

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Stoffwechseleffekte

antihypertensiver Substanzen

Wascher TC, Sourij H, Schmut E
Sock S

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2007; 14

(3-4), 78-83

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

Veranstaltungskalender

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

Stoffwechseleffekte antihypertensiver Substanzen

H. Sourij, E. Schmut, S. Sock, T. C. Wascher

Kurzfassung: Der arterielle Hypertonus ist als Komponente des Metabolischen Syndroms häufig mit Glukosestoffwechselstörungen beziehungsweise erhöhtem Risiko für solche assoziiert. Unter den derzeit zur Verfügung stehenden antihypertensiven Substanzklassen scheint es deutliche Unterschiede in Bezug auf die Beeinflussung des Stoffwechsels zu geben, was in der Auswahl der antihypertensiven Therapie nicht außer acht gelassen werden sollte.

Gerade für Diuretika und insbesondere ältere Betablocker konnte in zahlreichen prospektiven Studien gezeigt werden, daß es während der Therapie zu signifikant vermehrten Neumanifestationen von Diabetes mellitus Typ 2 kommt. Die Ursache dafür liegt in erster Linie in einer Verschlechterung der Insulinsensitivität.

Im Gegensatz dazu finden sich für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten konsistent verminderte Diabetes-mellitus-Typ-2-Inzidenzen, wobei kausal sowohl eine Verbesserung der Insulinsensitivität als auch der Insulinsekretion angenommen werden kann.

Kalziumantagonisten und zentrale Antihypertensiva gelten ebenfalls konsistent durch die Literatur als stoffwechselneutral.

In Anbetracht einer deutlich steigenden Prävalenz von Glukosestoffwechselpathologien in der Bevölkerung sollten die nicht unerheblichen Stoffwechseleffekte der verschiedenen Antihypertensiva mehr Beachtung in der antihypertensiven Therapieplanung finden, um die möglichen zusätzlichen Benefits einer notwendigen Therapie zu erreichen.

Abstract: Metabolic Effects of Antihypertensive Drugs. Arterial hypertension as a feature of the metabolic syndrome is often associated with pathologies of glucose metabolism. There are distinct differences between various classes of antihypertensive drugs with regard to their influence on glucose and lipid metabolisms that should be kept in mind when prescribing antihypertensive therapies.

Diuretics, and especially betablockers of the older generation, have been shown in many prospective studies to cause significantly more new-onset diabetes mellitus type II than other antihypertensive drug classes. The causality can be found mainly in the deterioration of insulin sensitivity caused by these two groups.

In contrast, the literature consistently depicts a reduction of new-onset diabetes under ACE-inhibitor or angiotensin-receptor-1-antagonist therapy. Both groups improve insulin sensitivity and possibly pancreatic insulin secretion.

Calcium antagonists and centrally acting antihypertensives seem to have neutral effects on glucose and lipid metabolism.

In times of rising incidences of impaired glucose metabolisms, an adequate selection of antihypertensive drugs becomes more and more important since distinct properties of antihypertensive therapies are able to provide additional benefits. **J Kardiologie 2007; 14: 78–83.**

■ Einleitung

Eine Reihe etablierter und gut wirksamer antihypertensiver Medikamente verschiedenster Substanzklassen steht heute zur Verfügung, deren wichtigste und eindeutig mittels zahlreicher Großstudien belegte Eigenschaft die Blutdrucksenkung darstellt. Es steht außer Diskussion, daß eine effektive Blutdruckkontrolle sowohl kardiovaskuläre Morbidität als auch Mortalität senkt. Neben diesem Primäreffekt spielen gerade in letzter Zeit, bedingt vor allem durch den Anstieg der Prävalenz des Metabolischen Syndroms und der Glukosestoffwechselstörungen, Stoffwechseleffekte der einzelnen Substanzklassen sowie der jeweiligen Einzelsubstanzen eine immer wichtigere Rolle. Neben einer optimalen Blutdruckkontrolle stellt sich also auch in Zukunft für jeden Behandelnden die Frage nach der für bestimmte hypertensive Patientengruppen bevorzugten Substanz hinsichtlich des Stoffwechsels.

