

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie
des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefärztin: apl. Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger)

**Bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und leichtem – mittelschwerem
Hypertonus verbessert Telmisartan, aber nicht Amlodipin, die myokardiale und die
vaskuläre Funktion insbesondere postprandial**

Bettina Irene Salmen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. -Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. F. Freifrau von Bibra
2. Univ. -Prof. Dr. K. L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 18.06.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Entwicklung des Begriffs Metabolisches Syndrom.....	1
1.2 Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Funktion.....	2
1.3 Methoden zur Früherkennung.....	5
1.4 Die Therapie.....	6
1.5 Telmisartan: Pharmakologie und bekannte pleiotrope Effekte.....	8
1.6 Fragestellung.....	10
2. Material und Methoden	12
2.1 Studienteilnehmer.....	12
2.1.1 Einschlusskriterien.....	13
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.1.3 Abbruchkriterien.....	13
2.2 Studiendesign.....	14
2.3 Studienziele.....	15
2.3.1 Primäres Studienziel.....	15
2.3.2 Sekundäre Studienziele.....	15
2.3.2.1 Kardiale Parameter.....	15
2.3.2.2 Vaskuläre Parameter.....	15
2.3.2.3 Hämodynamische Parameter.....	16
2.3.2.4 Metabolische Parameter.....	16
2.4 Untersuchungsprotokoll.....	16
2.4.1 Befunddokumentation, klinische Parameter und Laborwerte.....	16
2.4.2 Echokardiographie.....	17
2.4.2.1 Konventionelle Echokardiographie.....	18
2.4.2.2 Gepulster Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging, TDI).....	18
2.4.2.3 Vaskulärer Ultraschall.....	22
2.5 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs.....	29
3.2 Therapieeffekte.....	31
3.2.1 Amlodipin-vs. Telmisartangruppenphase im Vergleich vor jeweiligem Therapiebeginn und 12 Wochen nach Studientherapie.....	31
3.2.1.1 Hämodynamisch.....	31
3.2.1.2 Kardial.....	35
3.2.1.3 Vaskulär.....	38
3.2.1.4 Metabolisch.....	44
3.2.2 Subgruppenanalyse.....	48
3.2.2.1 Hämodynamisch.....	50
3.2.2.2 Kardial.....	52

3.2.2.3 Vaskulär.....	54
3.2.2.4 Metabolisch.....	56
3.3 Korrelationen.....	60
4. Diskussion.....	62
4.1 Hämodynamische Parameter.....	62
4.1.1 Blutdruckkontrolle.....	63
4.1.2 Pulsdruck und Frequenz-Druck-Produkt.....	64
4.2 Kardial.....	65
4.2.1 Myokardiale systolische und diastolische Geschwindigkeit.....	67
4.2.2 Traditionelles transmitrales Einflussmuster E/A.....	71
4.2.3 E/Ve.....	73
4.3 Vaskulär.....	74
4.3.1 Endotheliale Funktion.....	74
4.3.2 Steifigkeitsparameter.....	75
4.4 Metabolisch.....	79
4.4.1 Glukose.....	81
4.4.2 Insulin.....	83
4.4.3 Lipide.....	85
4.4.4 Körpergewicht.....	86
4.4.5 weitere Laborparameter.....	87
5. Zusammenfassung.....	90
6. Literaturverzeichnis.....	93
7. Danksagung.....	125
8. Curriculum Vitae.....	126

Abkürzungsverzeichnis

A	spätdiastolische A-Welle der diastolischen Myokardfunktion
A.	Arteria
A. carotis com.	A. carotis communis
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AGE	Advanced Glycation Endproduct
al.	alii
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASS	Aspirin
AT I	Angiotensin I
ATII-Antagonisten	Angiotensin-II-Antagonisten
β	Steifigkeitsindex
β -Blocker	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten
BE	Broteinheit
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness-Mode
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
Ca ²⁺ -Antagonist	Calciumantagonist
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
Δ	postprandialer Anstieg
d	therapieinduzierte Differenz nach 12 Wochen
D.m.	Diabetes mellitus
ϵ	Pressure Strain Elasticity Modulus, Elastizitätsmodul
E	frühdiastolische Mitraleinstromgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
E/Ve	Index zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HbA1c	Langzeitblutzuckerwert (glykosyliertes Hämoglobin)
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
IE	Internationale Einheit
IMT	Intima-Media-Dicke
Ins.inj. gesamt	Insulininjektionen gesamt
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LDL	Low Density Lipoprotein
LV ED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
M-Mode	Motion-Mode
MS	Metabolisches Syndrom

NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz
Pat.	Patienten
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
post	postprandial (120 min. nach standardisierten 4 BE-Frühstück)
PP	Pulse Pressure, Blutdruckamplitude
PPAR- γ	Peroxisome proliferator-activated receptor
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
prae	praepandial = nüchtern
PW	posteriore Wanddicke
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
ROS	Reactive Oxygen Species
RPP	Rate Pressure Product, Frequenz-Druck-Produkt
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SERCA-2	Calciumpumpe des sarcoplasmatischen und endoplasmatischen Reticulums
Va	spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit
Ve	frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeit
VHF	Vorhofflimmern
Vs	systolische Myokardgeschwindigkeit
vs.	versus
W1	erste positive Spitze der Wave Intensity
W2	zweite positive Spitze der Wave Intensity
WI	Wave Intensity

1. Einleitung

1.1 Definition und Entwicklung des Begriffs Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom stellt eine der führenden Gesundheitsproblematiken mit immensen sozioökonomischen Kosten weltweit dar. Dieses drückt sich besonders durch seinen in der heutigen Zeit vor allem in industrialisierten Nationen wesentlichen und weiterhin zunehmenden Einfluss auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aus [Lakka et al. 2002][Park et al. 2003]. Das Metabolische Syndrom kann charakterisiert werden als eine Assoziation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hypertension, Dyslipidämie und Glukoseintoleranz. Eine endotheliale Dysfunktion ist bei diesen Patienten ebenfalls weit verbreitet, und es ist mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ II und CVD assoziiert, wodurch es auch als prädiabetisches Stadium angesehen werden kann [Diamant et al. 2006]. Die Erkennung und Therapie des metabolischen Syndroms wird aufgrund des veränderten Lebensstils mit Überernährung und Bewegungsmangel weiterhin an Bedeutung gewinnen. Es bestehen jedoch noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien für das Metabolische Syndrom, und die vielseitigen pathogenen Mechanismen, die einzeln oder durch Kumulation zur Erkrankung führen, sind noch nicht gänzlich geklärt.

Geschichtlich war Reaven 1988 der Erste, der das Syndrom systematisch beschrieb und es anfangs „Syndrom X“ nannte. Seine Definition beinhaltete eine Hyperglykämie, eine abdominale Adipositas, eine Hypertriglyceridämie, ein niedriges HDL-Cholesterin und einen Bluthochdruck. In den Mittelpunkt seiner Hypothese für ein Syndrom, das zur Entwicklung von koronaren Herzerkrankungen und Diabetes mellitus Typ II führt, stellte er die Insulinresistenz [Reaven 1988].

Seitdem haben viele internationale Organisationen und Gruppen von Experten, unter ihnen die World Health Organisation (WHO), die European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR), das National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII), die American Association of Clinical Endocrinology (AACE), die International Diabetes Federation (IDF), die American Heart Association/National Heart and Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) versucht, Diagnosekriterien für das Metabolische Syndrom zu finden, die genau auf diese Hochrisikogruppe zutreffen. Die WHO beschrieb es 1998 erstmals systematisch und stellte eine Definition vor, die als Hauptfaktoren einen Diabetes, eine Nüchternhyperglykämie, eine herabgesetzte Glukosetoleranz oder Insulinresistenz beinhalten. Zudem mussten mindestens zwei der folgenden Nebenkriterien: Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Dyslipoproteinämie, Adipositas (gemessen als BMI) und Mikroalbuminurie, vorhanden sein [Balkau et al. 1999]. Die Mikroalbuminurie wurde bald darauf durch die EGIR wieder aus der Definition genommen und der BMI zur Einschätzung der Adipositas durch die Messung des Bauchumfangs ersetzt [Balkau et al. 1999].

Während die Definitionen der WHO, der EGIR und der AACE sich auf die Insulinresistenz fokussieren, stellen die neueren Definitionen der IDF, der NCEP:ATP III und der

Einleitung

AHA/NHLBI die abdominelle Adipositas in den Mittelpunkt ihrer Beschreibung. Bei der Definition des 2001 veröffentlichten Reports der National Cholesterol Education Program Expert Panel, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) sollen mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt werden: Abdominal betonte Adipositas, Hypertriglyzeridämie, erniedrigte HDL-Cholesterin, Hypertonie und Nüchternhyperglykämie [Grundy et al. 2004]. Da sich für die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Untersuchungen in den USA und Kanada starke Unterschiede je nach ethnischer Abstammung zeigten [Anand et al. 2003] [Resnick et al. 2003], wurde von der „International Diabetes Federation“ (IDF) kürzlich ein globales System ethnienpezifischer Faktoren vorgeschlagen [Alberti et al. 2006], in dem ein für die Volksgruppe spezifischer Bauchumfang mit in die Bewertung einfließt. Zudem setzt die IDF eine bestehende Insulinresistenz nicht absolut als Diagnosekriterium voraus. Dies wirkt sich vorteilhaft auf die klinische Diagnostik aus, in der die Messung der Insulinresistenz häufig nicht verwirklicht ist [Alberti et al. 2005].

Unabhängig davon, welche Definition genutzt wird, ist die Prävalenz ein Metabolisches Syndrom zu entwickeln hoch und in allen westlichen Ländern ansteigend [Hollman et al. 2008] [Hillier et al. 2006] [do Carmo et al. 2008]. Laut den Daten der National Health and Examination Survey wiesen in den Jahren 2003 bis 2006 etwa 34% der Untersuchten die Kriterien der NCEP:ATPIII für das Metabolische Syndrom auf [Erwin 2009]. In Nordamerika sind etwa ein Viertel der Bevölkerung betroffen [Ford et al. 2002]. Die Prävalenz steigt nicht nur rapide in den westlichen Ländern, sondern auch in den Entwicklungsländern mit tendierenden Prävalenzen von beispielsweise 9,8% bei männlichen Nordindern und bis zu 42 % bei weiblichen Iranerinnen [Misra et al. 2008]. Schätzungen gehen davon aus, dass 2010 etwa 285 Millionen Erwachsene (20-79 Jahre) weltweit einen Diabetes aufwiesen und die Zahl der Betroffenen bis zum Jahr 2030 auf etwa 439 Millionen ansteigen wird, wobei eine eindeutige Korrelation mit dem Metabolischen Syndrom besteht. Dabei wird davon ausgegangen, dass es zwischen 2010 und 2030 zu einem 20% Anstieg der Prävalenz in industrialisierten Ländern und sogar zu einem 69% Anstieg in Entwicklungsländern kommen wird [Shaw et al. 2010].

