

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Klinische Studien/Klinische
Praxis: Valsartan: modernes
Antihypertensivum mit
antidiabetogener Wirkung**

Ludvik B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(7-8), 206-208

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Valsartan: modernes Antihypertensivum mit antidiabetogener Wirkung

B. Ludvik

Das erhöhte Risiko einer Diabetesmanifestation bei Patienten mit Hypertonie rückt die Wahl des geeigneten Antihypertensivums zunehmend in den Mittelpunkt therapeutischer Entscheidungen. Während Betablocker und hochdosierte Diuretika das Diabetesrisiko erhöhen, scheint die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems die Insulinresistenz und somit die Diabetesentwicklung günstig zu beeinflussen. Nun liegen diesbezüglich interessante Ergebnisse mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Valsartan vor.

Die steigende Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2, welcher mit einer erhöhten, vorwiegend kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht [1], stellt eine enorme Belastung sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesundheitssysteme dar. Der Diabetes mellitus Typ 2 entsteht im Rahmen des metabolischen Syndroms, welches viszerale Fettakkumulation, Hyper-/Dyslipidämie, Hypertonie sowie gegebenenfalls den Diabetes mellitus Typ 2 umfaßt. Die Insulinresistenz als zentraler Stoffwechseldefekt spielt sowohl bei der Entstehung des Diabetes als auch der Hypertonie eine bedeutende Rolle. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weist daher eine Hypertonie auf, sodaß Antihypertensiva in der Regel ein fixer Bestandteil der Medikation von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind. Während ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker (ARB, Sartane) aufgrund ihrer Stoffwechselneutralität und der günstigen Wirkungen auf die Mortalität [2] die Mittel erster Wahl darstellen, wurde auch für Betablocker, welche an sich die Insulinresistenz verstärken, eine Senkung von Komplikationen und Mortalität bei manifestem Diabetes belegt [3]. Die Hypertonie als Komponente des metabolischen Syndroms tritt jedoch meistens lange vor der Diabetesmanifestation auf, sodaß gerade in Hinblick auf die Insulinresistenz und deren Bedeutung in der Diabetesentstehung der Wahl des geeigneten Antihypertensivums eine wichtige Rolle zukommt.

Eine Langzeitbeobachtung [4] an 12.550 Personen zeigte für Hypertoniker im Vergleich zu normotensiven Individuen eine 2,5fach höhere Diabetesinzidenz über einen Zeitraum von 6 Jahren, sodaß die Hypertonie *per se* als Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen ist. Während das Auftreten eines Diabetes für die Verwendung von ACE-Hemmern, Diuretika und Kalziumantagonisten nicht unterschiedlich war, fand sich unter Betablockermedikation ein 28%iger Anstieg der Diabetes Häufigkeit. Diese Beobachtungen wurden auch durch Interventionsstudien belegt, wo sich für ACE-Hemmer [5] und Sartane [6] eine niedrigere Diabetesinzidenz im Vergleich zu Betablockern und höher dosierten Diuretika [7] fand.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen antihypertensiver Medikation und dem Diabetesrisiko liegt nun eine große, randomisierte Studie mit dem Angiotensinrezeptorblocker Valsartan vor. Die „Valsartan Antihypertensive Long-term Use