Diese Arbeit versucht, die bis dato bekannten Stoffwechseleffekte der heute in der Praxis eingesetzten Antihypertensiva-Gruppen zusammenzufassen und somit eine Entscheidungshilfe bei zukünftigen Behandlungen hypertensiver Stoffwechselpatienten zu sein.

■ Metabolisches Syndrom und Diabetes beim Hypertoniker

Das Metabolische Syndrom beschreibt das „Zusammentreffen“ mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wobei die Hypertonie (Tab. 1) eine der wichtigsten klinischen Kompo-

nenten des Metabolischen Syndroms darstellt (Tab. 2). In unselektierten, populationsbasierten Kollektiven, wie zum Beispiel in jenem der Salzburger SAPHIR-Studie, findet sich das Metabolische Syndrom mit einer Prävalenz von ca. 35 % bei Hypertonikern. Umgekehrt leiden 88 % jener Patienten mit Metabolischem Syndrom unter einer Hypertonie [eigene Daten, unpubliziert]. Somit ist die Hypertonie eng mit Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, gestörter Glukosetoleranz oder Hyperlipidämien assoziiert und etwa 15 % der Hypertoniker sind manifeste Diabetiker [2]. Exakte Zahlen zu nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz liegen nicht vor, Schätzungen gehen aber von jeweils 10–15 % aus.

Damit zeigt sich ganz klar die enge Assoziation von metabolischen Störungen und Hypertonie, die die Frage nach einer stoffwechselgerechten antihypertensiven Therapie nicht nur rechtfertigt, sondern auch absolut notwendig macht. Dabei spielt etwa nicht nur die negative Beeinflussung der Blutzuk-

Tabelle 1: Blutdruckklassifikation nach JNC VII [1]

Klassifikation	systolischer RR (mmHg)		diastolischer RR (mmHg)
Normal	< 120	und	< 80
Prähypertonie	120–139	oder	80–89
Stadium-1-Hypertonie	140–159	oder	90–99
Stadium-2-Hypertonie	≥ 160	oder	≥ 100

Tabelle 2: Diagnose des Metabolischen Syndroms nach NCEP-Kriterien (≥ 3 Kriterien müssen erfüllt sein) (nach [2])

- Bauchumfang > 102 (Männer)/88 (Frauen)
- Triglyzeride > 150 mg/dl
- HDL < 40 (Männer)/50 (Frauen) mg/dl
- RR > 130/85 mmHg oder Therapie
- Nüchternplasmaglukose > 100 mg/dl oder Diabetes

Eingelangt am 2. Juni 2006; angenommen nach Revision am 8. Februar 2007. Aus der Forschungseinheit für Stoffwechsel und Gefäßbiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas C. Wascher, Forschungseinheit für Stoffwechsel und Gefäßbiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: thomas.wascher@meduni-graz.at

Tabelle 3: „Prädiabetische“ Situationen, die mit einer hohen bis sehr hohen Wahrscheinlichkeit einhergehen, einen klinisch manifesten Diabetes zu entwickeln.

- Manifestes Metabolisches Syndrom
- Gestörte Nüchtern glukose (Plasmaglukose > 100 mg/dl)
- Gestörte Glukosetoleranz (2-Stundenwert im Glukosetoleranztest 140–199 mg/dl)
- Status *post* Gestationsdiabetes

koreinstellung bei bekannten Diabetikern eine Rolle, als vielmehr auch die Akzeleration der Progredienz von „prädiabetischen“ Vorstufen (Tab. 3) zum klinisch manifesten Diabetes mellitus. Schließlich kann es nicht das Ziel einer antihypertensiven Therapie sein, den Vorteil einer Blutdrucksenkung durch einen neu auftretenden Diabetes mellitus zu neutralisieren, oder im Gegenteil das kardiovaskuläre Risiko sogar zu erhöhen (als Review siehe [3]).

■ Diuretika

Diuretika bilden eine durchaus heterogene Substanzklasse, die sich in ihrer Wirkungsweise und somit möglichen Einflüssen sowohl auf den Glukose- als auch Lipidstoffwechsel deutlich unterscheiden (zur Übersicht siehe Tabelle 4). Allerdings sind die meisten Daten für Thiaziddiuretika vorhanden, da sie bei der Indikation Hypertonie doch mit Abstand die am häufigsten verwendete Diuretikasubgruppe darstellen.