1.2 Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Funktion

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in der westlichen Welt nach wie vor an erster Stelle der Mortalitätsursachen. Störungen des Glukosestoffwechsels spielen dabei eine besondere Rolle, wobei nicht nur der manifeste Typ II Diabetes, sondern auch die prädiabetische Phase und eine gestörte Glukosetoleranz betroffen sind [Jacobs et al. 2003] [Smith S.C. Jr et al. 2001] [Hu et al. 2002]. Die Bedeutung des Metabolischen Syndroms besteht nicht nur in der Beschreibung eines pathophysiologischen Zusammenhangs, sondern wird ausschlaggebend durch eine einhergehende drastisch erhöhte kardiovaskuläre Gefährdung untermauert. Dabei findet sich unabhängig davon, welche Definition benutzt wird, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Metabolischen Syndrom und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [Lakka et al. 2002].

In einer Meta-Analyse mehrerer prospektiver Untersuchungsstudien zu kardiovaskulärem Risiko zeigte sich für das Metabolische Syndrom nach der Definition der NCEP:ATPII ein

Einleitung

zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfall. Gleichzeitig stieg die Gesamtmortalität der betroffenen Personen um das 1,5fache [Mottillo et al. 2010]. Es ist auch noch zu erwähnen, dass Hunt et al. in einer retrospektiven statistischen Untersuchung von 4996 Personen eine starke Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei Personen mit Diabetes und gleichzeitig bestehendem Metabolischen Syndrom nach der NCEP Klassifikation entdeckte. Bei den betroffenen Frauen fand sich im Gegensatz zu den untersuchten Frauen ohne Diabetes oder Metabolisches Syndrom ein 14-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, wohingegen Männer nur einen 4-fachen Anstieg aufwiesen [Hunt et al. 2007]. Im Umkehrschluss wurden in mehreren prospektiven Studien mit Patienten, die eine koronare Herzerkrankung aber keinen diagnostizierten Diabetes aufwiesen, hohe Prävalenzen von verminderter Glukosetoleranz oder unbekanntem Diabetes mellitus Typ II ermittelt [Norhammar et al. 2002] [Bartnick et al. 2004a] [Andersen GO et al. 2006].

Diese Störungen im Glukosemetabolismus haben sich auch als starke Risikofaktoren für weitere kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt [Bartnick et al. 2004b]. Häufig liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz zusätzlich ein Metabolisches Syndrom vor. Beispielsweise fanden Isomaa et al. [Isomaa et al. 2001] Diagnosekriterien für ein Metabolisches Syndrom bei über 80 % der Patienten mit manifestem Typ-II-Diabetes und immerhin bei über 50 % der Personen mit gestörter Glukosetoleranz. Diese Studienteilnehmer zeigten in der knapp siebenjährigen Beobachtung im Vergleich zu der Gruppe ohne Metabolisches Syndrom eine bis zu sechsfach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bzw. Gesamtmortalität.

Diese Literatur bezieht sich jedoch auf mit dem Metabolischen Syndrom einhergehende Endpunkte wie kardiale Erkrankungen und Tod. Es zeigte sich aber, dass schon frühe Veränderungen der kardiovaskulären Funktion und Struktur eine hohe prognostische Relevanz aufweisen [Bella et al. 2002].

Ein früher Marker eines myokardialen Schadens ist die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels [Kane et al. 2011] [Aurigmenta et al. 2001]. Eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion findet sich nicht nur vermehrt bei Diabetikern, sondern auch bei Patienten mit verminderter Glukosetoleranz [Celentano et al. 1995] und Metabolischen Syndrom [Dinh et al. 2011] [de las Fuentes et al. 2007][Hwang et al. 2012] unabhängig von kardialer Ischämie, Körpergewicht und Blutdruck. Zudem tritt sie bereits auf, bevor sich klinische Symptome bemerkbar machen und sich eine eventuell systolische Dysfunktion entwickelt [de la Fuentes et al. 2007] [Celentano et al. 1995] [Raeven DC et al. 1994].

Für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion spielen kardiale und systemische Ursachen eine Rolle. Zu den systemischen Ursachen zählen vor allem eine arterielle Hypertonie [Angeja et al. 2003] und Stoffwechselstörungen wie Diabetes [Nardi et al. 2011] und Metabolisches Syndrom [Hwang et al. 2012], allein oder in Kombination mit anderen Risikofaktoren. Eine Erkenntnis von hoher prognostischer Relevanz ist, dass selbst bei Kontrollen in der Allgemeinbevölkerung eine reduzierte diastolische Funktion ohne jegliche symptomatische Anzeichen z.B. in Form einer echokardiographisch determinierten Relaxationsstörung zu einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse führt [Bella et al. 2002]. Eine Messung der diastolischen Funktion ist deshalb für eine frühe Erkennung einer LV Dysfunktion schon

Einleitung

zu einem Zeitpunkt ratsam bevor klinische Symptome überhaupt auftreten [Raeven DC et al. 1994].

Dabei sollte in Betracht gezogen werden, dass die Bedeutung einer diastolischen Dysfunktion und ihr Vorhersagewert, eine diastolische Herzinsuffizienz zu entwickeln, unlängst erkannt und ihre frühere Beurteilung als benigne Veränderung revidiert wurde [Owan et al. 2006] [Bella et al. 2002] [Gottdiener et al. 2002]. Dennoch gibt es derzeit keine großen klinischen Studien, die Aussagen über die Häufigkeit oder die Ursache einer Progression von einer asymptomatischen diastolischen Dysfunktion zu einer diastolischen Herzinsuffizienz treffen. Bis vor kurzen wurde der diastolischen Herzinsuffizienz wenig Aufmerksamkeit gewidmet, da sie als benigne und mit besserer Prognose als die systolische Dysfunktion eingestuft wurde. Es hat sich aber gezeigt, dass die Prognose für diese Patienten in etwa genauso schlecht ist wie die der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz [Tribouilloy et al. 2008] [Bhatia et al. 2006]. Dabei ist sie für etwa 50% aller Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz verantwortlich und weist eine mit dem Alter ansteigende Häufigkeit auf [Tribouilloy et al. 2008] [Owan et al. 2006]. In den letzten Jahren nahm der relative Anteil der diastolischen Herzinsuffizienz gegenüber der systolischen Herzinsuffizienz deutlich zu [Owan et al. 2006]. Gründe dafür scheinen eine veränderte Altersstruktur der Bevölkerung [Cleland et al. 2006] und eine Zunahme der typischen Risikofaktoren wie Diabetes, Metabolisches Syndrom, Hypertonus und Adipositas zu sein. Beim Metabolischen Syndrom finden sich Störungen der diastolischen Funktion häufig stadienabhängig, und es besteht eine Assoziation zu erhöhtem diastolischen Blutdruck und Triglyceridspiegeln [Hwang et al. 2011]. Fernerhin hat man bei Patienten mit systolischer Dysfunktion eine verbesserte Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten beobachtet. Diese hat sich jedoch nicht bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz gezeigt [Owan et al. 2006], wodurch die mangelnden Kenntnisse über die Pathomechanismen, Diagnose und Therapie speziell für die diastolische Dysfunktion aufgezeigt werden. Die gebräuchliche Vorgehensweise, die für die systolische Dysfunktion empfohlene Therapie auch für die diastolische Dysfunktion anzuwenden, hat sich nicht als effektiv gezeigt. Für die Behandlung der diastolischen Dysfunktion fehlen jedoch evidenzbasierte Therapieoptionen [de Groote et al. 2008].

Die diastolische Dysfunktion steht wiederum im Vordergrund einer Erkrankung, für die speziell für Diabetiker ein eigenständiger Begriff eingeführt wurde [Rubler et al. 1972] [de las Fuentes et al. 2007]. Bei diesem handelt es sich um den Ausdruck der „Diabetische Kardiomyopathie“, der für eine kardiovaskuläre Erkrankung, gekennzeichnet durch eine myokardiale Dilatation, Hypertrophie und einer Abnahme der linksventrikulären Funktion, steht. Diese ist unabhängig von der Existenz einer ischämischen oder valvulären Herzerkrankung oder eines Bluthochdrucks [Hayat et al. 2004]. Die Diabetische Kardiomyopathie bleibt häufig lange Zeit subklinisch und ihre Pathophysiologie ist noch nicht komplett verstanden. Es wird angenommen, dass es durch metabolische Störungen wie Hyperlipidämie, Hyperinsulinämie und vor allem Hyperglykämie und durch Störungen im kardialen Metabolismus zu zellulären Veränderungen kommt, die zu oxidativem Stress, interstitieller Fibrose, Absterben von Herzmuskelzellen und veränderten Ionenfluss und Calciumhämostase führen. [Okoshi et al. 2007] [Hayat et al. 2004].

Einleitung

Eine endotheliale Dysfunktion kann nach Diamant et al. [Diamant et al. 2006] als ein gemeinsamer Schnittpunkt für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Metabolischen Syndrom gesehen werden. Die endotheliale Dysfunktion wurde 2007 in die Leitlinien für die Behandlung von arterieller Hypertension der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) als Marker für das kardiovaskuläre Risiko aufgenommen [Mancia et al. 2007]. Diese betrifft vor allem Veränderungen der vasculären Struktur und Funktion, darunter eine erhöhte arterielle Wanddicke, gemessen durch Intima-Media-Dicke (IMT) und eine erhöhte arterielle Steifigkeit, gemessen durch die arterielle Pulswellengeschwindigkeit (PWV) [Liao et al. 1999] [Laurent et al. 2001] [De Simone et al. 1999]. Eine erhöhte arterielle Steifigkeit, eine dysfunktionale Eigenschaft des arteriellen Blutkreislaufes, geht der Entwicklung einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung voraus. Sie kann zur Entstehung und Progression von Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie und Dysfunktion und herabgesetzter Myokardfunktion beitragen. Erst seit wenigen Jahren wird sie als bedeutender unabhängiger Vorhersageparameter kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt [Woodman et Watts 2003]. Die arterielle Steifigkeit steht als Überbegriff für Ausdrücke wie arterielle Compliance, Dehnbarkeit und Elastizität. Diese nehmen mit steigendem Alter [Aviolo et al. 1983], mit Hypertension [Asmar et al. 1999] und metabolischen Erkrankungen [Woodman et al. 2003] zu. Eine Verminderung der arteriellen Elastizität resultiert in einer Reduktion der arteriellen Compliance und Dehnbarkeit, welche sich zudem nicht-linear mit zunehmendem Druck verringern.

