

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Der metabolische
Risikopatient - Neues zur
Therapie von Insulinresistenz
Hypertonie und Dyslipidämie.
Satellitensymposium anlässlich
der Jahrestagung der
Österreichischen
Kardiologischen Gesellschaft.
Salzburg, 3. Juni 2005.
Kurzfassung der Vorträge.**

**Metabolische Effekte der
Angiotensin-Rezeptorblocker**

Stefenelli T

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2005; 12 (Supplementum C), 8-9*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

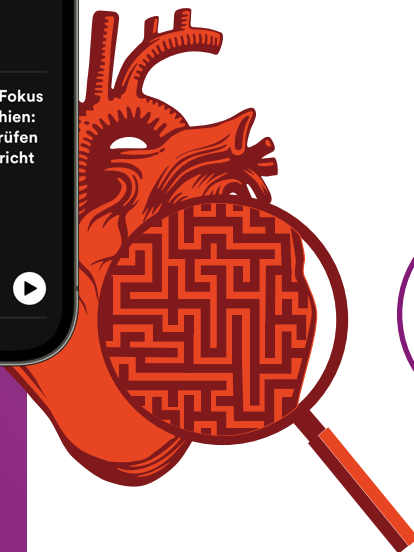


Der Podcast für Kardiolog*innen

MEIN KNIFFLIGSTER FALL

Fokus seltene Kardiomyopathien

Außergewöhnliche und spannende kardiologische Fälle aus dem klinischen Alltag erzählt und diskutiert von Expert*innen.



Jetzt anhören
& gleich folgen



www.pfi.sr/SKq

Pfizermed.at

Das Serviceportal für medizinische Fachkreise

www.pfizer.at

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
PP-UNP-AUT-0503/02.2024



Metabolische Effekte der Angiotensin-Rezeptorblocker

Th. Stefanelli

■ Zusammenfassung

Angiotensin II stimuliert den Angiotensin₁-Rezeptor (Vasokonstriktion, Linksventrikelhypertrophie, Progression der Herzinsuffizienz etc.) und antagonisiert in Adipozyten den Nukleusrezeptor „peroxisome proliferator-activated receptor γ “ (PPAR γ ; Insulinresistenz etc.). Als metabolische Effekte einer Therapie mit Angiotensin-Rezeptorblockern (ARBs) wird bei mit anderen Substanzen vergleichbarer Blutdrucksenkung eine verbesserte Insulinsensitivität und geringere Zahl an Neumanifestationen von Diabetes mellitus beobachtet. Experimentelle Studien zeigen für die einzelnen ARBs große Unterschiede in der agonistischen Wirkung am PPAR γ .

■ Einleitung

Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren (ACE-I) und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs) reduzieren die Bildung von Angiotensin II bzw. dessen Wirkung am AT₁-Rezeptor. Beide Substanzklassen haben einen festen Platz in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und sind neben Beta-blockern etablierte Basistherapie der Herzinsuffizienz [1–7]. Zudem entwickeln ACE-I und ARBs protektive Effekte bzgl. Fortschreiten der Atherosklerose [8, 9], Proteinurie und Nephropathie [10, 11] sowie antiproliferative, antiinflammatorische und metabolische Wirkungen. Letztere äußern sich primär in einer verbesserten Glukose-Utilisation und einer im Vergleich zu anderen Therapiemaßnahmen geringeren Zahl an neu diagnostiziertem Diabetes mellitus [2, 6–8, 12].

■ Angiotensin II und Neumanifestationen von Diabetes

In Tabelle 1 wird die prozentuelle Reduktion von Neuerkrankungen an Diabetes mellitus in Studien, in denen wegen unterschiedlicher Indikationen mit ACE-I bzw. ARBs behandelt wurde, zusammengefaßt. Bei Hypertonikern war die Inzidenz an Diabetes unter auf ARBs basierenden Therapieregimen signifikant geringer als unter Behandlung mit Kalziumantagonisten. Im Vergleich zu Diuretika oder Betablockern, bei denen sich eine eher negative Beeinflussung des Glukosestoffwechsels zeigte, wurde z. B. in der VALUE-Studie für beide Substanzen Valsartan und Amlodipin eine Senkung der

Neuerkrankungsinzidenz an Diabetes mellitus beobachtet [6]. Eine ähnliche Senkung der Zahl an Neuerkrankungen wurde im Vergleich von Amlodipin mit Lisinopril im Rahmen der ALLHAT-Studie gezeigt [13], was einen direkten Zusammenhang zwischen diesem Effekt und der Blockade der biologischen Wirkung von Angiotensin II nahelegt. Eine Metaanalyse von 58.010 Hypertonikern bestätigt die Ergebnisse größerer Einzelstudien und zeigt unter ACE-I-/ARB-Therapie um 20 % ($p < 0,001$) weniger neu diagnostizierte Diabetiker gegenüber 16 % ($p < 0,001$) weniger diabetischen Erstmanifestationen unter der Behandlung mit Kalziumantagonisten; für andere antihypertensive Substanzklassen wurde keine derartige Wirkung nachgewiesen [12].

