

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertonie und Diabetes:

Hypertonie bei metabolischem

Syndrom: Epidemiologie, Bedeutung

Pathogenese und Therapie

Mayer G

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2007; 11

(4), 16-21

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Hypertonie bei metabolischem Syndrom: Epidemiologie, Bedeutung, Pathogenese und Therapie

G. Mayer

■ Einleitung

In den letzten Jahren haben sich viele Studien mit der Epidemiologie, der Pathogenese, den Folgen und der Therapie des metabolischen Syndroms (MetS) beschäftigt. Im Rahmen der öffentlichen Diskussion um Lebensstil, Übergewicht, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen haben vor allem die Zunahme der Prävalenz des MetS in der Bevölkerung (in der Framingham-Population z. B. um mehr als 50 % innerhalb von 8 Jahren) [1] und der besonders starke Anstieg bei Kindern und Jugendlichen [2, 3] auch die Laienpresse beschäftigt.

Im Prinzip handelt es sich bei dem MetS um eine durch eine starke genetische Prädisposition begünstigte Akkumulation kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren. Die besondere Bedeutung des Übergewichts erkennt man daran, daß nur 5 % der normalgewichtigen Menschen an einem MetS leiden, aber 22 % jener mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 25 kg/m² und 60 % jener mit einem BMI über 30 kg/m² [4]. Weitere Risikofaktoren sind Alter, ethnische Zugehörigkeit, Nikotinabusus, niedriges Einkommen, eine kohlenhydratreiche Ernährung und Alkoholabstinenz.

Derzeit geht man davon aus, daß in der Pathogenese eine Insulinresistenz und eine vorwiegend abdominelle/viszerale Fettleibigkeit eine besondere Rolle spielen. Die Insulinresistenz geht in einen Typ-II-Diabetes-mellitus über, die Hyperinsulinämie und im Fettgewebe vermehrt gebildete Zytokine führen zur endothelialen Dysfunktion, vaskulären Entzündungsreaktion, atherogenen Dyslipidämie, Hypertonie und damit kardiovaskulären Erkrankung. Nach wie vor ist umstritten, ob den einzelnen Komponenten des MetS eine einheitliche Pathophysiologie zugrunde liegt (wie man es bei einem Syndrom fordern müßte) und ob bei jenen Patienten, bei denen das Syndrom diagnostiziert wird, das kardiovaskuläre Risiko höher ist, als es die einzelnen Komponenten erwarten lassen. Iribarren et al. untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Männern vor dem 46. und bei Frauen vor dem 55. Lebensjahr. Bei MetS stieg das Risiko je nach der verwendeten Definition (ATPIII oder AHA/NHLBI, siehe später) zirka um den Faktor 5 an, lag ein MetS mit Diabetes mellitus vor, sogar um den Faktor 9, bei Diabetes mellitus ohne MetS war das Risiko 7fach erhöht. Nach statistischer Korrektur des Risikos für die einzelnen Komponenten (Hypertonie, Dyslipidämie, Glukosetoleranzstörung etc.) verschwand allerdings der eigenständige prognostische Wert des „Syndroms“ [5]. Im Gegensatz dazu kamen Malik et al. bei 6.255 NHANES-Teilnehmern zur Ansicht, daß die Diagnose des MetS, unabhängig von den einzelnen Komponenten, das Risiko für eine tödliche koronare Herzkrankheit 1,4fach und jenes für die Gesamtmortalität 1,8fach erhöht [6]. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung, nämlich daß eine Diagnose eines

metabolischen Syndroms unabhängig von den einzelnen Parametern eine zusätzliche prognostische Information liefert, kamen auch Gami et al. in einer rezenten Metaanalyse von 37 Studien. Die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses war selbst nach Adjustierung für alle konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit der Diagnose eines metabolischen Syndroms um 54 % erhöht. Eine besonders starke Risikozunahme fand sich bei Frauen, bei Patienten mit an und für sich eher niedrigerem kardiovaskulären Risiko (< 10 %) und wenn die Diagnose des metabolischen Syndroms durch die WHO und nicht durch die NCEP-Kriterien erfolgte [7].