Thiazide

Seit Publikation der ALLHAT-Studie [4] sind Thiaziddiuretika wieder als antihypertensive First-line Therapie im Gespräch. Bezüglich der Stoffwechseldaten sind trotz der seit den 1950er Jahren kontinuierlich reduzierten Dosierungen von Thiaziden, die heute in der antihypertensiven Therapie bei Hydrochlorothiazid zwischen 12,5 mg und 25 mg liegen, negative Effekte sowohl auf den Glukosestoffwechsel als auch auf den Lipidstoffwechsel konsistent in der Literatur zu finden. In der INSIGHT-Studie [5] traten unter Nifedipin signifikant weniger Diabetesneumanifestationen auf als unter dem Thiazidregime, aber auch ALLHAT [4] zeigte eine geringere Diabetes-mellitus-Typ-2-Inzidenz bei Amlodipin- und Lisinopril-therapierten Patienten im Vergleich zu den Thiazidtherapierten. Weitere Studien, die meist Kombinationstherapien von Thiaziden und Betablockern mit ACE-Hemmer (oder AT₁-Rezeptorantagonisten-)/Kalziumantagonisten-Kombinationen verglichen, zeigten ebenfalls erhöhte Diabetesinzidenzen [6, 7]. Unter antihypertensiver Therapie neu auftretender Diabetes mellitus ist prospektiv mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [8] und resultiert natürlich auch im Risiko zukünftiger diabetesspezifischer Komplikationen, wie etwa Retinopathie oder Neuropathie.

Aus pathophysiologischer Sicht spielen mehrere Mechanismen bei der negativen Beeinflussung des Stoffwechsels durch Thiazide eine Rolle: Es konnten sowohl eine Verstärkung der Insulinresistenz [9, 10] als auch eine reduzierte Insulinsekretion [11] gezeigt werden. Das Auftreten einer Hypokaliämie scheint ein wichtiger zusätzlicher Faktor in der Beeinträchtigung der Insulinsekretion zu sein [12, 13], den es daher zu vermeiden gilt (siehe Elektrolytveränderungen).

Tabelle 4: Überblick über die Glukosestoffwechsel- und Lipidstoffwechseleffekte der verschiedenen Antihypertensiva-klassen

Substanzklasse	Glukose-stoffwechsel	Lipid-stoffwechsel	Mechanismen
Betablocker	–	–	Insulinresistenz ↑
Diuretika			
– Thiazide	–	–	Betazellfunktion ↓, Insulinresistenz ↑
– Kaliumsparende Diuretika	±	±	
Kalziumantagonisten	±	±	
Zentrale Antihypertensiva	+	±	Insulinresistenz ↓
ACE-Hemmer	+	±	Insulinresistenz ↓ (Muskeldurchblutung ↑, Sympathikus ↓, FFA ↓, Adiponektin ↑, GLUT-4 ↑)
ARB	+	±	Betazellfunktion ↑ (K ⁺ ↑, Langerhans-Insel-Durchblutung ↑)

– negative Effekte; + positive Effekte; ± neutral

Im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel konnten ebenfalls Beeinflussungen durch Thiazide hin zu einem proatherogeneren Lipidprofil gezeigt werden. Das HDL-Cholesterin sinkt, die Triglyzeridspiegel steigen und es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Apolipoprotein-B-Konzentration [6, 14], alles Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten des proatherogenen „Small-dense LDL“. Die genauen Mechanismen, die zu diesen Veränderungen am Lipidprofil führen, sind weiterhin noch nicht klar untersucht. In-vitro-Studien haben jedenfalls eine Reduktion der Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase, der Acyl-Cholesterin-Acyl-Transferase und der Lipoproteinlipase unter Hydrochlorothiazid gezeigt [15].

Schleifendiuretika

Die Anzahl der Publikationen, die sich mit den Stoffwechseleffekten der Schleifendiuretika, allen voran Furosemid, beschäftigt, ist sehr gering und auch nur mit kleinen Fallzahlen. Eine schlüssige Aussage läßt sich somit nicht treffen.

Kaliumsparende Diuretika

Nach derzeitiger Datenlage, die ebenfalls nicht sehr groß ist, scheinen kaliumsparende Diuretika keine negativen Effekte auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel zu haben [16, 17].