Als reziproker Wert der Dehnbarkeit, welcher sich aus einer relativen Zunahme des Durchmessers bei einer gegebenen Zunahme des Drucks zusammensetzt, fungiert der Elastizitätsmodulus ϵ . Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich für Patienten mit Metabolischen Syndrom [Simková et al. 2010; Vyssoulis et al. 2010]. Zudem ließ sich in allen Altersklassen eine signifikant erhöhte Intima-Media-Dicke im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten [Scutteri et al. 2004] [Hulthe et al. 2000]. Über eine unabhängige Assoziation zwischen den individuellen Komponenten des Metabolischen Syndroms, wie Hypertension [Sutton-Tyrrell et al. 2001] [Mackey et al. 2002], HDL [Havlik et al. 2001], Triglyceride [Sutton-Tyrrell et al. 2001], Taillenumfang [Mackey et al. 2002] und Nüchtern glukose [Salomaa et al. 1995] hinaus fanden sich eine Assoziation zwischen dem Zusammentreffen von mindestens drei dieser Komponenten des MS und einer erhöhten IMT und arteriellen Steifigkeit [Scuteri et al. 2004] [van Popele et al. 2000]. Angesichts der hohen prognostischen Wichtigkeit arterielle Veränderungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu erkennen, kann die arterielle Steifigkeit einen wesentlichen Nutzen als prognostischer Marker für arteriosklerotische Erkrankungen bieten.

1.3 Methoden zur Früherkennung

Für die Beurteilung der Myokardfunktion als prognostischer Marker speziell für Risikogruppen oder zur Bewertung einer medikamentösen Intervention innerhalb von Studien zeigten sich die traditionelle zwei-dimensionale Echokardiographie und Doppler Techniken als ungeeignet. Anfangs wurde in der Echokardiographie die diastolische Funktion vor allem durch

Einleitung

Messung des transmitralen Flusses mittels gepulsten Doppler (PW-Doppler) bestimmt. Die Analyse des transmitralen Flusses lässt sich leicht bei den meisten Patienten erfassen, und durch seine Aufarbeitung ist es möglich, vier Grade der diastolischen Dysfunktion zu unterscheiden. Jedoch sind diese bimodal reagierenden Parameter allein wenig spezifisch, und es gibt zahlreiche Limitationen [Nagueh et al. 2009]. Trotzdem ist die Messung des Verhältnisses E/A des transmitralen Flusses sinnvoll, wenn man sie mit anderen Parametern der diastolischen Funktion kombiniert, um die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion zu stellen [Paulus et al. 2007]. Heute gibt es jedoch sensitive echokardiographische Parameter zur Bestimmung der diastolischen Funktion, die in dieser Studie Anwendung gefunden haben. Darunter ist vor allem die neue Methodik des Gewebedopplers hervorzuheben. Diese ermöglicht eine sensitive Quantifizierung von systolischer und diastolischer Funktion und zeigt somit die im Laufe einer fortschreitenden Dysfunktion reduzierten diastolischen Myokardfunktion auf [Appleton et al. 1992] [Poirier et al. 2001]. Die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion wird dabei als Mittelwert regionaler Spitzengeschwindigkeiten erfasst [von Bibra et al. 2005] [Sohn et al. 1997].

Zur Bewertung der vaskulären Funktion können invasive und nicht-invasive Methoden Verwendung finden. Nicht-invasive Techniken sollten, wenn möglich, bevorzugt werden, und die Parameter sollten zudem einfach zu messen, reproduzierbar und hochpraktikabel sein. In Betracht kommen dazu Bestimmungen der mechanoelastischen Gefäßeigenschaften wie die Messung der Blutdruckamplitude (Pulse Pressure) [Safar et al. 2003] und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit [Woodmann et al. 2003]. Dies trifft weiterhin auf lokal gemessene Parameter wie den Elastizitätsmodulus ϵ und den Steifigkeitsindex β [Woodmann et al. 2003] sowie die regionale Pulswellengeschwindigkeit (PWV) [Harada et al. 2002] zu. Ein neuer nicht-invasiver hämodynamischer Parameter, der Informationen über das dynamische Verhalten des Herzens und des Gefäßsystems und derer Interaktion bietet, stellt die (WI) der Wave Intensity dar [Niki et al. 2002].

1.4 Die Therapie

Therapeutische Möglichkeiten für das M.S. sollten neben Lebensstilveränderungen alle individuellen Komponenten des Syndroms beinhalten, dazu gehören eine Behandlung mit Blutdrucksenkern, eine Behandlung der Hyperglykämie und eine Lipidmodifizierende Therapie. Eine Lebensstilveränderung mit Umstellung des Essverhaltens mit nachfolgendem Gewichtsverlust und vermehrte körperliche Aktivität stellt dabei sicherlich den wichtigsten therapeutischen Ansatz dar. Im Vergleich zur Therapie mit Metformin ergab sich für die Lebensstilveränderung ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Diabetes aus einer gestörten Glukosetoleranz und für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen [Knowler et al. 2002] [Lindström et al. 2006]. Zusätzlich oder alternativ bei Ablehnung einer Modifikation des Lebensstils bietet die Pharmakotherapie verschiedene therapeutische Angriffspunkte.

Kein Medikament allein ist derzeit in der Lage, alle Komponenten des Metabolischen Syndroms zu behandeln, da sich die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge nach

Einleitung

heutigem Verständnis nicht auf einen ursächlichen Mechanismus beziehen. Angesichts der Prävalenz einer Hypertonie von über 50% bei Patienten mit Metabolischen Syndrom nimmt eine effiziente antihypertensive Therapie eine wichtige Stellung ein [Israili et al. 2007]. Zudem wird eine Therapie bei den häufig Übergewichtigen aber sonst symptomlosen Betroffenen häufig erst eingeleitet, wenn eine Hypertonie oder eine Hyperlipidämie diagnostiziert wurde. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine intensive Kontrolle des Blutdrucks die kardiovaskuläre Prognose verbessert und dies das kardiovaskuläre Risiko in etwa halbiert [Messerli et al. 2001] [Hansson et al. 1998]. Der periphere Blutdruck kann durch eine Vielfalt von Antihypertensiva gesenkt werden. Diese unterscheiden sich jedoch durch ihren unterschiedlichen Effekt auf die arterielle Wand, die kardiale Funktion und den Stoffwechsel.

Einige dieser Pharmaka besitzen jedoch das theoretische Potential, mehrere pathophysiologische Veränderungen, die mit dem Metabolischen Syndrom einhergehen, zu reduzieren. Dies betrifft vor allem Blocker des Renin-Angiotensin-Systems. Ihr Haupteffektor Angiotensin II wirkt stark pro-inflammatorisch. Es führt durch Expression von Cytokinen, Wachstumsfaktoren und reaktiven Sauerstoffradikalen zu vaskulärer Inflammation, Endotheldysfunktion und Fibrose und damit zur Initiierung und Exazerbation von Atherosklerose und Nierenerkrankungen [Sironi et al. 2005]. In der mit mehr als 25.000 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführten ONTARGET-Studie wurde für den Angiotensin Rezeptor Blocker (ARB) Telmisartan eine dem ACE-Hemmer Ramipril vergleichbare Protektion gegenüber kardiovaskulären Ereignissen festgestellt, wobei Telmisartan eine bessere Verträglichkeit aufwies. Eine Kombinationstherapie von Ramipril und Telmisartan brachte jedoch keinen additiven Effekt [Jarvis 2012]. In Bezug auf eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigte sich in der TRANSCEND-Studie bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko unter Telmisartan eine stärkere Reduktion als unter Placebo [Verdecchia et al. 2009]. Eine Reduktion der arteriellen Steifigkeit konnten ACE-Inhibitoren [Chen et al. 1995] und Angiotensin-Rezeptor-Blocker [Agata et al. 2004] [Karalliedde et al. 2008] [Okura et al. 2008] möglicherweise durch direkte Effekte auf die arterielle Wand, vermittelt durch Angiotensin II, am AT1-Rezeptor bewirken. Dabei könnten Angiotensin Rezeptorblocker durch die direkte Blockade der Bindung von Angiotensin II an den AT1-Rezeptor einen stärkeren Effekt auf die arterielle Steifigkeit hervorrufen.

Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) haben sich zudem als effektive pharmakologische Mittel bewiesen, das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ II zu entwickeln, zu reduzieren [Jandeleit-Dahm et al. 2005]. In großen kardiovaskulären Untersuchungen haben sich verminderte Fälle von neu diagnostizierten Diabetes mellitus bei Patienten, die mit ACE-Hemmern (CAPPP- und Hope-Studie) oder AT1-Antagonisten (LIFE-, CHARM-, VALUE-Studie) behandelt wurden, verglichen mit denen, die mit Thiaziden, Betablockern, Calciumkanalblockern oder sogar Placebos behandelt wurden, entwickelt [Scheen 2004] [Jandeleit-Dahm et al. 2005] [Yusuf et al. 2001] [Dahlhöf et al. 2002]. In all diesen Studien wurde die Entwicklung eines Diabetes als sekundärer Endpunkt betrachtet, mit Ausnahme der HOPE-Studie, bei der eine post hoc Analyse durchgeführt wurde [Scheen 2004]. Für die Patienten mit Metabolischen Syndrom wird aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikos und den zusätzlichen metabolischen Effekten insbesondere eine Behandlung mit ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten (ARBs) empfohlen. Dabei antagonisieren ARBs

Einleitung

auf physiologischer und pathophysiologischer Ebene Angiotensin II noch effektiver als ACE-Inhibitoren, im Besonderen durch die Unterdrückung der Effekte durch über alternative Wege produziertes Angiotensin II wie über Trypsin, Cathepsin und Herz Chymase. Zudem wirken ARBS im Gegensatz zu ACE-Inhibitoren am Angiotensin II Rezeptor nicht inhibierend, sondern sogar stimulierend. Dadurch führen sie zu vermindertem vaskulären Wachstum und Apoptose und vermehrter Zelldifferenzierung und Vasodilatation [Baguet et al. 2010].

In dieser Studie sollte der neuere AT1-Antagonist Telmisartan auf zusätzliche metabolische und vor allem kardiovaskuläre Effekte speziell bei Personen, die die Kriterien eines Metabolischen Syndroms aufweisen, untersucht werden.