Neben diesen Unklarheiten tragen sicherlich auch die unterschiedlichen Definitionen des MetS zur Verwirrung bei [8–12] (Tab. 1). Während die WHO-Kriterien bei allen Patienten eine Glukosetoleranzstörung fordern, liegt der Schwerpunkt der IDF-Kriterien auf der viszeralen Adipositas. In den Vereinigten Staaten leiden ca. 39 % der erwachsenen Bevölkerung an einem MetS nach IDF und 34,5 % nach ATP-III-Kriterien, wobei sich die Gruppen allerdings zu 93 % überschneiden [13]. Wenn man das MetS nicht nur als Zeichen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, sondern auch als Vorläufer eines Diabetes mellitus sieht, ist es wiederum eigenartig, daß sowohl die WHO- als auch die ATP-III- und IDF-Definitionen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II inkludieren. Die „European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)“ hat daher die WHO-Kriterien modifiziert und Patienten mit manifestem Typ-II-Diabetes-mellitus ausgeschlossen. Diese Einteilung charakterisiert somit derzeit als einzige eine Population mit reiner „Insulinresistenz“ [12].

Neben den zur Definition verwendeten Parametern wurden bei MetS auch erhöhte Serumspiegel an proinflammatorischen (z. B. Interleukin 6 oder CRP) und prothrombotischen (z. B. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) Faktoren beschrieben [14]. Die klinische Wertigkeit dieser Befunde ist allerdings unklar, sodaß derzeit eine routinemäßige Bestimmung nicht empfohlen wird.

Unbestritten ist allerdings, daß ein MetS ein starker Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen ist und eine aggressive Therapie rechtfertigt. In der WOSCOPS-Studie war das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Männern mit 4 bis 5 Komponenten eines MetS 3,7fach höher als bei Männern ohne jeglichen Risikofaktor [15]. Ähnliche Zahlen wurden in Finnland [16], in der 4S- und AFCAPS/TexCAPS- [17], in der WISE-Studie [18] sowie der Framingham-Population erhoben [6]. Darüber hinaus gibt es auch Berichte über eine Häufung von Fettleber- und Nierenerkrankungen sowie polyzystischen Ovar- und Schlaf-Apnoesyndromen bei Patienten mit MetS.

■ Hypertonie bei metabolischem Syndrom: Prävalenz und Bedeutung

Von allen Komponenten des MetS ist die Hypertonie eine der am häufigsten anzutreffenden und auch jene mit dem stärksten negativen Einfluß auf die kardiovaskuläre Prognose.

In der bereits oben beschriebenen Studie von Iribarren et al. [5] litten 78 % der Patienten mit MetS, aber nur 29 % der Kontrollgruppe an einem erhöhten Blutdruck. Das Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, stieg bei Hypertonie und MetS um das 7fache, zum Vergleich erhöhte ein erniedrigter HDL-Cholesterinwert das Risiko um den Faktor 3, ein Blutzuckerwert zwischen 100 und 125 mg% um den Faktor 4. McNeill et al. untersuchten 3.585 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study (im Schnitt 72jährige Personen ohne manifesten Diabetes mellitus). Die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit war bei Männern und Frauen mit Hypertonie und MetS 1,8- bzw. 1,6fach erhöht, bei erniedrigtem HDL 1,27- bzw. 1,14fach, bei hohen Triglyzeridwerten 1,15- bzw. 1,25fach, bei erhöhtem Bauchumfang 1,16- bzw. 1,18fach und bei Blutzuckerwerten > 110 mg% 1,31- bzw. 1,45fach [19].

In einer Studie von Liu et al. [20] war das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei isolierter Hypertonie 2,97fach erhöht, bei Hypertonie mit einem weiteren Risikofaktor 1,9- (Hypertonie + erhöhte Triglyzeride) bis 6,4fach (Hypertonie + erniedrigtes HDL-Cholesterin) und bei 3 Komponenten 2,4- (Hypertonie + Hyperglykämie + erniedrigtes HDL-Cholesterin) bis 4,2fach (Hypertonie + erhöhter Bauchumfang + Hyperglykämie). Interessanterweise hatte in dieser Studie eine isolierte Hyperglykämie keinen Einfluß auf das kardiovaskuläre Risiko.