■ Elektrolytveränderungen

Insbesondere Änderungen der Serumkaliumkonzentrationen scheinen deutliche Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel zu haben. Rowe und Mitarbeiter [12] konnten zeigen, daß eine experimentell generierte Hypokaliämie zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führt, in erster Linie durch eine gestörte Insulinsekretion. Eine rezente Metaanalyse [18] über 59 Thiazidstudien zeigte eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der Serumkaliumkonzentration und der Serumglukose.

Weiters konnte auch gezeigt werden, daß eine Kaliumsubstitution zu einer Reversion der Veränderung im Glukosestoffwechsel führt [19]. Allerdings fehlen noch größere Interventionsstudien, die explizit durch Kaliumsubstitution die Serumkaliumkonzentration trotz Thiazidtherapie in einem Zielbereich zu halten versuchen, um dementsprechend beurteilen zu können, ob die negativen metabolischen Effekte der Thiazide ausschließlich über den Kaliumhaushalt mediert sind.

■ Betablocker

Betablocker der älteren Generation, mit und ohne Kardioselektivität, können nicht als stoffwechselneutral eingestuft werden. In retrospektiven, aber auch prospektiven Studien wurde bei Patienten, die mit Betablockern behandelt wurden, im Vergleich zu anderen Antihypertensiva eine erhöhte Inzidenz an Typ-2-Diabetes festgestellt [20]. Die Ursache dafür ist im negativen Einfluß der Betablocker auf die Insulinsensitivität zu suchen, der für Atenolol am ausgeprägtesten erscheint [21]. Wie etwa in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gezeigt werden konnte, führt die Behandlung von klinisch bekanntem Diabetes mit Betablockern, im Vergleich zu ACE-Hemmern, zu einem erhöhten Bedarf an antidiabetischer Medikation und signifikanter Verschlechterung des Hb_{A1c} -Wertes bei identischem Effekt auf den Blutdruck [22]. Die Inzidenz von neu auftretendem Diabetes mellitus ist unter Betablocker-Regimen signifikant höher als etwa unter ACE-Hemmer-Regimen [6, 23].

Allerdings zeigt sich in der Literatur eindeutig, daß es deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Betablockern gibt und sich Vertreter der neuen Generation „vasodilatierender“ Betablocker, wie zum Beispiel Carvedilol oder Celiprolol, als deutlich „stoffwechselfreundlicher“ zeigen [24, 25]. In direkten Vergleichsstudien mit Atenolol und Metoprolol hatten sich unter Carvedilol die Insulinsensitivität und die Glukosetoleranz eher gebessert [26, 27]. Laut GEMINI-Studie beeinflusst Carvedilol die glykämische Kontrolle nicht und verbessert einige Komponenten des Metabolischen Syndroms bei Patienten mit Diabetes mellitus und Bluthochdruck [24].

Die Daten hinsichtlich des Lipidstoffwechsels sind nicht wirklich konsistent, lassen aber ähnliche Effekte wie unter Thiaziden vermuten. Beschrieben wurde, daß die Betablockertherapie zu einem Abfall des HDL-Cholesterins sowie zu einem Anstieg der Triglyzeride führt [7].

■ Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten vom Dihydroperidin-Typ sind klassische, peripher vasodilatierende Antihypertensiva. In der prospektiven MIDAS-Studie [28], die primär die Atheroskleroseprogression unter Isradipin vs. Hydrochlorothiazid untersuchte, wurden auch die metabolischen Effekte dieser beiden Antihypertensiva gut evaluiert. Während unter dem Diuretikum die bereits oben beschriebenen negativen Effekte auftraten, konnten unter Isradipin signifikant geringere Änderungen der metabolischen Parameter über 3 Jahre beobachtet werden.

Die Mehrzahl der vorhandenen klinisch-experimentellen Studien deutet auf unveränderte oder leicht verbesserte Insu-

linresistenz unter Kalziumantagonisten hin [29–31]. In Endpunktstudien, wie zum Beispiel ALLHAT [4], aber auch INSIGHT [5], liegt die Rate an Diabetesmanifestationen mit Amlodipin zwischen denen von Chlorthalidon respektive Hydrochlorothiazid/Amilorid und Lisinopril. Lipideffekte werden unter Kalziumantagonisten als entweder neutral oder leicht verbessert beobachtet [32, 33]. Aus metabolischer Sicht kann diese Substanzklasse daher als neutral angesehen werden.

