da die ProbandInnen jedoch morgens Anfahrtswege von z.T. bis zu 120 km hinter sich hatten, hatten sie als Diabetiker zu diesem Zeitpunkt meist schon eine Kleinigkeit gegessen. Wir gingen jedoch davon aus, dass ein leichtes, fettarmes Frühstück ohne wesentliche Wirkung auf die Konzentration der meisten Blut-(Serum-)Bestandteile bleibt. Mit einem geringen Anstieg musste gerechnet werden u.a. bei TG und Glukose. Bei Urinparametern wäre die Nahrungsabhängigkeit naturgemäß ausgeprägter ausgefallen.

Die Blutproben wurden mit Standardprobenentnahmeröhrchen (Serum- bzw. EDTA-Röhrchen der Firma Roche) entnommen. Alle für diese Untersuchung erhobenen Laborparameter wurden im Zentrallaboratorium des Klinikums der Universität Tübingen (Medizinische Klinik Abteilung IV und Spezielle Laboratorien) routinemäßig und unverzüglich nach der Abnahme bestimmt. Einzig Fructosamin wurde zu einem späteren Zeitpunkt außerhalb der Routine gemessen.

An dieser Stelle sei daraufhingewiesen, dass im Rahmen derselben Studie darüberhinaus Werte zur Beurteilung der Veränderung der renalen Hämodynamik ermittelt wurden. Zu diesem Zwecke wurden eine PAH- und Inulin-Clearance durchgeführt sowie die Hormone Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Angiotensin Converting Enzym (ACE) sowie Endothelin außer-routinemäßig bestimmt. Dies wurde in der Dissertation von Setzler dargestellt.[Setzler 2000]

II.3.2.1 Blutlipide und –lipoproteine

Die Lipide wurden mit den kommerziell verfügbaren enzymatischen Farbtests CHOD-PAP / Roche für Cholesterin und GPO PAP / Boehringer Mannheim für Triglyceride auf dem Gerätetyp Roche bzw. Boehringer Mannheim / Hitachi 717/747 bestimmt. Diese Tests entsprechen allgemeinen Anforderungen an Standardisierung.[Thomas 1998: 172]

An Lipoproteinen wurden VLDL-, LDL-, HDL-Cholesterin, der LDL/HDL-Quotient sowie Lipoprotein (a) (Lp(a)) bestimmt. VLDL-, LDL- und HDL-Cholesterin wurden ebenfalls mit kommerziell verfügbaren enzymatischen Farbtests der Firma Boehringer Mannheim gemessen (LDL-C plus, HDL-C plus, Gerätetyp: BM / Hitachi 717/747). Lp(a) wurde mit dem Behring Nephelometer über eine vollautomatische und quantitative Bestimmung von Präzipitations- und Latex-verstärkten Agglutinationsreaktionen photometrisch gemessen. (Näheres zu diesen Bestimmungsmethoden: [Landgraf und Halsbeck 1999][Thomas 1998])

II.3.2.2 Kohlenhydratstoffwechsel

An Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels wurden Plasmaglukose, HbA-1c und Fruktosamin bestimmt. Die Plasmaglukose-Werte, die mit dem UV-Test Gluco-quant® / Roche auf dem Gerätetyp Roche/Hitachi 917/ MODULAR colorimetrisch gemessen wurden, gingen schließlich nicht in die Auswertung ein (s.u. III.2.3)

HbA-1c wurde aus den EDTA-Proben mit der routinetauglichen HPLC(= high pressure liquid chromatography)-Methode der Firma Biorat bestimmt. Als Hochdruckflüssigkeitschromatographie gehört dieses Verfahren zu den physikalischen Trennmethoden.[Heinemann et al. 2000] Die Messung wurde an einem Diamat-Gerät durchgeführt. Dieses Verfahren gilt heute als Referenzmethode zur Messung von HbA-1c [Niederau und Reinauer 1981] und besitzt eine hohe Präzision [Landgraf und Halsbeck 1999].

Fruktosamin wurde aus den Serumproben mittels Fruktosamin-Roche-Diagnostik auf dem Gerätetyp Roche/hitachi 717 bestimmt. Die Stabilität beträgt

ca. 2 Tage, tiefgefroren sehr lange. Längere Orthostase und eine längere venöse Stauung (>2 Min.) können zu falsch hohen Konzentrationsmessungen führen.[Landgraf und Halsbeck 1999] Da der Fruktosaminwert stark von der Gesamteiweißkonzentration abhängt, muss der Messwert auf den Median der Proteinkonzentration korrigiert werden: Fruktosamin (korrigiert) = Fruktosamin (gemessen) / Gesamteiweiß (g/dl) x 7,2.

II.3.2.3 Sicherheitskontrollparameter

An allen fünf Hauptuntersuchungstagen wurden darüber hinaus folgende Serumparameter kontrolliert:

- a) Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozyten;
- b) Nierenfunktionsparameter: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure;
- c) Leberwerte: Bilirubin, Gesamt-Eiweiß, Albumin, CK, GOT, GPT, γ -GT, LDH, Alkalische Phosphatase;
- d) Elektrolyte: Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Phosphat;
- e) Schilddrüse: T 4, FT 4, TSH;
- f) Entzündungsparameter: CRP;
- g) Urin: Ph-Wert, Eiweiß-Qualität, Glukose-Qualität, Ascorbinsäure, Aceton, HB-Qualität, UBG, Bilirubin, Leukozyten, Erythrozyten.

Alle diese Werte wurden mittels Multianalyser der Firma Boehringer Mannheim (Hitachi Typ 717/747) routinemäßig bestimmt. Dies diente der Erfassung von zusätzlichen Sicherheitskontrollparametern.

II.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

12 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Vier Substanzen (drei verschiedene Antihypertensiva und ein Placebo) wurden doppelblind und randomisiert gemäß einem „Latin-Square-Design“ über jeweils vier Wochen appliziert.

II.4.1 Zielgrößen

Die Zielgrößen der Prüfung waren Kreislaufparameter (Blutdrucke und Herzfrequenz) sowie metabolische Effekte, wobei unsere besondere Neugier möglichen Veränderungen der Fett-, aber auch der Kohlenhydrat-Stoffwechselfparameter galt. Da zur biometrischen Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie vor Beginn der Studie keine primäre Zielgröße benannt wurde, sind alle statistischen Ergebnisse in beschreibendem Sinn zu interpretieren.

II.4.2 Mittelwerte und Schätzer

Alle Werte sind, ausgehend von der Annahme, dass die Messwerte üblicherweise normalverteilt sind (Aussage des Zentrallabors), als Mittelwert bzw. Mittelwert der Differenzen \pm Standardabweichung wiedergegeben. Dabei wurden die Ergebnisse der Verumphasen (= Behandlungseffekte) jeweils mit den Ergebnissen der Placebophase (= Ausgangswerte / Baseline) verglichen.

Die Ergebnisse der Mittelwert-Vergleiche Vera – Placebo sind zusätzlich als „Estimate“ oder „Schätzer“ mit unterem und oberem 95%-Confidenz-Intervall des Standard-Least-Squares-Tests beschrieben. Dabei fließen der Mittelwert und der Standardfehler in die Rechnung ein, wodurch eine mögliche starke Streuung der einzelnen individuellen Werte um den Mittelwert berücksichtigt wird. Der „Schätzer“ – Angaben in der jeweiligen Maßeinheit – beschreibt, wie

groß der geschätzte Unterschied ist. Das Lower- bzw Upper-Confidenz-Intervall umgrenzt den Bereich, in dem der wahre Unterschied liegt.

II.4.3 4x4 cross-over Analysis of Variance

Es wurde eine univariate 4x4 cross-over-ANOVA (= Analysis of Variance) durchgeführt und die Mittelwerte auf mögliche Periodeneffekte und Carry-over-Effekte 1. und 2. Ordnung adjustiert: Da keine zusätzliche Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde um nachzuweisen, dass nach der Auswaschphase wieder eine Situation vergleichbar zum Ausgangswert erreicht war, wurde der Carry-over- bzw. Nach- oder Überhangseffekt ausgeschlossen. Es wurde davon ausgegangen, dass die gewählte Dauer von 2 Wochen für eine Auswaschphase ausreichend gewählt war. Anschließend erfolgte die Prüfung des Periodeneffekts bzw. des Reihenfolgen- oder Zeitfaktors. Denn bei 4 Untersuchungsphasen gibt es theoretisch 24 mögliche Reihenfolgen. Bei der Teilnahme von lediglich 12 Patienten, wobei zwei bereits nach der zweiten Phase ausschieden (s. III.1), lag jedoch kein komplettes Design vor. Streng genommen wurden nur 10 der möglichen Reihenfolgen vollständig und zwei halb durchgeführt (s.u. Tabelle 1: Durchgeführte Medikamentenreihenfolge). Deshalb wären die ermittelten Werte ohne Kontrolle über eventuelle Gewöhnungseffekte nicht abschließend zu bewerten gewesen.

Ein geschätzter Unterschied zwischen dem Mittelwert einer Verum- einerseits und Placebophase andererseits wurde bei einem $p \leq 0,05$ als statistisch auffällig interpretiert.

Diese Studie ist in erster Linie deskriptiver Art mit dem Versuch der Generierung einer Hypothese. Hierfür wurde zusätzlich besonderes Augenmerk auf klinisch auffällige Unterschiede im Vergleich zu präventivmedizinisch relevanten Zielgrößen gelegt, um gegebenenfalls eine entsprechende Hypothese zu formulieren.

Es handelt sich nicht um eine schließende Studie. Die Frage der Reproduzierbarkeit wäre in einer folgenden Studie mit im Voraus bestimmter primärer Zielgröße oder hierarchischer Testung und entsprechender Fallzahlschätzung und dann möglicher Beurteilung mittels eines Signifikanzniveaus zu beantworten.

Tabelle II.4.3: Medikamentenreihenfolge

Patient Nr.	1. Phase	2. Phase	3. Phase	4. Phase
1	Selectol	Cibacen	BelocZok	Placebo
2	BelocZok	Selectol	Placebo	Cibacen
3	Cibacen	Placebo	-	-
4	Cibacen	Selectol	BelocZok	Placebo
5	Placebo	Cibacen	-	-
6	Placebo	BelocZok	Cibacen	Selectol
7	Selectol	Cibacen	Placebo	BelocZok
8	BelocZok	Placebo	Selectol	Cibacen
9	Selectol	BelocZok	Cibacen	Placebo
10	Placebo	Cibacen	BelocZok	Selectol
11	Selectol	BelocZok	Placebo	Cibacen
12	BelocZok	Cibacen	Selectol	Placebo

III. Ergebnisse

III.1 Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Die Studie wurde ursprünglich mit 12 ambulanten PatientInnen der Universitätsklinik Tübingen begonnen. Es fanden sich zwei weibliche und zehn männliche Personen im Alter zwischen 49 und 80 Jahren (Durchschnittsalter: 62 Jahre). 10 Patienten beendeten die Studie gemäß dem Studienprotokoll. Zwei Patienten schieden leider vorzeitig aus. Beide hatten die Placebo- und die Benazeprilphase durchlaufen. Eine Patientin starb an einem akuten Myokardinfarkt. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich das Ereignis im Zusammenhang mit einem Medikament ereignete, denn die Patientin befand sich zum Zeitpunkt in einer Wash-out-Phase. Der zweite Patient wurde aufgrund einer notwendig gewordenen Diclofenac-Therapie bei beginnenden rheumatischen Beschwerden aus der Studie entlassen. Dieses Medikament hätte die renale Hämodynamik verändert und somit für den anderen, an renalen Veränderungen interessierten Teil der Studie [Setzler 2000] nicht verwertbar gemacht.

In den Tabellen III.1.1 und III.1.2 werden die Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Leerwertmessung, die nicht in die statistische Analyse einging) tabellarisch wiedergegeben. Tabelle III.1.3 listet Antihypertensiva auf, die die Patienten parallel zur Studie erlaubt waren, weiterhin einzunehmen. Tabelle III.1.4 benennt die antidiabetische Medikation, Lipidsenker waren nicht zugelassen und wurden nicht eingenommen.

Bei der folgenden Besprechung bezieht sich die Einschätzung der Werte auf die im Kapitel I.6 dargelegten Klassifizierungen der jeweiligen Wertebereiche, wobei dort versucht wurde, diese unter spezieller Berücksichtigung des diabetischen Risikoprofils zu formulieren.

Mit einem Durchschnittsalter von $62,42 \pm 9,56$ Jahren gehörte das Propandenkollektiv in die Altersgruppe der Älteren. Bei einem Mittelwert für den Körper-

massenindex bzw. Body Mass Index (BMI) als Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation lag dieser mit $29,31 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$ noch knapp im Bereich der Präadipositas (BMI 25 - 29.9 kg/m^2). Dabei waren zwei Patienten normalgewichtig (BMI 18.5 - 24.9 kg/m^2), sechs Patienten übergewichtig (BMI 25-29,9 kg/m^2) und je zwei Patienten hatten eine Adipositas Grad I (BMI 30-34,5 kg/m^2) bzw. Grad II (BMI 35-39,9), einer Adipositas Grad III (BMI $>40 \text{ kg/m}^2$) entsprach niemand. (Zur Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO 2000) siehe Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Deutschen Diabetes-Gesellschaft und Deutschen Gesellschaft für Ernährung, autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) - Stand der letzten Aktualisierung Mai 2007; s. auch Leitlinie Adipositas 2005] (s. Tabelle: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [nach WHO 2000])

Die Blutdruckeinstellung der Patienten vor Studienbeginn war mit einem Mittelwert für den systolischen Blutdruck von $150,73 \pm 15,58 \text{ mmHg}$ deutlich oberhalb des üblicherweise geforderten Zielblutdruckwertes $<130 \text{ mmHg}$, wobei dieser Wert von keinem der Patienten erreicht wurde. Legt man die speziell für Diabetiker, insbesondere bei einer begleitenden Mikroalbuminurie hinsichtlich einer Prävention der kardiovaskulären Risikofaktoren formulierte noch strengere Blutdruckkontrolle mit dem geforderten systolischen Zielwert von 120 mmHg zugrunde, stellt sich die Blutdruckeinstellung unserer Patienten noch schlechter dar. Dagegen ist der diastolische Blutdruck mit einem Mittelwert von $83,55 \pm 7,34 \text{ mmHg}$ bei einem präventivmedizinisch geforderten Wert von 85 bzw. 80 mmHg praktisch normoton. Folgt man der Klassifizierung der AWMF (s.o.), so entsprachen die Blutdruckwerte unserer Patienten zu Studienbeginn am ehesten einer isolierten systolischen Hypertonie, insofern Werte mit $\geq 140 / <90 \text{ mmHg}$ vorlagen, und entsprachen somit nicht genau unseren Einschlusskriterien, wonach eine leichte bzw. mittelschwere Hypertonie gefordert war ($\geq 140 / >90 - \leq 105 \text{ mmHg}$).

Der Herzfrequenz-Mittelwert lag bei $78,09 \pm 6,11 \text{ min}^{-1}$, dabei waren 4 Werte $> 80 \text{ min}^{-1}$, jedoch $< 90 \text{ min}^{-1}$ und somit weder brady- noch tachykard.

Alle Patienten litten an einem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 18 Jahren, mindestens jedoch drei Jahren. Bezüglich des HbA-1c als Parameter für die Güte der Blutzuckereinstellung lag der Mittelwert mit $8,65 \pm 1,77\%$ oberhalb des Grenzwertes von 6,5% (7,5%), bis zu dem von einer (grenzwertig) guten Einstellung des Diabetes mellitus ausgegangen wird. Davon entsprachen nur vier Patienten mit HbA-1c-Werten $< 7,5\%$ einer (grenzwertig) guten Blutzuckereinstellung, die Mehrheit von 8 Patienten dagegen ließ mit Werten $> 7,5\%$ eine eher schlechte Blutzuckereinstellung vermuten. Keiner der Patienten wies einen Wert zwischen 4,3% und 6,1% auf, einem Wertebereich, wie er für Stoffwechselgesunde angenommen wird.

Hinsichtlich des Fettstoffwechsels lagen die Patienten mit einem Mittelwert für das Gesamt-Cholesterin von $218 \pm 43,93 \text{ mg/dl}$ oberhalb des unter präventivmedizinischer Hinsicht anzustrebenden Mindestwertes von 200 mg/dl, der Idealwert läge bei 170 mg/dl, dem einzig die Werte von zwei Patienten entsprachen. Das LDL-Cholesterin lag mit einem Mittelwert von $146,25 \pm 34,23 \text{ mg/dl}$ ebenfalls über dem Idealwert von $< 135 \text{ mg/dl}$. Auch der Mittelwert von $53,92 \pm 15,43 \text{ mg/dl}$ für das HDL-Cholesterin war außerhalb des Zielwertes von $> 60 \text{ mg/dl}$, wobei immerhin 5 Patienten Werten $\geq 60 \text{ mg/dl}$ erreichten. Der Mittelwert der Triglyceride lag dagegen mit $155,67 \pm 81,77 \text{ mg/dl}$ innerhalb des Referenzbereiches von $\leq 200 \text{ mg/dl}$, wobei dennoch insgesamt vier Patienten Werte $> 200 \text{ mg/dl}$ und davon zwei Patienten gar Werte $> 250 \text{ mg/dl}$ aufwiesen, die mit entsprechenden Cholesterinwerten am ehesten einer Typ IV- bzw. IIb-Hyperlipoproteinämie nach Frederickson entsprachen.

Insgesamt zeigten unsere Patienten somit überwiegend eine Hypercholesterinämie und weniger die bei Metabolischem Syndrom bzw. Diabetes mellitus Typ 2 charakteristischerweise zu erwartende Hypertriglyceridämie bei erniedrigtem HDL-Cholesterin. [s.o. Kap I.6.2.2] Dabei ist wichtig darauf hinzuweisen, dass

keiner unserer Patienten vor der Studie eine lipidsenkenden Therapie erhalten hatte.

Der Mittelwert für das Lp(a) mit $13,96 \pm 13,14$ war deutlich im unteren Niveau des Referenzbereiches von < 300 mg/dl.

Tabelle III.1.1:

Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Leerwertmessung) - 1:

- Alter (w = weiblich, m = männlich)
- Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)
- Diabetesdauer
- Body mass index (BMI = Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²])
- Kreislaufparameter (MAD = Mittlerer arterieller Druck, HF = Herzfrequenz)
- Kohlenhydratstoffwechselfparameter (HbA-1c)

Angaben als Mittelwert (MW) mit Standarddeviation bzw. –abweichung (SD).

„?“ kennzeichnet fehlerhafte bzw. nicht verwertbare Messungen.

Patient [Nr]	Alter [Jahre]	Geschlecht	Diabetesdauer [Jahre]	BMI [kg/m ²]	MAD [mmHg]	HF [min ⁻¹]	HbA-1c [%]
1	49	m	30	27,46	?	?	9,1
2	64	m	3	29,74	95	69	7,1
3	80	w	17	24,13	94	78	10,9
4	60	m	15	31,74	115	76	6,4
5	49	m	8	39,39	108	84	8,3
6	60	m	13	25,31	87	79	7,9
7	71	m	21	27,13	94	73	8,6
8	74	w	21	35,82	115	85	9,9
9	61	m	?	32,32	92	82	11,8
10	61	m	13	29,32	90	72	10,2
11	67	m	34	24,15	102	73	7,1
12	53	m	22	25,25	101	88	6,5
MW ± SD	62,42 ± 9,56	2 w / 10 m	17,91 ± 9,05	29,31 ± 4,80	99,36 ± 9,72	78,09 ± 6,11	8,65 ± 1,77

Tabelle III.1.2:

Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Leerwertmessung) - 2:

- Fettstoffwechselfparameter (Chol = Gesamt-Cholesterin, TG = Triglyceride,

VLDL = Very low density lipoprotein, LDL = Low density lipoprotein, HDL-Cholesterin,
LDL-HDL-Quotient, Lp(a) = Lipoprotein(a))

Angaben als Mittelwert (MW) mit Standarddeviation bzw. -abweichung (SD).

„?“ kennzeichnet fehlerhafte und somit nicht verwertbare Messungen.

Patient [Nr]	Chol [mg/dl]	TG [mg/dl]	VLDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	LDL/HDL	Lp(a) [mg/dl]
1	191	66	8	109	74	1,5	8
2	237	250	35	164	38	4,3	6,3
3	188	164	12	135	41	3,3	7
4	199	87	12	138	50	2,8	6,3
5	217	236	46	141	30	4,7	10
6	225	93	9	132	80	1,7	40
7	170	59	3	11	56	2	7
8	202	148	10	127	65	2	6,3
9	250	168	15	184	51	3,6	6,3
10	266	224	22	204	38	5,3	24
11	157	74	6	109	60	1,8	6,3
12	314	299	68	201	64	4,4	40
MW ± SD	218,00 ± 43,93	155,67 ± 81,77	20,50 ± 19,56	146,25 ± 34,23	53,92 ± 15,43	3,12 ± 1,33	13,96 ± 13,14

Tabelle III.1.3:

Patientencharakteristika:

- Zugelassene zusätzliche antihypertensive Therapie

Patient [Nr]	Wirkstoff	Präparat	Wirkweise
1	Xipamid	Aquaphor	Thiaziddiuretikum
2	Dihydralazin	Nepresol Duramipress	Direkter Vasodilatator α -Blocker
3	Clonidin	Catapresan	Zentral angreifender α_2 - Rezeptoragonist
4	Amlodipin	Norvasc	Ca-Antagonist
5	Nifedipin Hydrochlorothiazid + Tri- amteren	Nifehaxal Triarese	Ca-Antagonist Thiaziddiuretikum + Kaliumsparendes Diuretikum
6	Piretanid Xipamid	Arelix Aquaphor	Schleifendiuretikum Thiaziddiuretikum
7	Hydrochlorothiazid Nifedipin	Esidrix Pidalat	Thiaziddiuretikum Ca-Antagonist
8	-	-	-
9	Isradipin	Vascal uno	Ca-Antagonist
10	-	-	-
11	-	-	-
12	Amlodipin	Norvasc	Ca-Antagonist

Tabelle III.1.4:

Patientencharakteristika:

- Lipidsenker
- Antidiabetika

Patient [Nr]	Lipidsenker	Antidiabetika
1	-	Insulin (Actraphane)
2	-	Insulin (Bolus: Actrapid; Basal: Protaphane)
3	-	Insulin (Bolus: Actrapid; Basal: Protaphane)
4	-	Insulin
5	-	Sulfonylharnstoff (Glibenhexal)
6	-	Insulin (Actraphane)
7	-	Insulin
8	-	Diät
9	-	Sulfonylharnstoff (Euglucon)
10	-	Insulin
11	-	Diät
12	-	Insulin (Depot-H-Insulin)

III.2 Untersuchungsergebnisse

Alle Werte sind im Folgenden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben (s.o. II.4).

III.2.1 Auswertung der 24h-Blutdruckmessung und Herzfrequenz

III.2.1.1 Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck (=MAD) (Angaben in mmHg) war vor Studienbeginn (=Leerwert: $99,36 \pm 9,72$) am höchsten und wurde unter Placebo (=Baseline) mit $98,83 \pm 10,66$ gemessen. Unter Benazepril ($97,91 \pm 10,28$) kam es gegenüber Placebo nur zu einer mäßigen Senkung des MAD um 1,72 %, wohingegen unter Celiprolol gar etwas höhere Werte gemessen wurden ($99,30 \pm 9,92$; + 0,27 %). Einzig unter Metoprolol ($93,10 \pm 6,66$) kam es zu einer statistisch signifikanten Senkung des MAD um - 5,92 % ($p = 0,0122$).

III.2.1.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Metoprolol war auch das einzige Medikament, unter dessen Therapie zusätzlich sowohl der systolische ($140,60 \pm 13,60$; - 5,37 \pm 6,29 %) als auch der diastolische Blutdruck ($78,5 \pm 5$; - 6,67 \pm 6,67 %) gegenüber Placebo (SBD: 148 ± 15 ; DBD: 84 ± 9) statistisch signifikant gesenkt wurden ($p = 0,0279$ bzw. $p = 0,0031$) (Angaben in mmHg).

Unter Benazepril kam es gegenüber Placebo nur zu einer mäßigen Senkung sowohl des systolischen ($145,18 \pm 13,70$; - 2,74 %) als auch des diastolischen Blutdrucks ($82,82 \pm 9,45$ mmHg; - 2,27 %), wohingegen unter Celiprolol wieder etwas höhere Werte gemessen wurden (SBD: $150,30 \pm 12,49$; + 1,28 %; DBD: $84,10 \pm 7,59$ mmHg; + 0,77 %).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass unter Metoprolol alle BD-Parameter im Vergleich zu Placebo = unserer Baseline statistisch signifikant gesenkt wer-

den konnten. Dagegen wurden unter Benazepril als auch unter Cibacen keine Blutdruckparameter statistisch signifikant gesenkt.

Es wurde schon darauf hingewiesen, dass diese Studie in erster Linie deskriptiver Art ist mit besonderem Augenmerk auf klinisch auffällige Unterschiede im Vergleich zu präventivmedizinisch relevanten Zielgrößen (s. II.4). Legt man nun die oben dargelegten üblicherweise geforderten Zielblutdruckwerte von 130/85 mmHg bzw. die speziell für Diabetiker geforderten Zielwerte von 120/80 mmHg zugrunde, so wurden die systolischen Zielwerte unter keinem Medikament erreicht, wogegen unter Placebo, Celiprolol und Benazepril der üblicherweise geforderte diastolische Blutdruckwert von 85 annähernd und unter Metoprolol sogar der für Diabetiker noch strenger formulierte diastolische Wert von ≤ 80 erreicht wurde.

Dies ist insofern relevant, als gemeinhin zwar dem systolischen Blutdruck eine größere Bedeutung für das Risiko zugemessen wird als dem diastolischen Blutdruck [Gueyffier et al 1999], jedoch, wie bereits dargelegt (s.o. I.6.1), eine Blutdrucksenkung mit einem besonders niedrigen diastolischen Zielwert (≤ 80) sich gerade bei Diabetikern auszahlt. Darüber hinaus ist jegliche Blutdrucksenkung von klinischem Interesse, da bekannt ist, dass das kardiovaskuläre Risiko nahezu linear mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck ansteigt [Stamler 1991], wobei es dabei einen eigentlichen Schwellenwert nicht gibt (s.o. I.6.1).

III.2.1.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (Angaben in min^{-1}) war unter Placebo am höchsten ($78,83 \pm 7,48$) und wurde wiederum einzig durch Metoprolol ($66,00 \pm 8,08$) um statistisch signifikante 15,91 % gesenkt ($p < 0,0001$). Unter Celiprolol ($75,20 \pm 8,34$) kam es zu einer geringfügigen Senkung um $-3,83$ %, wohingegen die Herzfrequenz unter Benazepril gegenüber Placebo praktisch nicht verändert wurde ($78,73 \pm 8,60$). Den Mittelwert der Differenzen ermittelten wir unter Celiprolol mit -3 ± 7 min, unter Metoprolol mit $-16 \pm 3,58$ und unter Benazepril mit -1 ± 3 . Der ge-

geschätzte Unterschied bei Celiprolol beträgt bei Celiprolol -1 ± 1 , bei Metoprolol -9 ± 1 und bei Benazepril 6 ± 2

III.2.2 Auswertung der Blutlipide und –lipoproteine

Insgesamt führte keines der drei Studienmedikamente zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Blutlipide (Gesamt-Cholesterin und Triglyceride) gegenüber Placebo, unserer base-line. An Lipoproteinen wurde einzig das HDL-Cholesterin in unerwünschter Weise unter Metoprolol gegenüber Placebo statistisch signifikant gesenkt mit einer entsprechend statistisch signifikanten Veränderung des LDL-HDL-Quotienten. Die Werte werden im Einzelnen vorgestellt:

III.2.2.1 Gesamt-Cholesterin

Das Gesamt-Cholesterin (Angaben in mg/dl) wurde unter Metoprolol ($200,10 \pm 35,72$) um $6 \pm 12,15\%$ niedriger als unter Placebo ($211,92 \pm 43,83$) gemessen mit einem errechneten Unterschied von 6 ± 7 , was jedoch keiner statistischen Signifikanz entsprach. Die Benazepril- und Celiprolol-Phase ($210,17 \pm 34,22$ respektive $211,80 \pm 40,18$) lieferten ähnliche Werte wie unter Placebo, dabei wurde für Benazepril ein Unterschied von 8 ± 8 und für Celiprolol von -5 ± 7 geschätzt.

III.2.2.2 Triglyceride (TG)

Die höchsten TG-Werte (Angaben in mg/dl) fanden sich unter Placebo ($192 \pm 158,74$) und dies interessanterweise im Vergleich zum Leerwert vor Studienbeginn mit 156. Die niedrigsten Werte wurden unter Celiprolol ($154,60 \pm 81,43$) mit einem geschätzten Unterschied von -16 ± 25 gemessen. Unter Berücksichtigung des absoluten Mittelwertes kam es auch während der Metoprolol- ($171,80 \pm 99,93$) und Benazepril-Phase ($161,92 \pm 67,89$) zu einer Senkung der Triglyceride gegenüber Placebo. Der Schätzer wurde dabei für Metoprolol mit 24 ± 26 , für Benazepril dagegen mit 12 ± 28 berechnet.

III.2.2.3 HDL-Cholesterin

Bei den Lipoproteinen gab es eine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zur base-line: Das HDL-Cholesterin (Angaben in mg/dl) sank während der Metoprolol-Therapie (45 ± 12) um $20,19 \pm 15\%$ gegenüber Placebo (55 ± 13) bei einem geschätzten Unterschied von -12 ± 2 ($p = < 0,0001$). Unter Benazepril (50 ± 17) kam es ebenfalls zu erniedrigten HDL-Werten, die Senkung um $7,15 \pm 20,64\%$ bei einem geschätzten Unterschied von 3 ± 2 war jedoch nicht statistisch signifikant. Einzig die Behandlung mit Celiprolol führte unter Berücksichtigung der absoluten Mittelwerte zu einer, jedoch nur tendentiellen, Erhöhung des HDL-Cholesterins ($59 \pm 14,93$) mit einem Schätzer von 2 ± 2 .

III.2.2.4 LDL-HDL-Quotient

Entsprechend kam es auch zu einer statistisch signifikanten Veränderung des LDL-HDL-Quotienten. Der höchste und somit prognostisch ungünstigste Quotient errechnete sich aus LDL zu HDL unter Metoprolol ($3,16 \pm 1,20$) gegenüber Placebo ($2,72 \pm 1,07$) ($+ 23,8 \pm 29,3\%$; $p = 0,001$). Auch Benazepril führte zu einem zwar tendenziell, aber nicht statistisch signifikant erhöhten Quotienten ($3,12 \pm 1,35$; $+12,4 \pm 28,7\%$). Der vorteilhafteste LDL-HDL-Quotient fand sich unter Celiprolol ($2,49 \pm 0,95$), erreichte jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau.