1.5 Telmisartan: Pharmakologie und bekannte pleiotrope Effekte

Telmisartan, ein Angiotensin II Typ 1 Rezeptor Blocker, zeigt nach neuesten Bekanntmachungen potentielle hämodynamische und metabolische modifizierende Eigenschaften für die Behandlung des Metabolischen Syndroms. Zusätzlich zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung verbesserte Telmisartan die Insulinsensitivität und das Lipidprofil in Studien mit Patienten mit Metabolischem Syndrom oder Diabetes Mellitus Typ II [Benson et al. 2004] [Vitale et al. 2005] und zeigte eine partielle PPAR γ regulierende Aktivität [Rosen et al. 2001] [Wakino et al. 2002] [Nesto et al. 2004].

Alle AT1 Rezeptor Antagonisten weisen den gleichen Wirkmechanismus auf. Sie blockieren selektiv den AngII-Subtyp-1 (AT1) Rezeptor. Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen Substanzen in ihrem pharmakologischen Profil, und diese Unterschiede könnten Auswirkungen auf ihre Wirksamkeit haben [Mazzolai et al. 1999]. Die klinische Effektivität von Telmisartan, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck zu kontrollieren, wurde in randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien [Neutel et al. 1998] und in doppelblinden Studien, welche Telmisartan mit anderen Antihypertensiva verglichen, gezeigt [Elliot et al. 1998] [Schelling et al. 1999] [Lacourcière et al. 1998] [Smith et al. 1998] [Kalberg et al. 1999] [Neutel et al. 1999]. Die zur maximalen Blutdruckreduktion führende Dosierung fand sich bei einer oral applizierten Dosis von 40 bis 80 mg pro Tag [Sharpe et al. 2001]. Im Blut ist Telmisartan fast ausschließlich (99.5%) an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin und alpha-1-acid Glykoprotein [Stangier et al. 2000]. Die maximale Plasmakonzentration wird nach oraler Einnahme nach einer halben Stunde bis Stunde erreicht [Stangier et al. 2000]. Die Plasma Halbwertszeit von Telmisartan beträgt 24 h und ist damit die längste unter allen Angiotensin Rezeptor Blockern. Diese lange Plasma Halbwertszeit stellt eine konstante antihypertensive Wirksamkeit für die gesamten 24 Stunden Dosierungsintervall, vor allem für die frühen Morgenstunden sicher [Burnier et al. 2000] [Brunner et al. 2002]. Obwohl bei Frauen höhere Plasmakonzentrationen von Telmisartan vorkommen können, beeinträchtigt dies nicht die blutdrucksenkende Wirkung, noch erhöht dies die Vorkommnisse von ungünstigen Ereignissen [Stangier et al. 2000]. Unter den AT1 Rezeptor Blockern weist Telmisartan zudem die höchste Lipophilie und damit das höchste Verteilungsvolumen auf [Song et al. 2001]. Die Bindung von Telmisartan an den AT1 Rezeptor bezeichnet man

Einleitung

als reversibel aber unüberwindbar. Dies lässt sich insbesondere durch eine langsame Dissoziation der Substanzen vom Rezeptor erklären. Die Dissoziationshalbwertzeit von Telmisartan beträgt 75 Minuten, also etwa 5mal langsamer als Angiotensin II. Dadurch können auch erhöhte Angiotensin II Spiegel, wie sie reaktiv durch die AT1 Rezeptor Blockade vorkommen, Telmisartan nicht aus seiner Bindung verdrängen [Maillard et al. 2002] [Fierens et al. 1999] [Vanderheyden et al. 2000].

Die Ausscheidung von Telmisartan erfolgt fast vollständig biliär (>98%) durch Konjugation in der Leber mit Glucuronsäure über den Darm. Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörungen stellen keine Einschränkung in der Therapie dar, da die Ausscheidung über die Niere und Urin gering ist (<1% der Dosis) und damit vernachlässigt werden kann [Stangier et al. 2000]. Die Pharmakokinetik von Telmisartan bei Älteren (≥ 65 Jahre) ist der von Jüngeren sehr ähnlich, ohne dass es zur Akkumulation kommt. Dies weist darauf hin, dass Veränderungen in der Leberfunktion im höheren Alter keine Auswirkung auf die Ausscheidung von Telmisartan zeigt [Smith et al. 2000]. Telmisartan wurde in klinischen Studien gut toleriert mit nur geringen arzneimittelabhängigen unerwünschten Wirkungen [Kontny et al. 2010]. Unter Therapie mit Telmisartan zeigten sich keine Veränderungen der Herzfrequenz, des EKGs oder der Laborwerten [Stangier et al. 2000]. Verglichen mit ACE-Hemmern, wie z.B. Lisinopril, ist Telmisartan mit einem signifikant geringeren Auftreten von trockenem chronischen Husten assoziiert [Sharpe et al. 2001]. Da Telmisartan nicht über Cytochrom P 450 metabolisiert wird, sind mögliche Arzneimittelinteraktionen mit Medikamenten, die über dieses Enzym metabolisiert werden, limitiert [Wienen et al. 2000]. Bei Substanzen, die wie Telmisartan über eine Glukoronidierung verstoffwechselt werden, wie Paracetamol und Ibuprofen, zeigten sich keine Anzeichen für pharmakokinetische Wechselwirkungen [Stangier et al. 2000]. Zudem wurden keine Hinweise auf signifikante Arzneimittelinteraktionen bei der Kombination von Telmisartan mit einer Reihe anderer häufig verwendeter Medikamente gefunden [Stangier et al. 2000a] [Stangier et al. 2000b] [Dunselmann et al. 2001]. Unter Telmisartantherapie kann ein erhöhter Digoxin Serumspiegel auftreten. Es wurden jedoch in klinischer Prüfung keine signifikanten Interaktionen beobachtet [Unger et al. 2003].

Abgesehen von seiner effizienten blutdrucksenkenden Wirkung zeichnet sich Telmisartan durch zusätzliche vielversprechende positive Effekte auf Stoffwechsel und das kardiovaskuläre System aus. Verglichen mit anderen ARBs weist Telmisartan ein besonders attraktives metabolisches Profil auf. Unter den ARBs ist Telmisartan der stärkste Stimulator des Peroxisomen Proliferator Activated Rezeptor- γ (PPAR γ) [Benson et al. 2004] [Pershad Singh et al. 2004] und zeigt als einziger eine stabile Aktivierung von PPAR γ unter konventioneller oraler Dosierung [Kurtz et al. 2004]. PPAR γ ist ein intrazellulärer Regulator des Lipid- und Glukosemetabolismus mit antiinflammatorischer, antioxidativer und antiproliferativer Wirkung an den Gefäßzellen. Diese Beschaffenheit könnten die zusätzlichen Effekte auf Glukose- und Insulinebene und auf die Insulinsensitivität begründen [Miura et al. 2005]. Vitale et al. [Vitale et al. 2005] wies beispielsweise bei Patienten mit metabolischen Syndrom für Telmisartan im Vergleich zu Losartan eine verbesserte Insulinsensitivität wie eine stärkere Reduktion der freien Plasmaglukose und des freien Plasmainsulins nach, welche er teilweise durch die PPAR- γ Aktivität von Telmisartan erklärte. Das hohe Verteilungsvolumen von

Einleitung

Telmisartan weist darauf hin, dass es die Fähigkeit besitzt, in das Gewebe einzudringen und damit nicht nur das systemische, sondern auch das lokale RAAS blockieren kann. Da angenommen wird, dass der AT1 Rezeptor auf Gewebeebene pathologische Wirkungen wie Zellhypertrophie und Fibrose fördert, könnte eine Blockierung des lokalen AT1 Rezeptors helfen Schäden am Zielorgan zu vermindern [Song et al. 2001].

In einem Teilbericht der Renal Endothelium Dysfunction (TRENDY) Studie mit Diabetikern fand sich unter Telmisartan eine radioimmunologisch bestimmte signifikante Zunahme des von Adipozyten sezernierten Hormons Adiponektin im Plasma, die invers mit der systolischen und diastolischen Blutdruckabnahme korrelierte. Im Vergleich dazu war diese vermehrte Adiponektinbildung unter Ramipriltherapie nicht zu verzeichnen [Delles et al. 2008]. Dies ist deshalb vom besonderen Interesse, da Adiponektin zusätzliche positive Effekte auf Atherogenese, endotheliale Funktion, vaskulären Umbau, Entzündung und Insulinresistenz, vermutlich durch direkten Eingriff in die Signalkaskade der vaskulären und kardialen Zellen zeigt [Hopkins et al. 2007]. Fernerhin haben einige Studien nachgewiesen, dass Telmisartan eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit Bluthochdruck signifikant reduzieren kann und dies im stärkeren Maße als durch Ramipril und Thiazide [Petrovic et al. 2005] [Galzerano et al. 2004].

In mehreren Langzeitstudien mit hypertensiven Patienten konnte eine Verbesserung der endothelialen Funktion beobachtet werden. Dabei zeigte die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als anerkannter Marker eines endothelialen Schadens [Mancia et al. 2007] eine signifikante Verbesserung [Uchida et al. 2004], [Morimoto et al. 2006] [Asmar et al. 2002], und es zeigte sich eine mit Ramipril gleichzusetzende Reduktion der Intima-Media-Dicke IMT der A. carotis [Petrovic et al. 2005]. Fernerhin wies Telmisartan antioxidative Eigenschaften [Ceriello et al. 2007] vergleichbar mit Vitamin C auf und verminderte die NO-Aktivität [Schmieder et al. 2007] in hypertensiven Patienten mit Diabetes.

1.6 Fragestellung

Das Ziel der vorzustellenden antihypertensiven Therapiestudie war es, die therapeutischen Wirkungen des Angiotensin II- Rezeptorblockers Telmisartan im Vergleich zu dem Calciumantagonisten Amlodipin auf frühe kardiovaskuläre Veränderungen und Effekte auf den Stoffwechsel bei Patienten mit Metabolischen Syndrom zu untersuchen. Zur Erfassung der kardialen Funktion kamen neben der traditionellen Echokardiographie der myokardiale Gewebedoppler und bezüglich der vaskulären Funktion auch die neue Ultraschallmethode des Wave Intensity Approachs zum Einsatz. Hierbei wurde im Speziellen folgende Fragestellung untersucht:

- Gibt es unter Therapie mit Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin eine Verbesserung der subklinisch reduzierten Myokardfunktion bei Patienten mit Metabolischen Syndrom oder gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus Typ II? Dies soll vorwiegend durch die Anwendung des gepulsten Gewebedopplers gemessen werden.