Evaluation“- (VALUE-) Studie wurde an 15.513 Patienten mit behandelter oder unbehandelter Hypertonie mit koronarer Herzkrankheit oder hohem kardiovaskulärem Risiko über 4,2 Jahre durchgeführt [8]. Sie ist somit die größte Studie zur Behandlung der Hypertonie mit einem Sartan. In einem prospektiven, doppelblinden, randomisierten Design erhielten die Patienten entweder Valsartan (80–160 mg/Tag) oder den Kalziumantagonisten Amlodipin (5–10 mg/Tag). Das Blutdruckziel lag unter dem Wert von 140/90 mmHg, wobei als zusätzliche Medikation zuerst 25 mg Hydrochlorothiazid und anschließend – bei Bedarf – andere Antihypertensiva additiv verabreicht werden konnten. Der primäre Studienparameter war die Überlegenheit von Valsartan auf kardiale Morbidität und Mortalität im Sinne des Auftretens des ersten kardialen Ereignisses (Kombination aus plötzlichem Herztod, fatalem und nichtfatalem Myokardinfarkt, Angioplastie und Bypassoperation), die sekundäre Herzinsuffizienz und Schlaganfall. Zusätzlich waren Analysen der Gesamtmortalität und die Inzidenz an neu aufgetretenem Diabetes mellitus präspezifiziert.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand sich kein Unterschied bezüglich des primären Endpunkts, wobei der Blutdruck allerdings unter Amlodipin um 2,1/1,6 mmHg niedriger als unter Valsartan war. Die Blutdruckdifferenz war während der ersten 6 Monate mit 4,0/2,1 mmHg sogar noch größer und die Blutdrucksenkung nach dem ersten Monat war ein wichtiger prognostischer Parameter für kardiale Ereignisse und Überlebensrate. Diese Studie unterstreicht die Wichtigkeit einer raschen und effizienten Blutdrucksenkung, aufgrund der Blutdruckdifferenz kann aber keine Aussage zur spezifischen Überlegenheit eines Präparats gemacht werden. Unter Valsartan fand sich jedoch ein um 23 % niedrigeres relatives Diabetesrisiko im Vergleich zu Amlodipin, welches als stoffwechselneutrale Substanz anzusehen ist (Abb. 1).

Der Einfluß der antihypertensiven Medikation auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 wurde in einer Reihe von Studien mit ACE-Hemmern, Sartanen, Betablockern,

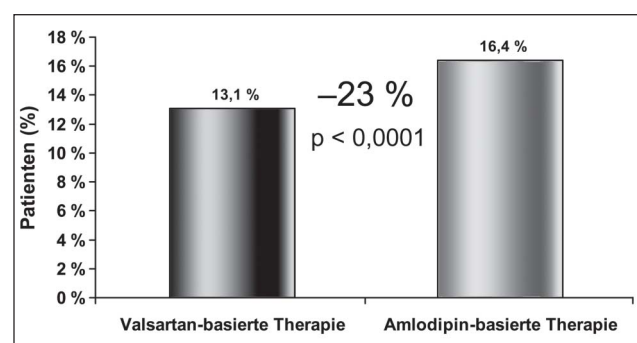


Abbildung 1: Hypertonie-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (n = 15.245): Diabetesinzidenz unter Valsartan im Vergleich zu Amlodipin in der VALUE-Studie. Nachdruck aus [8], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Kalziumantagonisten und Diuretika belegt. Eine Vergleichsstudie zwischen dem ACE-Hemmer Lisinopril und einer Diuretikatherapie in der ALLHAT-Studie erbrachte unter Lisinopril eine um 30 % verminderte Diabetesinzidenz, wobei es sich hier jedoch um eine *Post-hoc*-Analyse handelt [7]. Für Losartan konnte in der LIFE-Studie im Vergleich mit dem Betablocker Atenolol eine Verminderung der Diabetesinzidenz um 25 % in der Losartangruppe gezeigt werden [6]. Auch für Kalziumantagonisten findet sich im Vergleich zu Diuretika [9] bzw. Betablockern [10] eine Reduktion des Diabetesrisikos um 23 % bzw. 15 %. Faßt man die Studienlage zusammen, findet sich im Vergleich zu einer Therapie mit Betablockern und Diuretika für ACE-Hemmer und Sartane eine Verminderung des relativen Diabetesrisikos um 20 %, für Kalziumantagonisten um ca. 16 % [11] (Tab. 1). Diese Daten legen eine diabetogene Potenz für Betablocker und Diuretika (zumindest in höherer Dosierung) nahe, lassen aber die Frage offen, ob einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems eine eigenständige protektive Wirkung in Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes zukommt.