■ Hypertonie bei metabolischem Syndrom: Pathogenese

Die enge Assoziation zwischen Hypertonie und Hyperinsulinämie bei MetS läßt einen kausalen Zusammenhang vermuten. Auch bei Patienten mit essentieller Hypertonie sind postprandiale und Nüchterninsulinspiegel höher als bei normotensiven Individuen [21]; genetisch hypertensive Ratten sind hyperinsulinämisch und insulinresistent [22]. Andererseits gibt es bei sekundären Hypertonieformen keine Insulinresistenz [22], und Patienten mit Insulinomen haben meist einen normalen Blutdruck. Dies legt den Schluß nahe, daß es eine gemeinsame genetische Prädisposition für Bluthochdruck und Insulinresistenz gibt, ohne daß allerdings notwendigerweise auch ein kausaler Zusammenhang besteht. Unterstützt wird diese Annahme auch durch die Tatsache, daß es Patienten mit MetS und Hypertonie, aber „normaler“ Glukosetoleranz und vice versa (wenn auch selten) Patienten mit Hyperinsulinämie und „normalem“ Blutdruck gibt, wobei dies aber natürlich auch alleine durch die eher willkürliche Schwellenwertfestlegung der einzelnen Parameter bedingt sein kann. Unabhängig davon kann man aber davon ausgehen, daß eine Hyperinsulinämie über verschiedene Mechanismen und Interaktionen einen Blutdruckanstieg zumindest begünstigt. Im zentralen Nervensystem stimuliert Insulin die Glukoseaufnahme in die Zellen des Hypothalamus; dies reduziert die

Tabelle 1: Definitionen des metabolischen Syndroms

NCEP (ATP III) 2001

Zumindest 3 der folgenden Veränderungen:

Nüchternblutzucker	> 110 mg% (6,1 mmol/l)
Serumtriglyzeride	> 150 mg% (1,7 mmol/l)
HDL-Cholesterin Männer	< 40 mg% (1,0 mmol/l)
HDL-Cholesterin Frauen	< 50 mg% (1,3 mmol/l)
Blutdruck	> 130/85 mmHg
Bauchumfang Männer	> 102 cm
Bauchumfang Frauen	> 88 cm

Update durch die AHA/NHBLI 2005

Nüchternblutzucker > 100 mg%
Zusätzlich werden explizit Diabetiker und Patienten unter antihypertensiver, antidiabetischer bzw. lipidsenkender Therapie inkludiert.

WHO 1998

Hyperinsulinämie* oder Nüchternblutzucker	> 110 mg% (6,1 mmol/l)
oder Blutzucker 2 Stunden nach OGTT	> 200 mg% (11,1 mmol/l)
plus mindestens 2 der folgenden Faktoren:	
Viszerale Fettleibigkeit	Body-Mass-Index > 30 kg/m ² , Bauchumfang/Hüftumfang > 0,9 oder Bauchumfang > 94 cm
Dyslipidämie	Serumtriglyzeride > 150 mg% bzw. 1,7 mmol/l, HDL-Cholesterin < 35 mg% bzw. 0,9 mmol/l
Blutdruck	> 140/90 mm Hg oder antihypertensive Therapie
Mikroalbuminurie	> 20 mg/min oder Albumin/Kreatininratio > 30 mg/g

* definiert als Nüchterninsulinspiegel oder ein HOMA-Wert in der obersten Quartile der nicht diabetischen Normalbevölkerung.