Einleitung

- Findet sich unter Therapie mit Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin eine Besserung der bei Metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ II eingeschränkten vaskulären Funktion? Zeigen sich neben Veränderungen der traditionellen Ultraschallmethode besonders Veränderungen der Steifigkeitsparameter und der neueren vaskulären Ultraschallmethode, des Wave Intensity Approach?
- Besteht neben der blutdrucksenkenden Wirkung von Telmisartan eine zusätzliche quantifizierbare Optimierung der Stoffwechselfunktionen anhand üblicher Laborparameter im Gegensatz zum Antihypertonikum Amlodipin? Wirkt sich diese Optimierung in stärkerem Ausmaße bei Personen mit fortgeschrittener Adipositas (BMI>30) aus?

2. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Es wurden prospektiv 19 herzgesunde Patienten beider Geschlechter im Alter von 28 bis 67 Jahren in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Städtischen Klinikums Bogenhausen, im Zeitraum März 2007 und Oktober 2009 untersucht. Von den 19 Patienten war bereits bei 15 Patienten ein Typ II Diabetes diagnostiziert. Alle Studienteilnehmer wiesen einen Symptomenkomplex auf, der als Metabolisches Syndrom zusammengefasst wird. Für die Diagnose des Metabolischen Syndroms wurden, wie schon zuvor beschrieben, mehrfach von verschiedenen internationalen Organisationen Definitionen erstellt. Während die Pathogenese des MS und alle seine Komponenten komplex und nicht ausreichend verstanden sind, werden die zentrale Adipositas und die Insulinresistenz als wichtige kausale Faktoren anerkannt [Anderson et al. 2001] [Nakamura et al. 1994] [Bonora et al. 1998]. Im Gegensatz zur abdominellen Adipositas, die durch die Bestimmung des Taillenumfangs einfach bestimmt werden kann, stellt sich die Messung der Insulinresistenz im klinischen Alltag schwieriger dar. Auf der Suche nach einer universell akzeptierten Definition ist es wichtig, dass sich die diagnostischen Mittel auch in der klinischen Praxis als durchführbar erweisen und sich nicht auf Messungen beziehen, die nur im Rahmen von Studien zur Verfügung stehen.

Für diese Studie wurde deshalb die Definition der International Diabetes Federation (IDF) gewählt, die eine bestehende Insulinresistenz nicht unbedingt als Diagnosekriterium erfordert. Gemäß der neuen Klassifikation der International Diabetes Federation ist für die Diagnose des MS folgende Symptomenkonstellation erforderlich: Eine zentrale Adipositas, gemessen anhand des Taillenumfanges, mit unterschiedlichen Grenzwerten je nach ethnischer Zugehörigkeit. Bei Europäern wurde dieser festgelegt auf einen Taillenumfang von ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen. Zusätzlich zur zentralen Adipositas müssen zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein: Eine Hypertonie von $\geq 130/85$ mmHG oder eine spezielle Therapie eines kürzlich diagnostizierten Bluthochdrucks; einer Hypertriglyceridämie $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) oder eine spezielle Therapie für diese Fettstoffwechselstörung; ein erniedrigtes HDL-Cholesterin von $< 1,04$ mmol/l (< 40 mg/dl) bei Männern und $< 1,29$ mmol/l (< 50 mg/dl) bei Frauen oder eine spezielle Therapie für diese Fettstoffwechselstörung; ein erhöhter Nüchternblutglukosewert von $\geq 5,6$ mmol/l (110mg/dl) oder ein kürzlich diagnostizierter Typ II Diabetes mellitus [Alberti et al. 2006].

Als Gesamtkollektiv wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung wurde nur an den Patienten mit regelmäßiger Teilnahme an den 4 Untersuchungen und konsequenter Medikation durchgeführt (n=19). Diese Anzahl ergab sich, nachdem 4 Patienten nach Einschluss in die Studie vor Beginn der Studienmedikation aus persönlichen Gründen ihre Teilnahme widerriefen, zwei durch Nichterscheinen zur ersten Nachfolgeuntersuchung die Studie abbrachen und 1 Patient abbrach, weil er einen selektiven Termin zur Magenbandoperation erhielt. Des Weiteren erfolgte bei 2 Patienten der Studienabbruch wegen Un-

Methoden

verträglichkeit von Amlodipin (schwere Ödeme bzw. Schwindel und Kopfschmerzen). 2 Patienten wurden ausgeschlossen, ohne dass ihre Klinik als behandlungsbedingt unter Telmisartan-Einnahme eingestuft wurde. Diese waren eine Episode von Vertigo bei anamnestisch bekannten Episoden von Vertigo in der Vorgeschichte und 1 Analabszess mit systemischer Inflammation, die die metabolischen Daten im Studienverlauf nachhaltig veränderte.

2.1.1 Einschlusskriterien:

Es wurden folgende Bedingungen definiert:

- Metabolisches Syndrom nach der Definition der IDF
- Leichter (<130/85 mmHg) bis mittelschwerer Bluthochdruck (130-139/ 85-89 mmHg)
- Beide Geschlechter, 18-80 Jahre
- Frauen im gebärfähigen Alter mit effizienter Empfängnisverhütung
- Normo- und Hyperlipidämie, eventuelle Statintherapie
- Sinusrhythmus
- Unterschriebene Einverständniserklärung

2.1.2 Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation für Telmisartan oder Amlodipin
- Maligne Hypertension
- Bedeutende Komplikationen von vaskulären Erkrankungen
- Offenkundige Erkrankungen der Koronaren
- Drogen oder Alkoholabhängigkeit, psychiatrische Erkrankungen (wie Depression, Schizophrenie, Anorexie)
- Maligne Erkrankungen oder andere ernsthafte Erkrankungen (wie Leberzirrhose, chron. infektiöse Erkrankungen), die Auswirkungen auf Labor- und Ultraschallwerte haben könnten.
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie

2.1.3 Abbruchkriterien:

Die Patienten konnten jederzeit bei Unverträglichkeiten der Medikation oder aus persönlichen Gründen aus der Studie austreten. Bei mangelnder Kooperation und fehlerhaften Medikamenteneinnahme konnten Sie aus der Studie ausgeschlossen werden.

Methoden

2.2 Studiendesign

Die Gesamtstudiedauer der randomisierten doppelblinden Crossover-Studie "Telmisartan" betrug 26 Wochen. Die Patienten wurden jeweils vor und nach einer dreimonatigen Behandlung mit Telmisartan beziehungsweise mit Amlodipin nüchtern und postprandial nach einer Testmahlzeit (4BE) untersucht. Vor Studienbeginn wurde die Eignung der Teilnehmer überprüft. Dies beinhaltete eine komplette körperliche Untersuchung, die Messung von Blutdruck, Herzfrequenz, Größe, Gewicht und eine vollständige Anamnese. Es wurde nüchtern Blut abgenommen und bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest aus einer Urinprobe erstellt. Die linksventrikuläre Funktion wurde mittels Echo überprüft, ein bestehender Sinusrhythmus anhand eines EKGs bestätigt.

Nach festgestellter Eignung und Patienteneinwilligung wurde mit der Woche -2, also 2 Wochen vor dem eigentlichen Studienbeginn, gestartet. In dieser 2wöchigen wash-out Phase wurde das ursprüngliche Antihypertensivum abgesetzt und zusätzlich ein Diuretikum gegeben. Nach 2 Wochen begann der erste von 4 gleich aufgebauten Hauptuntersuchungsterminen. An diesem Termin wurden die Patienten in 2 Behandlungsgruppen randomisiert. Bei einer Hälfte der Studienteilnehmer wurde mit der Gabe von Telmisartan, bei der anderen Hälfte mit Amlodipin begonnen. Die Einteilung erfolgte doppelblind. Der Ultraschalluntersucher war während der gesamten Studienlaufzeit sowohl gegenüber dem jeweiligen Hypertensivum als auch gegenüber den klinischen Charakteristika der Patienten verblindet. Nach 12 Wochen ab Termin 2 schloss sich eine weitere 2wöchige wash-out Phase mit für den jeweiligen Patienten gleichbleibenden Diuretikum an. Danach wurde ab Termin 3 für weitere 12 Wochen auf das jeweils andere Antihypertensivum, Telmisartan oder Amlodipin, umgestellt. Nach diesen 12 Wochen fand die 4. und abschließende Untersuchung statt.

	Woche	-2	0	2	12	14	16	26
9 Pat.	Start von	wash-out	Amlodipin 5mg	Amlodipin 5/10mg	wash-out	Telmisartan 80mg	Telmisartan 80/40mg	
10 Pat.	Start von	wash-out	Telmisartan 80mg	Telmisartan 80/40mg	wash-out	Amlodipin 5mg	Amlodipin 5/10mg	
	Untersuchung	0	1	1b	2	3	3b	4

Abb. 1: Überblick über die hypertensive Medikation während des Studienverlaufs mit Haupt- und Zwischenuntersuchungsterminen

Die tägliche Dosis von Amlodipin wurde auf 5 mg festgesetzt. Die Telmisartandosis betrug 80mg. Die Gesamtdosis wurde einmal täglich am Morgen also etwa eine Stunde vor der ersten Untersuchung eingenommen. Zwei Wochen nach Beginn der Medikation fanden jeweils ein Zwischentermin, als 1b und 3b bezeichnet, statt. An diesen Terminen wurde der Blutdruck nichtinvasiv an der linken Arteria brachialis gemessen und die Blutdruckmedikation bei Bedarf angepasst. Der Zielblutdruck lag zwischen 120/75 bis 140/80. Wenn der Blutdruck höher als 140/80 war, wurde die Dosis von Amlodipin auf 10 mg pro Tag erhöht.

Methoden

Trat bei der Telmisartan Therapie eine Hypotension auf, wurde die tägliche Dosis auf 40 mg gesenkt.

2.3 Studienziele

2.3.1 Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel bestand darin, die Effekte des Hypertensivums Telmisartan (ein Angiotensin-1-Rezeptor Blocker) auf frühe Manifestationen kardiovaskulärer Abnormalitäten bei Patienten mit beeinträchtigten Glukose oder Insulin Metabolismus zu untersuchen. Der Hauptfokus bei der Untersuchung dieser frühen kardiovaskulären Veränderungen lag bei der Evaluation einer myokardialen diastolischen Dysfunktion [Raeven 1994] [Celentano et al. 1995], gemessen durch die diastolische myokardiale Geschwindigkeit (cm/s) mittels Gewebedoppler. Um eine Vergleichbarkeit unter hypertensiver Therapie gewährleisten zu können, wurden die Studienteilnehmer in Gegenüberstellung zu Effekten unter Telmisartantherapie für 12 Wochen mit dem Antihypertensivum Amlodipin (einem Calciumantagonisten) in einer Crossover Studie behandelt.