III.2.2.5 VLDL-Cholesterin

Auch das VLDL-Cholesterin (Angaben in mg/dl) wurde unter Celiprolol günstig beeinflusst, in dieser Phase konnten die niedrigsten absoluten Mittelwerte ($16,78 \pm 14,83$) bei einem geschätzten Unterschied von -4 ± 3 gemessen werden. Gegenüber Placebo ($18,33 \pm 14,44$) waren die VLDL-Werte unter Metoprolol und Benazepril bei geschätzten Unterschieden von 4 ± 3 bzw. 2 ± 3 in ähnlichem, aber nicht statistisch signifikantem Maß erhöht ($21,00 \pm 19,60$ respektive $21,55 \pm 18,52$).

III.2.2.6 LDL-Cholesterin

Dagegen lag der Mittelwert für LDL-Cholesterin (Angaben in mg/dl) unter Metoprolol-Therapie am niedrigsten ($131,50 \pm 26,34$). Er war gegenüber Placebo ($138,42 \pm 39,67$) um $2,86 \pm 18,41\%$ erniedrigt, was jedoch keiner statistischen Signifikanz entsprach. Auch unter Celiprolol war eine, zwar moderate, Senkung zu verzeichnen ($134,67 \pm 33,19$), wohingegen die Behandlung mit Benazepril ($137,18 \pm 29,89$) zu kaum einer Änderung gegenüber Placebo führte. Der geschätzte Unterschied für Metoprolol wurde mit 1 ± 7 errechnet, für Celiprolol mit -5 ± 7 und für Benazepril mit 1 ± 8 .

III.2.2.7 Lp(a)

Das Lp(a) (Angaben der Mittelwerte in mg/dl) stieg gegenüber Placebo ($11,87 \pm 10,18$) während der Metoprolol-Phase ($17,45 \pm 18,03$) mit $43,04 \pm 99,16\%$ und einem geschätzten Unterschied von 3 ± 2 am höchsten, wobei jedoch das geforderte Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Unter Benazepril ($14,38 \pm 13,51$) wurde ein geringerer Anstieg des Lp(a) verzeichnet ($+25 \pm 8\%$), in ähnlicher Weise unter Celiprolol ($14,99 \pm 14,52$; $+36\%$). Die geschätzten Unterschiede waren hier -2 ± 2 bzw. 0 ± 2 .

III.2.3 Kohlenhydratstoffwechsel

Im Verlauf der Studie entschieden wir, zur Bewertung des Kohlenhydratstoffwechsels lediglich die beiden Langzeitkontrollparameter der Blutglukosespiegel HbA-1c und Fruktosamin zu bewerten. Diese wurden unter keinem Studienmedikament gegenüber Placebo statistisch signifikant verändert. Die Plasmaglukosewerte vernachlässigten wir, da der Zeitpunkt der Blutabnahmen gegenüber den vorangegangenen Mahlzeiten jeweils zu uneinheitlich stattfinden konnte (s.o. II.3).

III.2.3.1 HbA-1-c

Die HbA-1c-Werte unterschieden sich dabei unter den 4 Studienpräparaten kaum voneinander. Sowohl während der Placebophase ($8,62 \pm 1,41 \%$) als

auch unter der Therapie mit Metoprolol ($8,46 \pm 1,44\%$), Benazepril ($8,73 \pm 1,60\%$) und Celiprolol ($8,39 \pm 1,43\%$) verpassten die HbA-1c-Werte knapp die für gut eingestellte Diabetiker anzustrebende Marke von $\leq 8\%$ [Labor Gärtner] und lagen damit deutlich unterhalb HbA-1c = 10% als Zeichen eines schlecht eingestellten Blutglukosespiegels.

III.2.3.2 Fruktosamin

Dagegen sind bei Fruktosamin deutlichere, wenngleich wiederum nicht signifikante Unterschiede zu verzeichnen: Die höchsten Werte finden sich unter Benazepril ($348,92 \pm 107,02 \mu\text{mol/l}$) und Placebo ($346,67 \pm 75,04 \mu\text{mol/l}$). Unter Celiprolol ($316,40 \pm 76,39 \mu\text{mol/l}$) senkten sich die Werte gegenüber Placebo um 5,87 %. Während der Therapie mit Metoprolol wurde die deutlichste Senkung erreicht ($288,60 \pm 76,83 \mu\text{mol/l}$; $-14,59 \pm 17,58\%$).

III.2.4 Sicherheitskontrollparameter

Keiner der Sicherheitskontrollparameter veränderte sich während der Studie signifikant.

III.2.5 Tabellarische und grafische Wiedergabe der Untersuchungsergebnisse

Im Folgenden werden die wichtigsten Untersuchungsergebnisse mit Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung, der Mittelwerte der Differenzen mit Standardabweichung, der Mittelwerte der Differenzen in Prozentangaben und der Schätzer mit Standarderror tabellarisch aufgelistet und grafisch dargestellt.

III.2.5.1 Mittlerer arterieller Druck (MAD)

Tabelle:

MAD (24h-ABDM)	Placebo	Celiprolol 200 mg	Metoprolol 95 mg	Benazepril 5 mg
MW \pm SD [mmHg]	99 \pm 11	99 \pm 10	93 \pm 7*	98 \pm 10
MW d. Diff. \pm SD [mmHg]		0 \pm 9	-6 \pm 7*	-2 \pm 7
MW d. Diff. [%]		0 \pm 8	-6 \pm 6*	-2 \pm 7
Estimate \pm SE		3 \pm 2	-5 \pm 2*	-1 \pm 2
N	12	10	10	11

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

MAD = Mittlerer arterieller Druck

ABDM = ambulante Blutdruckmessung

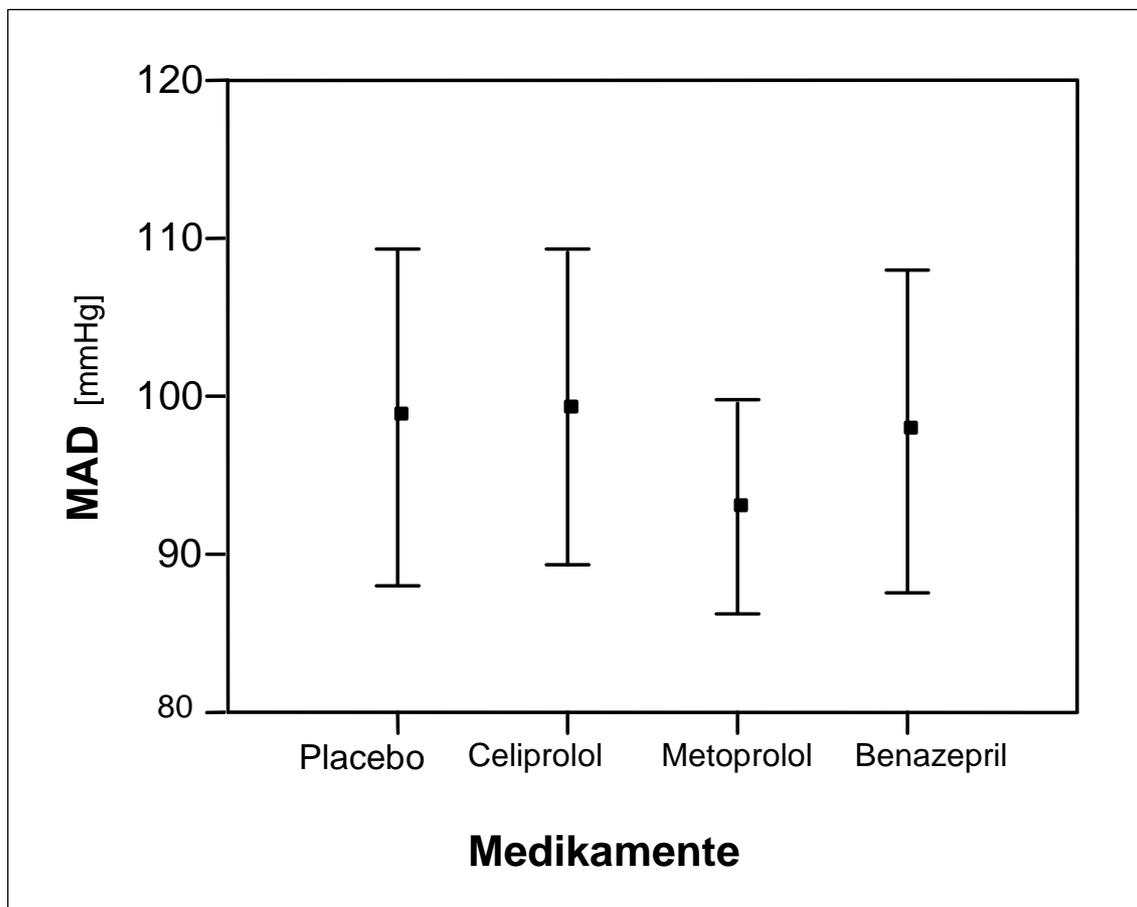
MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

N = Anzahl gemessene Probanden

Grafik:



III.2.5.2 Systolischer Blutdruck (SBD)

Tabelle:

SBD (24h-ABDM)	Placebo	Celiprolol 200 mg	Metoprolol 95 mg	Benazepril 5 mg
MW \pm SD [mmHg]	148 \pm 15	150 \pm 12	141 \pm 14*	145 \pm 14
MW d. Diff. \pm SD		1 \pm 11	-8 \pm 10*	-4 \pm 10
MW d. Diff [%]		1 \pm 7	-5 \pm 6*	-3 \pm 6
Estimate \pm SE		5 \pm 3	-6 \pm 3*	-4 \pm 3
N	12	10	10	11

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

SBD = Systolischer Blutdruck

ABDM = ambulante Blutdruckmessung

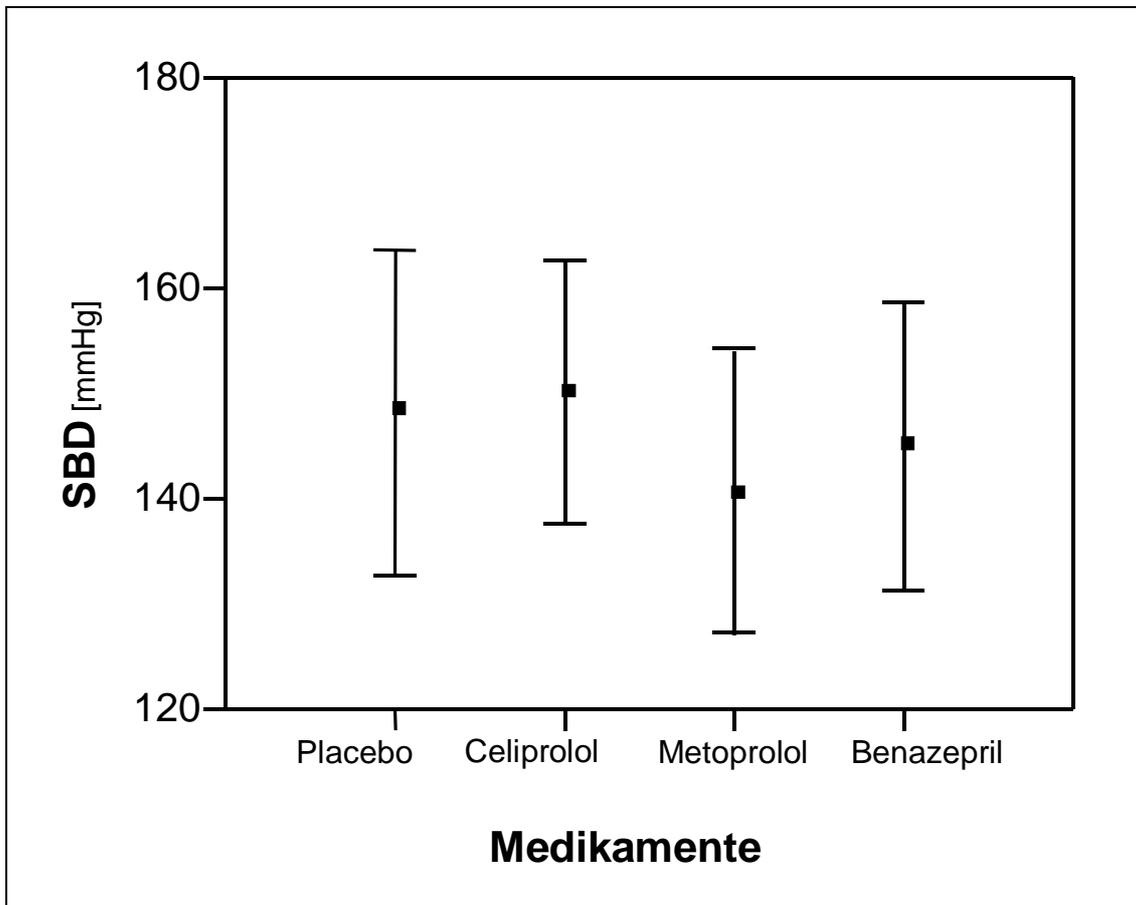
MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

N = Anzahl gemessene Probanden

Grafik:



III.2.5.3 Diastolischer Blutdruck (DBD)

Tabelle:

DBD (24h-ABDM)	Placebo	Celiprolol 200 mg	Metoprolol 95 mg	Benazepril 5 mg
MW \pm SD [mmHg]	84 \pm 9	84 \pm 8	78 \pm 5*	83 \pm 9
MW d. Diff. \pm SD		0 \pm 8	-6 \pm 6*	-2 \pm 5
MW d. Diff [%]		1 \pm 10	-7 \pm 7*	-2 \pm 6
Estimate \pm SE		3 \pm 2	-5 \pm 2*	-1 \pm 2

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

DBD = Diastolischer Blutdruck

ABDM = ambulante Blutdruckmessung

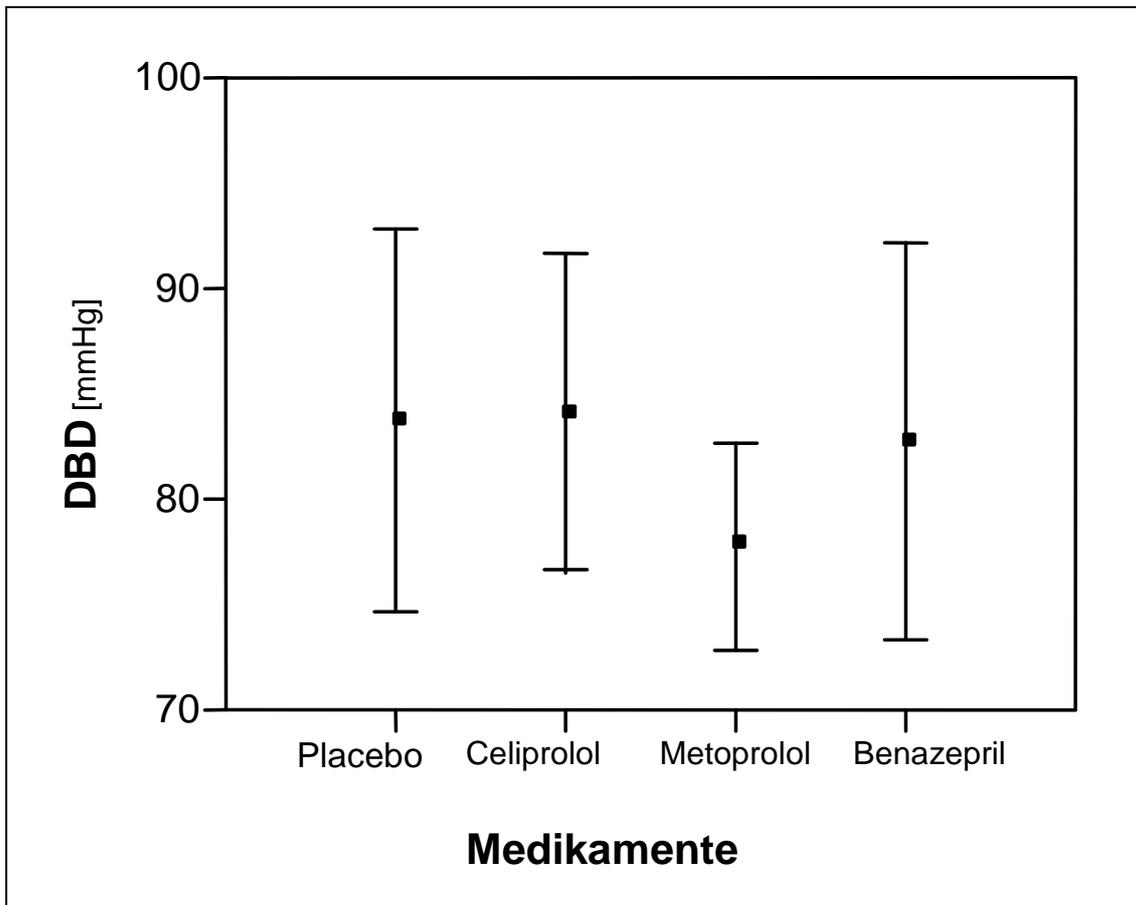
MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

n = Anzahl gemessene Probanden

Grafik:



III.2.5.4 Herzfrequenz (HF)

Tabelle:

HF (24h-ABDM)	Placebo	Celiprolol 200 mg	Metoprolol 95 mg	Benazepril 5 mg
MW \pm SD [min^{-1}]	79 \pm 7	75 \pm 8	66 \pm 8**	79 \pm 9
MW d. Diff. \pm SD [min^{-1}]		-3 \pm 7	-12 \pm 3**	-1 \pm 3
MW d. Diff. [%]		-4 \pm 8	-16 \pm 3.58	-1 \pm 4
Estimate \pm SE		-1 \pm 1	-9 \pm 1**	6 \pm 2
N	12	10	10	11

($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)

HF = Herzfrequenz

ABDM = ambulante Blutdruckmessung

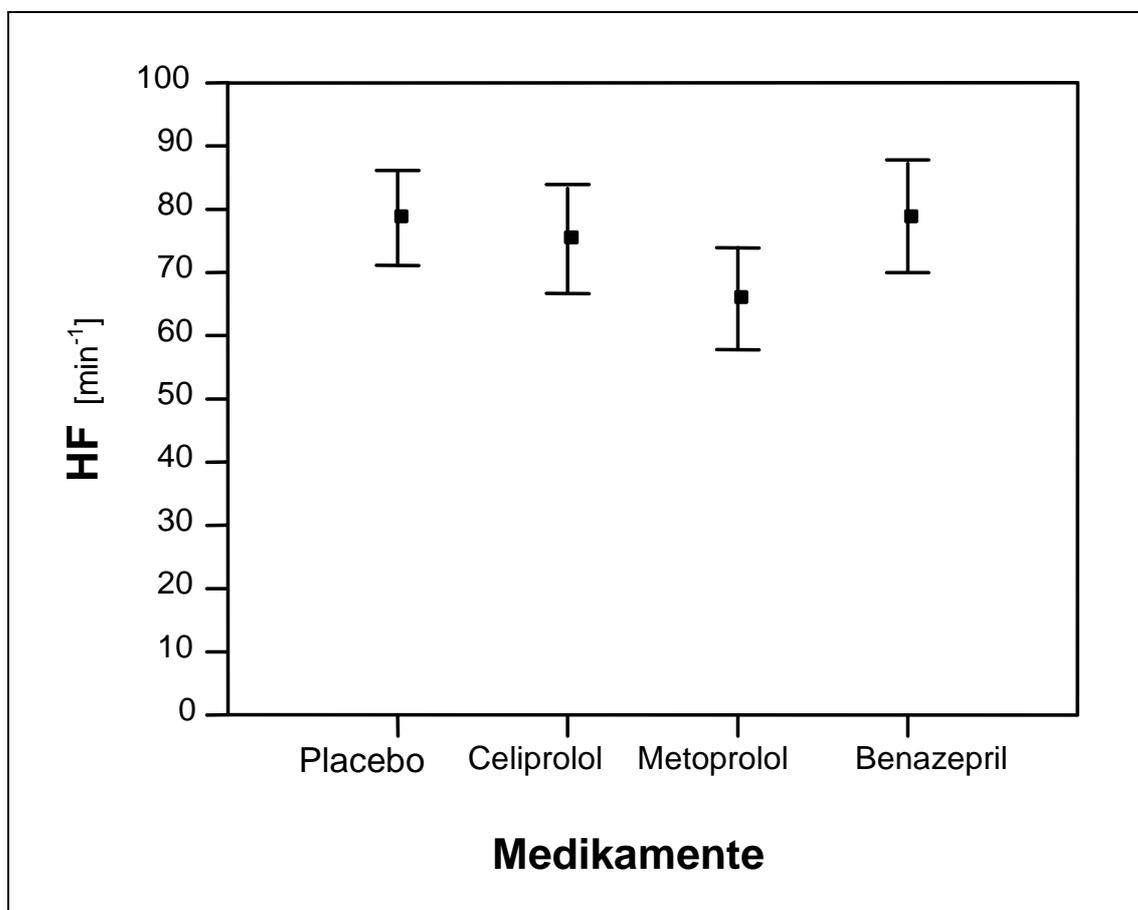
MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

N = Anzahl gemessene Probanden

Grafik:



III.2.5.6 Cholesterin gesamt

Tabelle:

Cholesterin gesamt	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	212 \pm 44	212 \pm 40	200 \pm 36	210 \pm 34
MW d. Diff. \pm SD		-4 \pm 41	-15 \pm 30	-2 \pm 25
MW d. Diff [%]		0 \pm 16	-6 \pm 12	1 \pm 11
Estimate \pm SE		-5 \pm 7	-6 \pm 7	8 \pm 8

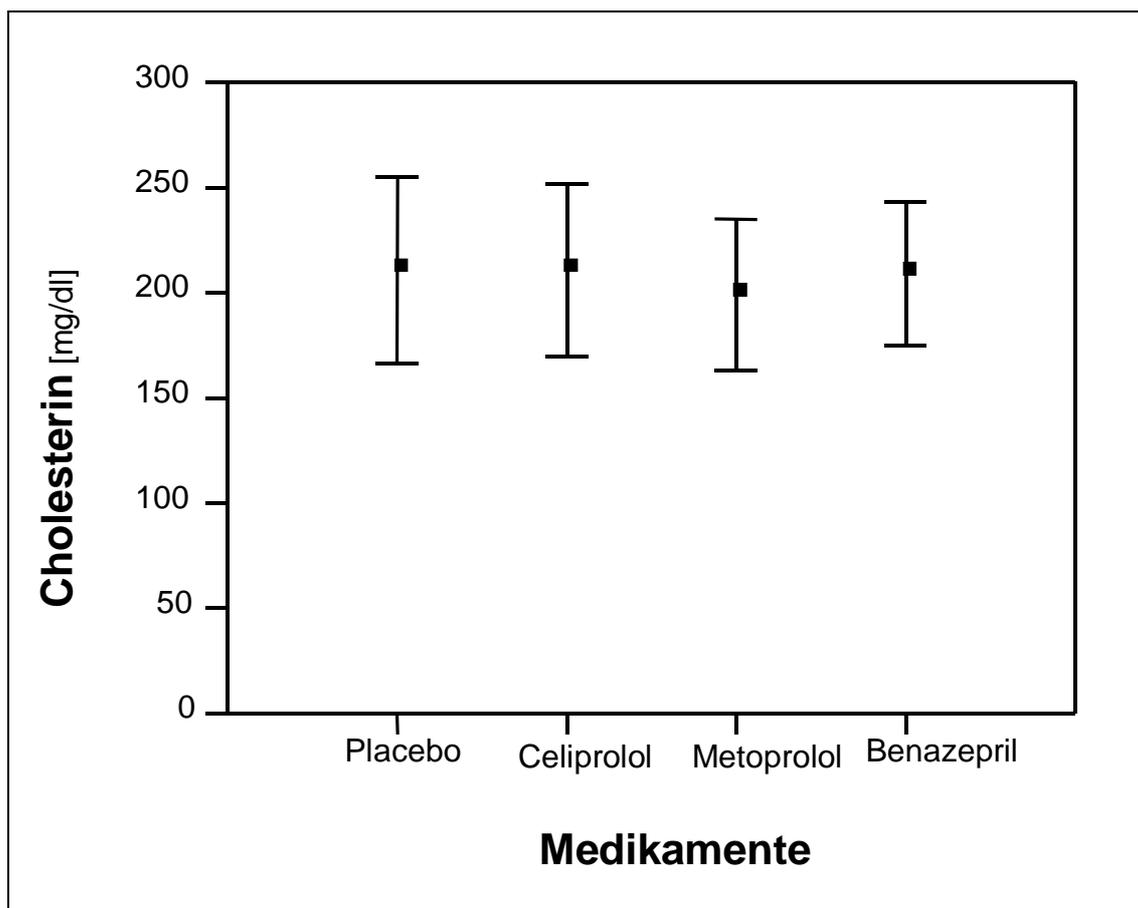
(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.6 Triglyceride (TG)

Tabelle:

TG	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	192 \pm 159	155 \pm 81	172 \pm 100	162 \pm 68
MW d. Diff. \pm SD		3 \pm 48	20 \pm 62	-30 \pm 147
MW d. Diff [%]		15 \pm 57	31 \pm 90	21 \pm 90
Estimate \pm SE		-16 \pm 25	24 \pm 26	-12 \pm 28

($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)

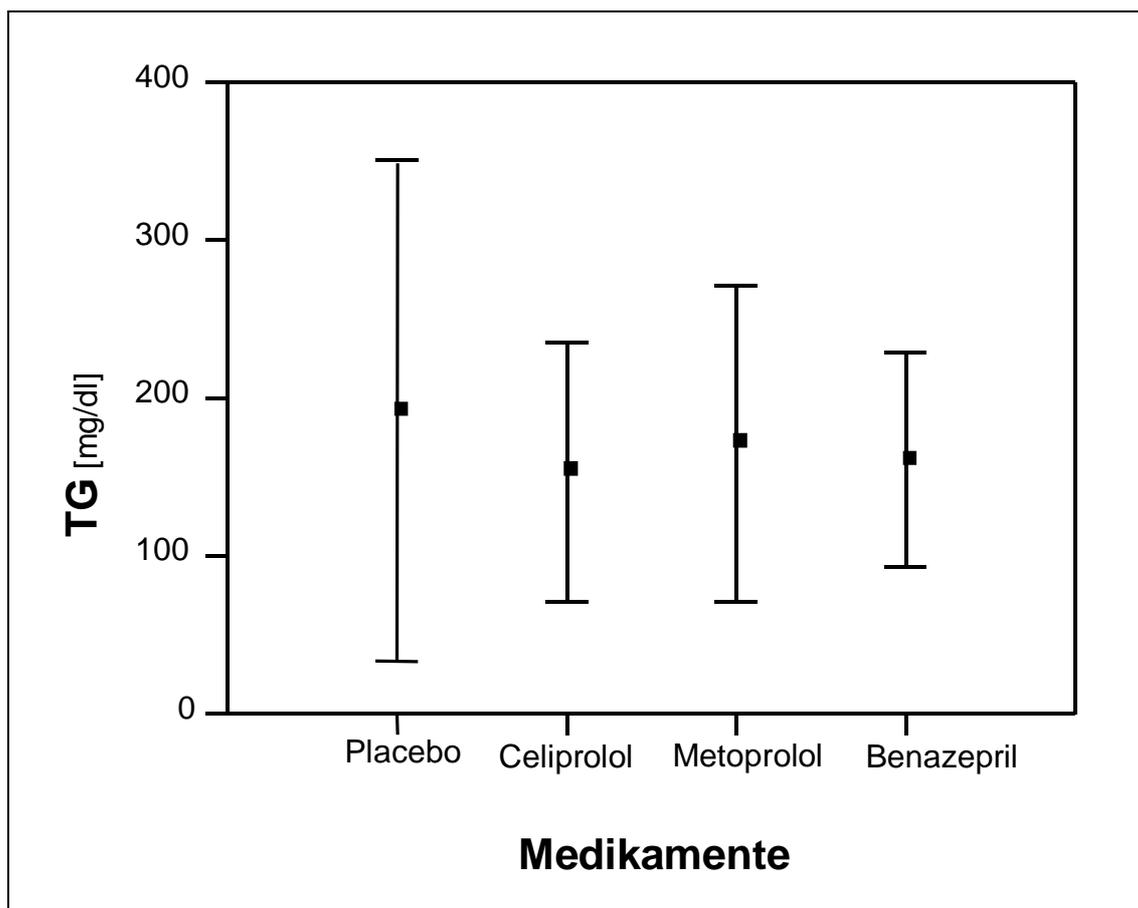
TG = Triglyceride

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.7 High Density Lipoproteins (HDL)

Tabelle:

HDL	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	55 \pm 13	59 \pm 15	45 \pm 12**	50 \pm 17
MW d. Diff. \pm SD		-1 \pm 11	-12 \pm 9**	-3 \pm 9
MW d. Diff [%]		-1 \pm 19	-20 \pm 15**	-7 \pm 21
Estimate \pm SE		2 \pm 2	-12 \pm 2**	3 \pm 2