International Diabetes Federation (IDF) (Kaukasier, 2004)

Bauchumfang Männer	> 94 cm
Bauchumfang Frauen	> 80 cm
plus mindestens 2 der folgenden Faktoren:	
Serumtriglyzeride	> 150 mg% (1,7 mmol/l) oder Therapie
HDL-Cholesterin Männer	< 40 mg% (1,0 mmol/l) oder Therapie
HDL-Cholesterin Frauen	< 50 mg% (1,3 mmol/l) oder Therapie
Blutdruck	> 130/85 mmHg oder Therapie
Nüchternblutzucker	> 100 mg% (5,6 mmol/l) oder Diabetes mellitus Typ II

Hemmung der Vasomotorenzentren im Hirnstamm und erhöht so den zentralen Sympathikusausstrom [23]. Betrachtet man nur die Energiebilanz, ist dieser Vorgang sinnvoll, wird doch dadurch der Kalorienverbrauch über die Thermogenese verstärkt. Andererseits kommt es über eine renale Natriumretention zur Volumenexpansion, zu einer Zunahme des Cardiac Output und einem Blutdruckanstieg. Dieser Mechanismus dürfte vor allem für die Hypertonie bei übergewichtigen Patienten von großer Bedeutung sein, da die zentralen Hirnregionen nicht zur Insulinresistenz neigen und so die Hyperinsulinämie voll zum Tragen kommen kann. Zusätzlich wurde ein vermehrter afferenter sympathikotoner Ausstrom aus dem Nierengewebe beschrieben, der wahrscheinlich auf die intraglomeruläre Hypertonie bei Adipositas zurückzuführen ist.

Trotz Natriumretention und Volumenexpansion ist bei Patienten mit MetS das RAAS aktiviert. Viszerale Adipozyten sind groß und metabolisch aktiv. Neben proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und Interleukin 6 sezernieren sie auch Angiotensin II. Da sie auch insulinresistent sind, setzen sie freie Fettsäuren frei, welche wiederum zur Insulinresistenz der Leber und der Muskeln beitragen, den Barorezeptorreflex unterdrücken und die Aldosteronausschüttung fördern [24]. In diesem Zusammenhang muß auch berücksichtigt werden, daß Angiotensin II die Noradrenalinsekretion fördert, also *per se* wiederum sympathikoton wirkt. Angiotensin II verhindert auch die Reifung von Präadipozyten zu Adipozyten, was wiederum die Fettspeicherung in anderen Organen begünstigt [25]. Zusätzlich gibt es eine positive Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und den Plasma-ACE-Spiegeln bzw. der Plasmareninaktivität. Eigentlich ist Insulin *per se* ein Vasodilatator, allerdings kann diese Wirkung durch Angiotensin II, welches im Insulin-Signaltransduktionsweg die Phosphatidylinositol-3-Kinase-Aktivität beeinflusst, antagonisiert werden. In der Folge nimmt die endotheliale NO-Produktion ab und die Myosin-Leichtkettenaktivierung zu. Daten aus NHANES zeigen, daß eine Zunahme des Body-Mass-Index um 1,7 kg/m² bei Männern und 1,25 kg/m² bei Frauen den systolischen Blutdruck um 1 mmHg anhebt [22]. In der Framingham-Studie verursachte alleine Übergewicht 78 % der Hypertoniefälle bei Männern und 65 % bei Frauen [26]. Das atriale natriuretische Peptidsystem wäre ein natürlicher Antagonist des RAAS, allerdings ist die Aktivität bei Insulinresistenz reduziert [27]. Viele der oben beschriebenen Veränderungen sind aber durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) reversibel. Angiotensin-II-Rezeptorblocker, und hier vor allem Telmisartan, stimulieren auch noch den PPAR γ - (Peroxisome Proliferator Activated Rezeptor γ -) Rezeptor mit positiven Effekten auf die Glukosehomöostase und die Adipozytenreifung [28]. Die „Telmisartan in Reduction of Intra-Myocellular Lipids“- (TRIM-) Studie geht diesen Fragestellungen derzeit gezielt bei Patienten mit Insulinresistenz nach.