Diesbezüglich aufschlußreicher sind placebokontrollierte Studien mit ACE-Hemmern bzw. Sartanen, welche jedoch nicht an hypertensiven Populationen durchgeführt wurden. In der HOPE-Studie verringerte der ACE-Hemmer Ramipril die Diabetesinzidenz um 34 % [5], in der CHARM-overall-Studie der ARB Candesartan um 20 % [12]. Es fand sich jedoch in beiden Studien auch in den Placebogruppen ein relativ hoher Anteil von Patienten mit Betablockern und Diuretika. Obwohl diese Medikamente in den jeweiligen Armen (Placebo und aktive Substanz) gleich verteilt waren, kann ein Einfluß dieser Substanzen auf die Diabetesentstehung nicht ausgeschlossen werden.

Die Besonderheit der VALUE-Studie liegt in der Tatsache, daß hier ein Sartan (Valsartan) im Vergleich zu einer stoffwechselneutralen Substanz (Amlodipin) eine signifikante Verminderung der Diabetesinzidenz, welche im Studienprotokoll präspezifiziert war, zeigte. Diese Beobachtung legt somit nahe, daß Sartane hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes eine protektive Wirkung aufweisen und steht in Einklang mit *In-vitro*-Experimenten und Tierversuchen, aus denen eine Verbindung zwischen dem Renin-Angiotensin-System und der Insulinresistenz vermutet wird. Angiotensin II dürfte durch die Beeinflussung des Insulinsignals, des Blutflusses sowie durch eine Steigerung des oxidativen Stresses und der Sympathikusaktivierung die Insulinsensitivität vermindern [13]. Die pharmakologische Blockade dieses Systems durch Inhibition des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE-Hemmer) oder durch Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren (Sartane) könnte somit ursächlich zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führen. Unterstützt werden ein kausaler Be-

zug der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch tierexperimentelle Arbeiten. In einer Studie an diabetischen Ratten konnten Chan und Mitarbeiter durch eine einzelne Injektion von Valsartan den Blutzucker senken, wobei als verantwortlicher Mechanismus eine verbesserte Glukoseaufnahme im Muskel nachgewiesen wurde [14]. Dieser Wirkmechanismus wurde schließlich auch bei Hypertonikern bestätigt, wo sich nach Medikation von Valsartan eine Verbesserung der Insulinsensitivität zeigte [15].

Die Daten der VALUE-Studie belegen den günstigen Effekt von Valsartan auf die Verminderung der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 bei hypertensiven Patienten. Da diese Wirkung im Vergleich zu einer stoffwechselneutralen Substanz gezeigt wurde, scheint Valsartan eine diabetesprotektive Wirksamkeit zuzukommen. Eine endgültige Bewertung der Rolle der Sartane in der Diabetesprävention werden die Ergebnisse der NAVIGATOR-Studie erbringen, in welcher der Effekt von Valsartan auf die Diabetesinzidenz bei hypertonen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz untersucht wird.

Literatur:

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1979; 241: 2035–38.
2. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713–20.
4. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 42: 905–12.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opavil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
7. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
9. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
10. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 2805–16.
11. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelsson EL, Olafsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
13. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253–61.
14. Chan P, Wong KL, Liu IM, Tzeng TF, Yang TL, Cheng JT. Antihyperglycemic action of angiotensin II receptor antagonist, valsartan, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Hypertens* 2003; 21: 761–9.
15. Top C, Cingozbay BY, Terekci H, Kucukardali Y, Onde ME, Danaci M. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *J Int Med Res* 2002; 30: 15–20.

Tabelle 1: Reduktion der Diabetesinzidenz durch verschiedene Antihypertensive

ACE-Hemmer/andere AT1-Blocker vs. Diuretika/Betablocker [10]	–20 %
Kalziumantagonisten vs. Diuretika/Betablocker [10]	–16 %
Valsartan vs. Kalziumantagonisten [8]	–23 %

Korrespondenzadresse:

a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Ludvik
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
A- 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung