

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Klinische Studien/Klinische
Praxis: Das Angiotensin-System bei
Metabolischem Syndrom und
Diabetesprävention - der Einfluß
von Valsartan**

Toplak H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(11-12), 313-315

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

Das Angiotensin-System bei Metabolischem Syndrom und Diabetesprävention – der Einfluß von Valsartan

H. Toplak

■ Einleitung

Es ist evident, daß die androide Adipositasform und damit das viszerale Fett zentraler Triggerfaktor des Metabolischen Syndroms (Androide Fettverteilung/Adipositas, Arterielle Hypertonie, Hyper-/Dyslipidämie, Insulinresistenz bis Diabetes) ist und damit auch neuere makrovaskuläre Risikofaktoren wie Akutphasenproteine, Entzündungsmediatoren und prokoagulatorische Zustände assoziiert sind. Alle zusammen stellen die wichtigsten Risikofaktoren der Atherosklerose dar, der oft erst spät hinzukommende Diabetes mellitus II verstärkt die Problematik für die großen Gefäße und verursacht selbst zusätzlich die Mikroangiopathien.

Schon lange ist bekannt, daß verschiedenste Zustände (Hypothyreose und andere diabetogene Hormonkonstellationen) und auch Medikamente (z. B. Steroide, Psychopharmaka, Betablocker, Diuretika) die Glukosetoleranz über die Zeit hin

negativ beeinflussen können. Umgekehrt mehren sich die Hinweise, daß Medikamente des Angiotensinsystems wie AT1-Blocker die Glukosetoleranz auch verbessern könnten. Dies wird im folgenden anhand der Datenlage über Valsartan analysiert.

■ Definitionen des Metabolischen Syndroms

Die zwei nunmehr wichtigsten Klassifikationen orientieren sich an Gewicht und Lebensstil (NCEP-ATP-III-2001 und IDF-2005). Die wichtigste therapeutische Implikation ist Gewichtsreduktion oder zumindest Gewichtsneutralität bzw. sollen Einzelsymptome, wie die arterielle Hypertonie nicht verschlechtert werden (Tab. 1).

■ Assoziierte metabolische und Blutdruckfolgen der Fettspeicherung

Die Akkumulation von Fett, insbesondere viszeral, führt zu massiven Änderungen des Stoffwechsels, unter anderem auch der Blutdruckregulatoren (s. Tab. 2 – „Effekte auf die Hypertonie“ und Abb. 1). Damit verdoppelt sich bei beiden Geschlechtern im Bereich zwischen BMI 25 und BMI 30 (bei 1,70 cm Körpergröße: $5 \times 1,7^2 = \text{ca. } 14,5 \text{ kg}$) die Prävalenz der Hypertonie. Liegt die Hypertonieprävalenz bei BMI < 25 kg/m² bei 15–20 %, so sind es bei BMI > 30 kg/m² (dies entspricht einer Gewichtszunahme von etwa 15 kg) bereits 35–40 % [5].

In einer Studie bei normalgewichtigen und übergewichtigen Personen (Cut-off ca. 27 kg/m²) wurde bei ca. 5 % der normalgewichtigen Normotensiven, aber bei 13 % der übergewichtigen Normotensiven eine LVH diagnostiziert. Bei den normalgewichtigen Hypertensiven waren es 30 %, bei den übergewichtigen Hypertensiven etwa 50 % [6].

Tabelle 1: Definition des Metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP-III-2001 [1] und IDF-2005 [2]

Risikofaktor	NCEP-ATP-III-2001*	IDF-2005**
Abdominelle Fettverteilung	Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	Männer > 94 cm Frauen > 80 cm (Europa)
Serumtriglyzeride	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl (ohne Behandlung)
HDL-C	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl (ohne Behandlung)
Blutdruck	≥ 135/≥ 85 mmHg	≥ 130/≥ 85 mmHg (ohne Behandlung)
Nüchternblutzucker	> 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl oder Typ-2-Diabetes

* Metabolisches Syndrom, wenn ≥ 3 Faktoren positiv

** In Österreich noch nicht approbiert, aber einfach und gut handhabbar (nicht ganz deckungsgleich mit NCEP-ATP-III). Metabolisches Syndrom = Abdominelle Fettverteilung + 2 andere Faktoren

Tabelle 2: Effekte der (viszerale) Fettspeicherung

- Effekte auf den Lipidstoffwechsel mit Hyper-/Dyslipidämie (small dense-LDL, HDL-C-Erniedrigung, erhöhtes Non-DL-C)
- Effekte auf die Insulinresistenz, Glukosetoleranz und Diabetes
- Effekte auf die Hypertonie
 - Natriumretention/Volumenexpansion
 - Steigerung von Renin-Angiotensin-Aldosteron (Abb. 1)
 - Steigerung der Sympathischen Nervenaktivität
 - Leptin/Insulinresistenz?
- Leberfunktionsstörung (NASH)
- Hyperurikämie
- Vermehrung der Akutphasenproteine
- Effekte auf die Koagulabilität und Endothelfunktion

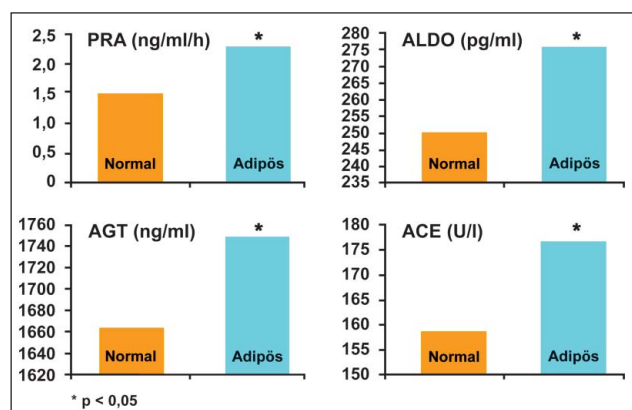


Abbildung 1: Effekte der Adipositas auf das RAA-System: PRA, ALDO – Kaukasier [3]; AGT, ACE – Jamaikaner [4] (mod. nach [3, 4]). PRA = Plasma Renin Activity; ALDO = Plasma Aldosteron; AGT = Angiotensinogen; ACE = Angiotensin Converting Enzyme

■ Aspekte der Nephroprotektion bei Diabetes und Mikroalbuminurie

In einer Studie bei 332 Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie wurde 80–160 mg Valsartan mit 5–10 mg Amlodipin verglichen [7]. Der Zielblutdruck war 135/85 mmHg. Untersucht wurde die Eiweißausscheidung der Niere nach 24 Wochen. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung von 11–12 mmHg systolisch und 6–7 mmHg diastolisch wurde die Mikroalbuminurie unter Valsartan (44 %) deutlich besser gesenkt als unter Amlodipin (8 %; $p < 0,001$).

Wichtig ist anzumerken, daß der direkte Vergleich von Valsartan 160 mg 1 × täglich und Captopril 3 × 25 mg eine Äquipotenz hinsichtlich des Einflusses auf die Mikroalbuminurie ergibt. In der gleichen Studie kam es aber auch zu einer deutlichen Verbesserung der mittleren Blutzuckerstoffwechsellaage unter Valsartan 160 mg (–0,63 %) vs. Valsartan 80 mg (–0,02 %), Captopril (+0,16 %) oder Placebo (+0,50 %) und zu einer deutlich besseren Verträglichkeit [8]. Diese Daten legten nahe, weiterhin die Eigeneffekte der AT1-Blockade zu überprüfen.

■ Basiswissenschaftliche Daten über blutzuckersenkende Potenz von Valsartan

In Untersuchungen an Streptozotocin-diabetischen Ratten [9] konnte nachgewiesen werden, daß Valsartan schon nach einmaliger Infusion (maximaler Effekt bei 0,2 mg/kg) den Blutzucker senken kann und bereits nach 3 Tagen die mRNA-Expression des GLUT4 (im M. soleus), ein wichtiger Glukose-transporter, der bei diabetischen Ratten im Vergleich zu gesunden Ratten auf etwa 50 % vermindert ist, wieder normalisieren kann. In der gleichen Studie werden im Vergleich zu Kontrollen auf etwa 250 % gesteigerte Phosphoenolpyruvat-carboxykinase (PEPCK)-Spiegel in der Leber unter Valsartan annähernd normalisiert. Zusammenfassend heißt das, daß Valsartan bei Ratten die periphere Glukoseutilisation ebenso verbessert wie es die hepatische Glukoneogenese zu vermindern vermag. Diese Effekte waren von Insulin unabhängig.

■ Klinische Effekte beim Menschen

Das Bild der verschiedensten Valsartan-Studien beim Menschen ist ziemlich konsistent.

Insulinresistenz

In einer Studie bei Patienten mit primärer Hypertonie ohne Adipositas ohne Dyslipidämie [10] führte Valsartan zu einer deutlichen und signifikanten Reduktion des Nüchterninsulinspiegels und damit der Insulinresistenz (HOMA) (Abb. 2).

Diabetesmanifestation unter antihypertensiver Therapie

In einer großen Studie mit Valsartan vs. Amlodipin bei Patienten mit Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko (VALUE-Studie) wurde die Äquipotenz beider Behandlungen im Hinblick auf kardiale Morbidität und Mortalität gezeigt

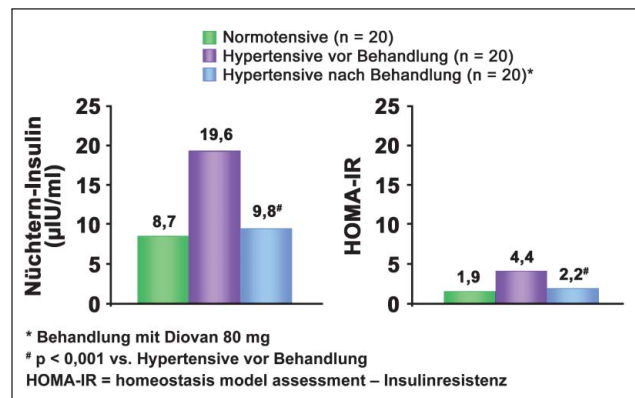


Abbildung 2: Einfluß von Valsartan auf die Insulinsensitivität hypertensiver Patienten (mod. nach [10])

(25,5 vs. 24,7 per 1000 Patientenjahre; $p = 0,049$). Unter Valsartan kam es allerdings zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz [11, 12] und – vor allem auch – einer 3,3%igen absoluten und einer 23%igen relativen Reduktion der Diabetesmanifestation (vgl. Abb. 1 in [13]). Legt man das auf größere behandelte Kollektive um, bedeutet das einen klinisch relevanten therapeutischen Unterschied.

■ Zusammenfassung

Neuere Studien weisen darauf hin, daß die meisten verfügbaren antihypertensiven Therapien wohl annähernd äquipotent im Hinblick auf ihre kardiovaskuläre Prävention sein dürften, auch wenn die naturgemäße Notwendigkeit der Addition von Therapien dieses Ergebnis oft überlagert. Im Hinblick auf die Herzinsuffizienz etablieren sich AT1-Blocker hingegen immer mehr zum neuen therapeutischen Standard. Auch die Compliance ist bei diesen Substanzen aufgrund ihrer guten Verträglichkeit deutlich günstiger zu bewerten als bei anderen Therapiemöglichkeiten.

Unterschätzt wird die günstige Wirkung dieser modernen Substanzen aber jedenfalls im Hinblick auf die Insulinresistenz und damit das neue Auftreten eines Typ-2-Diabetes. Damit könnte die rechtzeitige Therapie mit AT1-Blockern, vor allem bei jüngeren Patienten mit zu erwartender langer Therapiedauer, das neue Auftreten des Typ-2-Diabetes und seiner Morbidität hintanhaltend.

Die Datenlage belegt eindeutig, daß AT1-Blocker wie Valsartan in der Kombinationstherapie des Patienten bei Metabolischem Syndrom (Prädiabetes) ebenso ihre Berechtigung haben, wie dies bei Typ-2-Diabetes zweifelsfrei klargelegt werden konnte.

Literatur:

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J Am Med Assoc 2001; 285: 2486–97.

2. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (publ. 14. April 2005, http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf)

3. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiaro MA, Merlino G, Cecala MG. Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and dia-

stolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens* 1994; 7: 314–20.

4. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, Ward R, Forrester T. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107–11.

5. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898–904.

6. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600–6.

7. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction

with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.

8. Muirhead N, Feagan F, Mahon J. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999; 60: 650–60.

9. 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.

10. Top C, Cingozbay BY, Terekeci 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.

11. 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.

12. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH,

McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.

13. Ludvik B. Valsartan: modernes Antihypertensivum mit antidiabetogener Wirkung. *J Kardiologie* 2005; 12: 206–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Toplak

Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel

Medizinische Univ.-Klinik, Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: hermann.toplak@meduni-graz.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