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

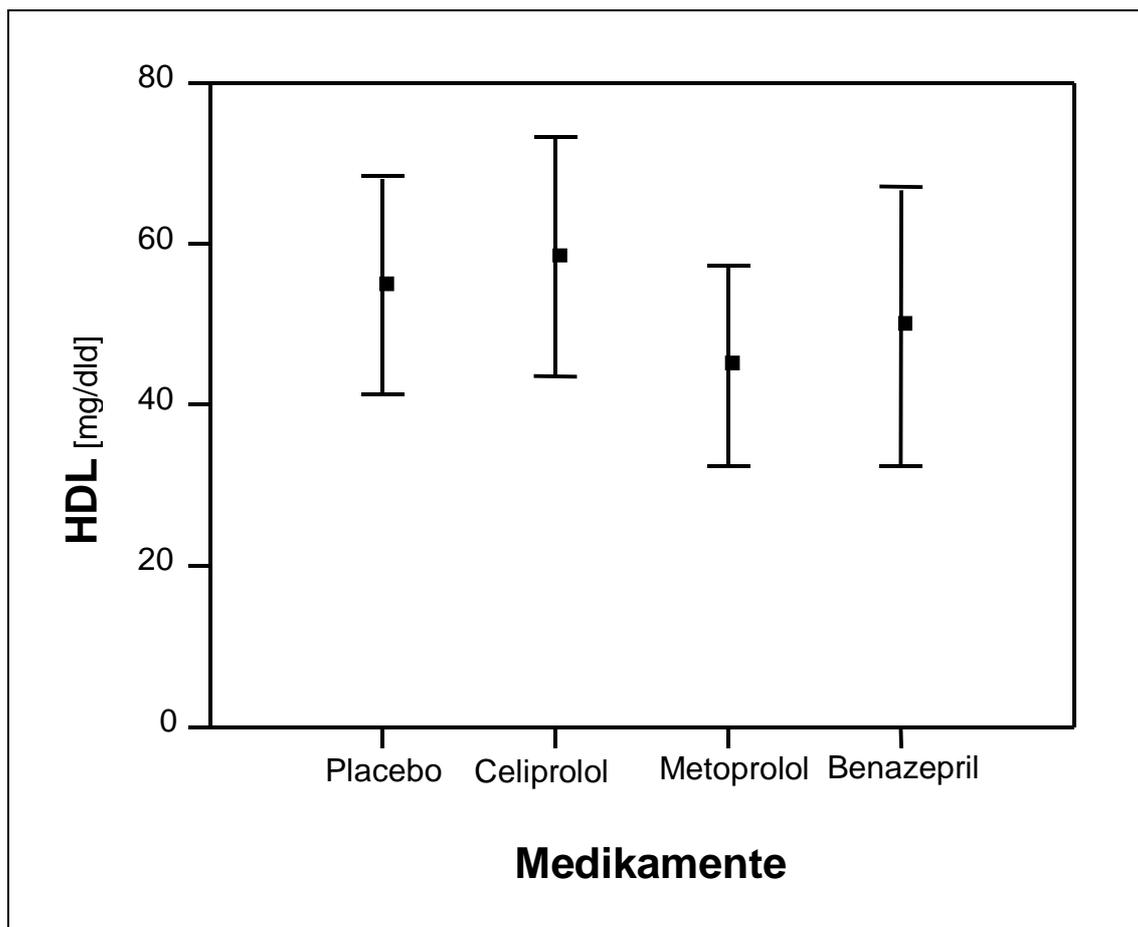
HDL = High Density Lipoproteins

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.8 LDL- HDL-Quotient (LDL/HDL)

Tabelle:

LDL/HDL	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD	2.7 \pm 1.1	2.5 \pm 1.0	3.2 \pm 1.2**	3.1 \pm 1.4
MW d. Diff. \pm SD		-0.0 \pm 0.5	0.5 \pm 0.6**	0.3 \pm 0.8
MW d. Diff [%]		2.1 \pm 25.4	23.8 \pm 29.3**	12.4 \pm 28.7
Estimate \pm SE		-0.2 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2**	-0.1 \pm 0.2

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

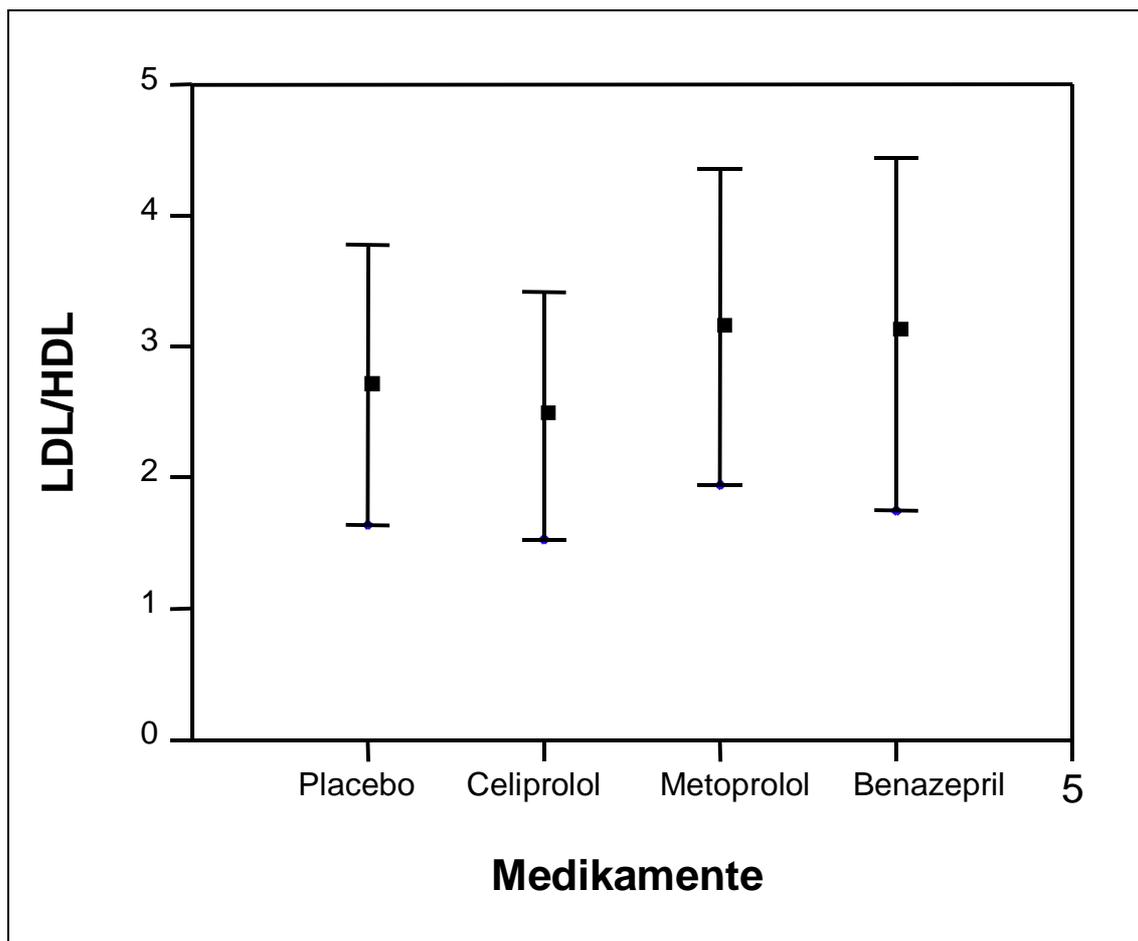
LDL/HDL =

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.9 Very Low Density Lipoproteins (VLDL)

Tabelle:

VLDL	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	18 \pm 14	17 \pm 15	21 \pm 20	22 \pm 19
MW d. Diff. \pm SD		-1 \pm 7	4 \pm 10	2 \pm 9
MW d. Diff [%]		16 \pm 85	49 \pm 146	13 \pm 49
Estimate \pm SE		-4 \pm 3	4 \pm 3	2 \pm 3

($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)

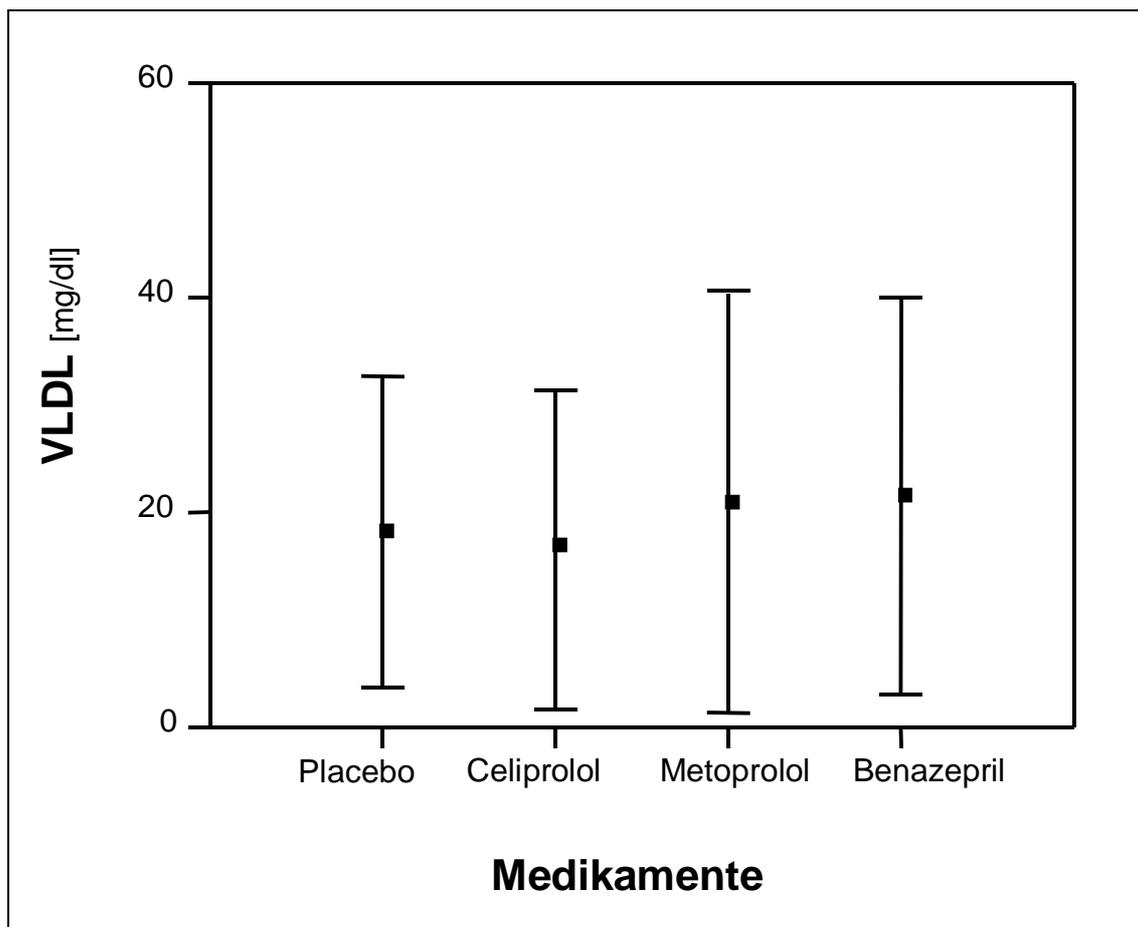
VLDL = Very Low Density Lipoproteins

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.10 Low Density Lipoproteins (LDL)

Tabelle:

LDL	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	138 \pm 40	135 \pm 33	132 \pm 26	137 \pm 30
MW d. Diff. \pm SD		-6 \pm 34	-9 \pm 26	-3 \pm 20
MW d. Diff [%]		-1 \pm 20	-3 \pm 18	0 \pm 15
Estimate \pm SE		-5 \pm 7	1 \pm 7	1 \pm 8

($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)

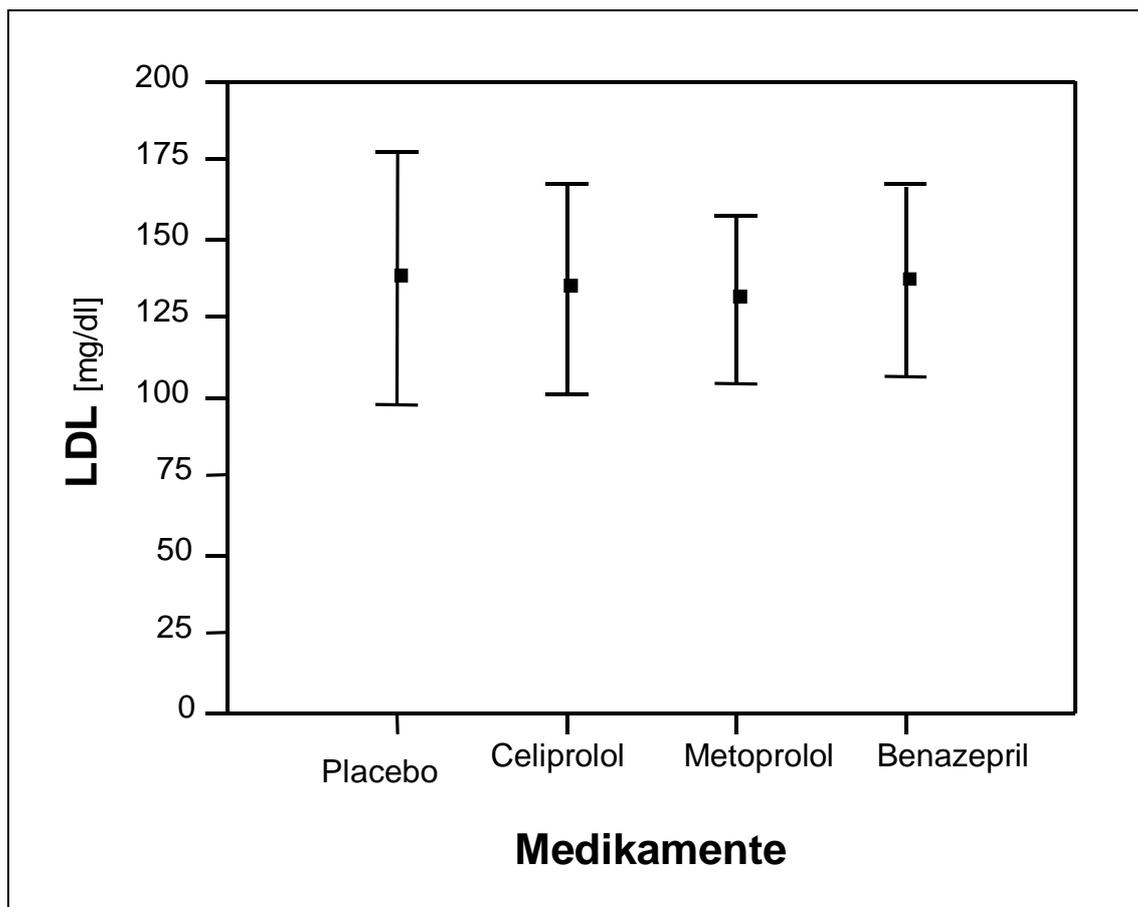
LDL = Low Density Lipoproteins

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.2.11 Lipoprotein (a) (Lp (a))

Tabelle:

Lp (a)	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [mg/dl]	12 \pm 10	15 \pm 15	17 \pm 18	14 \pm 14
MW d. Diff. \pm SD		3 \pm 9	5 \pm 9	3 \pm 6
MW d. Diff [%]		35 \pm 96	43 \pm 99	25 \pm 84
Estimate \pm SE		0 \pm 2	3 \pm 2	-2 \pm 2

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

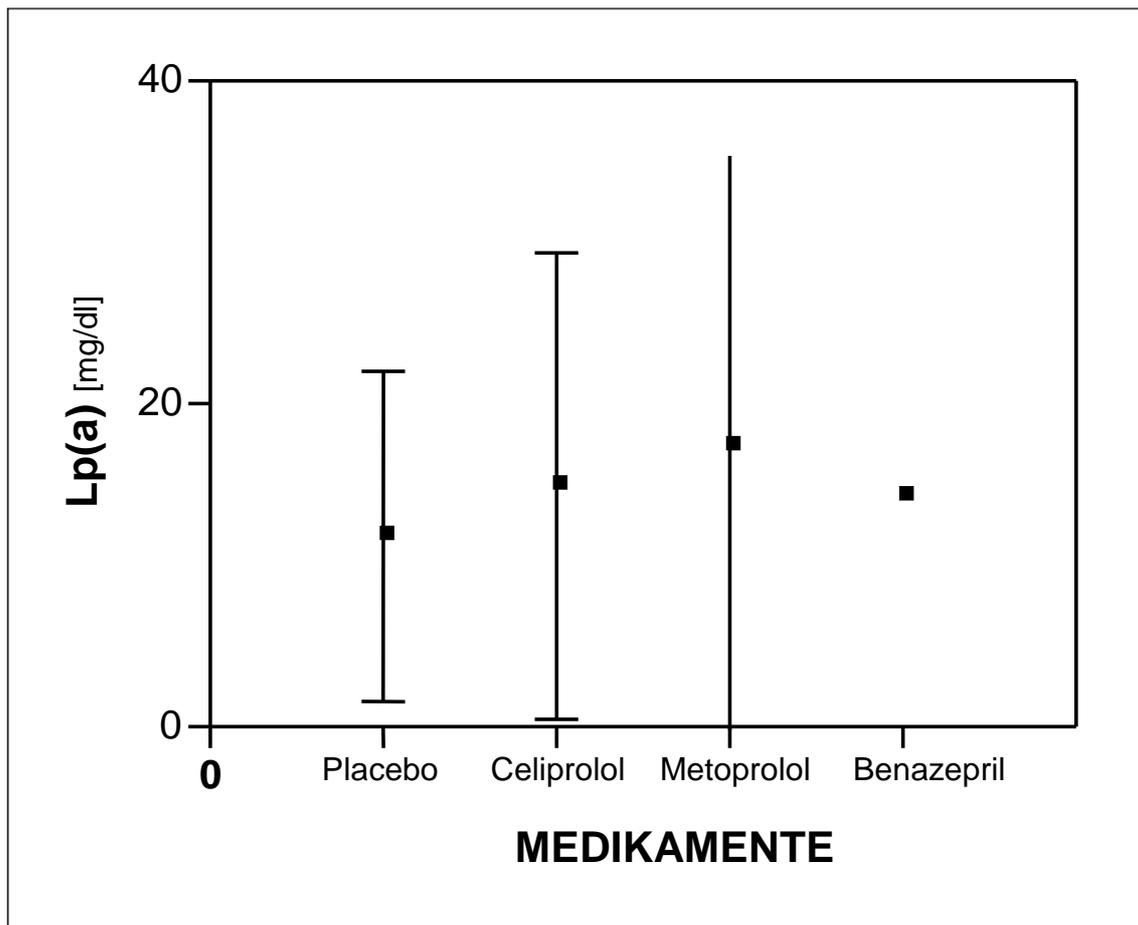
Lp (a) = Lipoprotein (a)

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.12 Hämoglobin A 1c (HbA-1c)

Tabelle:

HbA-1c	Placebo	Celiprolol	Metoprolol	Benazepril
MW \pm SD [%]	8.6 \pm 1.4	8.4 \pm 1.4	8.5 \pm 1.4	8.7 \pm 1.6
MW d. Diff. \pm SD [%]		-0.1 \pm 0.7	-0.1 \pm 0.7	0.1 \pm 0.5
MW d. Diff. [%]		-1.2 \pm 7.6	-0.4 \pm 8.4	1.1 \pm 6.8
Estimate \pm SE		0.1 \pm 0.2	0.1 \pm 0.2	-0 \pm 0.2

(p < 0,05 = *, p < 0,01 = **)

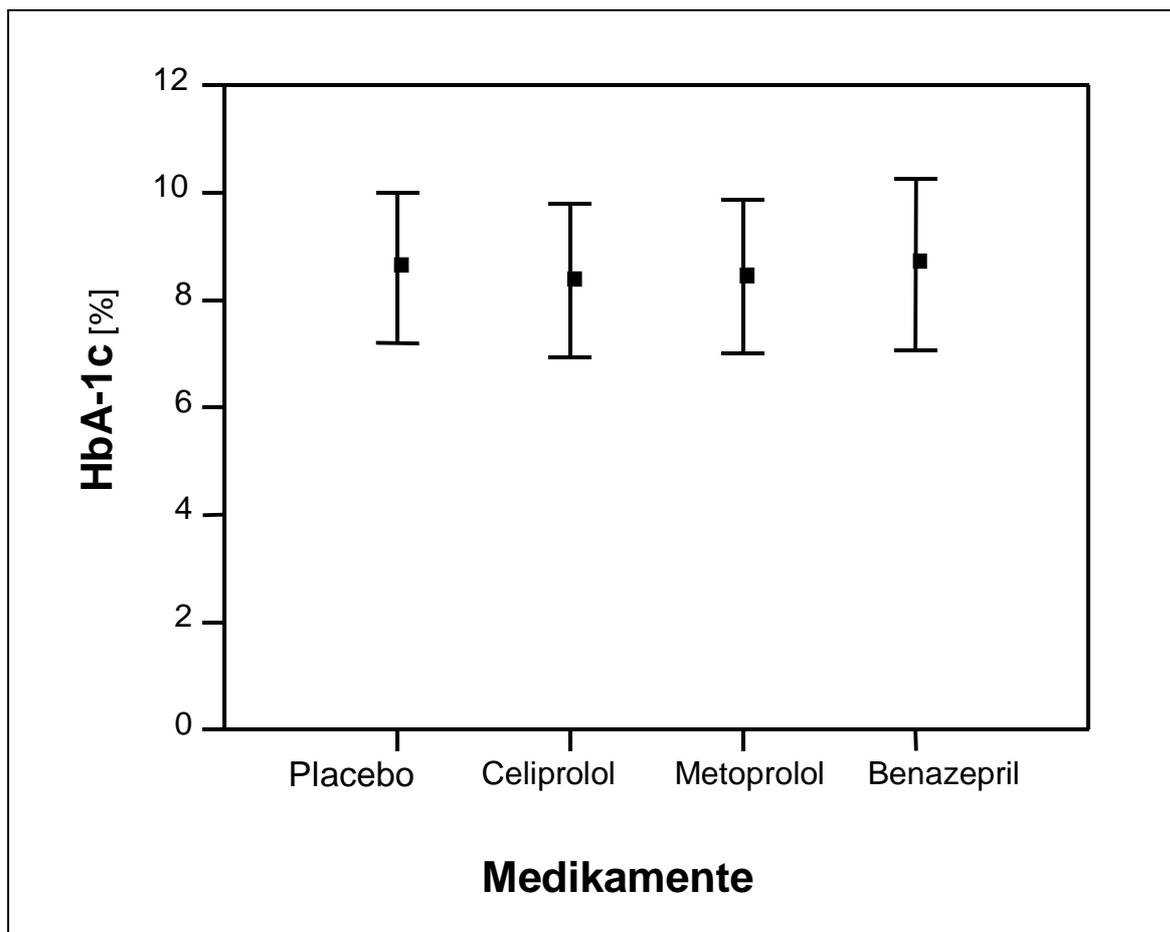
HbA-1c = Hämoglobin A 1c

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standarddeviation

MW d. Diff. \pm SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo \pm Standarddeviation

Estimate \pm SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo \pm Standarderror

Grafik:



III.2.5.13 Fruktosamin

Tabelle:

Fruktosamin	Placebo	Celiprolol 200 mg	Metoprolol 95 mg	Benazepril 5 mg
MW ± SD [µmol/l]	347 ± 75	316 ± 76	289 ± 77	349 ± 107
MW d. Diff. ± SD.		-21 ± 61	-49 ± 56	2 ± 73
MW d. Diff. [%]		-6 ± 18	-15 ± 18	1 ± 22
Estimate ± SE		-6 ± 19	-25 ± 19	17 ± 21
N	12	10	10	11

(p < 0,05 = *, p < 0,01= **)

MW ± SD = Mittelwert ± Standarddeviation

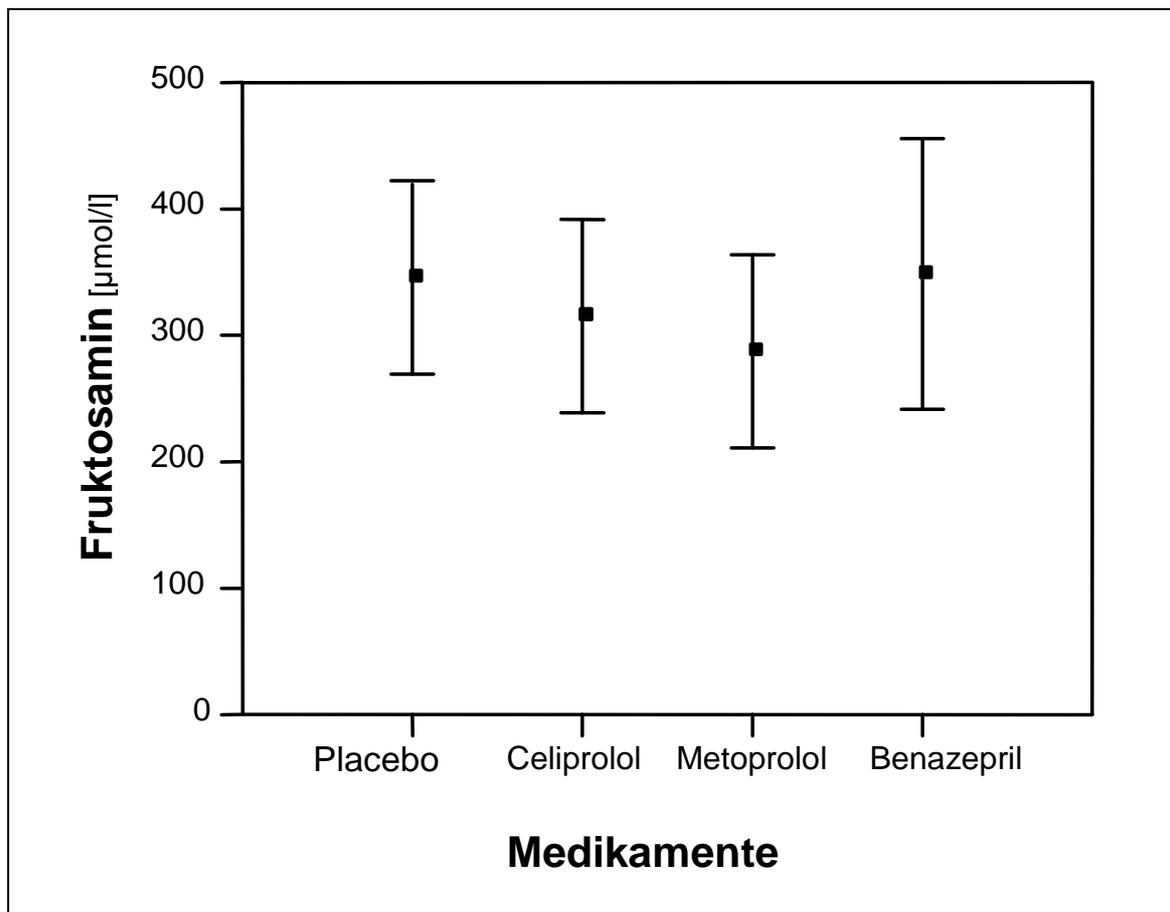
MW d. Diff. ± SD = Mittelwert der Differenzen Verum – Placebo ± Standarddeviation

Estimate ± SE = geschätzter Unterschied im Vergleich zu Placebo ± Standarderror

N = Anzahl gemessene Probanden

Referenzbereich 205-285 µmol/l

Grafik:



IV.1 Das Patientkollektiv

Wie aus der Beschreibung in III.1 hervorgeht, wies unser Patientenkollektiv zu Studienbeginn einige der Kriterien auf, wie sie für das Metabolische Syndrom typisch sind (Messung nach zweiwöchiger wash-out-Phase): höheres Alter (MW 62 Jahre), Übergewicht (bei einem BMI-MW von 29 kg/m² entsprechend einer Präadipositas), arterielle Hypertonie (wobei die Blutdruckwerte unserer Patienten mit $\geq 140 / < 90$ mmHG am ehesten einer isolierten systolischen Hypertonie entsprachen; dabei gleicht dieser Tatbestand allgemeinen Beobachtungen, wonach sich eine isolierte systolische Hypertonie typischerweise viel häufiger bei, oft älteren, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 findet [Schernthaner 2004]), Hyperglykämie (der MW für HbA-1c mit 8,65% spricht für eine unzureichende Blutzuckereinstellung) und Hyperlipidämie (wobei die Lipidwerte unserer Patienten entgegen der sonst für Diabetiker als typischerweise angenommenen Hypertriglyceridämie eher höhere Cholesterin- (MW 218 mg/dl) als Triglyceridwerte (MW 156 mg/dl) aufwiesen, dabei war anhand dieser Ausgangsdaten je ein Patient dem Typ IV bzw. TypII-b der Hyperlipoproteinämien nach Frederickson zuzuordnen). Die Patienten zeigten zusätzlich mit einer Proteinurie von durchschnittlich 880 mg/24 h Zeichen für eine Mikroalbuminurie (definiert als Proteinurie von 0,3 - 3,5g / 24 h) / diabetische Nephropathie.

IV.2 Beeinflussung der Kreislaufparameter – Diskussion

IV.2.1 Blutdrucksenkung (MAD / SBD / DBD) - Diskussion

Die Effektivität der Blutdrucksenkung durch unsere Studienmedikamente ist bereits vielfach nachgewiesen.

IV.2.1.1 Celiprolol und Blutdrucksenkung – Diskussion

Für Celiprolol ist eine signifikante Blutdrucksenkung bei vergleichbarer Dosierung – die meisten Studien verwendeten wie wir eine einmalige Tagesdosis von 200 mg, nur vereinzelt war eine sich an den Zielwerten orientierende Titrierung vorgesehen – sowohl in Kurzzeitstudien (4-6 Wochen Therapie) mit kleinem Probandenkollektiv (< 20 Pat: 11 bzw. 12 Pat) [Erley et al. 1994; 1996; 1997][Frohlich et al. 1991], aber auch mit größerem (100-140 Patienten) [Tsukiyama et al. 1988][Frishman et al. 1989] und großem Probandenkollektiv (ca. 2000 hypertonen Patienten) [Hoffman und Hoffman 1985] sowie in Langzeitstudien (\geq 12 Monate) bei 25 bzw. 169 Patienten mit Hypertonie und Dyslipidämie [Malminiemi 1998 bzw. 2000] und knapp 100 hypertonen Patienten [Fogari et al. 1989] nachgewiesen. Reviews bestätigen die Ergebnisse dieser beispielhaft genannten Studien [Mancia 1988][Dunn und Spencer 1995][Dunne et al. 2001], wobei kritisch angemerkt werden muss, dass die Gruppe der Diabetes-Typ2-Patienten dabei selten explizit untersucht wurde.

β -1-Rezeptorenblocker mit partiell agonistischem β -2-Agonismus wie Celiprolol vermindern den Blutdruck zusätzlich zu der β -1-Blockade vermittelten negativen Chrono-, Dromo- und Inotropie durch eine Senkung des TPR. [Tsukiyama et al. 1988][Mancia 1988][Frishman et al. 1991][Frohlich et al. 1991][Dunn und Spencer 1995] Eine direkte Vasodilatation wird außerdem diskutiert. Eine begleitende Reflextachykardie wurde nicht beobachtet.[Taylor 1988][Frohlich et al. 1991]

Celiprolol senkt, trotz unterschiedlicher Wirkweise, den Blutdruck im Vergleich zu anderen β -1-Blockern [Frishman et al. 1991], u.a. Metoprolol [Fogari et al. 1989] und ACE-Hemmern [Dunn und Spencer 1995][Erley et al. 1994; 1996] in ähnlicher Weise.

In unserer Studie konnten dagegen unter der Gabe von Celiprolol 200 mg 1x/d weder der MAD noch der SBD oder DBD statistisch auffällig gesenkt werden.

Keiner unserer Patienten erreichte unter dieser Medikation den systolischen Zielwert von ≤ 130 mmHg und somit auch nicht den für unsere Diabetes-Patienten mit Mikroalbuminurie noch schärfer geforderten Zielwert von ≤ 120 mmHg. 7 Patienten erreichten jedoch diastolische Werte ≤ 85 mmHg, davon 4 den idealen Wert von ≤ 80 mmHg und ähneln darin einer 6-wöchigen Studie mit 91 Hypertonikern, in der unter Dosistitration von Celiprolol auf bis zu 600 mg/d 40 % der Patienten den dort vorgegebenen diastolischen Zielblutdruck von ≤ 90 mmHg erreichten.[Frishman et al. 1989]

Um dieses etwas von anderen Studien abweichende Ergebnis zu erklären, mag die Dosierung eine Rolle spielen. In einer Studie wurde unter Celiprolol eine dosisabhängige Senkung des MAD beobachtet.[Frohlich et al. 1991] In vielen Studien wurde die Dosis von 200 bis zu 600 mg /d titriert, um die angestrebten Zielwerte zu erreichen.[Hoffman und Hoffman 1985][Frishman et al. 1989][VanMiegheem 1997][Malminiemi 2000], wogegen in unserer Studie eine Dosiserhöhung nicht vorgesehen war.

Eine weitere Überlegung schließt die Tatsache der unterschiedlichen Grunderkrankungen der Patienten ein: bislang wurden in Celiprolol-Studien Patientenkollektive mit Angina pectoris bzw. Koronarer Herzkrankheit [Frishman et al. 1991][Pietila et al. 2000], mit milder-moderater Hypertonie [Herrmann und Mayer 1988][Frishman et al. 1989][Tsukiyama et al. 1988] [Frohlich et al. 1991] und Angina Pectoris [Dunn und Spencer 1995], Dyslipidämie [Malminiemi 2000][Johnston et al. 1995] oder chronischer Glomerulonephritis [Erley et al. 1997 u.a.] untersucht. Die Gruppe der Typ-2-Diabetiker ist dabei nur selten explizit vertreten.[Fogari et al. 1990a][Hoffman und Hoffman 1985] Eine weitere Studie umfasst z.T. Patienten mit einem IGTT (impaired glucose tolerance test). [VanMiegheem 1997]

Mit Typ-2-Diabetikern haben wir ein Patientenkollektiv mit außerordentlichem Arterioskleroserisiko gewählt, wie in vorigen Kapiteln dargelegt wurde. Arteriosklerose bedeutet eine Versteifung der Gefäße. Insofern wäre denkbar, dass ein

Antihypertensivum wie Celiprolol, dessen antihypertensive Wirkung insbesondere seiner Vasodilatation zugeschrieben wird, bei Patienten mit arteriosklerotisch veränderten Gefäßen nicht in gleicher Weise wirken kann.

Weiterhin wäre denkbar, dass eine Blutdrucksenkung abhängig sein könnte von den Blutdruckausgangswerten. So wurde in einer Studie mit ca. 2000 Patienten, teils mit Hypertonie, teils mit weiteren Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, beobachtet, dass der diastolische Blutdruck abhängig von den Ausgangswerten gesenkt und die diastolischen Werte bei isolierter systolischer Hypertonie am geringsten erniedrigt wurden.[Hoffmann und Hoffmann 1985] Von unseren Patienten wies lediglich ein Drittel Werte auf, die unseren Kriterien für eine Grenzwert- bzw. milde Hypertonie entsprachen (diastolischer Blutdruck 90-94 bzw. ≤ 105 mmHg). Die Werte der meisten Patienten entsprachen dagegen am ehesten einer isolierten systolischen Hypertonie mit Werten $\geq 140 / < 90$ (s.o. I-II.1). Möglicherweise ist dies die Auswirkung der erlaubten Komedikation mit stoffwechselneutralen Antihypertensiva, auch wenn eine isolierte systolische Hypertonie besonders häufig bei v.a. älteren Diabetikern beobachtet wird. [Schernthaner 2005] Dies könnte eine Aussage über die Effizienz der blutdrucksenkenden Wirkung unserer Medikamente erschweren. Jedoch konnten wir keine zwischen diastolischen und systolischen Werten unterschiedliche Blutdrucksenkung beobachten. Andererseits ist auch nachgewiesen, dass Celiprolol bei allen Hypertonieschweregraden, unabhängig von Alter, Dauer des Bluthochdruckes oder Begleiterkrankungen, zu einer deutlichen Blutdrucksenkung führen kann. [Hoffman und Hoffman 1985]

Schließlich wurde mit einer 4-wöchigen Celiprololgabe ein vielleicht zu knapper Zeitrahmen angesetzt, zeigten doch Studien, dass die volle Blutdrucksenkung erst nach etwa 3 Wochen einsetzt.[Hoffmann und Hoffmann 1985]

IV.2.1.2 Metoprolol und Blutdruck – Diskussion

Zu erwarten ist, dass ein Medikament wie Metoprolol durch seine β -1-Blockade den Blutdruck über eine Verminderung des Herzzeitvolumens durch die negativ

chrono-, dromo- und inotrope Wirkung reduziert. Bei allen β -1-Rezeptorenblockern ist bisher eine Blutdrucksenkung registriert worden, wenn oft auch nur in moderaten Ausmaßen. Für Metoprolol zeigen dies zahlreiche Studien, von denen nur einige exemplarisch genannt seien. 100 bzw. 200 mg Metoprolol 1x/d zeigte seine blutdrucksenkende Wirkung über den Zeitraum von einem Jahr bei 171 Patienten mit milder arterieller Hypertonie und begleitender Hyperlipidämie.[Johnston et al. 1995] Metoprolol 100 mg 2x/d über 18 Wochen hatte eine statistisch signifikante blutdrucksenkende Wirkung bei 60 Patienten mit milder Hypertonie.[Pollare et al. 1989] In einer Studie mit nicht-adipösen Männern ohne Bluthochdruck senkte Metoprolol ZOK 100 mg 1x/d, beobachtet über 18 Wochen, allerdings nur den diastolischen, nicht aber den systolischen Blutdruck.[Landin et al. 1994] Im Vergleich zu Losartan fiel gar die Blutdrucksenkung unter Metoprolol 95 mg/d bei 20 hyperinsulinämischen Patienten mit Hypertonie geringer aus.[Laakso et al. 1996]

Wiederholt wurde insbesondere nachgewiesen, dass Metoprolol CR/ZOK mit seiner kontrollierten Wirkstofffreisetzung bei lediglich einmaliger Gabe von 50 mg den Blutdruck gleich effektiv erniedrigt wie in seiner bisherigen Galenik in zweimaliger Gabe von 50 mg.[Scholze und Klein 1996] In einer vergleichbaren Studie zeigten allerdings die 41 mit 47,5 mg Metoprolol ZOK behandelten Hypertoniker erst in der zweiten vierwöchigen Behandlungsphase eine signifikante Senkung des diastolischen Blutdrucks, wobei selbst dann lediglich 47% der Patienten einen sogenannten „kontrollierten Blutdruck“ mit diastolischen Werten unter 90 mmHg aufwiesen. Der systolische Blutdruck wurde dagegen bereits in den ersten vier Wochen auffällig gesenkt, erreichte aber dennoch nicht die erwünschten Zielwerte von ≤ 130 mmHg.[Lütkes und Philipp 1998]

Einige Studien untersuchten speziell ein Patientenkollektiv mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2, vorwiegend in Kurzzeitstudien über Zeiträumen von 3 bis 12 Wochen [Fagerberg et al. 1990][Rett et al. 1990][Gall et al. 1992], aber auch in sechsmonatig angelegten Studien [Östman et al. 1998] und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit auffälliger Blutdrucksenkung. Aller-

dings maß auch hier eine Studie mit sehr kleinem Patientenkollektiv von 11 Patienten [Lundgren et al. 1990] sowie eine Studie bei Patienten mit moderaten Blutdruckausgangswerten [Hanefeld et al. 1999] keine statistisch auffälligen Veränderungen.

Dagegen kam es in unserer Studie einzig unter Metoprolol zu einer statistisch auffälligen Reduktion aller drei Blutdruckparameter (MAD, DBD und SBD), wobei der diastolische Blutdruck, der auch unter Placebo, Celiprolol und Benazepril den allgemeinen Zielwert von ≤ 85 mmHg erreichte, mit 78 ± 5 mmHg den für Diabetiker, insbesondere mit einer Mikroalbuminurie, erwünschten Idealwert von 80 mmHg gut erreichte. Der systolische Zielwert von 130 mmHg und noch weniger der für Diabetiker (mit Mikroalbuminurie) geforderte Zielwert von ≤ 120 mmHg konnte jedoch auch in unserer Studie bei einem Mittelwert von 141 ± 14 mmHg nicht erreicht werden.

Dabei verabreichten wir das Medikament, wie erwähnt, in seiner galenischen Darreichungsform als Retardpräparat in der täglichen Einmaldosierung von 95 mg.

In Zusammenschau mit der ermittelten Herzfrequenz, die ebenfalls einzig unter Metoprolol gegenüber den anderen Medikamenten bzw. Placebo eindeutig statistisch auffällig gesenkt wurde (s. III.2 und s.u.), lässt sich diese Wirkung angesichts der blutdrucksenkenden Wirkweise von Metoprolol durch seine β -1-Blockade vermittelte Verminderung des Herzzeitvolumens gut nachvollziehen.

IV.2.1.3 Benazepril und Blutdrucksenkung – Diskussion

Seit langem wird ACE-Hemmern in vielen Studien ein blutdrucksenkender Effekt bestätigt, wobei dieser häufig auch bei Diabetikern [z.Bsp. D'Angelo et al 1988] und ebenso bei Älteren [Hansson et al 1999 – STOP] untersucht wurde. Dieser Effekt sei mit anderen Antihypertensiva vergleichbar, wie nicht nur Kurzzeitstudien (3 Monate) z.Bsp. mit 30 bzw. 95 hypertonen NIDDM-Patienten im Vergleich zu α -adrenergen Blockern und Calciumantagonisten [Giordano et al.

1995] bzw. zu Metoprolol [Rett et al. 1990] und im Vergleich zu Atenolol bei 11 Hypertonikern über eine Beobachtungszeit von 6 Monaten [Klass 1997] zeigen. Die anhaltende Wirkung der Blutdrucksenkung bezeugt ebenso die UK Prospective Diabetes Study Group (9 Jahre Beobachtungszeit bei mehr als 1000 NIDDM-Patienten) [UKPDS 39 1998] und eine ebenfalls prospektive, Ramipril mit Atenolol randomisiert vergleichende Studie mit einem Jahr Beobachtungszeit bei etwa 100 hypertonen Diabetikern mit einer Mikroalbuminurie und somit einem dem unseren sehr ähnlichen Patientenkollektiv [Schnack et al. 1996].

Allerdings wird bei ACE-Hemmern, die zwar bei Diabetikern beachtliche Erfolge in der Risikoreduzierung zeigten, öfters eine nur relativ geringe blutdrucksenkende Wirkung gemessen.[Bakir und Oparil 2000] Auch in der HOPE-Studie wurden nur mäßige Senkungen des systolischen und des diastolischen Blutdrucks gemessen (-1,9 mmHg bzw. -3,3 mmHg), die dennoch signifikant waren.[The HOPE-Study 2000]

Auch in unserer Studie verzeichneten wir unter Benazepril nur eine mäßige Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber Placebo (145 ± 14 mmHg = -2,74% versus 148 ± 15 mmHg bzw. 83 ± 9 = -2,27% versus 84 ± 9 mmHg) ohne statistische Signifikanz (s. III.2.2.2). Die geringe Blutdrucksenkung in unserer wie in der HOPE-Studie mag durch die vergleichsweise sehr niedrig gewählte Dosierung (Benazepril 5 mg in unserer Studie; Benazepril bzw. Ramipril je 10 mg in der HOPE-Studie) bedingt sein. Allerdings notierte eine die beiden ACE-Hemmer Quinapril und Lisinopril vergleichende 6wöchige Studie bei 78 hypertonen Patienten mit einer jeweiligen Dosierung von ebenfalls 10 mg eine Blutdrucksenkung systolisch um 18,6 bzw. 15,8 mmHg und diastolisch um 9,1 bzw. 9,8 mmHg, wobei dennoch die klinisch anzustrebenden Zielparameter nicht erreicht wurden.[Doberauer et al. 1998] In den meisten anderen Studien wurden höhere Dosierungen gegeben, die bei unzureichender Blutdrucksenkung z.T. verdoppelt wurden, z.Bsp. Captopril 2 x

25 mg – 2 x 50 mg [UKPDS 39 1998], oder durch eine Kombinationstherapie unterstützt wurden [Morgan et al. 2001][Schnack et al. 1996].

In der Tat scheint aber die optimale Dosierung der ACE-Hemmer weiterhin eine offene Frage zu sein. Dabei gilt der Blutdruck nicht als ausschließlicher Dosierungsparameter. Beschwerdeverbesserung, Hypertrophierückbildung an Myokard und Gefäßmuskulatur und Senkung der Letalität sind mit entscheidende Größen, deren Beeinflussung allerdings bei je unterschiedlicher Dosierung registriert wird (s.o. I.5). Aufgrund der Beobachtung, dass die Senkung der Letalität erst bei hohen, intensiv gewebspenetrierenden Dosen erreicht wird und höhere Dosierungen in der Regel durchaus gut toleriert werden, wird an sich die in der Praxis vielfach noch üblich niedrige Dosierung nicht weiter empfohlen.[Jahrmärker 1993]

IV.2.1.4 Blutdrucksenkung – Diskussion – Zusammenfassung

Die blutdrucksenkende Effizienz ist für alle unsere Studienmedikamente in vielen Studien belegt und die Ergebnisse in Reviews zusammengestellt. Die Ergebnisse sind häufig statistisch signifikant oder weisen doch fast immer zumindest eine geringe blutdrucksenkende Wirkung nach.

In unserer Studie dagegen konnte unter Celiprolol weder der MAD noch der SBD oder DBD statistisch auffällig gesenkt werden. Keiner unserer Patienten erreichte unter dieser Medikation den systolischen Zielwert von ≤ 130 mmHg und somit auch nicht den für unsere Diabetes-Patienten mit Mikroalbuminurie noch strenger geforderten Zielwert von ≤ 120 mmHg. Möglicherweise stand dem unsere vergleichsweise niedrige Dosierung (200 mg/d) und/oder die vergleichsweise kurz angesetzte Therapiedauer von 4 Wochen entgegen. Denkbar wäre auch, dass unsere Patienten bei ihrem teilweise bereits seit Jahren bestehenden Diabetes mellitus und bei damit anzunehmender akzellerierter Makroangiopathie bereits eine Versteifung ihrer Gefäße aufweisen, die der bei Celiprolol insbesondere durch Vasodilatation angenommenen antihypertensiven

Wirkung entgegenstehen. Zu diskutieren wäre darüber hinaus - bei der zu Studienbeginn als isolierte systolische Hypertonie festgestellten Kreislaufsituation unserer Patienten – eine von Blutdruckausgangswerten abhängige Blutdrucksenkung, wobei wir in unserer Studie keine zwischen systolischen und diastolischen Werten unterschiedliche Blutdrucksenkung feststellten.

Einzig unter Metoprolol, das durch seine β -1-Blockade den Blutdruck über eine Verminderung des Herzzeitvolumens durch die negativ chrono-, dromo- und inotrope Wirkung reduziert, konnte auch in unserer Studie eine sogar statistisch signifikante Senkung aller drei Blutdruckparameter (MAD, SBD und DBD) beobachtet werden. Wurde dabei sogar der für Diabetiker insbesondere mit einer Mikroalbuminurie erwünschte diastolische Idealwert von 80 mmHg einzig mit diesem Medikament gut erreicht, wurde jedoch auch unter diesem Medikament der systolische Wert bei einem MW von 141 mmHg nicht unter den für diese Patienten geforderten Zielwert von ≤ 120 mmHg gesenkt. In unserer Studie konnte ebenfalls die Herzfrequenz einzig unter Metoprolol gegenüber Celiprolol und Benazepril bzw. Placebo eindeutig statistisch auffällig gesenkt werden. Somit lässt sich die eindeutige Blutdrucksenkung angesichts der blutdrucksenkenden Wirkweise von Metoprolol durch seine β -1-Blockade vermittelte Verminderung des Herzzeitvolumens gut nachvollziehen.

Vergleichbar mit anderen Studien verzeichneten wir unter dem ACE-Hemmer Benazepril eine nur mäßige Senkung des SBD und des DBD ohne statistische Signifikanz. Möglicherweise ursächlich hierfür ist unsere vergleichsweise niedrig gewählte Dosierung mit 5 mg, der relativ kurz bemessene Zeitrahmen von 4 Wochen und/oder der Ausschluss einer Kombinationstherapie, wie sie in vielen Studien unterstützend dazugegeben wird.

IV.2.2 Beeinflussung der Herzfrequenz - Diskussion

IV.2.2.1 Celiprolol und Herzfrequenz – Diskussion

Die β_1 -Selektivität von Celiprolol ist 10-100 mal größer als zu β_2 -Rezeptoren.[Pittner 1983b] An den β_1 -Rezeptoren wirkt Celiprolol wie alle anderen β -Rezeptorenblocker kompetitiv als Antagonist der sympathoadrenergen Transmittersubstanzen Noradrenalin und Adrenalin. Unter seiner Therapie nimmt eine physiologische Herzfrequenz in Ruhe kaum ab, sie wird aber bei einer Tachykardie signifikant gesenkt.[Daniel et al. 1997] Letztere Beobachtung ist bedeutsam, eben weil aufgrund der partialagonistischen Aktivität befürchtet wurde, dass β -Blocker mit ISA bzw. PAA eine im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit gefürchtete Tachykardie und letztlich die koronare Mortalität nicht ausreichend senken würde.[Dunne et al. 2001]

Eine Studie, die die Sofort- und Kurzzeitwirkungen (2 Wochen) von Celiprolol untersuchte, verzeichnete eine Reflextachykardie bei reduziertem TPR sofort nach intravenöser Gabe von Celiprolol. Jedoch ging die Herzfrequenz bei längerer Applikation wieder auf die Ausgangswerte zurück bei unverändert niedrig bleibendem TPR.[Frohlich et al. 1991]

Interessanterweise wird die Herzfrequenz unter Celiprolol bei einer bradykarden Ausgangslage sogar leicht erhöht [Pittner et al. 1983][Hoffmann und Hoffmann 1986], was eine sympathoadrenerge Aktivierung vermuten lässt [Malminiemi et al. 1997]. Dies könnte gegenüber anderen nicht- bzw. schwach-selektiven β -Blockern von Vorteil sein, denen nachgesagt wird, dass sie die Wahrnehmung einer Hypoglykämie unterdrücken und eine Erholung von einer insulin-induzierten Hypoglykämie verzögern.[Dunne et al. 2001] Möglicherweise weist Celiprolol aufgrund einer sympathoadrenergen Aktivierung diese Nachteile eben nicht auf. Eine Bestätigung für diese Hypothese müsste erbracht werden.

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit angeführten Beobachtungen darin überein, dass Celiprolol im Vergleich zu β_1 -Blockern die Herzfrequenz nicht in gleichem Maße senkt [Frishman et al. 1991][Dunn und Spencer 1995] bzw. gegenüber Placebo eine physiologische Herzfrequenz in Ruhe kaum abnimmt [Frishman et al. 1989]. Die Werte unter Placebo lagen alle zwischen 68 und 93

(79 ± 7) min^{-1} , eine bradykarde Ausgangslage war somit bei keinem unserer Patienten gegeben. Eine möglicherweise dann therapeutisch bewirkte Herzfrequenzerhöhung unter Celiprolol kann also nicht beurteilt werden. Die stärkste Herzfrequenzerniedrigung wurde übereinstimmend mit o.g. Beobachtungen, u.a. einer 6 wöchigen offenen Multizenterstudie an ca. 2000 hypertonen Patienten mit Celiprolol in vergleichbarer Dosierung (200 mg) [Hoffmann und Hoffmann 1986], bei der höchsten Ausgangslage registriert. Insgesamt wurde in unserer Studie jedoch die Herzfrequenz nicht signifikant auf 75 ± 8 min^{-1} gesenkt. Somit bestätigt unsere Studie, dass Celiprolol die Herzfrequenz deutlich abhängig von der Ausgangslage senkt: eine physiologische Ausgangslage, wie sie bei uns gegeben war, wird nicht weiter erniedrigt, wogegen höhere Werte ausreichend gesenkt werden – eine Eigenschaft, die besonders bei bradykarden oder gleichzeitig digitalisierten Patienten vorteilhaft ist.[Hoffmann et Hoffmann 1985]

IV.2.2.2 Metoprolol und Herzfrequenz - Diskussion

Auch die Affinität von Metoprolol zu den β -1-Rezeptoren ist deutlich höher als zu den β -2-Rezeptoren. Metoprolol in seiner Retardform führt bei einer normalen Dosis zwischen 100 und 200 mmol/l zu einer 70-80%igen Blockierung der β -1-Rezeptoren und nur zu einer ca. 5%igen Blockierung der β -2-Rezeptoren. [Setzler 2000 zitiert Lydtin et al. 1992] Die retardierte Abgabe des Wirkstoffes wird durch eine Kinetik nullter Ordnung erreicht. So werden Plasmaspitzen vermieden, bei denen dann auch vermehrt β -2-Rezeptoren blockiert würden und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen aufträten.[Omvik et al. 1994] Neben der β -1-Rezeptorenblockade, die über die Hemmung der stimulierenden Effekte der Katecholamine auf das Herz zu einer Abnahme der Herzfrequenz (negativ chronotrop), einer Verlangsamung der AV-Erregungsleitung (negativ dromotrop) und einer Verringerung des Schlagvolumens (negativ inotrop) bewirkt, wird zusätzlich aufgrund der Lipophilie von Metoprolol der Vagotonus zentral stimuliert, was wiederum die Herzfrequenz und die Arrhythmieschwelle senkt.[Setzler 2000 zitiert Ablad et al. 1991]

Aufgrund dieser Wirkweise überrascht nicht, dass Metoprolol im Vergleich zu anderen Antihypertensiva die Herzfrequenz relativ deutlich senkt, auch wenn der Unterschied nicht immer signifikant ist, so z.Bsp. gegenüber dem nicht selektiven β -Blocker Carvedilol mit zusätzlicher α -1-Rezeptorblockade in einer achtwöchigen Studie mit hypertensiven Patienten [Lütkes und Philipp 1998], ebenso gegenüber Celiprolol in einer einjährigen Studie bei hypertonen Patienten mit Hyperlipidämie [Johnston et al. 1995], und auch gegenüber Metformin bei 18 normotonen und nicht adipösen Männern, beobachtet über 18 Wochen, wobei die Herzfrequenz hier von 61 min^{-1} unter Placebo auf 56 min^{-1} reduziert wurde [Landin et al. 1994], was bei Untrainierten eher einer bradykarden Situation ($\text{HF} \leq 60 \text{ min}^{-1}$) entspräche. Eine zu Atenolol vergleichbare, statistisch signifikante Herzfrequenzsenkung wurde unter $2 \times 100 \text{ mg/d}$ -Dosierung mit Metoprolol bei 60 Hypertonikern bei einer Studiendauer von 16 Wochen registriert.[Pollare et al. 1989]

Studien an Typ-2-Diabetikern bestätigen den statistisch signifikanten Herzfrequenz senkenden Effekt von Metoprolol, so in einer 12wöchigen Studie bei 30 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und/oder stabiler koronarer Herzkrankheit unter Metoprolol 95 mg [Hanefeld et al. 1999], ebenso in einer dreiwöchigen Studie mit 22 älteren (61 ± 1 Jahre) hypertonen Typ-2-Diabetikern [Fagerberg et al. 1990]. In einer 10wöchigen Studie bei 11 hypertonen Diabetikern senkte Metoprolol die Herzfrequenz im Vergleich zu dem Calciumantagonisten Felodipine und dem Diuretikum Hydrochlorothiazid am stärksten.[Lundgren et al. 1990] In einer Langzeitstudie bei 60 hypertonen, älteren (64 ± 8 Jahre) NIDDM-Patienten zeigte die Herzfrequenzsenkung unter Metoprolol 100 mg/d zwar zunächst eine Signifikanz, die nach sechs Monaten allerdings nicht mehr gegeben war, was an einem möglichen Nachlassen der Compliance gelegen haben mag.[Östman et al. 1998]

Insofern stimmen diese Beobachtungen grundsätzlich mit unserem Studienergebnis überein, wonach Metoprolol in der Senkung der Herzfrequenz sehr wirksam ist: Im Vergleich zu Placebo, Celiprolol und Benazepril kam es hier einzig

unter Metoprolol zu einer statistisch signifikanten Herzfrequenzreduktion (66 ± 8 / min gegenüber 79 ± 7 bzw. ± 9 / min unter Placebo bzw. Benazepril und 75 ± 8 unter Celiprolol; $p < 0,01$), wobei bei vier Patienten bradykarde Werte ($\leq 60 \text{ min}^{-1}$) registriert wurden. Leider erfassten wir nicht ausreichend Informationen, um beurteilen zu können, ob damit eine möglicherweise klinisch relevante negative Veränderung von Herzfunktion bzw. cardiac output verbunden war.

IV.2.2.3 Benazepril und Herzfrequenz – Diskussion

Wie oben dargelegt (s. I.5.) hat Benazepril als ACE-Hemmer keinen direkten kardialen Angriffspunkt, weshalb auch keine direkte Veränderung der Herzfrequenz zu erwarten ist. Denn die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer wird primär auf die Hemmung der Bildung von Angiotensin II zurückgeführt. Gleichzeitig wird der Abbau des vasodilatierenden Bradykinin verzögert. Insofern senken ACE-Hemmer den Blutdruck durch Normalisierung des peripheren Gefäßwiderstandes und das Herzminutenvolumen, die Herzfrequenz und der Pulmonalarteriendruck ebenso wie die allgemeine Kreislaufregulierung werden, wenn überhaupt, nur geringfügig verändert.[Brunner 1985]

Diesem Wirkmechanismus entsprechend wurde in unserer Studie keine Veränderung der Herzfrequenz unter Benazepril gegenüber Placebo beobachtet (79 ± 9 bzw. ± 7 / min). Sie stimmt darin mit den anderen oben genannten Studien (IV.2.3.) überein. Hier seien beispielhaft Kurzzeitstudien über 12 bzw. 6 Wochen mit 95 Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten bzw. 78 Hypertonikern [Rett et al 1988][Doberauer et al 1998] sowie längere Studien über 2x4 Monate bei 50 Hypertonikern [Pollare et al 1989] und über 1 Jahr bei 11 Diabetes-mellitus-Typ-1-Patienten [Passa et al 1987] angeführt. Diese Studien wurden zwar mit unterschiedlichen ACE-Hemmer-Substanzen durchgeführt. Aber es sei nochmals darauf hingewiesen, dass aufgrund der bisherigen Datenlage davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei den beobachteten Effekten wohl um Klasseeffekte handelt, wonach also die Ergebnisse von unterschiedlichen ACE-Hemmer-Substanzen vergleichbar sind.

Der ACE-Hemmer Benazepril unterscheidet sich somit deutlich von dem die Herzfrequenz erniedrigenden β -1-Blocker Metoprolol, wie dies auch in der unserem Patientenkollektiv sehr ähnlichen 1-jährigen Ramipril mit Atenolol vergleichenden Studie bestätigt wurde.[Schnack et al. 1996]

Da ACE-Hemmer den Blutdruck durch eine Senkung des TPR erniedrigen, wäre eine Reflextachykardie vorstellbar, die jedoch weder in unserer noch einer anderen Studie bislang beobachtet wurde.[Brunner et al 1985][Fachinformation Novartis Pharma 1998]

IV.2.2.4 Herzfrequenz – Diskussion – Zusammenfassung

Celiprolol ist bekannt für seine von der Ausgangslage abhängige Herzfrequenzbeeinflussung: unter seiner Therapie nimmt eine physiologische Herzfrequenz in Ruhe kaum ab, bei bradykarder Ausgangslage wird die Herzfrequenz gar leicht erhöht und die stärkste Herzfrequenzreduktion erfolgt bei tachykarden Ausgangswerten. In unserer Studie wurde übereinstimmend bei einem Ausgangs-Mittelwert von $79 \pm 7 \text{ min}^{-1}$, was angesichts des höheren Alters unserer Patienten physiologischen Ruhewerten entspricht, die Herzfrequenz nicht signifikant auf $75 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ gesenkt.

Unsere Studienergebnisse bestätigten auch, dass Metoprolol in der Senkung der Herzfrequenz sehr wirksam ist, was auf seine hochselektive Blockierung der β -1-Rezeptoren und, aufgrund seiner Lipophilie, seiner zentralen Vagotonusstimulation zurückzuführen ist: Im Vergleich zu Placebo, Celiprolol und Benazepril kam es hier einzig unter unserem Studienmedikament Metoprolol zu einer statistisch signifikanten Herzfrequenzreduktion ($66 \pm 8 / \text{min}$ gegenüber 79 ± 7 bzw. $\pm 9 / \text{min}$ unter Placebo bzw. Benazepril und 75 ± 8 unter Celiprolol; $p < 0,01$), wobei bei vier Patienten bradykarde Werte ($\leq 60 \text{ min}^{-1}$) registriert wurden. Leider erfassten wir nicht ausreichend Informationen, um beurteilen zu können, ob damit eine möglicherweise klinisch relevante negative Veränderung von Herzfunktion bzw. cardiac output verbunden war.

Und die allgemeine Studienlage ebenfalls bestätigend wurde in unserer Studie unter Benazepril gegenüber Placebo keine Veränderung der Herzfrequenz beobachtet, was dem Wirkmechanismus eines ACE-Hemmers entspricht, der ohne direkten kardialen Angriffspunkt auch keine direkte Veränderung der Herzfrequenz erwarten lässt. Auch eine Reflextachykardie, wie bei einer Blutdruckerniedrigung durch eine Senkung des TPR vorstellbar, konnte unsere Studie übereinstimmend mit anderen Messungen nicht feststellen.