2.3.2 Sekundäre Studienziele

Als weitere Studienziele sollten die Effekte von Telmisartan und Amlodipin in Bezug auf weitere kardiale, vaskuläre und metabolische Parameter nach jeweiliger 12wöchiger Medikation im Hinblick auf die Ausgangswerte verglichen werden. Die Untersuchungen der folgenden Parameter fanden jeweils nüchtern und postprandial 2 Stunden und 15 Minuten nach einem standardisierten Frühstück (4BE) statt.

2.3.2.1 Kardiale Parameter

- systolische und diastolische Myokardfunktion, gemessen als regionale myokardiale Spitzengeschwindigkeit V_s (systolisch), V_e (frühdiastolisch) und V_a (spätdiastolisch) (cm/s)
- traditionelle diastolische Myokardfunktion, gemessen als E- und A- Welle über der Mitralklappe (cm/s) und ihr Verhältnis E/A
- Größe des linken Ventrikels enddiastolisch und endsystolisch (mm)
- Größe des linken Atriums endsystolisch (mm)
- Linksventrikulärer Füllungsdruck, berechnet als E/V_e (mmHg) [Nagueh et al. 2009]

2.3.2.2 Vaskuläre Parameter

- Intima-Media-Dicke IMT (mm) der rechten A. carotis communis
- Steifigkeitsindex β der A. carotis communis (zentral) und der A. brachialis (peripher)

Methoden

- Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ (kPa) der A. carotis communis (zentral) und der A. brachialis (peripher)
- Pulswellengeschwindigkeit PWV (m/s) der A. carotis communis (zentral) und der A. brachialis (peripher)
- Wave Intensity WI, gemessen als erste positive Spitze WI (mmHg*m/s³)

2.3.2.3 Hämodynamische Parameter

- Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Herzfrequenz (Anzahl/min)
- Rate Pressure Product (mmHg/min)
- Blutdruckamplitude (mmHg)

2.3.2.4 Metabolische Parameter

- HbA1c (%) nüchtern
- Plasmaglukose (mg/dl) nüchtern und postprandial
- Seruminsulin (μ IU/ml) nüchtern und postprandial
- Cholesterin (mg/dl), Triglyceride (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) nüchtern und postprandial
- GOT (U/l), Creatinin (mg/dl) und CRP (8mg/l)
- Leukozyten ($10^3/\mu$ l), Erythrozyten (Mio./ μ l), Haemoglobin (g/dl), Haematokrit (%) und Thrombozyten ($10^3/\mu$ l)

Zusätzliche Laborparameter:

- Intaktproinsulin (pmol/l) nüchtern und postprandial
- Adiponektin (μ g/ml)
- Fetuin (g/l)
- Selen (μ g/l) nüchtern und postprandial
- Nitrotyrosin (μ g/l) nüchtern und postprandial

2.4 Untersuchungsprotokoll

2.4.1 Befunddokumentation, klinische Parameter und Laborwerte

Die Befunddokumentation wurde anhand eines standardisierten Anamnesebogens durchgeführt. In diesem wurden die demographischen Daten, Medikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes in der Familie erfasst. Zu den allgemeinen Informationen zählten Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße und Taillenumfang. Als Maß des relativen Körpergewichts wurde der Body Mass Index (BMI) berechnet. Dazu wurden die Körpergröße und das Körpergewicht be-

Methoden

stimmt. Das Körpergewicht wurde für alle Patienten jeweils auf derselben Waage gemessen. Gewogen wurde die nüchterne Versuchsperson in leichter Kleidung aber ohne Schuhe. Vom angezeigten Körpergewicht wurde 1 kg als Schätzwert des Gewichts der Bekleidung abgezogen.

Der Body Mass Index errechnete sich nach folgender Formel:

$$BMI = \frac{m}{l^2} \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Wobei m = Körpermasse (kg), l = Körpergröße (m)

Die Dokumentation der kardiovaskulären Risikofaktoren enthielt Angaben über eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, das Rauchen und einen Diabetes mellitus Typ II. Es wurde angegeben, seit wann diese Risikofaktoren bestanden, wie viel geraucht wurde und wie hoch der Blutdruck zu Hause war. Bei diabetischer Erkrankung wurde zusätzlich die orale antidiabetische Therapie oder die Therapie mit Insulin notiert. Zur Erfassung von mikrozytären Schäden wurden die jüngsten augenärztlichen Befunde bewertet. Eine Urinprobe wurde mit einem Urinteststreifen auf Proteine untersucht. Die gesamte medizinische Laufbahn wurde erfragt und, wenn möglich, aus Vorbefunden entnommen. Die antihypertensive Medikation der letzten sechs Monate und die vor Studienbeginn bestehende gesamte Medikation wurden notiert. Bei jedem Studientermin wurde nach dem derzeitigen Befinden, Lebensstil, Ernährung, Medikation und dem zu Hause gemessenen Blutdruckwerten gefragt. Der Blutdruck wurde gleichsam nüchtern und postprandial nichtinvasiv über die linke Brachialarterie nach der Methode von Riva-Rocci im sitzenden Zustand erfasst.

An den Hauptuntersuchungsterminen fanden je zwei Blutabnahmen statt. Es wurden jeweils 15-20 ml Blut mit Hilfe von Standard-Entnahmeröhrchen aus der Kubitalvene der Patienten entnommen. Die Laborwerte wurden im Institut für Klinische Chemie im Klinikum Bogenhausen standardisiert bestimmt. Die erste Blutabnahme erfolgte morgens nüchtern nach einer Fastenphase von mindestens 8 Stunden vor der Echokardiographie. Die zweite Blutabnahme erfolgte am Ende der zweiten echokardiographischen Untersuchung, 2 Stunden und 15 Minuten nach einem standardisierten Frühstück (4BE). Bei jeder Blutentnahme wurde durch die Klinische Chemie des Klinikum Bogenhausens Serum aus einem EDTA- Röhrchen abzentrifugiert und in 2 Eppendorfröhrchen gefüllt. Diese wurden eingefroren und dort für mögliche weitere studienrelevante Untersuchungen bei -80°C gelagert. Nachträglich wurde die Konzentration von Intaktproinsulin, Adiponektin, Fetuin, Selen und Nitrotyrosin bestimmt. Diese Messungen erfolgten mittels ELISA im Icke-Institut Mainz.

2.4.2 Echokardiographie

Es erfolgten jeweils zwei Untersuchungen. Die erste fand nüchtern, die zweite 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück (4BE) statt. Die echokardiographische Untersuchung wurde während der ganzen Studie von einem einzigen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Es wurde ein kommerziell erhältliches Ultraschallgerät (Aloka SSD-5500) verwendet, das

Methoden

mit einem kombinierten Gewebedoppler und Echo-tracking System und einem 2,5 MHz Schallkopf ausgestattet war. Alle Aufzeichnungen wurden auf dem Ultraschallgerät für weitere Analysen gespeichert und auf einem Videogerät aufgenommen. Jedem Patienten wurde für jede Ultraschalluntersuchung eine zufällige Nummer zugewiesen. Allein diese Nummer wurde in das Ultraschallgerät eingegeben, um eine blinde Analyse zu gewährleisten. Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in linker Seitenlage für die echokardiographische Messung und in Rückenlage für den vaskulären Ultraschall.

2.4.2.1 Konventionelle Echokardiographie

Die Patienten wurden in Linksseitenlage gelagert, damit eine möglichst nahe Verbindung von Herz und Thoraxwand erzielt wird und die apikalen und parasternalen Anlotebenen eingestellt werden konnten. Die Aufzeichnung erfolgte bei gleichzeitiger EKG Registrierung. Die zweidimensionale Echokardiographie diente zur Ausrichtung von M-Mode-Echokardiographie und Doppler Signalen. Mit Hilfe des M-Modus wurden die Maße des linken Ventrikels und des linken Vorhofes endsystolisch und enddiastolisch bestimmt. Im parasternalen Längsschnitt wurden der linksventrikuläre enddiastolischer Durchmesser, die Septumdicke und die Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels gemessen. Die ventrikulären Durchmesser wurden zwischen der Spitze des Papillarmuskels und der Spitze des Mitralsegels registriert. Der endsystolische Längsdurchmesser des linken Vorhofs wurde im apikalen 4-Kammerblick bestimmt.

Mittels Messung des transmitralen Flusses kann die linksventrikuläre Füllung und damit indirekt die diastolische linksventrikuläre Funktion bewertet werden [Appleton et al. 1997]. Zur Bestimmung dieser traditionellen Parameter der globalen linksventrikulären diastolischen Funktion wurde mittels gepulsten Doppler (PW-Doppler) die Geschwindigkeiten der E- (early diastolic) und die A- (late diastolic) Wellen im apikalen Vierkammerblick bestimmt [Nishimura et al. 1997]. Das erste Maximum, die E-Welle, entsteht in der frühen Diastole durch den schnellen Blutfluss vom linken Vorhof in den linken Ventrikel. Eine zweite Welle, die A- Welle, entsteht zum Zeitpunkt der Kontraktion des linken Vorhofes am Ende der Diastole. Dazwischen liegt eine niedrigere Flussgeschwindigkeit als Ausdruck der Diastase [Holzmann et al. 2002]. Beeinflussende Faktoren für die E-Welle sind die Vorlast und Veränderungen in der linksventrikulären Relaxation und für die A-Welle die linksventrikulären Compliance und der linksarteriellen Kontraktilität [Appleton et al. 1988]. Die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit wurde standardisiert 1cm unterhalb der Mitralklappenebene registriert. Die Geschwindigkeiten der E und A Welle wurden jeweils als Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen berechnet.

2.4.2.2 Gepulster Gewebedoppler, (Tissue Doppler Imaging, TDI)

Die Ultraschalltechniken dieser Studie wurden so gewählt, um nicht-invasiv und kostengünstig eine frühe messbare Veränderung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion im Rahmen einer pharmakologischen Therapie zu erkennen. Dabei hatten sich die traditionellen Parameter der diastolischen Funktion als nicht sensitiv genug gegenüber früh auftretenden Veränderungen dargestellt [Nagueh et al. 2009]. Deshalb wurde die neuere

Methoden

Technik der Gewebedopplersonographie angewandt. Diese erwies sich als sensitiver und erlaubt eine quantitative und damit objektive Beurteilung der linksventrikulären Funktion durch unimodale Darstellung [Bibra et al. 2005] [Sohn et al. 1997]. Zur Messung der myokardialen Spitzengeschwindigkeiten macht man sich das unterschiedliche Signalverhalten von Blut und Gewebe zunutze. Die Doppler-Signale der Wandbewegungen in der Systole und Diastole zeichnen sich durch kleinere Geschwindigkeitsbereiche und höherer Amplitude aus als die der Erythrozyten. Mit einer Filtereinstellung, die Signale mit geringer Geschwindigkeit und hoher Amplitude auswählt, ist es somit möglich, die myokardialen Geschwindigkeiten zu erfassen und gleichzeitig die Blutflusssignale zu unterdrücken.