■ Hypertonie bei metabolischem Syndrom: Therapie

Bei Teilnehmern der NHANES-I-Studie (eine Gruppe von Probanden, die in ihrer Zusammensetzung der durchschnittlichen amerikanischen Bevölkerung entspricht) mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 140 und 160 mmHg und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus oder Dyslipidämie verhindert eine Blutdrucksenkung um 12 mmHg innerhalb von 10 Jahren einen von 11 Todesfällen, bei bereits bestehenden Zielorganschäden (Linkshypertrophie, Mikroalbuminurie etc.) oder Begleiterkrankungen (koronare Herzkrankheit etc.) einen von 9 [29], wobei die HOT-Studie auch klar gezeigt hat, daß die Zielblutdruckwerte bei Hypertonikern allgemein noch niedriger anzusetzen sind [30]. Leidet ein Patient mit MetS bereits an einem manifesten Typ-II-Diabetes, sollte er nach den für Diabetes mellitus gültigen Richtlinien behandelt werden [31]. Leider gibt es derzeit noch keine großen randomisierten Studien mit harten Endpunkten bei Patienten mit MetS, in denen die optimale antihypertensive Therapie in Hinblick

auf die Präparateauswahl oder Zielblutdruckwerte definiert wurde. Trotzdem ist es möglich, zumindest einige Empfehlungen abzugeben:

Lebensstilmodifikation

Eine Abnahme des Körpergewichtes um 5–10 % durch eine eingeschränkte Kalorienzufuhr und verstärkte körperliche Aktivität reduziert die Inzidenz eines Typ-II-Diabetes-mellitus um 58 % und ist damit erfolgreicher als zum Beispiel eine Therapie mit Metformin (Reduktion um 38 %) [32]. Die DASH-Diät (weniger Kochsalz und Kalorien, mehr Früchte und faserreiche Ernährung, mäßiger Alkoholkonsum) reduziert den Blutdruck und senkt die Serum-LDL-Cholesterinwerte [33, 34]. Eine Lebensstilmodifikation ist daher die Basis der Therapie bei MetS, allerdings kann oft durch Complianceprobleme kein langdauernder Erfolg erzielt werden. Zumindest bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten wird daher gefordert, bereits frühzeitig mit einer pharmakologischen Therapie zu beginnen [31]. Diese kann, sollte die Lebensstilmodifikation erfolgreich sein, später wieder reduziert oder vielleicht sogar beendet werden.

Medikamentöse Therapie

ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARBs) sind bei Patienten mit MetS und Hypertonie Medikamente der ersten Wahl. Das Risiko, einen manifesten Typ-II-Diabetes-mellitus zu entwickeln, war in einer Metaanalyse von 12 Studien mit mehr als 116.000 Teilnehmern bei einer Therapie mit einem ARB um 23 % und unter einer ACE-Hemmertherapie um 27 % reduziert [35]. Elliott et al. verglichen die Diabetesinzidenz unter unterschiedlichen antihypertensiven Substanzklassen. Diese war unter ACE-Hemmern und ARBs niedriger als unter Kalziumantagonisten, diese wiederum schnitten etwas besser ab als Placebo. Unter einer Diuretika- bzw. Beta-blockertherapie hingegen war die Inzidenz höher als unter Placebo [36]. In der DREAM-Studie bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz nahm unter 15 mg Ramipril pro Tag im Vergleich zu Placebo zwar nicht die Inzidenz eines Typ-II-Diabetes-mellitus ab, allerdings stieg die Wahrscheinlichkeit, wieder eine Normoglykämie zu erreichen, um 16 %, und die postprandialen Glukosespiegel wurden ebenfalls signifikant gesenkt [37]. In der ALPINE-Studie wurden 370 neu diagnostizierte Hypertoniker entweder mit Hydrochlorothiazid (plus evt. Atenolol) oder Candesartan (plus evt. Felodipin) behandelt. Nach einem Jahr litten 8 Patienten in der Diuretika-, aber nur 1 Patient in der ARB-Gruppe an einem Diabetes mellitus, 18 mit Hydrochlorothiazid behandelte Patienten hatten ein MetS, aber nur 5 in der Candesartangruppe [38]. Die höheren Kosten der ARB-Therapie konnten durch die geringeren Folgekosten der Diabetes therapie wettgemacht werden [39]. Warum eine RAAS-Blockade derart günstige metabolische Effekte mit sich bringt, wird derzeit noch diskutiert. Die periphere Vasodilatation mit einer Steigerung der muskulären Durchblutung erleichtert natürlich den Glukosetransport in dieses Gewebe, auch eine verbesserte Durchblutung im Pankreasbereich könnte sich günstig auswirken. ACE-Hemmer induzieren eine Hyperbradykinämie, auch diese könnte antidiabetogen wirken. ARBs wiederum besitzen eine bei MetS besonders interessante „Nebenwirkung“: Sie