IV.3 Beeinflussung der Lipide und Lipoproteine - Diskussion

Seit Ende der 70er Jahre beschäftigt die Annahme, dass β -Blocker die Blutzuckerkontrolle und die Plasmalipide negativ beeinflussen [MacMahon und MacDonald 1987][Hanefeld et al. 1999], was besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht erwünscht wäre.[Struthers 1985][Pristautz und Stradner 1986][Sawicki und Berger 1993][MacLeod and McLay 1998] In Reviews werden zahlreiche Primärquellen zitiert.[Dunne et al. 2001]

Die negativen Auswirkungen auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel beruhen vermutlich, wie oben ausgeführt (s.o. I.5.3.3.1), auf verschiedenen Mechanismen durch Veränderungen der sympathoadrenergen Aktivität, der Lipoproteinlipase-Enzymaktivität, der Insulinwirkungen und der peripheren Durchblutung. Dass mit steigender β -Selektivität der β -Blocker die unerwünschten Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel abnehmen, bestätigen zahlreiche Studien (vergleiche die Studienergebnisse zu nichtselektiven β -Blockern [Taylor 1988] [Fogari et al. 1989; 1999], zu dem β -1-selektiven β -Blocker Atenolol [Rabkin et al. 1994] und zu Bisoprolol mit noch ausgeprägterer β -1-Selektivität [Fogari et al. 1999]) und wird in vielen Reviews berichtet.[Fogari et al. 1989][Dunne et al. 2001][Gress et al. 2000] (vgl. auch I.2.2 Antihypertensiva bei Diabetes mellitus - Empfehlungen).

Dabei scheinen β -Blocker der 3.Generation wie Celiprolol oder Carvedilol Lipidwerte nicht ungünstig zu beeinflussen, ja könnten diese sogar verbessern [Herrman und Mayer 1988][Fogari et al. 1999][Hauf-Zachariou 1993], vermutlich aufgrund ihrer zusätzlichen Fähigkeiten [Dunne et al. 2001], die bei Celiprolol in seiner hohen β -1-Selektivität (s. I.5.3.1), seiner partialagonistischen β -2-Stimulation und seiner peripheren Vasodilatation liegen. Dies wurde auch in einer 5 β -Blocker vergleichenden Langzeitstudie bestätigt, wonach einzig Celiprolol die Lipide und Lipoproteine positiv veränderte, die übrigen β -Blocker jedoch, abhängig von ihrer β -1-Selektivität, diese zumindest tendentiell erhöhten.[Fogari et al. 1989]

Von den untereinander vergleichbaren ACE-Hemmern wird erwartet, dass sie den Lipidmetabolismus kaum, jedenfalls nicht negativ beeinflussen. Dies bestätigen zahlreiche Studien, die vorteilhafte [Costa et al. 1988], geringe [Pollare et al. 1989][Schnack et al. 1996] bzw. keine wesentlichen Veränderungen [Giordano et al 1995] feststellten.

Nach diesen generalisierten vorausschauenden Aussagen sollen die Beeinflussung der Lipide und Lipoproteine durch unsere Studienmedikamente im Vergleich zu anderen Untersuchungen im Einzelnen diskutiert werden.

In diesem Zusammenhang ist wichtig, nochmals darauf hinzuweisen, dass keiner unserer Patienten eine lipidsenkende Therapie weder vor noch während unserer Studie einnahm. Die Ausgangswerte unserer Patienten zu Studienbeginn entsprachen überwiegend einer Hypercholesterinämie und weniger die bei Metabolischem Syndrom bzw. Diabetes mellitus Typ 2 charakteristischerweise zu erwartenden Hypertriglyceridämie bei erniedrigtem HDL-Cholesterin. (s.o. III.1 Patientencharakteristika zu Studienbeginn)

IV.3.1 HDL – Diskussion

IV.3.1.1 Celiprolol und HDL – Diskussion

In o.g. zweijähriger Studie [Fogari et al. 1989] mit knapp 100 hypertonen Patienten (Alter 35-55 Jahre) wurde einzig unter Celiprolol im Vergleich zu vier weiteren β -Blockern das HDL-Cholesterin um statistisch signifikante 8-14% von 53,5 mg/dl auf 60,8 mg/dl erhöht.

In unserer Studie erhöhte sich HDL, geht man vom MW aus, ebenfalls einzig unter Celiprolol (59 mg/dl) gegenüber Placebo (55 mg/dl), wobei der Schätzer einen Unterschied von $+2 \pm 2$ mg/dl angibt. Unser Ergebnis war allerdings - ähnlich weiteren Kurzzeit- (6 Wochen - 91 Patienten) [Frishman et al. 1989] und

Langzeitstudien [Herrmann und Mayer 1988b][Herrmann et al. 1988a; 1988b], die mit hypertonen Patienten durchgeführt wurden, nicht signifikant. Jedoch erreichte unser Ergebnis knapp den präventivmedizinisch anzustrebenden Wert von ≥ 60 mg/dl HDL-Cholesterin.

IV.3.1.2 Metoprolol und HDL – Diskussion

Ebenso bestätigt unsere Studie Beobachtungen, wonach Metoprolol als β -Blocker mit geringerer β -1-Selektivität ohne Partialagonismus HDL ungünstig beeinflusst.[Fogari et al. 1999][Fogari et al. 1989] Denn einzig unter Metoprolol kam es in unserer Studie zu einer statistisch hoch signifikanten Abnahme des HDL auf 45 ± 12 mg/dl bei einem geschätzten Unterschied von -12 ± 2 mg/dl ($p < 0,01$) gegenüber 55 ± 13 mg/dl in der Placebophase. Entsprechend folgt auch unter Metoprolol die einzige, statistisch hoch signifikante Erhöhung des LDL-HDL-Quotienten auf $3,2 \pm 1,2$ gegenüber $2,7 \pm 1,1$ unter Placebo.

Ebenfalls eine statistisch signifikante Veränderung einzig des HDL unter Metoprolol (Abnahme auf 46 mg/dl) und Atenolol registrierte eine dreiwöchige Studie mit 22 älteren Hypertonikern mit gestörter Glukoseintoleranz, wohingegen die übrigen Lipidwerte nicht wesentlich verändert wurden.[Fagerberg et al. 1990]

Dagegen beobachtete eine die beiden β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol und Tanilolol vergleichende dreimonatige Studie mit 33 Hypertonikern gleichbleibende HDL-Werte mit 30 mg/dl.[Hanefeld et al. 1999] Eine Metoprolol mit dem ACE-Hemmer Quinapril vergleichende sechsmonatige Studie mit 60 hypertonen NIDDM-Patienten beobachtete ebenfalls keine wesentliche Veränderung [Östman et al. 1998], ebenso wenig eine Metoprolol mit dem ACE-Hemmer Captopril und einem Hydrochlorothiazid vergleichende achtwöchige Studie mit 23 NIDDM-Patienten (eine wesentliche Abnahme war hier lediglich unter dem Diuretikum verzeichnet worden)[Gall et al. 1992], auch nicht eine 18wöchige Metoprolol-Studie mit nicht adipösen Männern [Landin et al. 1994].

IV.3.1.3 Benazepril und HDL – Diskussion

ACE-Hemmer beeinflussen HDL wiederum eher positiv. So maß eine Studie bei 27 Hypertonikern mit Hypercholesterinämie nach 3 bzw. 6 Monaten eine statistisch signifikante Erhöhung des HDL unter Captopril (2x50 mg/d) von 39 mg/dl auf 46,51 mg/dl.[Costa et al. 1988] Eine Literaturstudie bestätigte diese Beobachtung.[Mohrle et al. 1993]

Keine statistisch signifikante Veränderung des HDL beobachteten aber eine Captopril-Studie mit 50 Hypertonikern nach 2x4 Monaten [Pollare et al. 1989], eine Studie mit 11 hypertonen IDDM-Patienten über eine Beobachtungszeit von 1 Jahr bei HDL-Werten von $50 \pm 2,8$ mg/dl vor und $52 \pm 3,6$ mg/dl nach Enalapril-Behandlung (20-40 mg) [Passa et al. 1987] und eine Studie mit 30 hypertonen NIDDM-Patienten nach drei Monaten bei HDL-Werten von 41 mg/dl vor und 39 mg/dl nach Captoprilbehandlung [Giordano et al. 1995].

Letztere Studien stimmen darin mit unserem Studienergebnis überein, als Benazepril als der von uns gewählte Vertreter der untereinander vergleichbaren ACE-Inhibitoren das HDL mit einem Schätzer von 3 ± 2 mg/dl statistisch nicht signifikant auf 50 ± 17 mg/dl gegenüber 55 ± 13 mg/dl unter Placebo veränderte. Allerdings folgte der LDL-HDL-Quotient bei Benazepril mit $3,1 \pm 1,4$, wenngleich gegenüber $2,7 \pm 1,1$ unter Placebo nicht statistisch signifikant, dicht dem im negativen Sinne statistisch hoch signifikanten Wert von $3,2 \pm 1,2$ unter Metoprolol.

Die statistisch signifikante Erhöhung der HDL in erstgenannter Studie [Costa et al. 1988] erklärt sich nicht ausreichend durch die dyslipidämische Ausgangssituation der Patienten, da auch der Fettstoffwechsel unserer Probanden zu Studienbeginn überwiegend durch eine Hypercholesterinämie gekennzeichnet war.

IV.3.1.4 Beeinflussung des HDL - Zusammenfassung

Insgesamt wirkte sich in unserer Studie unter dem Gesichtspunkt der Risikominimierung Celiprolol am günstigsten auf die HDL-Spiegel aus (der anzustrebende Zielwert von ≥ 60 mg/dl wurde hierunter nur knapp verpasst), gefolgt von Benazepril, wohingegen unter Metoprolol statistisch hoch signifikante negative Auswirkungen ($p < 0,01$) zu verzeichnen waren. Diese Beobachtungen stimmen darin im Wesentlichen mit anderen Studien überein.

IV.3.2 TG – Diskussion

Die TG aber wurden von keinem unserer Studienmedikamente in statistisch signifikanter Weise verändert.

IV.3.2.1 Celiprolol und TG – Diskussion

In unserer Studie wurde der anzustrebende Idealwert von ≤ 150 mg/dl einzig unter Celiprolol annähernd erreicht und hatte mit einem MW von 155 mg/dl gegenüber 192 mg/dl unter Placebo und einem geschätzten Unterschied von -16 ± 25 somit den günstigsten, wenn auch nicht signifikanten Einfluss auf die TG.

Das Ergebnis einer nicht-statistisch signifikanten Erniedrigung der TG unter Celiprolol findet sich ähnlich in einer 6-monatigen Beobachtung bei 14 jüngeren Hypertonikern [Herrmann et al. 1988a] und weist in Richtung einer zweijährigen Langzeitbeobachtung ebenfalls mit Hypertonikern, wonach Celiprolol die TG signifikant reduziert [Fogari et al. 1989], so dass sie im angestrebten Referenzbereich liegen.[Herrmann und Mayer 1988]

IV.3.2.2 Metoprolol und TG – Diskussion

Vom MW ausgehend wurde in unserer Studie wiederum unter Metoprolol im Vergleich zu den anderen blutdrucksenkenden Medikamenten die höchsten und somit ungünstigsten TG-Werte gemessen, wenn dennoch niedriger als in der Placebophase (172 mg/dl vs. 192 mg/dl), wobei der geschätzte Unterschied mit $+24 \pm 26$ mg/dl als nicht signifikant erkannt wurde.

Die somit vermutete negative Beeinflussung der TG unter Metoprolol wurde ebenfalls in einer Metoprolol mit Talinolol vergleichenden dreimonatigen Studie mit 33 Hypertonikern bestätigt, dabei wurden die TG unter Metoprolol von 172 mg/dl auf 209 mg/dl statistisch signifikant erhöht.[Hanefeld et al. 1999] Auch eine Metoprolol mit dem ACE-Hemmer Quinapril vergleichende sechsmonatige Studie mit 60 hypertonen NIDDM-Patienten verzeichnete eine statistisch signifikante Erhöhung der TG unter dem β -Blocker [Östman et al. 1998], ebenso eine einjährige Metoprolol mit Captopril vergleichende Langzeitstudie mit 171 hyperlipidämischen Hypertonikern [Johnston et al. 1995] und eine ein größeres Patientenkollektiv einschließende (ca. 300 Probanden) einjährige Langzeitstudie [Materson et al. 1989].

Dagegen beobachtete eine dreiwöchige die beiden β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol und Atenolol vergleichende Studie mit 22 Hypertonikern mit einer gestörten Glukoseintoleranz keine wesentlichen Veränderungen der TG unter Metoprolol [Fagerberg et al. 1990], ebenso wenig eine 18wöchige Metoprolol-Studie mit nicht adipösen Männern [Landin et al. 1994].

IV.3.2.3 Benazepril und TG – Diskussion

Einen vorteilhaften Effekt von ACE-Hemmern auf die TG legt wiederum die Studie nahe, die mit 27 Hypertonikern mit Hypercholesterinämie nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Erniedrigung der TG unter Captopril (2x50 mg/d) von 270 mg/dl auf 166 mg/dl feststellte, was vermutlich mit der Fettstoffwechselstörung der Patienten zusammenhängt.[Costa et al. 1988] Die beiden Captopril-Studien, die mit 30 bzw. 50 hypertonen, prä-/adipösen NIDDM-Patienten ein dem unseren vergleichbares Patientenkollektiv untersuchten [Rett et al. 1990][Giordano et al. 1995], konstatierten dagegen nach drei Monaten unserer Studie sehr ähnlich nichtsignifikante Veränderungen der TG, z.Bsp. von 192 mg/dl auf 202 mg/dl [Giordano et al. 1995]. Dasselbe Ergebnis zeigte eine einjährige Enalapril-Langzeitstudie mit 11 IDDM-Patienten.[Passa et al. 1987] Ebenfalls eine nichtsignifikante Beeinflussung der TG unter Benazepril verzeich-

nete eine Studie mit nichtdiabetischen Hypertonikern über eine Zeit von 8 Monaten.[Pollare et al. 1989]

Unsere TG-Werte mit 162 mg/dl nach Benazeprilbehandlung ergaben einen geschätzten Unterschied von -12 ± 28 mg/dl gegenüber Placebo (192 mg/dl) und fügen sich darin in o.g. Beobachtungen ein, wonach ACE-Hemmer die TG positiv oder zumindest nicht negativ beeinflussen.

IV.3.2.4 Beeinflussung der TG – Zusammenfassung

Celiprolol hatte somit den günstigsten, wenn auch nicht signifikanten Einfluss auf die TG (unter seiner Behandlung wurde der anzustrebende Idealwert von ≤ 150 mg/dl annähernd erreicht), gefolgt von Benazepril, wogegen Metoprolol die TG wiederum, wenn auch ebenfalls nicht signifikant, am negativsten beeinflusste. Auch diese Beobachtungen stimmen darin im Wesentlichen mit anderen Studien überein.

Dabei muss insbesondere bei unserer Bewertung der TG nochmals darauf hingewiesen werden, dass unsere Diabetespatienten bei ihren oft weiten Anfahrten vor den morgendlichen Blutabnahmen meist nicht die erwünschte zwölfstündige Nahrungskarenz einhalten konnten, was für die meisten Laborparameter vernachlässigbar sein mag, jedoch neben der Plasmaglukose auch bei den TG zu Erhöhungen der Messwerte geführt haben kann. Dennoch lagen alle TG-Mittelwerte innerhalb des Referenzbereichs von < 200 mg/dl.

IV.3.3 Cholesterin und LDL - Diskussion

In unserer Studie wurden unter allen Medikamenten im Vergleich zu Placebo auch die Cholesterin- wie die LDL-Werte praktisch nicht verändert.

IV.3.3.1 Celiprolol und Cholesterin und LDL – Diskussion

In einer 12-monatigen Celiprolol-Studie mit 12 Hypertonikern ergaben sich eine statistisch signifikante Abnahme sowohl von Cholesterin (von 5,35 mmol/l auf 4,78 mmol/l) als auch von LDL (von 3,4 mmol/l auf 2,7 mmol/l).[Herrmann und Mayer 1988] Bei einer vergleichbaren Studie mit 14 hypertonen Teilnehmern wurde während 6 Monaten Celiprolol-Therapie im Vergleich zu Placebo nach einem anfänglichen Anstieg nach 4 Wochen schließlich eine stetige Tendenz zur Abnahme des LDL-Cholesterins, jedoch keine tatsächlichen Veränderungen des Gesamt-Cholesterins verzeichnet.[Herrmann et al. 1988a] Dagegen wurden in einer Kurzzeitstudie (6 Wochen) mit 91 Hypertonikern unter Celiprolol im Vergleich zu Placebo eine nichtsignifikante Abnahme von Gesamt- und LDL-Cholesterin festgestellt.[Frishman et al. 1989]

Unsere Studie zeigte unter Celiprolol gegenüber Placebo sowohl unveränderte Cholesterin- (je 212 mg/dl) als auch LDL-Werte (135 mg/dl versus 138 mg/dl) bei einem jeweils geschätzten Unterschied von -5 ± 7 mg/dl. Unsere Studie unterstützt somit die Ergebnisse o.g. Studien, wonach sich Celiprolol zumindest tendentiell positiv auf Cholesterin und LDL auswirken, kaum. Unsere Werte blieben auch knapp, aber doch oberhalb der Zielwerte für Cholesterin (200 mg/dl; Idealwert 170 mg/dl) und LDL (<135 mg/dl; Idealwert < 100 mg/dl).

IV.3.3.2 Metoprolol und Cholesterin und LDL – Diskussion

Die Annahme, dass β -1-selektive β -Blocker das Lipidprofil negativ beeinflussen, wurde erneut in der Metoprolol mit Talinolol vergleichenden dreimonatigen Studie an Hypertonikern bestätigt, in der die Cholesterin- und LDL-Werte unter Metoprolol von 208 mg/dl auf 227 mg/dl bzw. 137 mg/dl auf 148 mg/dl signifikant anstiegen.[Hanefeld et al. 1999] Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits in älteren Studien vorgelegt.[Pollare et al. 1989][Ames 1986] Dagegen verzeichneten zwei Metoprolol mit einem ACE-Hemmer (Quinapril bzw. Captopril) bei 60 bzw. 23 NIDDM-Patienten vergleichende sechs- bzw. zweimonatige Studien keine wesentliche Veränderungen dieser Parameter [Östman et al. 1998][Gall et al. 1992], ebenso wenig eine 18wöchige Metoprolol-Studie mit nicht adipösen Männern [Landin et al. 1994]. Studien, die unter Metoprolol eine Abnahme der

Cholesterin- und LDL-Werte maßen, werden dagegen in Reviews als Einzelbeobachtungen notiert [Ames 1986] und auch von jüngeren Studien, z.B. in einer dreiwöchigen Studie mit 22 Hypertonikern mit einer gestörten Glukoseintoleranz [Fagerberg et al. 1990] nur vereinzelt bestätigt.

Insofern unterstützen unsere Messungen die älteren Aussagen zu den negativen Auswirkungen des Metoprolol auf diese Lipidwerte nicht. Denn das LDL-Cholesterin war unter unserer Metoprolol-Therapie im Vergleich zu den anderen antihypertensiven Therapien am niedrigsten (es war mit $131,50 \pm 26,34$ mg/dl gegenüber den Messungen unter Placebo mit $138,42 \pm 39,67$ mg/dl um $2,86 \pm 18,41\%$ erniedrigt, was jedoch keiner statistischen Signifikanz entsprach). Auch unsere Gesamt-Cholesterin-Werte lagen unter Metoprolol mit $200,10 \pm 35,72$ mg/dl, wenngleich wiederum nicht statistisch signifikant, um $6 \pm 12,15\%$ niedriger als unter Placebo mit $211,92 \pm 43,83$ mg/dl lag, Im Gegenteil, in unserer Studie lagen die Cholesterin- wie die LDL-Mittelwerte einzig unter Metoprolol beim präventivmedizinischen Mindestziel von 200 mg/dl bzw. 135 mg/dl, in keiner Phase wurden die präventivmedizinischen Idealwerte von 170 mg/dl bzw. 100 mg/dl erreicht.

IV.3.3.3 Benazepril und Cholesterin und LDL – Diskussion

Auch unter Benazepril maßen wir im Vergleich zu Placebo praktisch unveränderte Cholesterin- (210 mg/dl vs. 221 mg/dl) und LDL-Mittelwerte (137 mg/dl vs. 138 mg/dl) bei einem geschätzten Unterschied von 8 ± 8 mg/dl bzw. 1 ± 8 mg/dl. Darin gleichen unsere Ergebnisse zwei bei vergleichbaren Patientengruppen (30 bzw. 50 hypertone und prä-/adipöse Diabetespatienten) drei Monate durchgeführten Studien [Rett et al. 1990][Giordano et al. 1995], wo z.Bsp. vor bzw. nach einer Captoprilbehandlung die Werte für Cholesterin bei 185 mg/dl bzw. 182 mg/dl und für LDL bei 106 mg/dl bzw. 104 mg/dl lagen.[Giordano et al. 1995] Zwei Studien mit kleinen Probandengruppen (10 hypertone Patienten und 11 IDDM-Patienten) beobachteten ebenfalls statistisch nicht signifikante Veränderungen des Cholesterins unter sechsmonatiger Lisinopril- [De-Cesaris et al. 1993] bzw. zwölfmonatiger Enalaprilbehandlung (mit Cholesterinwerten

von 200 ± 12 mg/dl vor und 192 ± 12 mg/dl nach Enalaprilmedikation) [Passa et al. 1987]. Allerdings verfehlten damit unsere Cholesterin-Werte das Mindestziel von 200 mg/dl knapp und den Idealwert (170 mg/dl) deutlich, wogegen unsere LDL-Werte nahe am Idealwert von <135 mg/dl lagen.

Auch bei Cholesterin verzeichnete im Unterschied hierzu die Studie mit 27 hypertonen Patienten mit Hypercholesterin eine statistisch signifikante Abnahme unter Captopril von 290 mg/dl auf 220 mg/dl, ähnlich wie bei den o.g. Parametern HDL und TG, wobei dieser Unterschied vermutlich durch die lipidgestörte Ausgangssituation der Patienten mitbedingt ist.[Costa et al. 1988]

IV.3.3.4 Beeinflussung von Cholesterin und LDL – Zusammenfassung

In unserer Studie lagen, im Vergleich zu älteren Studien positiv überraschend, wenngleich nicht statistisch signifikant, einzig unter Metoprolol die Cholesterin- wie die LDL-Mittelwerte beim präventivmedizinischen Mindestziel von 200 mg/dl bzw. 135 mg/dl, jedoch dicht gefolgt von den Messwerten unter Celiprolol, Benazepril und dann Placebo. In keiner Phase wurden die präventivmedizinischen Idealwerte von 170 mg/dl bzw. 100 mg/dl erreicht.

IV.3.4 VLDL – Diskussion

IV.3.4.1 Celiprolol und VLDL - Diskussion

Mit einem geschätzten, statistisch nicht signifikanten Unterschied von -4 ± 3 mg/dl stellten sich unsere VLDL-Werte unter Celiprolol am niedrigsten dar bei einem MW von 17 ± 15 mg/dl gegenüber Placebo mit 18 ± 14 mg/dl.

Ebenfalls keine statistisch signifikanten Auswirkungen von Celiprolol auf VLDL beobachtete eine sechswöchige Studie an 91 Hypertonikern.[Frishman et al. 1989] Weitere, die Auswirkungen von Celiprolol auf die Lipide untersuchende Studien vernachlässigten dagegen die Angabe von VLDL-Werten.[Herrmann und Mayer 1988][Herrmann et al. 1988 a]

IV.3.4.2 Metoprolol und VLDL – Diskussion

Metoprolol war mit einem MW von 21 ± 20 mg/dl gegenüber dem Placebo-MW von 18 ± 14 mg/dl bei einem geschätzten Unterschied von 4 ± 3 mg/dl statistisch nicht signifikant verändert und erbrachte doch, ähnlich Benazepril, im Einzelnen leicht erhöhte Werte.

Eine unserer Studie ähnliche Untersuchung mit 23 hypertonen Diabetikern stellte nach achtwöchiger Untersuchungsdauer keine nennenswerte Veränderung des VLDL fest.[Gall et al. 1992] Ein Reviewartikel [Ames 1986] zitiert lediglich eine Studie mit Angaben zu VLDL-Werten unter Metoprolol, wonach dieses Medikament diesen Wert negativ beeinflusst. Eine dreimonatige Studie, die Metoprolol mit Talinolol an etwa 30 Hypertonikern untersucht, beobachtete unter diesem Medikament ebenfalls eine Zunahme des VLDL (von 18 mg/dl auf 24 mg/dl), die wie die Erhöhungen von Cholesterin, Triglyceriden und VLDL statistisch signifikant war [Hanefeld et al. 1999] und gleicht darin einer früheren Studie an 62 Hypertonikern [Pollare et al. 1989]. Ansonsten werden auch bezüglich dieses Medikamentes Aussagen speziell zu VLDL häufig ausgelassen.[Martens 1991]

IV.3.4.3 Benazepril und VLDL – Diskussion

Unter Benazepril maßen wir mit einem MW von 22 ± 19 mg/dl gegenüber Placebo mit einem MW von 18 ± 14 mg/dl bei einem geschätzten Unterschied von 2 ± 3 mg/dl keine statistisch signifikanten Veränderungen, wenngleich der MW unter Benazepril im Vergleich zu den übrigen Phasen den höchsten Wert abbildet, aber dennoch deutlich im Referenzbereich <30 mg/dl bleibt.

Darin entsprechen die Beobachtungen unter Benazepril bei unseren Typ-2-Diabetikern auch über den von uns relativ kurz gewählten Zeitraum von einem Monat den Ergebnissen der meisten vergleichbaren Studien, die mit mindestens dreimonatigen Beobachtungszeiträumen bislang vorrangig bei kleineren, 10-30 Patienten umfassenden Hypertonikern durchgeführt wurden [De-Cesaris

et al. 1993], die zusätzlich an Hypercholesterinämie [Costa et al. 1988] oder an NIDDM [Giordano et al. 1995] litten, aber auch bei größeren, etwa 50 Hypertoniker umfassenden Gruppen [Pollare et al. 1989], auch mit zusätzlichem Typ-2-Diabetes [Rett et al. 1990]. Interessanterweise lagen dabei die VLDL-Werte bei der kleineren Gruppe der hypertonen Diabetiker, trotz sowohl zu uns als auch zur anderen Diabetikergruppe [Rett et al. 1990] vergleichbarem BMI der Patienten (30kg/m^2), mit 38 mg/dl vor bzw. 40 mg/dl nach ACE-Hemmer-Therapie deutlich oberhalb des Referenzbereichs von 30 mg/dl.

IV.3.4.4 Beeinflussung von VLDL – Zusammenfassung

Unsere VLDL-Werte lagen in allen Phasen innerhalb des Referenzwertes von <30 mg/dl. Zwar stellten sich unter Celiprolol, gefolgt von Placebo, die Werte am niedrigsten dar, jedoch waren auch sie nicht statistisch signifikant verändert, ebenso wenig unter Metoprolol und Benazepril.

IV.3.5 Lp(a)

Die Auswirkungen der verschiedenen Substanzklassen von Antihypertensiva auf die Lipide und Lipoproteine sind, wie nun mehrfach dargelegt, vielfach untersucht. Dagegen wurden die Auswirkungen auf die Lipidsubfraktionen, wie z.B. das Lp(a), bislang nicht in annäherndem Ausmaß erfasst. Aufgrund dieser spärlicheren Datenlage zu Lp(a) kann an dieser Stelle leider auch nicht die ansonsten hier gewählte Gliederung der Diskussion gesondert nach den einzelnen Studienmedikamenten eingehalten werden.

Mit zunehmender Kenntnis über das eigene atherogene Risikoprofil der Lipidsubfraktionen rücken jedoch auch sie in das Blickfeld dieser Fragestellung. Als Beispiele seien hier die 36wöchige, Benazepril mit Amlodipine vergleichende Studie an 27 Typ-2-Diabetikern genannt [Bakris et al. 2002], ebenso die u.a. β -Blocker und ACE-Hemmer in ihrer Wirkung auf Lipide, Lp(a) und Fibrinogen

vergleichende retrospektive Untersuchung an knapp 500 dyslipidämischen Patienten [Papadakis et al. 1999].

Letzere Studie beobachtete zunächst mit 45 mg/dl versus 28 mg/dl signifikant höhere Lp(a)-Spiegel bei unbehandelten hypertonen Patienten (DBP \geq 95 mmHg; SBP \geq 160 mmHg) als bei normotonen Patienten. Die Patienten, die als lipid-neutral (hierzu wurden ACE-Hemmer, überwiegend Enalapril, Perindopril und Captopril gerechnet) bzw. lipid-freundlich (α -Blocker: Doxazosin) eingestufte Antihypertensiva einnahmen, hatten mit 22 mg/dl signifikant niedrigere Lp(a)-Werte als die unbehandelten Hypertoniker mit 45 mg/dl. Lp(a)-Werte unter einer Behandlung mit lipid-feindlich eingestuften Medikamenten (vorwiegend der β -Blocker Atenolol) zeigten mit 27 mg/dl keine statistisch signifikante, aber doch eine tendentiell negative Veränderung des Lp(a) gegenüber unbehandelten Hypertonikern.[Papadakis et al. 1999] Dieses Ergebnis entspricht insgesamt Beobachtungen, wonach der Serum-Lp(a)-Spiegel bei hypertonen Patienten erhöht ist.[Kario et al. 1994][Van Wersch 1994]

Die vorteilhafte Veränderung der Lp(a)-Werte unter der antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern könnte auf deren positiven Effekt auf das Serum-Lp(a) zurückzuführen sein, wie er auch von anderen Studien mit Fosinopril und Lisinopril beobachtet wurde.[Schlueter et al. 1993][Gansevoort et al. 1994]

Unter der Therapie mit β -Blockern wurde andernorts trotz Blutdrucksenkung keine Veränderung der Serum-Lp(a)-Werte berichtet, so weder für Sotalol [Middeke et al. 1997], Celiprolol [Bohlen et al. 1994], und auch nicht in Studien mit Metoprolol bei NIDDM-Patienten [Hanefeld et al. 1999][Östman et al. 1998] oder in einer 18wöchigen Beobachtungszeit bei 18 nicht-adipösen Männern [Landin et al. 1994].

Mit den Ergebnissen letzterer Studie stimmen unsere Beobachtungen überein, wonach sich unter keinem Studienpräparat statistisch signifikante Veränderungen ergaben.