■ Zentrale Antihypertensiva

Für zentral wirksame Antihypertensiva wie etwa Rilmenidin oder Moxonidin, beides I_1 -Imidazolin-Rezeptoragonisten, finden sich sehr konsistente, aber in der Anzahl relativ geringe klinisch-experimentelle Daten, die eine Verbesserung der Insulinresistenz zeigen [34] sowie einen zumindest neutralen Effekt auf den Lipidstoffwechsel [35], wenngleich auch HDL-Cholesterinanstiege berichtet wurden [34]. Neben der Reduktion der Sympathikusaktivität kommen dabei indirekte Effekte auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS, s. unten) sowie die periphere Vasodilatation als Vermittler dieses Effekts in Frage [35]. Der unumstrittene Nachteil dieser Substanzklasse ist das Fehlen von Endpunktstudien und damit jedweder Information über einen möglichen „antidiabetischen“ Effekt und natürlich auch über kardiovaskuläre Ereignisraten. Damit sind zentrale Antihypertensiva *a priori* nicht als First-line Therapie zu sehen.

■ ACE-Hemmer und AT_1 -Rezeptorantagonisten

In prospektiven klinischen Studien führt die Behandlung mit ACE-Hemmern (ACE-H) oder AT_1 -Rezeptorantagonisten (ARB) zu einer deutlichen Reduktion von neu manifestiertem Diabetes mellitus im Vergleich zu Betablockern, Diuretika, Kalziumantagonisten oder Placebo [4, 6, 20, 36–38]. Eine rezente Metaanalyse findet dabei eine Reduktion des relativen Risikos für Diabetes-mellitus-Neumanifestationen um 28 % [39]. Ein solcher Effekt ist in derselben Größenordnung, wie er in spezifischen Diabetes-Präventionsstudien, etwa in der STOP-NIDDM für Acarbose [40] und im DPP für Metformin [41] beobachtet werden konnte. Aufgrund der hohen Konsistenz der Datenlage kann dieser Effekt als Klasseneffekt aller RAAS-Hemmer angesehen werden. Beachtenswert ist, daß dieser protektive Effekt offenbar auch bei Patienten beobachtet werden kann, die unter einer Begleittherapie mit Diuretika oder Betablockern stehen, welche in vielen klinischen Studien zur effektiven Blutdruckkontrolle oder als notwendige Begleittherapie einer bestehenden Grunderkrankung (Herzinsuffizienz, KHK) in beiden Therapiearmen eingesetzt wurden [42].

Diese, aus *Post-hoc*-Analysen stammenden Daten wurden allerdings von der DREAM-Studie [43] nicht in vollem Umfang bestätigt. Diese Studie untersuchte zum ersten Mal einen ACE-H (Ramipril 15 mg) prospektiv, placebokontrolliert bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, diagnostiziert mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT), bezüglich des Einflusses auf die Progression von gestörter Glukosetoleranz zum

manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Hinsichtlich dieses primären Zielparameters zeigte sich keine Reduktion durch die Therapie mit Ramipril. Allerdings konnte eine signifikante Verbesserung des mittleren Zwei-Stunden-Wertes im oGTT sowie eine signifikant häufigere Regression zur Normoglykämie unter der ACE-H-Therapie beobachtet werden.

Der entscheidende Unterschied zwischen der DREAM-Studie und den oben zitierten Arbeiten ist allerdings, daß in DREAM sehr frühe Stadien der Glukosestoffwechselstörung mittels oGTT erfaßt wurden, während sich alle vorherigen Studien und Metaanalysen stets mit weiter fortgeschrittenem Diabetes mellitus befaßten, der entweder auf Basis erhöhter Nüchternblutzuckerwerte oder neu eingeleiteter antidiabetischer Medikation diagnostiziert wurde. Weiters wurden alle diese Studien an Patientenkollektiven durchgeführt, bei denen von einer stärkeren Aktivierung des RAAS ausgegangen werden sollte.

■ Wodurch reduzieren RAAS-Hemmer die Diabetesmanifestation?