sind Agonisten des PPAR γ mit daraus resultierenden günstigen Effekten auf den Triglyzerid-, Insulin- und Glukosehaushalt [40]. Telmisartan dürfte jener ARB sein, der bei der derzeit gängigen Dosierung am stärksten diese PPAR γ -Aktivität aufweist [41]. Die ONTARGET- (Telmisartan versus Ramipril versus Kombination) und die TRANSCEND- (Telmisartan bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) Studien werden in bezug auf diese Überlegungen in Kürze weitere Daten liefern. Auch der ARB Losartan besitzt mit der ihm eigenen urikosurischen Wirkung einen interessanten „Nebeneffekt“ [41]. Nicht unbeachtet bleiben sollte auch, daß eine Blockade des RAAS in der Lage ist, den erhöhten Sympathikotonus bei MetS zu reduzieren [42].

Thiaziddiuretika sind sehr effizient blutdrucksenkende und kostengünstige Medikamente, die üblicherweise auch von älteren Patienten gut toleriert werden. Gegen Diuretika bei Patienten mit MetS sprechen die allerdings sehr stark dosisabhängigen, metabolischen Nebenwirkungen. Ältere Studien postulieren eine Reduktion der Insulinsekretion [43], während neuere Untersuchungen vor allem einen negativen Effekt auf die Insulinsensitivität beschreiben [44]. Diese Nebenwirkungen sind an eine natriuretische Aktivität gebunden, d. h. sie treten nicht auf, wenn die Dosis so niedrig gewählt wird, daß keinerlei Diurese einsetzt. Die Blutdrucksenkung erfolgt in diesen Fällen durch eine Vasodilatation. Zwei mit der Natriurese assoziierte Befunde werden mit der Pathogenese der Glukosestoffwechselstörung in Zusammenhang gebracht: die Hypokaliämie [45, 46] und die reflektorische Aktivierung des RAAS durch den Volumenentzug. Welcher dieser Faktoren nun wichtiger ist, ist nicht nur von rein akademischem Interesse, da sich die Frage stellt, ob eine Kaliumsubstitution oder eine gleichzeitige Blockade des RAAS durch Verwendung eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II Rezeptor-Antagonisten (natürlich auch kaliumretinierende Substanzen) in der Lage ist, die metabolischen Nebenwirkungen zu verhindern. Zu diesem Thema sind einige sehr interessante Publikationen erschienen: Bei über 14.000 Patienten reduzierte eine 9monatige Therapie mit dem ARB Irbesartan den Blutdruck im Mittel um 26/13 mmHg. Während der Therapie stieg das HDL-Cholesterin um 3,7 mg%, die Triglyzeride sanken um 29 mg%, der Nüchternblutzucker um 8,4 mg%, der Bauchumfang nahm um 1,2 bis 2,4 cm ab. Wurden zusätzlich 12,5 mg Hydrochlorothiazid verabreicht, war die Blutdrucksenkung etwas stärker ausgeprägt, die metabolischen Parameter änderten sich jedoch nicht [47]. Anders waren die Ergebnisse in der Studie von Hunter et al., in der höhere Dosen eines Thiaziddiuretikums (5 mg Bendrofluazide, entsprechend ca. 50 mg Hydrochlorothiazid) gemeinsam mit bis zu 100 mg Captopril verabreicht wurden. Die Autoren beschrieben eine Hyperinsulinämie und erhöhte hepatale Insulinresistenz [48].