Jedoch lagen, ganz im Gegensatz zu o.g. Studie [Papadakis et al. 1999], unter unserer antihypertensiven Studienmedikation gegenüber Placebo die höheren Werte vor, die aber alle innerhalb des vorgegebenen Referenzbereiches (< 30 mg/dl) blieben. Dabei bewirkte der klassische β -Blocker Metoprolol, das einzige unserer Studienmedikamente, das den Blutdruck signifikant senkte, zwar keine signifikante, aber doch die tendenziell stärkste Erhöhung ($17,45 \pm 18,03$), wogegen es unter unserer antihypertensiven Therapie mit den lipid-freundlichen oder zumindest lipid-neutralen Medikamenten Celiprolol und Benazepril zu einer geringeren Erhöhung des Lp(a) kam ($14,99 \pm 14,52$ mg/dl bzw. $14,38 \pm 13,51$ mg/dl). Dagegen maßen wir überraschenderweise bei hypertoner Blutdruckeinstellung, also unter Placebo, die niedrigsten Lp(a)-Werte ($11,87 \pm 10,18$ mg/dl), vor Studienbeginn lag das Lp(a) bei $13,96 \pm 13,14$ mg/dl.

Insofern liefern unsere Beobachtungen keinen weiteren Hinweis darauf, ob erhöhte Lp(a)-Werte hypertonie-korreliert sind, und ob eine positive Beeinflussung des Lp(a) durch eine antihypertensive Therapie an sich oder durch spezielle Wirkungen der einzelnen Wirkstoffgruppen bedingt sind. Sie könnten jedoch die Zuordnung der Antihypertensiva ACE-Hemmer und 3.-Generation- β -Blocker zur lipid-freundlichen bis lipid-neutralen sowie klassische- β -Blocker zur eher lipid-feindlichen Gruppe unterstützen.

Die klinische Relevanz der von uns beobachteten Veränderungen spielt vermutlich keine Rolle, da diese sich eindeutig innerhalb des Referenzbereiches bewegen. Grundsätzlich besteht jedoch die Frage, ob Lp(a) tatsächlich ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose bei Diabetes mellitus ist. Eine neuere Studie konnte diese Annahme, wie sie in Kap. I dargestellt wurde, nicht bestätigen.[Feussner und Seegmüller 1999]

IV.3.6 Beeinflussung der Lipide – Zusammenfassung

Die einzigen statistisch hoch signifikanten Veränderungen ($p < 0,01$) im Bereich der Lipide ergaben sich unter unserem Studienpräparat Metoprolol hinsichtlich der HDL-Mittelwerte in präventivmedizinisch negativer Richtung mit entsprechend gleich signifikanter Auswirkung ($p < 0,01$) auf den LDL-HDL-Quotienten. Diese Beobachtung stimmt vor allem mit älteren Untersuchungen zu β -1-selektiven β -Blockern überein. Im Unterschied zu diesen imponierten überraschenderweise die vergleichsweise positiven Auswirkungen von Metoprolol auf das Gesamt- wie auf das LDL-Cholesterin, beidesmal wurden einzig unter diesem Medikament die präventivmedizinischen Zielwerte von 200 bzw. 135 mg/dl eindeutig erreicht. Dagegen schnitt Celiprolol im Vergleich zu den anderen Studienmedikamenten gegenüber Placebo hinsichtlich der TG-, HDL- und VLDL-Werten einschließlich des LDL-HDL-Quotienten tendenziell am besten ab, einzig hierunter wurden gar die präventivmedizinisch anzustrebenden Idealwerte für TG (<150 mg/dl) und HDL (≥ 60 mg/dl) beinahe erreicht.

Insofern erlauben unsere Ergebnisse eine vorsichtige Bestätigung allgemeiner Beobachtungen, wonach der 3.-Generation- β -Blocker Celiprolol eine tendenziell günstige Beeinflussung auf die Lipide hat. Der ACE-Hemmer Benazepril verhielt sich in unserer Studie, ganz entsprechend den Erwartungen, den Lipiden gegenüber weitgehend neutral. Unsere Messungen unter Metoprolol bestätigten mit der statistisch signifikanten Verschlechterung der HDL-Werte und entsprechend des LDL/HDL-Quotienten zwar bisherige Annahmen, dass es sich negativ auf Lipide auswirkt, wobei diese durch unsere Beobachtungen von tendenziell positiven Auswirkungen von Metoprolol auf das Gesamt- wie LDL-Cholesterin wiederum eingeschränkt werden.

Auch unsere Lp(a)-Messungen weisen in Richtung der allgemeinen Einschätzung der ACE-Hemmer und 3.-Generation- β -Blocker als lipid-freundliche bis lipid-neutrale sowie der klassischen- β -Blocker als eher lipid-feindliche Gruppe unter den Antihypertensiva, wogegen unsere Messwerte bisherigen Beobachtungen, wonach Lp(a) unter Blutdrucksenkung erniedrigt wird, entgegenstanden.

IV.4 Beeinflussung der Kohlenhydratstoffwechselfparameter - Diskussion

In vergleichbarer Weise wie bei den Lipiden und Lipoproteinen wird, wie oben bereits ausführlich dargestellt, angenommen, dass β -Blocker den Kohlenhydratstoffwechsel, sprich die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität negativ beeinflussen [Pollare et al. 1989], wobei diese Tendenz mit steigender β -Rezeptorselektivität abnimmt. Bei β -Blockern der 3.Generation wird sogar eine Verbesserung angenommen, wobei hierfür unterschiedliche Mechanismen diskutiert werden. ACE-Hemmer sollen sich in ähnlicher Ausprägung dem Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber neutral oder gar positiv verhalten.

Wie bereits erwähnt, schlossen wir für die Beurteilung der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch unsere Medikamente die Plasmaglukose aus, weil dieser Laborparameter nur dann vergleichend zu beurteilen ist, wenn eine zwölfstündige Nahrungskarenz vor Probenentnahme gewährleistet ist, was bei unseren Patienten meist nicht gegeben war. Statt dessen bezogen wir uns auf die Langzeitparameter zur Bewertung des Blutglukosehaushaltes HbA-1c und Fruktosamin.

Andere Studien bedienten sich in diesem Zusammenhang weiterer Methoden wie der Erfassung der insulin-stimulierten Glukoseaufnahme im Skelettmuskel [Jacob et al. 1999][Malmeniemmi et al. 1997], der Berechnung des Glukose-Insulin-Index [Jacob et al. 1999] oder des Insulinsensitivitäts-Index (ISI) mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp-Test [Dietze et al. 1987][Pollare et al. 1989][Pietila et al. 2000].

IV.4.1 HbA-1c – Diskussion

IV.4.1.1 Celiprolol und HbA-1c – Diskussion

Herkömmlichen nicht- bzw. schwach- β -1-selektiven β -Blockern wird aufgrund einer β -2-blockade-vermittelten Unterdrückung der pankreatischen Insulinsekretion nachgesagt, dass sie zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage beitra-

gen (s. Kap. I).[u.a. Dunne et al. 2001] Dagegen wird von Celiprolol aufgrund seiner im Unterschied zu herkömmlichen β -Blockern neuen Wirkweise, nämlich neben seiner hochselektiven β -1-Blockade zusätzlichen β -2-partialagonistischen und direkt vasodilatativen Wirkung (s.o.) angenommen, dass es nicht nur den Lipidstoffwechsel positiv beeinflusst, sondern auch den Kohlenhydratstoffwechsel zumindest nicht negativ verändert [Dunn und Spencer 1995] und insofern ein für unser untersuchtes Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 2 interessantes Antihypertensivum sein könnte.

In einer 12-monatigen Studie mit 12 Patienten mit essentieller Hypertonie wurden unter Celiprolol-Medikation gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlung die Nüchtern-Blutzuckerwerte signifikant gesenkt von anfangs 87 mg/dl auf dann 80 mg/dl.[Herrmann und Mayer 1988] Eine weitere Studie mit 14 ebenfalls hypertonen Patienten zeigte allerdings keine statistisch signifikante Veränderung des Blutzuckerspiegels unter 6-monatiger Celiprolol-Therapie [Herrmann et al. 1988] und ähnelt darin den unter Celiprolol unveränderten Glucose-Toleranz- und Plasmainsulinwerten einer ebenfalls 6-monatigen Studie an 45 Patienten mit milder Hypertonie.[Van Mieghem 1997] Dagegen zeigte eine 12monatige Langzeitstudie an 25 hypertonen dyslipidämischen Patienten eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität zusammen mit einer Abnahme der peripheren Insulinrestistenz [Malminiemi 1995], ein Untersuchungsergebnis, das bei einem größeren Patientenkollektiv mit vergleichbarer Erkrankung bestätigt wurde [Malminiemi 2000]. Dabei konnte die unter Celiprolol beobachtete verbesserte Muskeldurchblutung nicht als Ursache hierfür festgemacht werden.[Malminiemi et al. 1997] Diese positive Beeinflussung der Insulinsensitivität unter Celiprolol wurde auch speziell bei hypertensiven NIDDM-Patienten bestätigt.[Gelding und Wadsworth 1996]

Studien, die den Kohlenhydratstoffwechsel anhand des Kontrollparameters HbA-1c untersuchten, wurden von uns nicht gefunden. Es fiel auch auf, dass unser spezifisches Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus, Hypertonie und Mikroalbuminurie im Allgemeinen kaum untersucht wird.

In unserer Studie blieb HbA-1c unter Celiprolol gegenüber Placebo (8,39% bzw. 8,62%) praktisch unverändert und unterschied sich darin nicht von den anderen Medikamenten. Es lag damit deutlich über dem entsprechend der St.Vincent-Deklaration der WHO als für eine gute bzw. grenzwertig gute Diabeteseinstellung geforderten Wert von < 6,5% bzw. 6,5 – 7,5%.

IV.4.1.2 Metoprolol und HbA-1c – Diskussion

Ein Review berichtet, dass Metoprolol ähnlich wie der ebenfalls β -1-selektive β -Blocker Atenolol geringfügige, aber hoch signifikante Anstiege von HbA-1c und Nüchternblutzuckerspiegeln verursache.[Berne et al. 1991] Entsprechend konnte auch eine Verschlechterung der Insulinsensitivität bei Metoprolol um ca. 20% bzw. 25% und Atenolol um ca. 13% bzw. 20% gegenüber Placebo festgestellt werden [Lithell 1991][Berne et al. 1991], wohingegen sich die Insulinsensitivität bei einem ACE-Hemmer (Captopril) um etwa 18% besserte [Berne et al. 1991]. Diese Tendenz mag bestätigt werden durch eine dreimonatige Studie mit 95 NIDDM-Patienten [Rett et al. 1990] sowie durch eine Metoprolol mit Quinapril vergleichende sechsmonatige Studie mit 60 hypertonen NIDDM-Patienten, die unter beiden Medikamenten, aber doch unter der β -Blocker-Therapie stärker eine statistisch signifikante Erhöhung des HbA-1c von 6,2% auf 6,5% verbuchte. Östman et al. 1998]

Dagegen blieben die HbA-1c-Werte in einer dreimonatigen Metoprolol mit Talinolol vergleichenden Studie bei etwa 30 Hypertonikern trotz statistisch signifikanter Körpergewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert unverändert bei 7,42%.[Hanefeld et al. 1999] Zu demselben Ergebnis kam auch eine Metoprolol mit dem ACE-Hemmer Captopril und einem Hydrochlorothiazid vergleichende achtwöchige Studie mit 23 hypertonen NIDDM-Patienten. Einzig unter dem Diuretikum wurde das HbA-1c statistisch signifikant verschlechtert, wogegen es unter Metoprolol mit 7,8 % versus 7,5% unter Placebo gemessen wurde.[Gall et al. 1992] Letzteres ist eine Beobachtung, die auch von einer weiteren, zehnwö-

chigen Studie mit 11 hypertonen NIDDM-Patienten geteilt wird.[Lundgren et al. 1990]

Auch in unserer Studie blieb HbA-1c unter Metoprolol gegenüber Placebo (8,46% bzw. 8,62%) praktisch unverändert und glich darin den anderen Medikamenten.

Gar eine statistisch signifikante Abnahme des HbA-1c von 5,5% unter Placebo auf 5,4% unter Metoprolol und sogar auf 5,3% unter Atenolol beobachtete eine dreiwöchige Studie bei 22 Hypertonikern mit gestörter Glukoseintoleranz.[Fagerberg et al. 1990] Bei einer solch kurzen Studiendauer ist allerdings nach der Nachhaltigkeit der beobachteten günstigen Veränderungen zu fragen, eine Skepsis, die gegenüber allen Kurzzeitstudien angebracht ist, unsere Studie eingeschlossen.

IV.4.1.3 Benazepril und HbA-1c - Diskussion

Nach derzeitiger Datenlage scheint ACE-Hemmung die Glucose-Verwertung in der peripheren Muskulatur zu steigern und damit die Insulin-Wirkung um etwa 10-20% zu verbessern.[Pollare et al. 1989a][Berne et al. 1991][Rett 1997][Lerch et al. 1999] In einzelnen experimentellen Studien konnte sowohl eine verbesserte Gesamtkörper-Glukoseaufnahme nach oralem Glukosetoleranztest und euglyklämischem Insulin-Clamp als auch eine vermehrte Unterarm-Glukoseaufnahme gemessen werden. [Jauch et al. 1987][Dietze et al. 1987][Rett et al. 1988] Die Auswertung zweier Metaanalysen [Bergemann et al. 1992][Böhlen et al. 1994] legt dagegen nahe, dass ACE-Inhibitoren auch über andere Mechanismen als die Insulinsensitivität den Kohlenhydratmetabolismus beeinflusst.[Lerch et al. 1999] Aber selbst wenn die Mechanismen, über die ACE-Hemmer letztlich den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen, nicht vollends geklärt sind, wird doch weitgehend übereinstimmend eine neutrale bis positive Beeinflussung festgestellt.

Allerdings ist die Datenlage speziell für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch hier eher schmal. Ein Review berichtet allerdings über eine Studie mit über 800 Patienten, wovon knapp die Hälfte Typ-2-Diabetiker waren. In dieser Studie sanken unter ACE-Therapie die Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte sowie das HbA-1c hochsignifikant.[Klein 1992] Diese Tendenz bestätigen zwei Metaanalysen kontrollierter Kurz- wie Langzeit-Studien, die bei Typ-2-Diabetikern unter ACE-Hemmer-Therapie eine Abnahme der Nüchternblutzuckerspiegel und eine mittlere HbA-1c-Reduktion von 7% feststellen.[Bergemann et al. 1992][Böhlen et al. 1994] Eine Quinapril mit Metoprolol vergleichende sechsmonatige Studie mit 60 hypertonen NIDDM-Patienten registrierte überraschenderweise ebenfalls eine zwar geringe, aber doch statistisch signifikante Zunahme des HbA-1c unter dem ACE-Hemmer wie unter dem β -Blocker.[Östman et al. 1998]

Kurzzeitstudien mit kleiner Probandenzahl machen kaum bis keine statistisch signifikanten Aussagen. Bei einer Studie mit Temocapril 20 mg kam es über sechs Wochen bei 19 Typ-2-Diabetikern (Temocapril: $7,7 \pm 0,5\%$ versus Placebo: $7,7 \pm 0,4\%$) lediglich zu einer minimalen, statistisch nicht signifikanten Zunahme der Insulinsensitivität.[Lerch et al. 1999]. Die HbA-1c-Werte veränderten sich auch nicht bei 30 hypertonen prä-/adipösen NIDDM-Patienten über 3 Monate [Giordano et al. 1995], noch bei einer Perindoprilstudie über 6 Wochen mit 10 [Bak et al. 1992], und ebenso wenig bei einer Trandolaprilstudie über 4 Wochen mit 16 hypertonen Diabetikern [Petrie et al. 1997]. Sie ähneln darin einer Captopril-Studie (durchschnittliche Tagesdosis 81 mg) bei Hypertonikern, die HbA-1c-, Nüchternblutzucker- und Nüchternplasmainsulin-Werte nach 8-wöchiger Therapie niedriger als vor Therapiebeginn maßen, aber ebenfalls ohne statistische Signifikanz.[Berne et al. 1991]

Unsere Studie mit vergleichbaren Voraussetzungen (Kurzzeitstudie, kleine Probandenzahl, hypertone prä-/adipöse NIDDM-Patienten) fügt sich somit in diese Reihe ein, als auch sie unter Benazepril weder gegenüber Placebo, noch gege-

genüber den beiden anderen Medikamenten eine nennenswerte Veränderung beobachten konnte.

Studien mit HbA-1c und Insulinsensitivität als weiterem Parameter erlauben dagegen differenziertere Aussagen. Eine Captopril-Studie mit 50 Hypertonikern über 2x4 Monate registrierte zwar keine Veränderung des HbA-1c bei jedoch statistisch signifikanter Verbesserung der Insulinsensitivität.[Pollare et al. 1989] Interessanterweise sprechen Hypertoniker mit und ohne Diabetes, wovon bei beiden Gruppen eine zugrundeliegende Insulinresistenz anzunehmen ist, nicht stärker an als normotensive gesunde Kontrollprobanden mit einer ungestörten Insulinsensitivität. [Allemann et al. 1992] Dies legt nahe, dass die geringfügige Insulinsensitivitätszunahme ein krankheitsunspezifischer ACE-Hemmer-Effekt ist.[Lerch et al. 1999]

Für einen möglicherweise individuellen Grad der Auswirkungen der ACE-Hemmer auf den Kohlenhydratmetabolismus könnten Berichte sprechen, wonach vereinzelt hypoglykämische Episoden bei Patienten unter gleichzeitiger blutzuckersenkender ACE-Hemmer-Therapie registriert wurden.[Herings et al. 1995]

IV.4.2 Fruktosamin

Es fanden sich nur vereinzelt Studien, die Fruktosamin explizit in ihre zu untersuchenden Laborparameter aufnahmen. Die Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels wird, wie schon erwähnt, viel häufiger mit anderen Parametern wie dem Nüchternblutzucker, des Insulinsensitivitäts-Index (ISI) mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp-Test u.a. vorgenommen.

IV.4.2.1 Celiprolol und Fruktosamin – Diskussion

Zur Auswirkung von Celiprolol mit seiner hochselektiven β -1-Blockade, zusätzlichen β -2-partialagonistischen und direkt vasodilatativen Wirkung wurde keine

vergleichbare Literatur gefunden. In unserer Studie wurde unter Celiprolol die zweitdeutlichste Senkung des Fruktosamins verzeichnet und näherte sich damit dem oberen Referenzwert von 285 $\mu\text{mol/l}$.

IV.4.2.2 Metoprolol und Fruktosamin – Diskussion

Eine die β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol mit Talinolol vergleichenden dreimonatigen Studie an 30 Hypertonikern konnte die Annahme einer negativen Auswirkung von β -Blockern auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei gleich bleibenden Fruktosaminwerten mit 280 $\mu\text{mol/l}$ nicht bestätigen.[Hanefeld et al. 1999]

In unserer Studie kam es ebenfalls zu keinen signifikanten Veränderungen des Fruktosamins, wobei gar unter Metoprolol mit $289 \pm 77 \mu\text{mol/l}$ gegenüber Placebo mit $347 \pm 75 \mu\text{mol/l}$ bei einem geschätzten Unterschied von -25 ± 19 die niedrigsten Werte gemessen wurden. Der Referenzbereich von 205-285 $\mu\text{mol/l}$ wurde somit in unserer Studie einzig unter diesem Medikament nur knapp verfehlt.

IV.4.2.3 Benazepril und Fruktosamin – Diskussion

Nachdem nun vielfach die Neutralität von ACE-Hemmern gegenüber dem Kohlenhydratstoffwechsel nachgewiesen wurde, braucht nicht zu verwundern, dass speziell über die Auswirkung von Benazepril auf Fruktosamin keine vergleichbaren Untersuchungen gefunden wurden.

Überraschenderweise fanden sich in unserer Studie unter Benazepril mit $348,92 \pm 107,02 \mu\text{mol/l}$ knapp vor Placebo mit $346,67 \pm 75,04 \mu\text{mol/l}$ die höchsten und darin auch am deutlichsten über dem Referenzbereich liegenden Werte. Der aufgrund der allgemeinen Studienlage bezüglich der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels zu erwartende neutrale bis positive Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie konnte somit in unserer Studie anhand des Langzeitparameters Fruktosamin nicht nachvollzogen werden. Dies mag an der kurzen Studiedauer liegen, d.h. dass ein positiver Effekt noch gar nicht zum Tragen kommen

konnte. Insofern die Werte aber selbst höher als unter Placebo lagen, bietet dies keine ausreichende Erklärung.

IV.4.3. Beeinflussung der Kohlenhydrate – Zusammenfassung

Unter keinem unserer anithypertensiven Studienpräparate Celiprolol, Metoprolol und Benazepril wurden die von uns untersuchten Kohlenhydratstoffwechselfparameter HbA-1c und Fruktosamin statistisch signifikant verändert. Die minimalen Veränderungen des HbA-1c geben keinerlei Hinweis auf eine unterschiedliche Tendenz unter unserer Medikation. Die überraschenderweise tendenziell höheren Fruktosamin-Werte unter dem ansonsten als stoffwechselneutral beurteilten ACE-Hemmer Benazepril gegenüber dem meist als stoffwechselnegativ eingeschätzten β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol, der in unseren Messungen vergleichsweise am positivsten abschnitt, können aufgrund unseres Studiendesigns mit seiner kurzen Laufzeit und kleiner Probandenzahl nicht zuverlässig bewertet werden.

Unsere Studie untersuchte die drei Antihypertensiva Celiprolol (200mg), Metoprolol (95 mg) und Benazepril (5 mg) auf ihre blutdrucksenkende Wirkung (mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung) als prospektive, placebokontrollierte, doppelverblindete und randomisierte Kurzzeitstudie in einer 4x4 cross-over Konzeption mit drei Verumphasen und einer Placebophase zu je vier Wochen, jeweils durch eine zweiwöchige Wash-out-Phase getrennt, anhand eines kleinen Patientenkollektivs (12 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 10 Patienten beendeten die Studie gemäß dem Studienprotokoll) und verglich sie in ihren metabolischen Nebeneffekten auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und begleitender milder Hypertonie bzw. Grenzwerthypertonie und Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie.

Bei dem von uns gewählten Patientenkollektiv interessierte dieser Zusammenhang besonders, als diese Patienten meist für das Metabolische Syndrom typische Charakteristika aufweisen: höheres Alter (das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 62 Jahre), Übergewicht (unsere Patienten hatten entsprechend einer Präadipositas einen BMI-Mittelwert von 29kg/m^2), arterielle Hypertonie (die Blutdruckwerte unserer Patienten zu Studienbeginn entsprachen dabei am ehesten einer isolierten Hypertonie), Hyperglykämie (der Blutzucker unserer Patienten war eingangs mit einem HbA-1c von 8,65% nur unzureichend eingestellt; die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 18 Jahre) und Hyperlipidämie (bei unseren Patienten vielen v.a. erhöhte Cholesterinwerte bei einem Mittelwert von 218 mg/dl auf). Diese Charakteristika sind jeweils eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in ihrer Kombination die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität entscheidend erhöhen. Vor diesem Hintergrund interessieren für die Behandlung des arteriellen Hypertonus speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Medikamente, die diese Risikofaktoren im günstigsten Fall positiv beeinflussen oder sich ihnen gegenüber zumindest neutral verhalten, wogegen eine negative Beeinflussung unerwünscht wäre.

Mit Celiprolol wählten wir einen neueren β -Blocker der 3. Generation mit β -1-selektiver β -Blockade mit intrinsischer Aktivität und β -2-Stimulation sowie α -2-Blockade. Wir wollten untersuchen, ob sich seine unterschiedliche Wirkweise positiv auf die metabolischen Risikoparameter auswirkt. Wir untersuchten dies im Vergleich zu Metoprolol, einem herkömmlichen, klassischen β -1-selektiven β -Blocker der zweiten Generation, dem negative Stoffwechselbeeinflussungen nachgesagt werden, zu Benazepril, von dem als ACE-Hemmer Stoffwechselneutralität erwartet wird, und zu Placebo.

Zu jedem unserer Studienmedikamente liegen zahlreiche Kurz- und Langzeit-Interventionsstudien vor. Die häufig kleinen, aber auch größeren Patientenkollektive untersuchen dabei selten explizit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Unseres Wissens wurde bislang noch keine Studie in unserer placebokontrollierten Vergleichskombination Celiprolol – Metoprolol – Benazepril und an dem von uns speziell gewählten Patientengut – hypertone Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie mit ihren spezifischen Bedingungen im Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus – durchgeführt.

V. 1 Beeinflussung der Kreislaufparameter – Zusammenfassung

V.1.1 Blutdrucksenkung – Zusammenfassung

Die blutdrucksenkende Effizienz ist für alle unsere Studienmedikamente in vielen Studien belegt und die Ergebnisse in Reviews zusammengestellt. Die Ergebnisse sind häufig statistisch signifikant oder weisen doch fast immer zumindest eine geringe blutdrucksenkende Wirkung nach.

In unserer Studie dagegen konnte unter Celiprolol weder der MAD noch der SBD oder DBD statistisch auffällig gesenkt werden. Keiner unserer Patienten erreichte unter dieser Medikation den systolischen Zielwert von ≤ 130 mmHg und somit auch nicht den für unsere Diabetes-Patienten mit Mikroalbuminurie noch strenger geforderten Zielwert von ≤ 120 mmHg. Möglicherweise stand dem unsere vergleichsweise niedrige Dosierung (200 mg/d) und/oder die vergleichsweise kurz angesetzte Therapiedauer von 4 Wochen entgegen. Denkbar wäre auch, dass unsere Patienten bei ihrem teilweise bereits seit Jahren bestehenden Diabetes mellitus und bei damit anzunehmender akzellerierter Makroangiopathie bereits eine Versteifung ihrer Gefäße aufweisen, die der bei Celiprolol insbesondere durch Vasodilatation angenommenen antihypertensiven Wirkung entgegenstehen. Zu diskutieren wäre darüber hinaus - bei der zu Studienbeginn als isolierte systolische Hypertonie festgestellten Kreislaufsituation unserer Patienten – eine von Blutdruckausgangswerten abhängige Blutdrucksenkung, wobei wir in unserer Studie keine zwischen systolischen und diastolischen Werten unterschiedliche Blutdrucksenkung feststellten.

Einzig unter Metoprolol, das durch seine β -1-Blockade den Blutdruck über eine Verminderung des Herzzeitvolumens durch die negativ chrono-, dromo- und inotrope Wirkung reduziert, konnte auch in unserer Studie eine sogar statistisch signifikante Senkung aller drei Blutdruckparameter (MAD, SBD und DBD) beobachtet werden. Wurde dabei sogar der für Diabetiker insbesondere mit einer Mikroalbuminurie erwünschte diastolische Idealwert von 80 mmHg einzig mit

diesem Medikament gut erreicht, wurde jedoch auch unter diesem Medikament der systolische Wert bei einem MW von 141 mmHg nicht unter den für diese Patienten geforderten Zielwert von ≤ 120 mmHg gesenkt. In unserer Studie konnte ebenfalls die Herzfrequenz einzig unter Metoprolol gegenüber Celiprolol und Benazepril bzw. Placebo eindeutig statistisch auffällig gesenkt werden. Somit lässt sich die eindeutige Blutdrucksenkung angesichts der blutdrucksenkenden Wirkweise von Metoprolol durch seine β -1-Blockade vermittelte Verminderung des Herzzeitvolumens gut nachvollziehen.

Vergleichbar mit anderen Studien verzeichneten wir unter dem ACE-Hemmer Benazepril eine nur mäßige Senkung des SBD und des DBD ohne statistische Signifikanz. Möglicherweise ursächlich hierfür ist unsere vergleichsweise niedrig gewählte Dosierung mit 5 mg, der relativ kurz bemessene Zeitrahmen von 4 Wochen und/oder der Ausschluss einer Kombinationstherapie, wie sie in vielen Studien unterstützend dazugegeben wird.

V.1.2 Herzfrequenz – Zusammenfassung

Celiprolol ist bekannt für seine von der Ausgangslage abhängige Herzfrequenzbeeinflussung: unter seiner Therapie nimmt eine physiologische Herzfrequenz in Ruhe kaum ab, bei bradykarder Ausgangslage wird die Herzfrequenz gar leicht erhöht und die stärkste Herzfrequenzreduktion erfolgt bei tachykarden Ausgangswerten. In unserer Studie wurde übereinstimmend bei einem Ausgangs-Mittelwert von $79 \pm 7 \text{ min}^{-1}$, was angesichts des höheren Alters unserer Patienten physiologischen Ruhewerten entspricht, die Herzfrequenz nicht signifikant auf $75 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ gesenkt.

Unsere Studienergebnisse bestätigten auch, dass Metoprolol in der Senkung der Herzfrequenz sehr wirksam ist, was auf seine hochselektive Blockierung der β -1-Rezeptoren und, aufgrund seiner Lipophilie, seiner zentralen Vagotonusstimulation zurückzuführen ist: Im Vergleich zu Placebo, Celiprolol und Be-

nazepril kam es hier einzig unter unserem Studienmedikament Metoprolol zu einer statistisch signifikanten Herzfrequenzreduktion (66 ± 8 / min gegenüber 79 ± 7 bzw. ± 9 / min unter Placebo bzw. Benazepril und 75 ± 8 unter Celiprolol; $p < 0,01$), wobei bei vier Patienten bradykarde Werte ($\leq 60 \text{ min}^{-1}$) registriert wurden. Leider erfassten wir nicht ausreichend Informationen, um beurteilen zu können, ob damit eine möglicherweise klinisch relevante negative Veränderung von Herzfunktion bzw. cardiac output verbunden war.

Und die allgemeine Studienlage ebenfalls bestätigend wurde in unserer Studie unter Benazepril gegenüber Placebo keine Veränderung der Herzfrequenz beobachtet, was dem Wirkmechanismus eines ACE-Hemmers entspricht, der ohne direkten kardialen Angriffspunkt auch keine direkte Veränderung der Herzfrequenz erwarten lässt. Auch eine Reflextachykardie, wie bei einer Blutdrucker-niedrigung durch eine Senkung des TPR vorstellbar, konnte unsere Studie übereinstimmend mit anderen Messungen nicht feststellen.

V.2 Beeinflussung der metabolischen Nebeneffekte – Zusammenfassung

V.2.1 Lipide – Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse erbrachten eine vorsichtige Bestätigung allgemeiner Beobachtungen, wonach der 3.-Generation- β -Blocker Celiprolol eine tendenziell günstige Beeinflussung auf die Lipide hat. Im Vergleich zu Metoprolol und Benazepril wurden unter Celiprolol die tendenziell besten TG-, HDL- und VLDL-Werte einschließlich des LDL-HDL-Quotienten gemessen. Und einzig unter diesem Studienmedikament wurden die präventivmedizinisch anzustrebenden Idealwerte für TG (<150 mg/dl) und HDL (≥ 60 mg/dl) beinahe erreicht. Die einzigen statistisch hoch signifikanten Veränderungen ($p < 0,01$) im Bereich der Lipide ergaben sich allerdings unter unserem Studienpräparat Metoprolol hinsichtlich der HDL-Mittelwerte in präventivmedizinisch negativer Richtung mit entsprechend gleich signifikanter Auswirkung ($p < 0,01$) auf den LDL-HDL-Quotienten. Diese Beobachtung stimmt darin zwar mit bisherigen Annahmen (vor allem der älterer Untersuchungen zu β -1-selektiven β -Blockern) überein, wonach sich Metoprolol weitgehend negativ auf Lipide auswirkt. Diese Annahme wird jedoch durch unsere Beobachtungen von tendenziell positiven Auswirkungen dieses Medikaments auf das Gesamt- wie das LDL-Cholesterin wiederum eingeschränkt. Der ACE-Hemmer Benazepril verhielt sich in unserer Studie, ganz entsprechend den Erwartungen, den Lipiden gegenüber weitgehend neutral.

Auch unsere Lp(a)-Messungen wiesen in Richtung der allgemeinen Einschätzung der ACE-Hemmer und 3.-Generation- β -Blocker als lipid-freundliche bis lipid-neutrale sowie der klassischen- β -Blocker als eher lipid-feindliche Gruppe unter den Antihypertensiva, wogegen unsere Messwerte bisherigen Beobachtungen, wonach Lp(a) unter Blutdrucksenkung erniedrigt wird, entgegenstanden.

V.2.2 Kohlenhydrate – Zusammenfassung

Unter keinem unserer anithypertensiven Studienpräparate Celiprolol, Metoprolol und Benazepril wurden die von uns untersuchten Kohlenhydratstoffwechselfparameter HbA-1c und Fruktosamin statistisch signifikant verändert. Die minimalen Veränderungen des HbA-1c gaben keinerlei Hinweis auf eine unterschiedliche Tendenz unter unseren Studienmedikamenten. Die überraschenderweise tendenziell höheren Fruktosamin-Werte unter dem ansonsten als stoffwechselneutral beurteilten ACE-Hemmer Benazepril gegenüber dem meist als stoffwechselnegativ eingeschätzten β -1-selektiven β -Blocker Metoprolol, der in unseren Messungen vergleichsweise am positivsten abschnitt, können aufgrund unseres Studiendesigns mit seiner kurzen Laufzeit und kleiner Probandenzahl nicht zuverlässig bewertet werden. Insofern liefert unsere Studie keine neue Bestätigung der bisherigen Annahmen, wonach - in vergleichbarer Weise wie bei den Lipiden und Lipoproteinen - β -Blocker den Kohlenhydratstoffwechsel, sprich die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität negativ beeinflussen, wobei diese Tendenz mit steigender Rezeptorselektivität abnehme, ja sich sogar unter β -Blockern der 3.Generation sogar verbessere, und sich ACE-Hemmer in ähnlicher Ausprägung dem Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber neutral oder gar positiv verhielten.

Die antihypertensive Medikation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und besonders bei gleichzeitig vorliegender Mikroalbuminurie / diabetischer Nephropathie ist sorgfältig abzuwägen, zumal solche Patienten häufig weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie sie zum Symptomkomplex des Metabolischen Syndroms gehören, aufweisen. Eine zusätzliche iatrogene Verschlechterung dieser Faktoren durch unerwünschte Medikamentennebenwirkungen wäre möglichst zu vermeiden.

In unserer Studie war einzig von Metoprolol die blutdrucksenkende Wirkung statistisch signifikant, die von Benazepril dahingegen nur mäßig ausgeprägt. Diese Ergebnisse liegen weitgehend konform mit der allgemeinen Studienlage. Unter Celiprolol dagegen verzeichneten wir, im Unterschied zu anderen Studien, keine Blutdruckveränderung. Mögliche Gründe wurden diskutiert (denkbar wäre eine eingeschränkte Blutdrucksenkungswirkung durch Celiprolol-auszeichnende Vasodilatation bei diabetischer Makroangiopathie; Studienbedingungen wie niedrige Dosierung bzw. kurz gewählter Zeitrahmen).

Mit der allgemeinen Studienlage wiederum übereinstimmend stellten wir unter Celiprolol bei physiologischer Ausgangslage keine Herzfrequenzveränderung fest, ebenso nicht bei Benazepril, das als ACE-Hemmer über keinen direkten kardialen Angriffspunkt verfügt, wohingegen Metoprolol mit seiner hochselektiven β -1-Blockade als einziges unserer Studienmedikamente die Herzfrequenz gar statistisch signifikant senkte.

Somit bestätigen unsere Messergebnisse den β -1-Blocker Metoprolol als gut wirksames Antihypertensivum, bei dem allerdings auch mit einer, besonders für Patienten im höheren Alter, wie es für die meisten Typ-2-Diabetiker zutrifft, möglicherweise unerwünschten Bradykardie zu rechnen ist. Sie bestätigen auch, dass ein ACE-Hemmer wie Benazepril die Herzfrequenz unbeeinflusst lässt bei allerdings nur mäßiger Blutdrucksenkung. Und sie bestätigen zwar, dass Ce-

liprolol, das als β -Blocker der 3. Generation den Blutdruck v.a. über eine Vasodilatation bewirkt, die Herzfrequenz lediglich abhängig von der Ausgangslage verändert, aber seine blutdrucksenkende Wirkung ließ sich mit ihnen nicht belegen.

Dagegen erlauben unsere Messergebnisse eine vorsichtige Bestätigung allgemeiner Beobachtungen, wonach der 3.-Generation- β -Blocker Celiprolol eine tendentiell günstige Beeinflussung auf die Lipide hat, der β -1-Blocker Metoprolol zumindest das HDL und folgend auch den HDL-LDL-Quotienten, sogar statistisch signifikant, negativ beeinflusst und der ACE-Hemmer Benazepril sich gegenüber dem Fettstoffwechsel neutral verhält.

Unsere Messergebnisse bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels blieben allerdings zu unspezifisch, um mit einer richtungsweisenden Aussage zur vorliegenden Studienlage Stellung beziehen zu können.

Erklärungsversuche für Abweichungen unserer Ergebnisse gegenüber den Tendenzen der allgemeinen Studienlage, die in der Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik begründet sein könnten, wurden benannt. Darüber hinaus sei nochmals auf die eingeschränkte Aussagekraft unserer Studie verwiesen, insofern mit einem Patientenkollektiv von schließlich nur 10 Teilnehmern bei einer 4x4 cross-over-ANOVA (= Analysis of Variance) kein komplettes Design vorlag und die Mittelwerte auf mögliche Periodeneffekte und Carry-over-Effekte 1. und 2. Ordnung adjustiert werden mussten. Desweiteren war zur biometrischen Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie vor Beginn der Studie keine primäre Zielgröße benannt. Somit interpretierten wir die Ergebnisse in erster Linie in deskriptiver Art mit besonderem Augenmerk auf klinisch auffällige Unterschiede im Vergleich zu präventivmedizinisch relevanten Zielgrößen, um dann die Generierung der eben entwickelten Hypothesen zu versuchen.

Es handelt sich also nicht um eine schließende Studie. Die Frage der Reproduzierbarkeit wäre nur in einer folgenden Studie mit im Voraus bestimmter primä-

rer Zielgröße oder hierarchischer Testung und entsprechender Fallzahlschätzung und dann möglicher Beurteilung mittels eines Signifikanzniveaus zu beantworten.

Die antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bleibt weiterhin eine besondere Herausforderung, die eine Abwägung aller beteiligter Faktoren auf Patienten- wie auf Medikamentenseite und somit eine individuelle Lösung erfordern. Dabei sei nochmals auf die ebenfalls mit dieser Studie entstandene Dissertation „Veränderung der renalen Hämodynamik bei Diabetes mellitus Patienten Typ II mit beginnender Proteinurie durch den β 1-Rezeptorblocker Celiprolol im Vergleich mit Metoprolol und Benazepril“ von Setzler hingewiesen.[Setzler] Mit ihren Aussagen zur Nephroprotektivität der ACE-Hemmer gegenüber Betablockern werden unsere Aussagen zu möglichen metabolischen Veränderungen unter eben diesen antihypertensiven Medikamenten unbedingt ergänzt.

ADA 1989

American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Consensus statement. Diabetes Care 1989; 12: 573-579

ADA 1997 a

American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20, Suppl.1: 5-13

ADA 1997 b

American Diabetes Association: Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes Care 1997; 20, Suppl.1: 21

ADA 1997 c

American Diabetes Association: Implications of the diabetes control and complications trial. Diabetes care 1997; 20, Suppl.1: 62-64

ADA 1998

American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998; 21:179-182

Allemann et al. 1992

Allemann Y, Baumann S, Jost M et al.: Insulin sensitivity in normotensive subjects during angiotensin converting enzyme inhibition with Fosinopril. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 275-280

Ames 1986 a

Ames RP: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. Part I: Diuretics. Drugs 1986; 32: 260-278

Ames 1986 b

Ames RP: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. Part II: Non-diuretic drugs. Drugs 1986; 32: 335-357

Amos et al. 1997

Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabetic Med 1997;14:S7-S13

Andersson und Svardsudd 1995

Andersson DKG, Svardsudd K: Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 1534-1543

Aronow und Ahn 2001

Aronow WS, Ahn C: Effect of beta blockers on incidence of new coronary events on older persons with prior myocardial infarction and diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001; 87, Suppl. 6: 780-781

Assmann und Schulte 1992
Assmann G, Schulte H: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol 1992; 70: 733-737

Astra – Fachinformation 1996
Astra GmbH – Fachinformation: BELOC-Zok ®. Astra GmbH Promed Arzneimittel GmbH, Wedel 1996

AWMF
Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien-Datenbank. <http://www.uniduesseldorf.de/WWW/AWMF/>

Badenhoop und Usadel 1999
Badenhoop K, Usadel K-H: Diabetes - Klassifikation und Genetik. In: Mehnert et al. 1999 (s.ebd.): 32-39

Bak et al. 1992
Bak JF, Gerdes LU, Sorensen NS, Pedersen O: Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. Am J Med 1992; 92: 69-72

Bakir und Oparil 2000
Bakir SE, Oparil S: Clinical trials review: Antihypertensive drug therapy in the third millennium: Are there benefits beyond blood pressure? Current Hypertension Reports 2000; 2: 291-294

Bakris 1995
Bakris GL: Pathogenesis of hypertension in diabetes. Diabetes Reviews 1995; 3: 460-476

Bakris et al. 2002
Bakris GL, Smith AC, Richardson DJ, Hung E, Preston R, Goldberg R, Epstein M : Impact of an ACE inhibitor and calcium antagonist on microalbuminuria and lipid subfractions in type 2 diabetes : a randomised, multi-centre pilot study. Journal of Human Hypertension 2002; 16: 185-191

Bengtsson et al. 1984
Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyström E, Peterson K, Sigurdsson JA: Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? Br Med J 1984; 289: 1495-1497

Bengtsson et al. 1990

Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lissner L, Lundgren H: Diabetes incidence in users and non-users of antihypertensive drugs in relation to serum insulin, glucose tolerance and degree of adiposity: a 12 year prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 1990; 231: 583

Berg 1990

Berg K: Lp(a) lipoprotein: an overview. In: Scanu A (Hrsg.): *Lipoprotein(a)*. Academic Press, New York 1990: 1-20

Bergemann et al. 1992

Bergemann R, Wohler D, Weidmann P, Betzin J, Nawrath T: Verbesserte Glucoseeinstellung und Mikroalbuminurie / Proteinurie bei Diabetikern unter ACE-Hemmer-Behandlung. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122: 1369-1376

Berger et al. 1999

Berger ED, Setzler BA, Werz U, Bader BD, Lipp H-P, Risler T, Erley CM: Blood pressure reduction is necessary for the reduction of proteinuria in diabetic nephropathy – comparison of different antihypertensive agents. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, Suppl.4: 28-29

Berger 2000

Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus. 2., Neubearb. und erw. Auflg.*, Urban und Fischer, München, Jena 2000

Berne et al. 1991

Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE-inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14, Suppl.4: 39-47

Black 1991

Black HR: Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 707-715

Blomqvist et al. 1988

Blomqvist L, Westergren G, Sandberg A, Jonsson UE, Lundborg P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol CR, a comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 22, Suppl: 19-24

Böhlen et al. 1994 a

Böhlen LM, deCourten M, Hafezi F, Shaw S, Riesen W, Weidmann P.: Insulin sensitivity and atrial natriuretic factor during beta-receptor modulation with celiprolol in normal subjects. *Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 877-883

Böhlen et al. 1994 b

Böhlen LM, deCourten M, Weidmann P: Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 84-92

Böhm und Rosak 1999

Böhm BO, Rosak C: Iatrogenet Diabetes mellitus. In: Mehnert et al. 1999 (s.ebd.): 591-594

Bretzel 1991

Bretzel RG: Hypertonie bei Diabetes mellitus. Med Welt 1991; 42: 397-403

Bretzel 1994

Bretzel RG: Hypertonie, Mikroalbuminurie und Insulinresistenz bei Diabetes mellitus. Wiener Klin Wochenschr 1994; 106: 774-792

Bretzel 1996

Bretzel RG: Integrierte Therapie von Hypertonie und Metabolischem Syndrom. In: Hanefeld und Leonhardt 1996 (a.a.O.)

Bretzel 1997

Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. Am J Hypertens 1997; 10 (9 Pt 2): 208-217

Brunner et al. 1985

Brunner HR et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition : a clinical point of view. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7, Suppl 4: 73-81

Chalmers et al. 1999

Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al.: Guidelines Sub-Committee of the World Health Organization. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension: Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-185

Connolly et al. 1991

Connolly CC, Steiner KE, Stevenson RW et al.: Regulation of glucose metabolism by norepinephrine in conscious dogs. Am J Physiol 1991; 261: E 764-772

Conway 1984

Conway J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. Physiol Rev. 1984 Apr;64(2):617-60. Review

Corry und Tuck 2000

Corry DB, Tuck ML: Protection from vascular risk in diabetic hypertension. Current Hypertension Reports 2000; 2: 154-159

Corti et al. 1995

Corti MC, Guralnik J, Salive M, et al.: HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. JAMA 1995; 274: 539-544

Costa et al. 1988

Costa FV, Borghi C, Mussi A, Ambrosioni E: Hypolipidemic effects of longterm antihypertensive treatment with captopril. *Am J Med* 1988; 84(3A): 159-161

Cypryk 2006

Cypryk K: Diabetes mellitus and the metabolic syndrome – the common problem. *Przegląd Menopauzalny* 2006; 1: 36–42

d'Angelo et al. 1988

d'Angelo A, Giannini S, Benetollo P, Castrignano R, Lodetti MG, Malvasi L, Pati T, Crepaldi G: Efficacy of captopril in hypertensive diabetic patients. *The American Journal of Medicine* 1988; 84, Suppl. 3A: 155-158

Dahlöf et al. 1991

Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO: Morbidity and mortality in Swedish trial in old patients with hypertension(STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285

De Cesaris et al. 1993

De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, Andriani A, Lamontanara G: Glucose and lipid metabolism in essential hypertension: effects of diuretics and ACE-inhibitors. *Cardiology* 1993; 83: 165-172

DeFronzo 1981

DeFronzo RA: The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinica implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171

DeFronzo und Ferrannini 1991

DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

Deutsche Hochdruckliga 2007

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Deutsches Kompetenzzentrum Bluthochdruck. <http://www.hochdruckliga.info/>

Dhein et al. 1992

Dhein S, Titzer S, Wallstein M, Müller A, Gerwin R, Panzner B, Klaus W: Celiprolol exerts microvascular dilatation by activation of beta 2-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1992 Jul;346(1):27-31

Dietze et al. 1987

Dietze GJ, Rett K, Jauch KW, Wiclmayr M, Fink E, Hartl W, Gunther B, Frith H, Mehnert H :
Captopril bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus Typ II. *Herz* 1987; 12, Suppl.1: 16-21

Dietze et al. 1990

Dietze G, Wicklmayr M, Rett K, Mehnert H: Essentielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Fortschr Med 1990; 108: 103-106

Dimmitt et al. 1998

Dimmitt SB, Williams PD, Croft KD, Beilin LJ: Effects of beta-blockers on the concentration and oxidizability of plasma lipids. Clin Sci Colch 1998; 94: 573-578

Doberauer et al. 1998

Doberauer C, Closs J-R, Schax U, Zidek W: Vergleich der antihypertensiven Wirksamkeit von Quinapril und Lisinopril bei leichter und mittelschwerer Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1998; 27: 236-239

Dresdner Herz-Kreislauf-Tage 1997

Dresdner Herz-Kreislauf-Tage 1997: Betablocker der dritten Generation wirkt gleichzeitig auf Herz und Gefäße. Sonderdruck. ORGANON-Verlag Conventz, Am Bannholz 5c, 69469 Weinheim 1997

Dunn und Spencer 1995

Dunn JC, Spencer CM : Celiprolol. An evaluation of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of hypertension and angina pectoris. Drugs and Aging 1995; 7/5: 394-411

Dunne et al. 2001

Dunne F, Kendall MJ, Martin U: β -blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. Is there a role? Drugs 2001; 61/4: 429-435

Eastman und Keen 2000:

Eastman RC, Keen H: The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention. Lancet 1997; 350: Suppl. 1: 29-32

Elliot et al. 1995

Elliott WJ, Stein PP, Black HR: Drug treatment of hypertension in patients with diabetes. Diabetes Reviews 1995; 3: 477-509

Eriksson et al. 1989 :

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. : Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1989; 321: 337-343

Erley et al. 1993

Erley CM, Haefele U, Heyne N, Braun N, Risler T: Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. Hypertension 1993; 21: 810-815

Erley et al. 1994

Erley CM, Klass M, Krämer D, Braun N, Wolf S, Risler T: Favorable effects of beta-blocker with vasodilating activity (Celiprolol) regarding blood pressure, proteinuria and renal hemodynamics in patients with chronic glomerulonephritis. [Günstige Effekte eines Beta-Blockers mit vasodilatierender Aktivität (Celiprolol) auf Blutdruck, Proteinurie und renale Hämodynamik bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis]. Journal of Hypertension 1994; 12; Suppl.3: 103

Erley et al. 1996

Erley CM, Klass M, Krämer D, Berger E, Heyne N, Braun N, Wolf S, Risler T: Randomized controlled trial of ACE-inhibitors and beta-blockers with and without vasodilating activity in chronic glomerulonephritis. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34/11: 504-509

Erley et al. 1997

Erley CM, Berger ED, Heyne N, Klass M, Kramer D, Braun N, Wolf S, Risler T: Renale Hämodynamik und Proteinurie bei chronischer Glomerulonephritis unter Behandlung mit beta-Rezeptorenblockern oder ACE-Hemmern. Dtsch Med Wochenschr. 1997; 122 : 953-958

European Fructosamine Workshop 1990

European Fructosamine Workshop. Veranstaltet in Wien, 26. bis 28. Oktober 1989.

Schriftleitung: Kraupp O, Sinzinger H: Zur Einführung der neuen Fructosamin-Bestimmungsmethode – einer gemeinsamen Entwicklung von F. Hoffmann-La Roche AG und Boehringer Mannheim GmbH. Wien Klin Wochenschrift 1990; Suppl. 180

Expert Panel ... 1993

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summar of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II = ATP II). JAMA 1993; 269: 3015-3023

Fagerberg et al. 1990

Fagerberg B, Berglund A, Holme E, Wilhelmsen L: Metabolic effects of controlled-release Metoprolol in hypertensive men with impaired or diabetic glucose tolerance: a comparison with Atenolol. Journal of International Medicine 1990; 227: 37-43

VonFallois und Faulhaber 2001

VonFallois J, Faulhaber HD: Nebivolol, ein Betablocker der 3. Generation: Die moderne Therapie der arteriellen Hypertonie. Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 90/11: 435-441

Ferdinand 2001

Ferdinand KC: Update in pharmacologic treatment of hypertension. *Cardiol Clin* 2001; 19/2: 279-294

Ferranini et al. 1987

Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357

Ferranini und Natali 1991

Ferranini E, Natali A: Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J*. 1991 Apr;121(4 Pt 2):1274-82

Ferrari et al. 1991

Ferrari P, Rosman J, Weidmann P: Antihypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardio* 1991; 67, Suppl.2: 26B-35B

Feussner und Seegmüller 1999

Feussner G, Seegmüller A: Lipoprotein (a) und Arteriosklerose bei Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8: 61-67

Fogari et al. 1990 a

Fogari R, Lazzari P, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani G, , Boari L.: The effects of celiprolol in the short-term treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Curr Ther Res* 1990; 47: 879-888

Fogari et al. 1990 b

Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani G, Pasotti C: The effect of celiprolol on the blood lipid profile in hypertensive patients with high cholesterol levels. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1990 b; 4: 1287-1290

Fogari et al. 1999

Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Mugellini A, Lusardi P: Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1999; 33/4: 534-539

Fogari et al. 1989

Fogari R, Zoppi A, Pasotti C, Poletti L, Tettamanti F, Malamani G, Corradi L: Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different β -blockers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1989; 14, Suppl.7: 28-32

Forth et al. 1996

Forth W, Henschler D, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, München; Auflage: 7., völlig Neubearb. A. 1996

Frishman et al. 1989

Frishman WH, Flamenbaum W, Schoenberger J, Schwartz GL, Vidt DG, Neri GS, Greenberg S, Lazar E, Godfrey JC, Stevenson A, Lamon KD, Chang Y,

Magner DJ: Celiprolol in systemic hypertension. The American Journal of Cardiology 1989; 1: 839-842

Frishman et al. 1991

Frishman WH, Heiman M, Soberman J, Greenberg S, Eff J: Comparison of Celiprolol and Propranolol in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1991; 67/8: 665-670

Frohlich et al. 1991

Frohlich ED, Ketelhut R, Kaesser UR, Losem CJ, Messerli FH: Hemodynamic effects of celiprolol in essential hypertension. AM J Cardiol 1991; 68: 509-514

Gärtner et al. 2000

Gärtner HV, Eigentler TK, Maier V, Geldyyev A: Pathomorphologie systemischer renokardiovaskulärer Erkrankungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2000; 29: 445-458

Gall et al. 1992

Gall M-A, Rossing P, Skott P, Hommel E: Placebo-controlled comparison of Captopril, Metoprolol and Hydrochlorothiazide therapy in non-insulin-dependent diabetic patients with primary hypertension. Americ Journ of Hypertension 1992; 5: 257-265

Gansevoort et al. 1994

Gansevoort RT, Heeg JE, Dikkeschei FD, de Zeeuw D, de Jong PE, Dullaart RP: Symptomatic antoproteinuric treatment decreases serum lipoprotein(a) concentrations in patients with glomerular proteinuria. Nephrol Dial Transpl 1994; 9: 244-250

Garg und Grundy 1995

Garg A, Grundy SM: Treatment of dyslipidemia in patients with NIDDM. Diabetes Reviews 1995; 3: 433-445

Gelding et al. 1996

Gelding SV, Wadsworth J, Ali K, Niththyananthan R, Henderson AD, Johnston DG: Celiprolol improves insulin sensitivity and decreases serum cholesterol levels in hypertensive NIDDM patients. Diabetologia 1996; 39, Suppl.1: A 289

Giordano 1995

Giordano M, Matsuda M, Sanders L et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. Diabetes 1995; 44: 665-671

Goldman und Sajimon 1990

Goldman J, Sajimon G: Nonenzymatic Glycosylation of insulin receptors. Results in decreased insulin binding. Diabetes 1990; 39, Suppl.: 77

Gress et al. 2000

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. for the Atherosclerotic Risk In Communities Study (ARIC): Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912

Haasis und Bethge 1987

Haasis R, Bethge H: Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: A randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *European Heart Journal* 1987; Supplement M: 103-113

Hähnel 1994

Hähnel S: Der neue Fructosamin-Test im Monitoring des Diabetes mellitus. Aussagekraft und Beeinflussung durch Zweiterkrankungen und Medikamente. Dissertation, Halle 1994

Haffner 1993

Haffner SM: Lipoprotein (a) and Diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 835-840

Haffner 1998

Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998 ; 21: 60-178

Haffner et al. 1992

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-722

Haffner et al. 1998

Haffner SM, Lehto T, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234

Haffner et al. 1986

Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Rosenthal M, Knapp JA, Malina RM: Role of obesity and fat distribution in non-insulin-dependent diabetes mellitus in Mexican Americans and non-Hispanic whites: *Diabetes Care* 1986; 9: 153-161

Haffner und Miettinen 1997

Haffner SM, Miettinen H: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-162

Haffner et al. für die San Antonio Heart Studie 1992

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: Prospective analysis on the insulin-resistance. Syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722

Hanefeld 1981

Hanefeld ML: Das metabolische Syndrom. Dtsch Gesundh Wesen 1981; 36: 545-555

Hanefeld 1995

Hanefeld ML: Diateses mellitus und Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart, New York 1995: 286-302

Hanefeld 1997

Hanefeld ML: Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Mehnert 1997 (s.ebd.): 43-64

Hanefeld et al. 1991

Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U: Diabetes Intervention Study. Multi-interventional trial in newly diagnosed NIDDM. Diabetes Care 1991; 14/4: 308-317

Hanefeld et al. 1996

Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J, The DIS Group: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM. The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996; 39: 1577-1583

Hanefeld et al. 1999

Hanefeld M, Weigmann UJ, May C, Schwanebeck U, Terhaag B: Vergleichende Untersuchungen zum Einfluß der β 1-Blocker Talinolol und Metoprolol auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel bei Typ-2-Diabetes. Eine doppelblinde placebo-kontrollierte multizentrische Studie mit intraindividuellem cross-over-Design. Diabetes und Stoffwechsel 1999; 8: 69-74

Hanefeld und Leonhardt 1980

Hanefeld M, Leonhardt W: Das metabolische Syndrom. Dtsch Gesundh Wesen 1980; 36: 545-551

Hanefeld und Leonhardt 1996

Hanefeld M, Leonhardt W (Hrsg): Das metabolische Syndrom: ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten; Symposium in Dresden vom 8.-10. Dezember 1995: Metabolisches Syndrom – Syndrom X. Fischer, Jena, Stuttgart 1996

Hansson et al. 1998

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Me´nard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: for the HOT study group: Effects of intensive blood-pressure and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. The Lancet 1998; 351: 1755-1762

Hansson et al. 1999

Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Laube J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U, for the STOP-Hypertension-2 Study Group : Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension– 2 Study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756

Harris 1995

Harris MD: Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Clin Invest Med.* 1995 Aug;18(4):231-9. Review.

Haslacher 1994

Haslacher C: ACE inhibitor in metabolic syndrome. *Z Kardio* 1994 ; 83, Suppl 4: 21-29

Hauf-Zachariou et al. 1993

Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zulsdorf B, et al.: A double-blind comparison of the effects of Carvedilol and Captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 95-100

Hauner 1998

Hauner H: Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch med Wschr* 1998; 123: 777-782

Hauner 2002

Hauner HT: Insulin resistance and the metabolic syndrome - a challenge of the new millenium. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56, Suppl. 1: 25-29

Hauner et al. 1995

Hauner HT, Petruschke M, Russ K, Rohrig K, Eckel J: Effects of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologie* 1995; 38: 764-771

Haustein 1996

Haustein K-O: Zur Kombination von ACE-Hemmern mit Calcium-Antagonisten bei der Behandlung der Hypertonie sowie der Myokardhypertrophie und der diabetischen Nephropathie. Hrsg: Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen, Köln 1996

Heinemann et al. 2000

Heinemann L, Sawicki PT, Niederau CM, Starke AAR: Klinische Chemie. In: Berger 2000 (s.ebd.): 44-65

Heller et al. 1993

Heller FR, Jasmart J, Honore P, Derue G, Novik V, Galanti L, Parfonry A, Hondekijin JC, Buysschaert M: Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. *Diabet Care* 1993; 16: 819

Helmrich et al. 1991

Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325: 147-152

Henrichs et al. 1997

Henrichs HR, Breidert M, Willms B: ADA und WHO revidieren Diabetes-Definitionen und Kriterien für die Diagnose. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997; 6/5: 228-233

Herings et al. 1995

Herings RMC, deBoer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A: Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195-1198

Herrmann et al. 1988a

Herrmann JM, Bischof F, von Heymann F, et al.: Effects of celiprolol on serum lipids in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 41C-44C

Herrmann et al. 1988b

Herrmann JM, von Heyman F, Freischütz G: Lipid Profile Improvement Following Celiprolol. *The Journal of International Medical Research* 1988; 16, Suppl.1: 39A – 46A

Herrmann und Mayer 1988

Herrmann JM, Mayer EO : A long-term study of the effects of celiprolol on blood pressure and lipid-associated risk factors. *AM Heart J* 1988; 116, Suppl.1: 1416-1421

Hörl und Hörl 2000

Hörl JM, Hörl WH: Risikofaktor Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2000; 29: 176-180

Hoffmann und Hoffmann 1985

Hoffmann W, Hoffmann H: Ergebnisse der Selectol®-Feldstudie in Österreich. *Wiener medizinische Wochenschrift* 1985; 135, Suppl.93: 3-12

Hoffmann und Hoffmann 1986

Hoffmann W, Hoffmann H.: Results of the Austrian Celiprolol postmarketing surveillance study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8, Suppl. 4: 88-90

Houterman et al. 1999

Houterman S, Verschuren WM, Hofman A, et al.: Serum cholesterol is a risk factor for myocardial infarction in elderly men and women. *The Rotterdam Study. J Intern Med* 1999; 246: 25-33

Hrnciar et al. 1992

Hrnciar J, Jrnciarova M, Jakubikova K : The role of calcium inhibitors in the treatment of arterial hypertension. Vnitr Lek 1997; 43/2: 74-80

Jackson und Garrison 1996

Jackson EK, Garrison JC: Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. (eds.): Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York 1996: 733-758

Jacob et al. 1999 a

Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ, Volk A, Mehnert B, Loblein K, Haring HU: Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. Blood-Press 1999; 8/5-6: 261-268

Jacob et al. 1999 b

Jacob S, Fogt DL, Dietze GJ, Henriksen EJ : The beta2-adrenergic modulator celiprolol reduces insulin resistance in obese Zucker rats. Life Sciences 1999; 64/22: 2071-2079

Jacob et al. 1996

Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B; Augustin HJ, Dietze GJ: Different effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the Carvedilol-Metoprolol study. J Hypertens 1996; 14: 489-494

Jahnke et al. 1969

Jahnke K, Daweke H, Liebermeister H, Schilling WH, Thamer G, Preiss H & Gries FA: Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans. Diabetes. Proceedings of the 6th Congress of the International Diabetes Federation, pp 533 – 539. Amsterdam: Excerpta Medica

Jahrmärker 1993

Jahrmärker H: Wann muss, wann soll, wann kann ich ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz geben? Medizinische Klinik 1993; 88/8: 496-502

Janka et al. 1987

Janka HU, Ziegler AG, Standl E, Mehnert H: Daily insulin dose as a predictor on macrovascular disease in insulin treated non-insulin-dependent diabetics. Diabet Metab 1987; 13: 359-364

Janka et al 1999

Janka HU, Standl E, Standl R: Allgemeiner Überblick über die Angiopathien. In: Mehnert et al. 1999 (s.ebd.): 334-372

Janka et al. 2000

Janka H, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Lauterbach KL, Renner R, Hrsg. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. 1. Auflage. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Düsseldorf 2000: 1-38

Jauch et al. 1987

Jauch K-W, Hartl W, Guenther B, Wicklmayr M, Rett K, Dietze G: Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 448-454

Johnston et al. 1995

Johnston GD, Vyssoulis G, Feely J, Holden RD, Radley DR: Effect of Celiprolol and Metoprolol on lipids, fibrinogen and airways function in hyperlipidaemic hypertensives: A randomised double-blind long-term parallel group trial. *J Hum Hypertens* 1995; 9/2: 123-9

Joint National Committee (JNC) 1997

Joint National Committee: The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Acrc Intern Med* 1997; 157: 2413-2446

Kahn et al. 2005

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304

Kannel und McGee 1979

Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13

Kario et al. 1994

Kario K, Matsuo T, Imiya M et al: Close relation between lipoprotein(a) levels and atherothrombotic disease in Japanese subjects >75 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1187-1190

Karow und Lang 1993

Karow Th, Lang R: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln 1993

Kaufmann und Löhr 1992

Kaufmann W, Löhr G-W: *Pathophysiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1992

Katayama 2001

Katayama S: Antihypertensive treatment in diabetics. *Nippon-Rinsho* 2001; 59/5: 961-965

Kellerer und Häring 1999

Kellerer M, Häring HU: Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2Diabetes. In: Mehnert et al. 1999 (s.ebd.): 53-70

Kendall et al. 1991

Kendall MJ, Maxwell S, Sandberg A, Westergren G: Controlled release Metoprolol. Clinical Pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21/5: 319-330

Kimmerle und Berger 2000

Kimmerle R, Berger M: Fettstoffwechselstörung bei Diabetes mellitus. In: Berger 2000 (s.ebd.): 688-698

Kjekshus et al. 1990

Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, Blackey AR, Henning H, Ross J (jr.): Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. European Heart Journal 1990; 11: 43-50

Klass 1997

Klass M: Veränderungen der renalen Hämodynamik durch den sympathomimetischen Beta-Blocker Celiprolol im Vergleich zu Atenolol und dem ACE-Hemmer Ramipril bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis. Dissertation, Hatzenhofen 1997

Klein 1995

Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-268

Klein 1992

Klein W: Antihypertensive Therapie und Beeinflussung metabolischer Risikofaktoren (Glukose und Fettstoffwechsel). Z Kardiologie 1992; 81: 295-302

Klein et al. 1990

Klein G, Berger J, Olsson G, Menzel T: Doppelblindvergleich der Einmalgabe von 50 mg Metoprolol-CR/ZOK und 50 mg Atenolol bei unkomplizierter Hypertonie. J Clin Pharmacol 1990; 30: 72-77

Kroder et al. 1996

Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhöfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Häring HU: Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. J Clin Invest 1996; 97: 1471-1477

Kuusisto et al. 1994

Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in the elderly subjects. Diabetes 1994; 43: 960-967

Laakso 2001

Laakso M: Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenges for treatment and prevention. J Intern Med 2001; 249: 225-235

Laakso et al. 1990

Laakso M, Voutilainen E, Sarlund E et al.: Serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin-dependent diabetics. Atherosclerosis 1990; 10: 672-679

Laakso et al. 1996

Laakso M, Karjalainen L, Lempiäinen-Kuosa: Effects of Losartan on Insulin Sensitivity in Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1996; 28: 392-396

Landgraf und Halsbeck 1999

Landgraf R, Halsbeck M: Diagnose und Differentialdiagnose. In: Mehnert et al. 1999 (s.ebd.): 71-102

Landin et al. 1994

Landin K, Tengborn L, Smith U: Metformin and Metoprolol CR treatment in non-obese men. *Medicine* 1994; 235: 335-341

Landsberg 1986

Landsberg L: Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 61: 1081-1090

Leonhardt 1997

Leonhardt W: *The Metabolic Syndrome*. Fischer, Jena 1997

Lerch et al. 1999

Lerch M, Weidmann P, Ho MP, Gerber P, Eckenberger P, Kaemmereit A, Teuscher AU.: Metabolic effects of Temocapril in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33/4: 527-533

Leren 1990

Leren P: Lipid effects of antihypertensive drugs. *Clin Exp Hyertens A* 1990; 12: 761-768

Lithell 1991

Lithell HO 1991: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209

Lucarini und Salvetti 1988

Lucarini AR, Salvetti A: Systemic and renal hemodynamic effects of celiprolol in essential hypertensives. *Am J Card* 1988; 61: 45C-48C

Lütkes und Philipp 1998

Lütkes P, Philipp Th: Vergleichbare blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol Zok und Carvedilol bei Patienten mit essentieller Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1998; 27: 335-340

Lütkes et al. 2000

Lütkes P, Schäfers RF, Philipp Th, Ritz E: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2000; 29/10: 469-476

Luna und Feinglos 2001

Luna B, Feinglos M: Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001; 286/16: 1945-1948

Lundgren et al. 1990

Lundgren H, Bentsson C, Lapidus L, Bentsson L: Antihypertensive drugs and glucose metabolism: comparison between a diuretic, a beta-blocker and felodipine, a new calcium antagonist in subjects with arterial hypertension and diabetes. Journal of International Medicine 1990; 228: 597-602

Lydtin und Lohmöller 1977

Lydtin H, Lohmöller G: Beta-Rezeptoren-Blocker. Aesopus Verlag GmbH, Luga-no, München 1977

MacLeod and McLay 1998

MacLeod MJ, McLay J: Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus. Drugs 1998; 56/2: 189-202

MacMahon und MacDonald 1987

MacMahon SW, Mac Donald GJ: Antihypertensive treatment and plasma lipoprotein levels: the associations in data from a population study. Am J Med 1987; 80, Suppl 2A: 40-47

MacMahon et al. 1990

MacMahon S, Peto R, Culter J et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-774

MacMahon et al. 1989

MacMahon, S, Cutler JA, Stamler J: Antihypertensive drug treatment: potential, expected, and observed effects on stroke and on coronary heart disease. Hypertens 1989; 13, Suppl 1: 45-50

Maitland-van der Zee et al. 2001

Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Kloosterman JM, Seidell JC, Leufkens HG, de Boer A: The association between antihypertensive drug therapies and plasma lipid levels in the general population. J Hum Hypertens 2001; 15/10: 701-705

Malmberg et al. 1995

Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 57-65

Malminiemi 1995

Malminiemi K: Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9/2: 295-304

Malminiemi 2000

Malminiemi-K: Long-term celiprolol therapy lowers fasting plasma leptin levels. Celiprolol Multicenter Study Group. *Cardiovasc-Drugs-Ther.* 2000; 14/1: 67-75

Malminiemi et al. 1995

Malminiemi K, Lahtela JT, Huupponen R : Effects of celiprolol on insulin sensitivity and glucose tolerance in dyslipidemic hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 33/3 (1995) 156-163

Malminiemi et al. 1998

Malminiemi K, Lahtela J, Malminiemi O, Ala-Kaila K, Huupponen R: Insulin sensitivity in a long-term crossover trial with celiprolol and other antihypertensive agents. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1998; 31/1: 140-145

Malminiemi et al. 1997

Malminiemi K, Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Oikonen V, Haaparanta M, Nuutila P: Acute effects of celiprolol on muscle blood flow and insulin sensitivity: studies using [¹⁵O]-water, [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52/1: 19-26

Mancia 1988

Mancia G: The central and peripheral hemodynamics of celiprolol. *Am Heart J* 1988; 116/5: 1405-1411

Martens 1991

Martens J: Beeinflussen Antihypertensiva die Serumlipide? Dissertation, Bonn 1991

Mediratta et al. 1995

Mediratta S, Fozailoff A, Frishman WH : Insulin resistance in systemic hypertension: pharmacotherapeutic implications. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 943-956

Medizinische Klinik Tübingen 1999

Medizinische Klinik Abt. IV und Spezielle Laboratorien: Referenzbereiche und Labor-Anforderungs-Hinweise, Universitätsklinikum Tübingen, Ausgabe Juni 1999

Mehnert 1997

Mehnert H (Hrsg): Herz, Gefäße und Diabetes: Das metabolische Syndrom im Blickfeld von Kardiologie und Diabetologie. Medikon, München 1997

Mehnert et al. 1999

Mehnert H, Standl E, Usadel K-H (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. 4., neubearb. Auflg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1999

Messerli und Grossman 2001

Messerli FH, Grossman E: Hypertension in diabetes mellitus: role of β -blockers. *Drugs* 2001; 61/10: 1531-1533

Messerli und Grossman 2000

Messerli FH, Grossman E: Clinical Trials Review: Doxazosin Arm of the ALLHAT Study Discontinued: How equal are antihypertensive drugs? *Current Hypertension Reports* 2000; 2: 241-242

Messerli et al. 1998

Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279/23: 1903-1907

Michaelis und Jutzki 1991

Michaelis D, Jutzki E: Diabeteshäufigkeit in der BRD. *Diabet J Schulungsprofil* 1991; 3: 4-7

Michaelis und Jutzki 1991

Michaelis D, Jutzki E: Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z Klin Med* 1991; 46: 59-64

Middeke 1997

Middeke M: Diagnostische Aspekte und Langzeit-Therapie der koronaren und hypertensiven Herzkrankheit bei Diabetes. In: Mehnert 1997 (s.ebd.): 143-160

Middeke et al. 1997

Middeke M, Richter WO, Schwandt P, Holzgreve H: The effects of antihypertensive combination therapy on lipid and glucose metabolism: Hydrochlorothiazide plus Sotalol versus Hydrochlorothiazid plus Captopril. *Int J Pharmacol Ther* 1997; 35: 231-234

Milne und Buckley 1991

Milne RJ, Buckley MMT: Celiprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41: 941-969

Moan et al. 1995

Moan A, Os I, Hjermann I, Kjeldsen SE: Hypertension therapy and risk of coronary heart disease: how do antihypertensives affect metabolic factors? *Cardiology* 1995; 68: 89-93

Modan et al. 1985

Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985 ; 75 : 809-818

Mogensen 1998

Mogensen CE: Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. BMJ 1998; 317: 693-694

Mogensen und Standl 1990

Mogensen CE, Standl E (Hrsg.): Spätkomplikationen des Diabetes mellitus: Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. De Gruyter, Berlin, New York 1990

Mohrle et al. 1993

Mohrle W, Suhler K, Richter WO, Schwandt P: Lipidmetabolismus – Einfluß von Kardiaka und ACE-Hemmern. Effekte von Antiarrhythmika, ACE-Hemmern, positiv inotropen Substanzen und Antianginosa. Fortschr Med 1993; 111: 61-64

Morales et al. 1993

Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM : Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart Study. Diabetes 1993; 42: 154

Morgan et al. 2001

Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ: ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. Am J Hypertens 2001; 14/3: 241-247

MRC WP 1992

MRC (Medical Research Council) Working Party: Medical Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304: 405-412

Müller-Wieland und Krone 1995

Müller-Wieland D, Krone W: Fettstoffwechselstörungen bei Insulinresistenz. Herz 1995; 20/1: 33-46

MMW 1996

Münch.med.Wschr. 138 (1996) Beilage: 1-11. Medizin Verlag GmbH München, München 1996

National Cholesterol Education Program 1994

National Cholesterol Education Program: Second report of the Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Circulation 1994; 89: 1329-1445

Nauck und Hücking 1999

Nauck MA, Hücking K: Die HOT-Studie: Wie wirken sich bei Patienten mit Hypertonus eine intensive Blutdrucksenkung und eine niedrig dosierte ASS-Behandlung auf kardiovaskuläre Risiken aus? Diabetes und Stoffwechsel 1999; 8: 83-85

Niederrau und Reinauer 1998

Niederrau CM, Reinauer H: Glykämie-Langzeitparameter. In: Thomas 1998 (s.ebd.): 145-152

Nilsson et al. 1998

Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, et al.: Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1199-1202

Novartis-Fachinformation 1998

Novartis Pharma. Sandoz Linie: Cibacen. Fachinformation. Juli 1998 / MS 07/8/ Art. 7696

Östman et al. 1998

Östman J, Asplund K, Bystedt T, Dahlof B, Jern S, Kjellstrom T, Lithell H: Comparison of effects of Quinapril and Metoprolol on glycaemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. Swedish Quinapril Group. J Intern Med 1998; 244/2: 95-107

Ohkubo et al. 1995

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-117

Omvik et al. 1994

Omvik P, Leer J, Istad H, Westergren G: Equal efficacy and improved tolerability with 50 mg controlled-release Metoprolol compared with 100 mg conventional metoprolol in hypertensive patients. Am J Ther 1994; 1: 65-73

Orchard 1998

Orchard T: Diabetes: a time for excitement – and concern. BMJ 1998; 317: 691-692

Paisey 1980

Paisey RB: The relationship between blood glycosylated haemoglobin and home capillary blood glucose levels in diabetics. Diabetologia 1980; 19: 31

Papadakis et al. 1999

Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF: Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein(a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *Am J Hypertens* 1999; 12: 673-681

Passa et al. 1987

Passa P, Le Blanc H, Marre M : Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. *Diabetes Care* 1987; 10: 200-204

Petrie et al. 1997

Petrie JR, Morris AD, Ueda S, donnelly R, Connell JMC, Elliott HL: Trandolapril does not affect insulin sensitivity in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *J Hypertens* 1997 ; 15, suppl 4: 77

Pharmacia & Upjohn GmbH

Selectol. Fachinformation. Mai 1997

Pietila et al. 2000

Pietila-M; Malminiemi-K, Huupponen-R, Rouru-J, Pulkki-K, Pere-E, Voipio-Pulkki-LM: Celiprolol augments the effect of physical exercise on insulin sensitivity and serum lipid levels in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2/1: 81-90

Pittner 1983

Pittner H: Pharmakodynamische Wirkungen von Celiprolol, einem kardioselektiven β -Rezeptoren-Blocker. Pharmacodynamic effects of Celiprolol, a cardioselective beta-receptor blocker. *Arzneim Forsch / Drug Res* 1983; 33/1: 13-25

Pittrow 2005

Pittrow D, Medikamente gegen Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Pharmakoepidemiologische Aspekte bei der Verordnung von Antihypertensiva und Antidiabetika in der primärärztlichen Versorgung in Deutschland. Shaker, Aachen 2005

Pittrow et al. 2006

Pittrow D, Stalla GK, Zeiher AM, Silber S, März W, Pieper L, Klotsche J, Gläsermer H, Ruf G, Schneider HJ, Lehnert H, Böhrer S, Koch U, Wittchen H-U: Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. *Medizinische Klinik* 2006; 101/8: 635-644

Pollare et al. 1989a

Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and Captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321: 868-873

Pollare et al. 1989b

Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C: Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BJM* 1989; 298: 1152-1157

Priebe 1993

Priebe P: Hypertoniebehandlung mit Rücksicht auf den Stoffwechsel. Eine Forderung an die heutige Therapie der essentiellen Hypertonie. *Fortschr Med* 1993; 111: 227-230

Pristautz und Stradner 1986

Pristautz H, Stradner F: Wirkung von Celiprolol und Metoprolol auf die Serumlipide bei Patienten mit verschiedenen Formen von Hyperlipoproteinämie. *WMW = Wiener Medizinische Wochenschrift* 1986; 17: 443-448

Pyörälä et al. 1997

Pyörälä K, Pedersen T, Kjeksus J, et al.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620

Rabkin et al. 1994

Rabkin SW, Huff MW, Newman C, et al. : Lipids and lipoproteins during antihypertensive drug therapy : comparison of Doxazosin and Atenolol in a randomised, double-blind trial: the Alpha Canada Study. *Hypertension* 1994; 24: 241-248

Rathmann et al. 2003

Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High Prevalence of Undiagnosed Diabetes Mellitus in Southern Germany: Target Populations for Efficient Screening. *The KORA Survey 2000. Diabetologia* 2003; 46: 182-189

Ravid et al. 1993

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Benatal T, Kath B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinin and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581

Reaven 1988

Reaven GM: Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607

Reaven 1991

Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202

Rett 1997

Rett K: Hypertonie im Kontext des metabolischen Syndroms und des Typ-II-Diabetes. In: Mehnert 1997 (s.ebd.): 93-102

Rett et al. 1988

Rett K, Lotz N, Wicklmayr M, et al.: Verbesserte Insulinwirkung durch ACE-Hemmung beim Typ-II-Diabetiker. Dtsch med Wschr 1988; 113: 243-249

Rett et al. 1990

Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ, Mehnert H: Effects of Captopril and Metoprolol on glycemic control, lipid profile and coronary risk in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes. Diabetes 1990; 39, suppl: 172

Riesen 1998

Riesen WF: Fettstoffwechsel. In: Thomas 1998 (s.ebd.): 171-190

Sawicki 1995

Sawicki PT: Betablocker und Diuretika: Therapeutika der 1. Wahl bei Diabetes mellitus und Hypertonie. Wien Klin Wochenschr 1995; 107: 629-639

Sawicki und Berger 1993

Sawicki PT, Berger M: Metabolische Effekte von Beta-Rezeptorenblockern. Was muss man beachten? 1. Aufl., Mainz: Kirchheim 1993

Sawicki und Siebenhofer 2001

Sawicki PT, Siebenhofer A: Betablocker treatment in diabetes mellitus. J Intern Med 2001; 250: 11-17

Schäfers et al. 1994

Schäfers RF, Mehnert E, Ritz E, Philipp Th, für die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Liga, Heidelberg: Empfehlungen für die Behandlung des Hochdruckes bei Diabetes. Diabetes und Stoffwechsel 1994; 3: 1-10

Scheen et al. 1998

Scheen AJ, Weekers L, Lefèbvre PJ: Guidelines for the treatment of arterial hypertension in diabetic patients. Intern Diabetes Monitor 1998: 1-8

Schernthaner 1990

Schernthaner G: Hypertonie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus: Pathophysiologische Interaktionen und therapeutische Konsequenzen. Wien Klin Wochenschr 1990; 102: 707-712

Schernthaner 1996

Schernthaner G: Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Teil 1. Interventionsstrategien zur kardiovaskulären Protektion. Diabet Stoffw 1996; 5: 223

Schernthaner 2004

Schernthaler G: Hypertonie. Acta Medica Austriaca 2004; 31/5: 166-167

Schernthaler et al. 1999

Schernthaler G, Ritz E, Philipp Th, Bretzel R: Die Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Deutsche med Wschr 1999; 124: 393-395

Schlueter et al. 1993

Schlueter W, Keilani T, Battle DC: Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein(a) by a Fosinopril. Am J Cardio 1993; 72: 37-44

Schnack et al. 1996

Schnack Ch, Hoffmann W, Hopmeier P, Schernthaler G: Renal and metabolic effects of 1-year treatment with Ramipril or Atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39: 1611-1616

Schnell und Standl 1993

Schnell und Standl: Hypertonie und Insulinresistenz. In: Heinen E, Beyer M (Hrsg.): Endokrinologie: Hypertonie und Ödeme. pmi Frankfurt / Main 1993: 78-83

Scholze und Klein 1996

Scholze L, Klein G: Gleichwertige Blutdrucksenkung und Verträglichkeit von Metoprolol mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, 50 mg einmal täglich, und herkömmlichem Metoprolol, 50 mg zweimal täglich. Eine doppelblinde 8wöchige Vergleichsstudie bei Hypertonikern. Clin Drug Invest 1996; 11/6: 331-338

Schwandt 1997

Schwandt P: Dyslipoproteinämie: frühe Bedrohung und ständiges Risiko. In: Mehnert 1997 (s.ebd.): 83-92

Setzler 2000

Setzler BAL: Veränderung der renalen Hämodynamik bei Diabetes mellitus Patienten Typ II mit beginnender Proteinurie durch den β 1-Rezeptorblocker Celiprolol im Vergleich mit Metoprolol und Benazepril (eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie). Dissertation Tübingen 2000

SHEP 1991

SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension. JAMA 1991; 265: 3255-3264

Sheu et al. 2001

Sheu, WH-H, Lee W-J, Lin L-Y, Chang R-L, Chen Y-T : Tumor necrosis factor α -238 and -308 Polymorphisms do not associate with insulin resistance in hypertensive subjects. Metabolism 2001; 50/12: 1447-1451

Silbernagl und Lang 1998

Silbernagl S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 2. Auflage 2005, 1998

Silbernagl und Despopoulos 2003

Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Thieme, Stuttgart, 6. Auflage 2003

Singer et al. 1992

Singer D, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC: Association of HbA-1c with prevalence of cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992; 41 : 202-208

Skarfors et al. 1989

Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H: Do antihypertensive drugs precipitate diabetes mellitus in predisposed men? Br Med J 1989; 298: 1147-1152

Sowers und Epstein 1995

Sowers JR, Epstein M: Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. Hypertension 1995; 26: 869-879

Stamler 1991

Stamler J: Blood pressure and high blood pressure. Aspects of risk. Hypertension 1991; 18: 195-107

Stamler et al. for the MRFIT 1993

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Invention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple RiskFactor Interventional Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444

Standl 1995

Standl E: Hyperinsulinemia and atherosclerosis. Clin Invest Med 1995; 18: 261-266

Standl 1997

Standl E: Pathophysiologie des metabolischen Syndroms und des Typ-II-Diabetes. In: Mehnert 1997 (s.ebd.): 15-24

Standl et al. 1996

Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, Holle R: Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. Diabetologia 1996; 39: 1540-1545

Starke 2000a

Starke AAR: Pathobiochemie, Pathophysiologie und Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie. In: Berger 2000 (s.ebd): 264-274

Starke 2000b

Starke AAR: Pathobiochemie, Pathophysiologie und Pathogenese des Stoffwechselsyndroms Typ-2-Diabetes. In: Berger 2000 (s.ebd.): 423-444

Starke 2000c

Starke AAR: Pathogenese und Pathophysiologie der Makroangiopathie des Diabetes mellitus. In: Berger 2000 (s.ebd.): 445-454

Stein und Black 1991

Stein PP, Black HR: Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 425-448

Stout 1981

Stout RW: Blood glucose and atherosclerosis. Arteriosclerosis 1981; 1: 227-234

Stout 1987

Stout RW: Insulin and atheroma – an update. Lancet 1987; 1: 1077-1079

Stout 1990

Stout RW: Insulin and atheroma – 20-year perspective. Diabetes Care 1990; 13: 631-654

Stout 1990

Stout RW: Diabetes, Atherosclerosis, and Aging. Diabetes Care 1990; 3, suppl 2: 20-23

Struthers 1985

Struthers AD: The choice of anti-hypertensive treatment in the diabetic patient. Postgrad Med J 1985; 61: 563-569

Swedberg für die CONSENSUS Study Group 1987

Swedberg K, CONSENSUS Study Group: CONSENSUS-Study (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival). New Engl J Med 1987; 316: 1429-1435

Syvänne 1997

Syvänne PT: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997; 350, suppl 1: 20-23

Taylor 1988

Taylor SH: Celiprolol in hypertension. Am Heart J 1988; 116, suppl 5/2: 1426-1434

Tesch 1991

Tesch O: Halbwertzeiten der glykierten Proteine HbA-1c und Fructosamin bei der therapeutischen Neueinstellung von Diabetikern und daraus folgende Möglichkeiten der Stoffwechselkontrolle. Dissertation Hamburg 1991

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993
The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 392: 977-986

The Expert Committee ... 1997
The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Report. Diabet Care 1997; 20: 1183-1197

The HOPE-Study 2000
The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). Lancet 2000; 355: 253-259

Thefeld 1999
Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 1999; 61: 85-89

Thomas 1998
Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5.Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998

Trimarco et al. 1987
Trimarco B, Lembo G, De Luca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Voipe M, Orofino G, Condorelli M: Effects of Celiprolol on systemic and forearm circulation in hypertensive patients: a double-blind cross-over study versus Metoprolol. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 27: 593-600

Tse und Kendall 1994
Tse WY, Kendall M: Is there a role for beta-blockers in hypertensive diabetic patients? Diabetic Medicine 1994; 11: 137-144

Tsukiyama et al. 1988
Tsukiyama H, Otsuka K, Horii M: Haemodynamic effects of new β -blockers with vasodilatory properties in essential hypertension. Drugs 1988; 36, supp 6: 48-54

Tuck 1988
Tuck M: Management of hypertension in the patient with diabetes mellitus. Focus on the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Hypertens 1988; 1: 384-388

Turner et al. 1998

Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828

UKPDS 38 1998

UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703-713

UKPDS 39 1998

UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Brit med J* 1998; 317: 713-720

UKPDS 40 1998

UK Prospective Diabetes Study Group: Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *Brit Med J* 1998; 317: 720- 727

Vaag et al. 1996

Vaag A, Alford F, Beck-Nielsen H: Intracellular glucose and fat metabolism in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM); acquired versus genetic metabolic defects? *Diabet Med* 1996; 13: 806-815

Van Inwegen et al. 1986

Van Inwegen RG, Khandwala A, Gordon RJ, Sutherland CA, Wolf P, Pruss TP: Mechanistic studies on the "bronchosparring" activity of celiprolol, a cardioselective beta-adrenoceptor antagonist. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1986 Nov; 284(1):127-44.

VanMiegheim 1997

VanMiegheim W: Evaluation of glucose tolerance during treatment with Celiprolol in patients with mild arterial hypertension without diabetes mellitus. *The Genker General Practitioners. Acta Clinica Belgica* 1997; 52/6: 360-366

Velussi et al. 1996

Velussi M et al.: Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-222

Vlassara et al. 1994

Vlassara H, Bucala R, Striker L: Pathogenetic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994; 70: 138

Webber und Macdonald 1993

Webber J, Macdonald IA: Metabolic actions of catecholamines in man. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 393-413

Webster und Scott 1997

Webster MWI, Scott RS: What cardiologists need to know about diabetes. The Lancet 1997; 350: 23-28

Weidmann et al. 1993

Weidmann P, Courten de M, Ferrari P, Bohlen L: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22, suppl 6: 98-105

Weidmann et al. 1988

Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, Uehlinger DE, Trost BN: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs 1988; 35, suppl 6: 118-134

Weisser et al. 2000

Weisser B, Mengden T, Vetter H: Arterielle Hypertonie bei älteren Patienten: Definition, Pathophysiologie und prognoseorientierte Therapie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2000; 29/7: 282-289

Westergren et al. 1994

Westergren G, Olofsson B, Parlevliet K: Effective once-daily treatment of hypertension with low-dose, controlled-release Metoprolol. Pooled results from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Cur Ther Res 1994; 55/2: 142-148

WHO 1999

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO, Geneva, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

WHO Study Group 1994

Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group, Geneva 16.-20. Nov. 1992

WHO technical report Series 844, Genf 1994

WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee 1999

World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-183

Wicklmayr et al. 1999

Wicklmayr M, Rett K, Standl E: Hypertonie. In: Mehnert et al 1999 (s.ebd): 407-415

Wieselgren et al. 1990

Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A, Olofsson B, Bergstrand R:
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Metoprolol Controlled
Release (CR/ZOK) 50 mg in Young Subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 28-32

William-Olson et al. 1979

William-Olson T, Fellenius e, Bjornthrop P, Smith U: Differences in metabolic
responses to beta-adrenergic stimulation after Propranolol and Metoprolol
administration. *Acta Med Scand* 1979; 205: 201-209

Wilson et al. 2001

Wilson SH, Kennedy FP, Garratt KN: Optimisation of the management of
patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging*
2001; 18/5: 325-333

Wilson et al. 1991

Wilson IWF, Cupples A, Kannel B: Is hyperglycemia associated with
cardiovascular disease? The Framingham Study. *Amer Heart J* 1991; 121: 586

Yiki-Järvinen 1993

Yki-Järvinen H: Action of insulin on glucose metabolism in vivo. *Baillieres Clin
Endocrinol Metab* 1993; 7: 903-928

Younis et al. 2001

Younis N, Burnham P, Patwala A, Weston PJ, Vora JP: Beta blocker prescribing
differences in patients with and without diabetes following a first myocardial
infarction. *Diabet Med* 2001; 18/2: 159-161

Danksagung

Vielen Dank besonders Herrn Prof. Dr. T. Risler für die Überlassung des interessanten Themas und der Anleitung bei der Durchführung der Arbeit.

Vielen Dank auch meinen weiteren akademischen Lehrern und Dozenten:

Prof. Dr. P. Enck

Prof. Dr. med. C. Erley

Prof. Dr. med. H.-V. Gärtner

Prof. Dr. med. S. Zipfel

Vielen Dank schließlich für die vielfältige Unterstützung seitens meiner Familie und meiner Freunde.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Ursula Werz
Wohnort	Tübingen
Geboren	11.01.1961, Ravensburg
Familienstand	ledig zwei Kinder (20 und 26 Jahre)
Nationalität	deutsch

Schulbildung

09.1967 – 07.1971	Grundschule, Wolfegg
08.1971 – 06.1980	Gymnasium, Bad Waldsee
06.1980	Abitur

Berufsausbildung und Berufstätigkeit

04.1982 – 02.1989	Studium der Theologie, Universität Tübingen, Schwerpunkt: Fachbereich Ethik, Prof. Dr. D. Mieth
17.02.1989	Diplomprüfung in katholischer Theologie
09.1990 – 10.1993	Landesverband Kath. Kindertagesstätten der Diözese Rottenburg-Stuttgart e.V., Fachverband des Caritasverbandes für Württemberg: Fachberatung
10.1993 – 05.2002	Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen
05.2002	3. Staatsexamen

09.2002 – 02.2004 Ärztin im Praktikum, Universität Tübingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung III: Entwicklungsneurologie, Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie, Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann

Seit 09-2004 Ärztin in Weiterbildung zum Facharzt Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin VI - Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. S. Zipfel

Publikation

Berger ED, Setzler BA, Werz U, Blood pressure reduction is necessary for the reduction of proteinuria in diabetic nephropathy – comparison of different antihypertensive agents. Nephrol Dial Transplant 14 (1999), Suppl. 4: S. 28-29

Promotion

Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. med. T. Risler, Leiter der Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin IV – Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. H.-U. Häring

Ursula Werz, Tübingen 04.04.2008