Entgegen den Erwartungen aus dem klinisch beobachteten Effekt einer Reduktion der Diabetesmanifestation sind die Daten zum Einfluß der RAAS-Hemmer auf die Insulinresistenz nicht konklusiv [44]. Für ACE-H existieren mehrheitlich positive Studien, für ARB hingegen gibt es etwa ein Gleichgewicht zwischen positiven und negativen Studien. Grund dafür mögen die hohe Variabilität der Insulinresistenz bei Hypertonikern, die unterschiedlichen Techniken, die zur Bestimmung der Insulinresistenz verwendet wurden, die verschiedenen Dosierungen der einzelnen Substanzen, aber auch die unterschiedlichen untersuchten Populationen (Gesunde, Typ-2-Diabetiker, Hypertoniker) sein.

Als Wirkmechanismen kommen in Frage:

1. Eine verbesserte Durchblutung der Muskulatur, die zu einem erhöhten Glukose- und Insulinangebot am insulin-sensitiven Gewebe führt, im Gegensatz zu Betablockern und Diuretika, welche zu verminderter Durchblutung der Muskulatur führen [45, 46].
2. Eine reduzierte Sympathikusaktivität. So konnte etwa für Captopril eine Reduktion zirkulierender Katecholamine gezeigt werden, die von einer Verbesserung der Insulin-sensitivität begleitet war [47].
3. Eine Verbesserung der Insulin-Signaltransduktion durch reduzierten oxidativen Streß [48], erhöhte Insulinrezeptor-Phosphorylierung [26] sowie Hemmung des negativen Einflusses von Angiotensin II auf die Signaltransduktionskaskade. Dadurch zeigt sich unter anderem eine erhöhte Expression des Glukosetransporters GLUT-4 mit gesteigerter Glukoseutilisation [49, 50].
4. Effekte im Fettgewebe, wie Rekrutierung und Differenzierung von Adipozyten [51], aber auch Erhöhung der Adiponektinplasmaspiegel [52]. Niedrige Adiponektinspiegel sind bekanntlich mit Insulinresistenz und essentieller Hypertonie assoziiert [53].
5. Reduktion der zirkulierenden freien Fettsäuren [50], ebenfalls ein wichtiger Punkt, da erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren zu einer herabgesetzten peripheren Glukose-

aufnahme sowie zu einer vermehrten hepatischen Glukoseproduktion beitragen [54].

6. Die Glukosehomöostase wird allerdings nicht nur über die Insulinsensitivität/-resistenz beeinflusst, sondern auch über die Funktion der Betazellen und die Insulinsekretion. Auch hier können RAS-Hemmer über (1) eine Steigerung des Blutflusses in den Langerhans'schen Inseln durch Reduktion der Angiotensin-II-medierten Vasokonstriktion [55], (2) eine leichte Erhöhung der Kaliumkonzentration [56] und (3) antientzündliche Effekte wirksam werden [45].

■ Telmisartan als Sonderfall der RAAS-Hemmer?

Die Aktivierung von PPAR γ ist das therapeutische Prinzip der Glitazone (derzeit verfügbare Substanzen sind Pioglitazon [Actos®] und Rosiglitazon [Avandia®]), die als orale Antidiabetika in klinischer Verwendung sind. Vermittelt wird dieser Effekt über eine gesteigerte Transkription von Genen, die in den Glukose- und Fettstoffwechsel involviert sind [57].

Mit Telmisartan existiert ein ARB, für den in vitro gezeigt werden konnte, daß er in klinisch erreichten Konzentrationen in der Lage ist, PPAR γ im Sinn eines partiellen Agonisten zu aktivieren [58, 59]. Eine gewisse PPAR γ -Aktivierung konnte zwar für mehrere ARB gezeigt werden, jedoch ist das Ausmaß im Vergleich zu Telmisartan signifikant niedriger (Abb. 1). Erste klinische Daten für Telmisartan scheinen diesen In-vitro-Effekt auch in vivo zu untermauern. Eigene Untersuchungen zeigen, daß Telmisartan im Vergleich zu Losartan die Insulinsensitivität und Betazellfunktion, aber auch die Endothelfunktion signifikant verbessert [Perl S et al, 2006, eingereicht]. Eine positive Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Telmisartan konnte ebenfalls bereits anhand klinischer Daten gezeigt werden [60].