Die myokardialen Geschwindigkeiten wurden in der linksventrikulären Längsachse bestimmt. Dabei kam das Septum und die laterale Wand des linken Ventrikels im apikalen 4-Kammerblick, die inferiore und die anteriore Wand des linken Ventrikels im apikalen 2-Kammerblick und die posteriore und die anteroseptale Wand des linken Ventrikels im 3-Kammerblick zur Darstellung.

Während drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen wurden die regionalen myokardialen Geschwindigkeiten jeweils für die basale septale, anterior septale, anterior laterale, posteriore und inferiore Wand kontinuierlich online aufgezeichnet und mittels Caliper gemessen. Zur weiteren Beurteilung der globalen myokardialen Funktion wurden die Spitzengeschwindigkeiten der systolischen Geschwindigkeit (V_s), der frühdiastolischen Geschwindigkeit (V_e) und der späten diastolischen Geschwindigkeit (V_a) aus diesen regionalen Messungen gemittelt. Der frühdiastolische Füllungsdruck wurde als E/V_e berechnet. Dabei steht E für die mittels PW-Doppler bestimmte frühdiastolische Strömungsgeschwindigkeit über der Mitralklappe (cm/s) und V_e für die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (cm/s) [Nagueh et al. 1997]. Zur Bestimmung dieser traditionellen Parameter der globalen linksventrikulären diastolischen Funktion wurde mittels gepulsten Doppler (PW-Doppler) die Geschwindigkeiten der E-(early diastolic) und die A-(late diastolic) Wellen im apikalen Vierkammerblick bestimmt [Nishimura et al. 1997].

Methoden

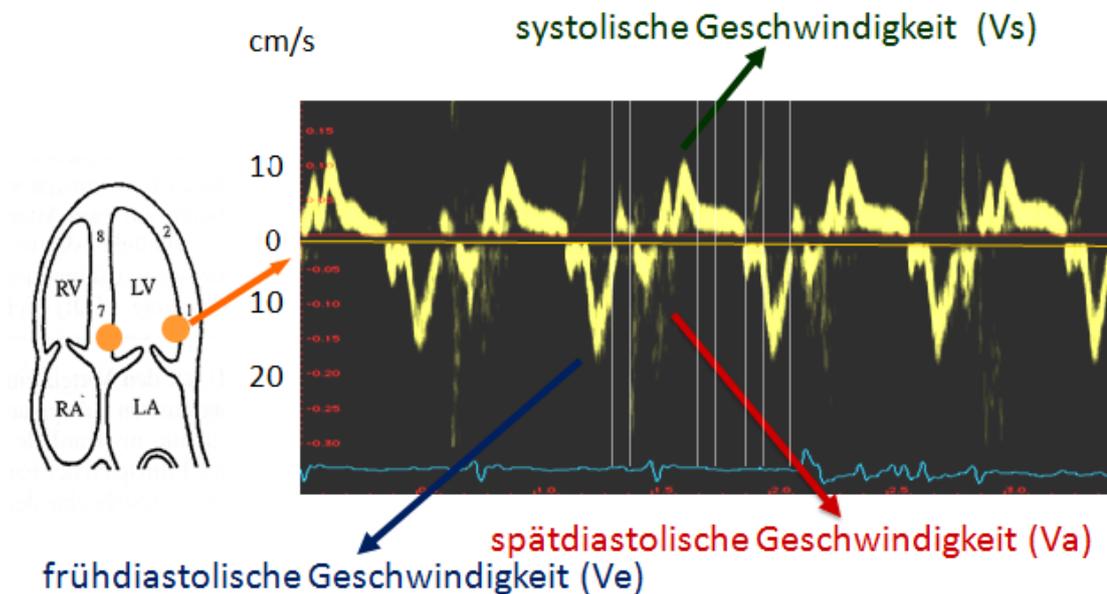
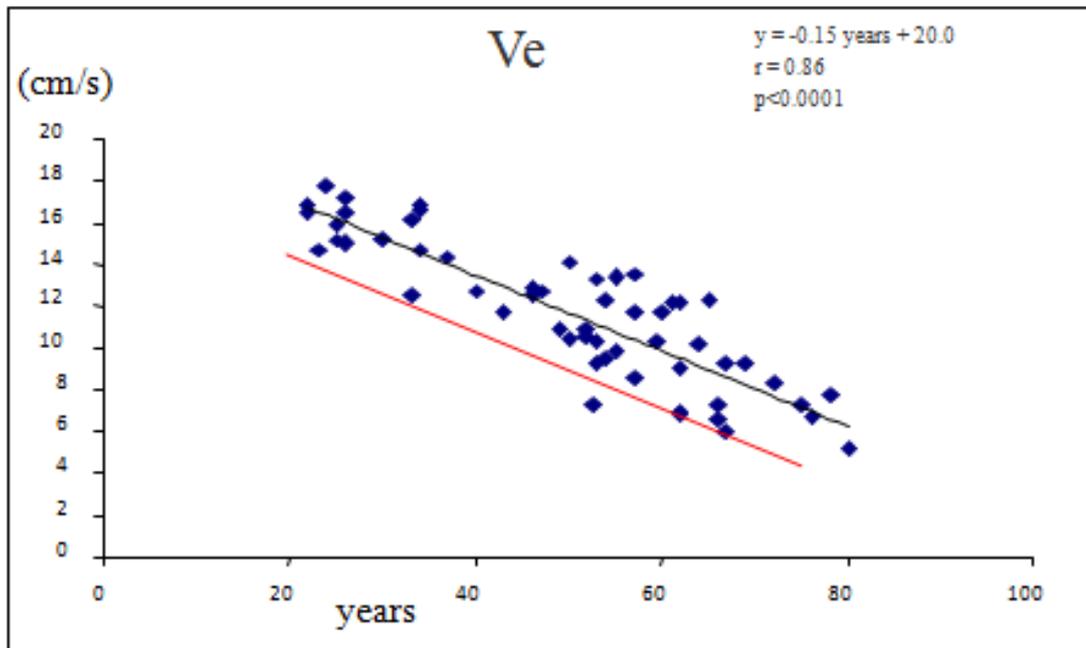


Abb. 2: Typische Darstellung des Gewebedoppler-Signals des Myokards. Dargestellt sind die systolische Myokardgeschwindigkeit (V_s), die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (V_e) und die spät-diastolische Myokardgeschwindigkeit (V_a). Unterhalb des Dopplersignals ist das EKG aufgetragen [von Bibra et al.; Dtsch. Med. Wochenschr. 2007; 132 (14): 729-734]

Es ist bekannt, dass die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (V_e) bei Gesunden mit steigendem Alter beträchtlich abnimmt [de Sutter et al. 2005]. Deshalb soll V_e immer in Relation zum Alter bewertet werden. Von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] empfohlen deshalb einen Vergleich der aktuell gemessenen Geschwindigkeit mit einem berechneten Wert, der als frühdiastolische altersbezogene Geschwindigkeit über die Formel ($V_e = (-0,15 \cdot \text{Jahre}) + 18$) (cm/s) für gesunde Kontrollen bestimmt worden war, um als Grenzwert für normale Funktion zu dienen. Dementsprechend ist eine niedrigere gemessene Geschwindigkeit im Vergleich zum errechneten altersbezogenen Wert als pathologisch anzusehen. Entsprechend wurden für die Bewertung einer systolischen myokardialen Dysfunktion die Formel ($V_s = (-0,05 \cdot \text{Jahre}) + 10$) (cm/s) verwendet.

Zur Diagnostik einer subklinischen myokardialen Dysfunktion wurde demnach für jeden Patienten der altersentsprechende Normalwert [von Bibra et al. 2005] berechnet und von der aktuell gemessenen Myokardgeschwindigkeit abgezogen. Ein negatives Resultat wurde als Dysfunktion gewertet.

Alter determiniert Ve



$$Ve_{\text{normal}} = (-0,15 * \text{Alter (Jahre)}) + 18$$

Diastolische Dysfunktion bei $Ve < Ve_{\text{normal}}$

Abb. 4: Graphische Darstellung der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit (Ve) bei nicht-diabetischen Kontrollpersonen in Beziehung zum Alter. Werte, die auf der von Normalwerten abgeleiteten Korrelationsgeraden (schwarze Linie) bzw. bis zu einer Standardabweichung unterhalb dieser liegen (rote Linie), werden als normal angesehen. Als pathologisch werden niedriger gemessene Geschwindigkeiten unterhalb der roten Geraden $y = (-0,15 * \text{Jahre}) + 18$ (cm/s) gewertet [von Bibra et al., Diabetes and Vasc. Dis. Research 2005; 2: 24-30].