■ ARBs und Insulinresistenz

Die niedrige Rate an Erstmanifestationen von Diabetes mellitus unter einer Therapie mit ARBs ist in der Beeinflussung der Insulinresistenz begründet. Experimentell wurde in einer Vielzahl von insulinresistenten Tiermodellen eine verbesserte Insulinsensitivität durch eine AT₁-Rezeptorblockade beobachtet [14]. Eine einzige Valsartan- oder Saralasin-Injektion reduzierte bei diabetischen Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei gesunden Tieren dosisabhängig und bis zu 3 Tagen anhaltend die Glukosekonzentration im Plasma; parallel dazu wurde ein Anstieg des muskulären Glukosetransporters GLUT4 sowie eine Abnahme der erhöhten mRNA bzw. Plasmakonzentration des für die Glukoneogenese mitverantwortlichen Leberproteins Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) beobachtet [15]. Analog dazu kommt es unter Gabe von Telmisartan zu einer vermehrten Expression von GLUT4 und Glukoseaufnahme in basale und insulinstimulierte Adipozyten [16].

■ Hypertonie und Insulinsensitivität

Klinische Untersuchungen belegen einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Insulinsensitivität, wobei Angiotensin II bzw. eine AT₁-Rezeptorblockade maßgeblich für deren Progression bzw. Hintanhalten derselben verantwortlich ist. Diese Wirkungen scheinen sich primär über eine ARB-induzierte Aktivierung des „peroxisome proliferator-activated receptor γ “ (PPAR γ) zu entfalten. PPAR γ ist ein Zellkernrezeptor und Transskriptionsfaktor in Adipozyten und somit verantwortlich für deren Differenzierung, Funktion und Verteilung [16]. Er bindet an bestimmte DNA-Regionen und führt zur Expression von Genen, die in den Insulin- und Glukosestoffwechsel eingreifen und den Blutzucker senken. Neben der Rolle im Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus wirkt PPAR γ antientzündlich und hemmt die Entstehung von Atherosklerose [17]. Glitazone zeigen in dieser Wechselwirkung neben ihrer positiven Wirkung auf Insulinresistenz und Glukosehomöostase auch vasculäre Effekte mit konsekutiver Blutdrucksenkung [17, 18].

Tabelle 1: Weniger Neumanifestationen von Diabetes mellitus unter ACE-I und ARBs

Studie	ACE-I/ARB	Indikation	Diabetes neu
HOPE [8]	Ramipril	Sklerosehochrisiko	-32 %
CHARM [7]	Candesartan	Herzinsuffizienz	-40 %
LIFE [2]	Losartan	Hypertonie	-25 %
VALUE [6]	Valsartan	Hypertonie	-23 %

■ Gibt es Unterschiede zwischen ARBs?

Vor dem Hintergrund dokumentierter experimenteller und klinisch relevanter metabolischer Wirkungen aller dzt. zugelassenen ARBs stellt sich die Frage nach einem Klasseneffekt bzw. möglichen Unterschieden einzelner AT₁-Rezeptorblocker. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung zeigte z. B. der Vergleich von Valsartan und Candesartan keine signifikanten Unterschiede bzgl. Verbesserung der Endothelfunktion und Proliferation glatter Muskelzellen [9]. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikant stärkere agonistische Wirkung von Telmisartan am PPAR γ beschrieben [19, 20]. Dies könnte die klinischen Unterschiede in einzelnen Untersuchungen erklären, wobei es bei Patienten mit Metabolischem Syndrom unter 80 mg Telmisartan im Vergleich zu 50 mg Losartan zu einer verbesserten Glukosetoleranz und deutlichen Abnahme der Triglyzeridspiegel kam [21].

Literatur:

- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055–76.
- Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Cooperation. Effect of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
- Wing L, Reid C, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA et al. for the 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: 2049–51.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Mueck AO, Seeger H, Heuberger W, Wallwiener D. Comparison of valsartan with candesartan on their possible protection from atherosclerosis. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 297–9.
- Plum J, Bünten B, Nemeth R, Grabensee B. Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamic in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2223–34.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Opie L, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
- Furberg CD, Wright JT, Davis BR et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
- Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 2001; 38: 884–90.
- Chan P, Wong K-L, Liu I-M, Tzeng T-F, Yang T-L, Cheng J-T. Antihyperglycemic action of angiotensin II receptor antagonist, valsartan, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Hypertens* 2003; 21: 761–9.
- Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T et al. An angiotensin II AT₁ receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS* 2004; 576: 492–7.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands and atherosclerosis: Ending the heartache. *J Clin Invest* 2000; 106: 629–31.
- Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY et al. Blood pressure lowering by pioglitazone – evidence for direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995; 96: 354–60.
- Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
- Pershad Singh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1015–9.
- Rosano GM, Vitale C, Castiglioni C, Cornoldi A, Fini M, Mercurio G. Comparative effects of telmisartan and losartan on glucose metabolism in hypertensive patients with metabolic syndrome. *AHA, New Orleans* 2004.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stefenelli
 I. Medizinische Abteilung mit Intensivstation
 Kaiserin Elisabeth Spital, Wien
 A-1150 Wien, Huglgasse 1–3
 E-Mail: thomas.stefenelli@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)