Damit scheint Telmisartan eine „metabolische“ Eigenheit zu besitzen, die konzeptuell deutlich über die Klasseneigenschaften der RAAS-Hemmer hinausgeht. Klinische Endpunktdaten und eine abschließende Beurteilung dieses vielversprechenden Therapieansatzes werden die beiden laufenden Studien mit Telmisartan (ONTARGET und TRANSCEND) liefern.

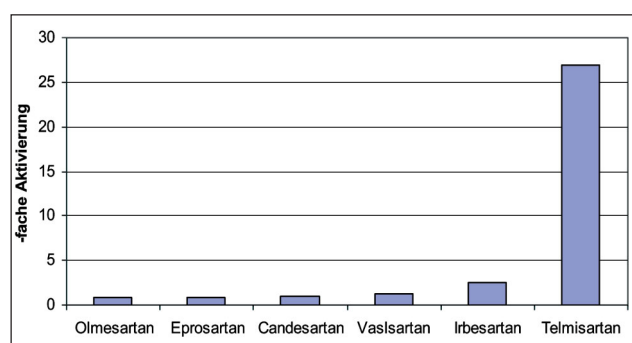


Abbildung 1: Vergleich der verschiedenen ARB hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur partiellen PPAR γ -Aktivierung in einem zellbasierten, transienten Transfektionsmodell. Konzentrationen: 10 μ mol/l. Adaptiert nach [59].

■ Klinische Konsequenzen

Die klare klinische Konsequenz der derzeitigen Datenlage kann eigentlich nur sein, daß der hypertensive Stoffwechselpatient die Hemmung des RAAS mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten als zwingenden Bestandteil seiner antihypertensiven Therapie hat. Damit ist auch schon klar gesagt, daß es sich für diese Patienten um die First-line Therapie handelt.

Kann mit einer einzelnen Substanz das Blutdruckziel nicht mehr erreicht werden, so bieten sich Kalziumantagonisten, zentrale Antihypertensiva und niedrig dosiertes Hydrochlorothiazid (12,5 mg) als primäre Kombinationspartner an. (Höher dosierte) Diuretika und Betablocker sollten für diese Patienten bei zwingenden Indikationen vorbehalten bleiben (Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt bzw. Flüssigkeitsretention und diastolische Herzinsuffizienz) respektive erst später in Kombinationstherapien zum Einsatz kommen.

Klinisch ebenfalls von Relevanz ist allerdings eine andere Frage, nämlich ob die Wirkung von Antihypertensiva durch Adipositas oder Stoffwechselerkrankungen beeinflusst werden kann. Da Adipositas mit einem erhöhten Sympathikotonus assoziiert ist [61], scheint es auch plausibel, daß eine adrenerge Blockade bei adipösen Patienten sinnvoll und effektiv erscheint. Wofford und Mitarbeiter [62] untersuchten diese Frage und verglichen den Effekt einer Alpha-Beta-Blocker-Kombinationstherapie bei schlanken und adipösen Hypertonikern. Die Blutdrucksenkung bei den Adipösen war signifikant stärker, was die Bedeutung einer bestehenden Adipositas hinsichtlich der Wirkung von Antihypertensiva unterstreicht und weitere Untersuchungen nach sich ziehen sollte.

Die Hyperlipidämie wurde in der Vergangenheit mit Änderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von lipophilen Substanzen wie Propranolol in Verbindung gebracht. Die vorliegenden Daten sprechen allerdings gegen einen signifikanten Einfluß der Hyperlipidämie auf die Pharmakodynamik von Propranolol [63].

■ Schlußfolgerung

Der offensichtlich beste Weg, die dramatischen gesundheitlichen Konsequenzen des Diabetes mellitus zu vermeiden, ist, die Manifestation der Erkrankung zu verhindern. Durch die unterschiedlichen Einflüsse der verschiedenen Substanzklassen von Antihypertensiva auf den Stoffwechsel spielt die richtige Auswahl in der Diabetesprävention eine nicht zu unterschätzende Rolle. Die Behandlung von hypertensiven „prädiabetischen“ Patienten mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten kann dabei als neues, zusätzliches Therapieprinzip einen wichtigen Beitrag zu einer umfassenden Prävention leisten.

Literatur:

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.

2. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–99.
3. Ferranini E, Kozakova M. Metabolic effects of antihypertensive treatment: long live the debate. *J Hypertens* 2003; 21: 1459–62.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
5. Mancía G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431–6.
6. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
7. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, De Faire U, Morlin C, Carlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the CAPTOPRIL Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
8. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–9.
9. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868–73.
10. Harper R, Ennis CN, Sheridan B, Gormley M, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. A comparison of the effects of low and conventional dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 853–9.
11. Fajans SS, Floyd JC, Knopf RF, Bull J, Guntche EM, Conn JW. Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet cell tissue in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 481–93.
12. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498–502.
13. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, Andres R. Prevention of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106–11.
14. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
15. Bernik MM, Heimann JC, Nakandakare ER, Cazita PM, Nunes VS, Rocha JC, Neves MQ, Quintao EC. Effects of hydrochlorothiazide and propranolol treatment on chylomicron metabolism in hypertensive subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 617–23.
16. Falch DK, Schreiner A. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta Med Scand* 1983; 213: 27–30.
17. Jeunemaitre X, Charu A, Chatellier G, Degoulet P, Julien J, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Long-term metabolic effects of spironolactone and thiazides combined with potassium-sparing agents for treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1072–7.
18. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
19. Rapoport MI, Hurd HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113: 405–8.
20. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux R, Beevers GJ, De Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–86.
21. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1429–35.
22. UKPDS 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.
23. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–905.
24. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DSH. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
25. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
26. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489–94.
27. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955–9.
28. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–91.
29. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Metabolic effects of long-term treatments with nifedipine-retard and captopril in young hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 600–10.
30. Zanetti-Elshater F, Pingitore R, Beretta-Piccoli C, Riesen W, Heinen G. Calcium an-

- tagonists for treatment of diabetes-associated hypertension. Metabolic and renal effects of amlodipine. *Am J Hypertens* 1994; 7: 36–45.
31. Ferrari P, Giachino D, Weidmann P, Shaw S, Riesen W, Neuner N, Keller U, Heynen G. Unaltered insulin sensitivity during calcium channel blockade with amlodipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 109–13.
32. Sowers JR. Effects of calcium antagonists on insulin sensitivity and other metabolic parameters. *Am J Cardiol* 1997; 79: 24–8.
33. Ferrari P, Rosman J, Weidmann P. Anti-hypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardiol* 1991; 67: 26B–35B.
34. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 1515–22.
35. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, Dairou F. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: S34–S39.
36. 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. 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.
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
38. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291–6.
39. Gillespie EL, White CM, Kaldas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2261–6.
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laasko M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
42. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
43. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.
44. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004; 30: 498–505.
45. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463–73.
46. Lund-Johansen P. The role of drugs in countering adverse pathophysiological profiles: influence on hemodynamics. *Am Heart J* 1987; 114: 958–64.
47. Di Mattia G, Ferri C, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Piccoli A, Santucci A. Circulating catecholamines and metabolic effects of captopril in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 226–30.
48. Agarwal R, Campbell RC, Warnock DG. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *Semin Nephrol* 2004; 24: 101–14.
49. Hoenack C, Roesen P. Inhibition of angiotensin type 1 receptor prevents decline of glucose transporter (GLUT4) in diabetic rat heart. *Diabetes* 1996; 45: S82–S87.
50. Dal Ponte DB, Fogt DL, Jacob S, Henriksen EJ. Interaction of captopril and verapamil on glucose tolerance and insulin action in an animal model of insulin resistance. *Metabolism* 1998; 47: 982–7.
51. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609–11.
52. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–81.
53. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
54. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
55. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41: 127–33.
56. Haenni A, Andersson PE, Lind L, Berne C, Lithell H. Electrolyte changes and metabolic effects of lisinopril/bendroflumazide treatment. Results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *Am J Hypertens* 1994; 7: 615–22.
57. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54: 2460–70.
58. Kurtz TW. New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. *Am J Med* 2006; 119: S24–S30.
59. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
60. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27: 457–64.
61. Esler M, Rumanit M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001; 14: 304S–309S.
62. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001; 14: 694–8.
63. Wojcicki J, Sulzyc-Bielicka V, Kutrzeba J, Gawronska-Szklarz B, Drozdziak M, Sterna Z. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 826–33.

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](#)