Nach wie vor wird diskutiert, ob z. B. eine Induktion eines Typ-II-Diabetes-mellitus durch eine antihypertensive Therapie tatsächlich auch die Prognose der Patienten verschlechtert. Dies konnte z. B. in der ALLHAT-Studie nicht nachgewiesen werden [49]. Allerdings muß man bedenken, daß, um diese Frage beantworten zu können, eine viel längere Studiendauer notwendig wäre. In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf die Studie von Iribarren et al. verwiesen. In dieser hatten Patienten mit MetS und Diabetes mellitus eine wesent-

lich schlechtere Prognose als Patienten mit MetS, aber ohne Diabetes [5]. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis gelangten Verdecchia et al. [50].

Derzeit kann durchaus empfohlen werden, Diuretika in niedriger Dosierung bei Patienten mit MetS einzusetzen. Wenn eine tatsächlich entwässernde Therapie notwendig ist, sollten die Präparate, wenn keine Kontraindikation besteht, mit einem ACE-Hemmer oder ARB kombiniert werden.

Kalziumantagonisten haben ein relativ neutrales, der RAAS-Blockade aber unterlegenes Stoffwechselverhalten [51, 52]. Bei Einsatz von retardierten Präparaten ist auch nicht mit einer Sympathikusaktivierung zu rechnen. In einer interessanten Studie verglichen Bakris und Mitarbeiter die Inzidenz eines Diabetes mellitus bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz, die entweder mit einer Kombination ACE-Hemmer und Kalziumantagonist behandelt wurden oder mit einem ARB und einem Diuretikum [53]. 11 % der Patienten unter Trandolapril + Verapamil entwickelten einen Diabetes, aber 26,6 % der Patienten unter Losartan + Hydrochlorothiazid. In der ASCOT-Studie war die Kombination eines RAAS-blockierenden Medikamentes mit einem Kalziumantagonisten besser als die Kombination eines Betablockers mit einem Diuretikum [54].

Betablocker werden derzeit nicht für die initiale Therapie der unkomplizierten Hypertonie empfohlen [31], aufgrund ihrer metabolischen Nebenwirkungen gelten diese Regeln sicherlich auch für Patienten mit MetS. Ausgenommen sind Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, bei denen nach wie vor eine absolute Indikation für eine Betablockertherapie besteht. Vor allem die Kombination mit einem Diuretikum ist mit einem metabolischen Risiko verbunden und war in der ASCOT-Studie auch in bezug auf harte Endpunkte einer Kalziumantagonisten/ACE-Hemmertherapie unterlegen [54]. Eine Gewichtsabnahme ist unter einer Betablockertherapie ebenfalls schwieriger zu erreichen [55].

In Anbetracht der Sympathikusaktivierung bei MetS wäre prinzipiell eine Sympathikusblockade ein sinnvoller Ansatz bei Hypertonie. Leider gibt es mit diesen Substanzen (und vor allem mit den moderneren Imidazolinrezeptorantagonisten) keine Studien mit harten Endpunkten. Das metabolische Profil von Rilmenidin war jenem eines Kalziumantagonisten in einer Studie sehr ähnlich [56], Moxonidin in einer anderen Studie Amlodipin sogar leicht überlegen [57].

Zusammengefaßt kann somit derzeit folgende Therapieempfehlung bei Hypertonie im Rahmen eines MetS abgegeben werden:

1. Lebensstilmodifikation
2. Medikamentöse Therapie:
 - a. Start mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder ACE-Hemmer (dieser ist einer Monotherapie mit einem Diuretikum überlegen, wenn dieses nicht niedrig dosiert werden kann) [58], sobald der Blutdruck über 140/90 mmHg angestiegen ist [31].
 - b. Bei ungenügender Blutdrucksenkung Kombination des ARBs/ACE-Hemmers vorzugsweise mit einem Kalziumantagonisten oder einem niedrigdosierten Diuretikum.

- c. Bei ungenügender Blutdrucksenkung Dreifachtherapie mit einem ARB/ACE-Hemmer, niedrigdosierten Diuretikum und Kalziumantagonisten.
- d. Bei ungenügender Blutdrucksenkung Abklärung bezüglich sekundärer Hypertonie (renovaskuläre Hypertonie, Schlaf-Apnoe etc.) und Gabe anderer Substanzen.

Erschwert wird die Situation derzeit vor allem dadurch, daß es keine Studien gibt, die sich mit der Frage beschäftigt haben, welcher Zielblutdruck bei Patienten mit metabolischem Syndrom tatsächlich angestrebt werden sollte.

Literatur:

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–72.
2. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494–7.
3. DuBoise KD, Steward EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1005–11.
4. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–36.
5. Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, Hlatky MA, Fortmann SP. Metabolic syndrome and early onset coronary artery disease: Is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1800–7.
6. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245–50.
7. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403–14.
8. 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). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
9. Grundy S, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.
10. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.

11. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442–3.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
13. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–9.
14. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–7.
15. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414–9.
16. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16.
17. Gorman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136–41.
18. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, Rogers WJ, Reis SE. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004; 109: 706–13.
19. McNeill AM, Katz R, Gorman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Jackson SA. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1317–24.
20. Liu J, Grundy SM, Wang W Jr, Smith SC, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552–8.
21. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular

lar disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053–9.

22. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 823–54.
23. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985; 9 (S2): 63–8.
24. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.
25. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–7.
26. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235–51.
27. Nannipieri M, Seghieri G, Catalano C, Prontera T, Baldi S, Ferrannini E. Defective regulation and action of atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2002; 34: 265–70.
28. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the insulin resistance syndrome: hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches. *Diabetes Care* 2005; 28: 2073–80.
29. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35: 539–43.
30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
31. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
32. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
33. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller III ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. The DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
34. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller III ER, Lin PH, Karanja NM, Most-Windhauser MM, Moore TJ, Swain JF, Bales CW, Proschan MA for the DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 80–9.
35. Abusisa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe Jr JH. Angiotensin converting en-

- zyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–6.
36. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
37. The DREAM trial investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Chaiasson JL, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.
38. 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 (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
39. Lindholm LH, Kartman B, Carlberg B, Persson M, Svensson A, Samuelsson O. Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study. *J Hypertens* 2006; 24: S65–72.
40. Ganne S, Arora S, Karam J, McFarlane SI. Therapeutic interventions for hypertension in metabolic syndrome: a comprehensive approach. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 201–11.
41. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Liberopoulos EN, Florentin M, Elisaf M. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 191–205.
42. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scoppelliti F, Facchini A, Mancia G. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
43. Seltzer HS, Crout JR. Insulin secretory blockade by benzothiadiazines and catecholamines: reversal by sulfonylureas. *Ann NY Acad Sci* 1968; 150: 309–21.
44. Harper R, Ennis CN, Heaney AP, 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.
45. Plavnik FL, Rodrigues CI, Zanella MT, Ribeiro AB. Hypokalemia, glucose intolerance, and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension* 1992; 19 (S2): 26–9.
46. 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.
47. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, Thoenes M, Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 12.
48. Hunter SJ, Harper R, Ennis CN, Crothers E, Sheridan B, Johnston GD, Atkinson AB, Bell PM. Effects of combination therapy with an angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide diuretic

on insulin action in essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 103–9.

49. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191–201.

50. 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.

51. Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *J Renin Angiotens Aldosterone Syst* 2006; 7: 243–6.

52. 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.

53. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–7.

54. 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: 895–906.

55. Scholze J, Grimm E, Herrmann D, Unger T, Kintscher U. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study. *Circulation* 2007; 115: 1991–8.

56. Widimsky J, Sirotiakova J. Efficacy and tolerability of rilmenidine compared with isradipine in hypertensive patients with features of metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1287–94.

57. Sanjuliani AF, De Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 621–9.

58. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 140–5.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer

Klinische Abteilung für Nephrologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Innsbruck,

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: gert.mayer@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

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