Methoden

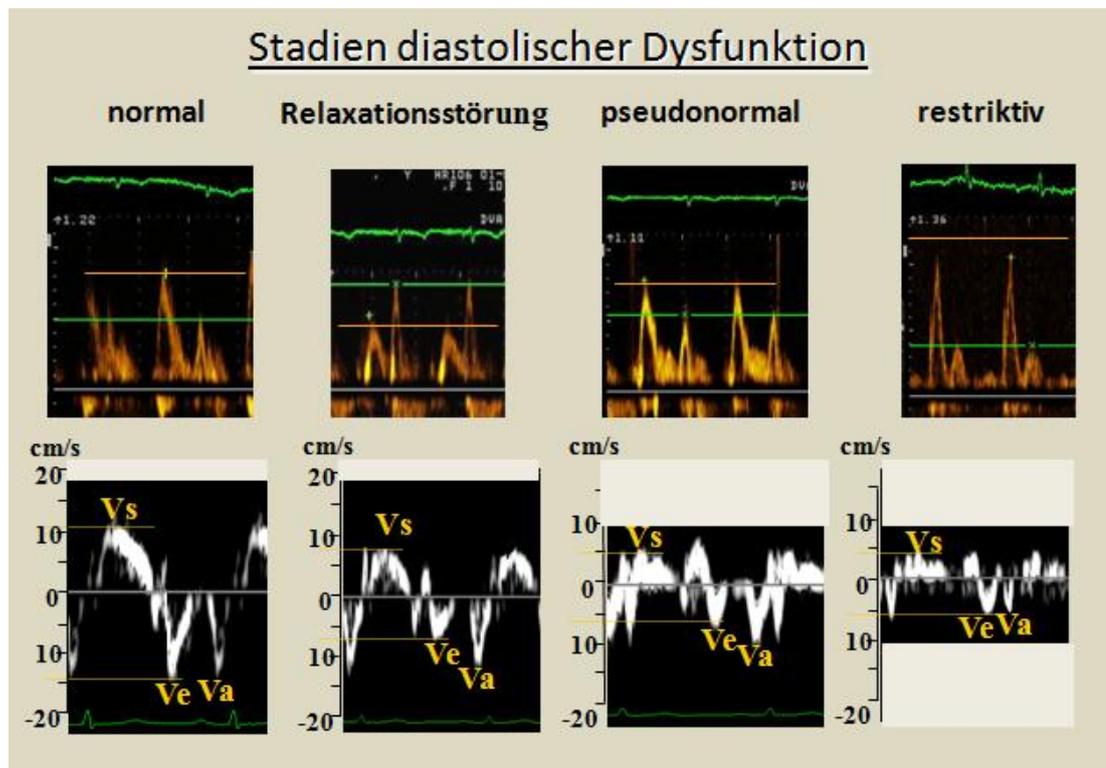


Abb. 3: Stadien diastolischer Dysfunktion. Die obere Reihe zeigt das Muster des Mitraliseinstroms mit zunehmender Dysfunktion (traditionelle Methode zur Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktion anhand der Parametern E-(early diastolic) und A-(late diastolic) Welle). Analog dazu sind in der unteren Reihe die myokardialen frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeiten (Ve) bei zunehmender Dysfunktion aufgetragen.

2.4.2.3 Vaskulärer Ultraschall

Anschließend wurde eine Ultraschalluntersuchung der rechten A. carotis communis durchgeführt. Die Parameter der arteriellen Wandsteifigkeit wurden zusätzlich zur zentralen Messung an der A. carotis communis peripher an der linken A. brachialis bestimmt.

Die arterielle Steifigkeit gilt zunehmend als bedeutender unabhängiger Vorhersagewert für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse [Laurent et al. 2001] und als ein gewichtiger und unabhängiger Risikofaktor für eine frühe Sterblichkeit [Willum-Hansen et al. 2006]. Sie wurde als ein wichtiger klinischer prognostischer Marker mit höherer Relevanz als andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen und Dyslipidämie identifiziert [Willum-Hansen et al. 2006]. Besonders bei Typ II Diabetikern bedingt und beschleunigt ein Bluthochdruck die Entwicklung makrovaskulärer Ereignisse durch eine erhöhte arterielle Steifigkeit [Lehmann et al. 1992].

Zur Beurteilung der lokalen Gefäßsteifigkeit kann man im Prinzip die Änderung des Durchmesser mit der Änderung des (lokalen) Blutdrucks in Beziehung setzen. Erforderlich dazu sind Ultraschallgeräte, die mit Echo-tracking arbeiten und automatische Analysesoftware zur Gefäßsteifigkeitsmessung beinhalten [Baulmann et al. 2010]. Als Parameter der Funktion

Methoden

und Steifigkeit der großen Arterien wurde der arterielle Steifigkeitsindex β , der Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Pulse Wave Intensity (WI) gewählt. Zur Einschätzung arteriosklerotischer Veränderungen wurde die Intima-Media-Dicke herangezogen [Simon et al. 2002] [Pignoli et al. 2001].

Die Untersuchungen wurden in Rückenlage durchgeführt. Die Patienten befanden sich schon mindestens zehn Minuten in Rückenlage. Zudem wurden während der Untersuchung keine Gespräche geführt. Es wurde ein kombiniertes Echo-Tracking System (ALOKA SSD-5500) und ein 13 MHz Schallkopf verwendet. Begonnen wurde mit der Messung der Intima-Media-Dicke. Gemessen wurde standardmäßig an der rechten A. carotis communis 1,5 bis 2 Zentimeter unterhalb des Bulbus carotis [Simon et al. 2002] bei maximalem Innendurchmesser. Die A. carotis communis wurde so dargestellt dass sich ihre Vorder- und Hinterwand longitudinal und parallel zueinander ausrichteten. Die Intima-Media-Dicke wurde zwischen der echoreichen Vorderwand (Lumen-Intima-Grenzfläche) und der echoreichen Hinterwand (Media-Adventitia- Grenzfläche) in Millimeter gemessen. Es wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Herzzyklen ausgewählt und ein Mittelwert gebildet. Nach zehn minütiger Ruhephase wurde der arterielle Blutdruck mittels eines automatischen Blutdruckmessgeräts dreimal hintereinander am rechten Oberarm gemessen und die Werte gemittelt.

Zur Bestimmung der Steifigkeitsparameter, Steifigkeitsindex β und Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , wurde ein radiofrequenzgestütztes Echo-tracking System verwendet. Zusätzlich zur Messung an der A. carotis wurden die Steifigkeitsparameter peripher an der A. brachialis erfasst. Für die Durchmesserbestimmung muss der Ultraschallstrahl senkrecht zur Gefäßwand stehen. Dieses System macht es möglich, nicht invasiv Durchmesseränderungen in Arterien zu ermitteln. Da sich experimentell gezeigt hat, dass Durchmesseränderungen und arterielle Druckänderungen sehr eng miteinander korrelieren, können die arteriellen Drücke aus den Durchmesseränderungen bestimmt werden. Dazu werden die Maxima und Minima der Arterien Durchmesser mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten, die man mit Hilfe des Blutdruckmessgeräts erhält, geeicht [Sugawara et al. 2000].

Der Elastizitätsindex ϵ und der Steifigkeitsindex β können aus den Blutdruck- und Durchmesser- Maxima und Minima online errechnet werden. Der Elastizitätsindex ϵ gibt Auskunft über die Steifigkeit der Arterien. Ein hoher Index bedeutet eine hohe Steifigkeit. Der Elastizitätsindex ϵ lässt sich nach folgender Formel berechnen [Salomaa et al. 1995]:

$$\epsilon = \frac{(Ps-Pd)}{\left[\frac{Ds-Dd}{Dd}\right]} (kPa)$$

Ps= systolischer Blutdruck, Pd= diastolischer Blutdruck, Ds= max. Durchmesser A. carotis, Dd= min. Durchmesser A. carotis

Methoden

Der Steifigkeitsindex β wurde berechnet als der Quotient des natürlichen Logarithmus von systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck und der relativen Durchmesseränderung ($D_s - D_d$)/ D_d [Salomaa et al. 1995]. Die Werte wurden als Durchschnittswerte von mindestens fünf fortlaufenden Herzschlägen ermittelt. Der Steifigkeitsindex β hat keine Dimension.

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wurde ebenfalls online errechnet. Sie gibt Aussage über die Elastizität des Gefäßes in einer bestimmten Region. Sie stellt die Geschwindigkeit dar, mit der die Druckwelle das Gefäß durchläuft und ist damit höher als die Blutflussgeschwindigkeit. Die Pulswellengeschwindigkeit ist bei starren Gefäßen höher als bei Gefäßen mit höherer Elastizität. Die Pulswellengeschwindigkeit kann sich je nach Messlokalisierung unterscheiden und wird deshalb immer an der gleichen Stelle gemessen. Sie zeigt zudem eine Abhängigkeit vom Blutdruck. Die Pulswellengeschwindigkeit lässt sich nach der Waterhammer-Gleichung wie folgt berechnen [Harada et al. 2002]:

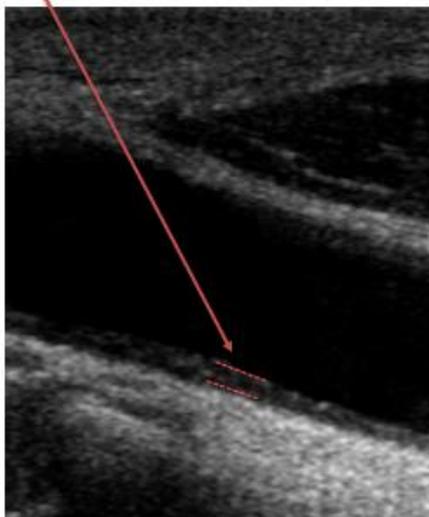
$$PWV = \frac{\Delta P / \Delta U}{\rho} \quad (m/s)$$

ΔP = Änderung des Blutdruckes, ΔU = Änderung in der Blutflussgeschwindigkeit, ρ = Blutdichte

vaskuläre Untersuchung

Morphologie:

IMT (Intima-Media-Dicke)



Funktion:

- Steifigkeitsparameter β
- Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ
- Pulswellengeschwindigkeit



Abb. 5: Traditionelle vaskuläre Untersuchung der A. carotis. Linkes Bild: Darstellung der Morphologie mittels Intima-Media-Dicke (IMT). Rechtes Bild: Darstellung der vaskulären Funktion anhand des Steifigkeitparameter (β), des Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV).

Methoden

Für die Messung der Blutflussgeschwindigkeit wird dasselbe Echo-Tracking System wie für die Durchmesserbestimmung genutzt. Zusätzlich wird es mit einem gepulsten Farb-Doppler kombiniert. Die Messung fand an der gleichen Stelle der A. carotis oder A. brachialis und zeitgleich zur Messung der Durchmesser statt. Im Gegensatz zum Durchmesser, der senkrecht zum Gefäß gemessen wird, muss der Winkel des Farbdopplerstrahls bei der Blutflussgeschwindigkeitsmessung kleiner als 70° betragen. Dies ist möglich, indem gleichzeitig zwei verschiedene Ultraschallstrahlen im Schallkopf eingesetzt wurden. Diese beiden Ultraschallstrahlen konnten unabhängig voneinander gesteuert werden.

Als zusätzlicher neuer hämodynamischer Parameter wurde die Pulse Wave Intensity (WI) untersucht. Sie bringt Auskunft über das dynamische Verhalten des kardialen und des vaskulären Systems [Niki et al. 2002]. Bei dieser Methode werden vorwärts und rückwärts gerichtete Wellen des Blutflusses analysiert, um eine Annäherung an die Amplitude und Richtung des Energietransfers im systemischen Kreislauf [Bleasdale et al. 2003] [Avgeropoulou et al. 2006] und Koronarsystem [Sun et al. 2002] zu quantifizieren. Die Wave Intensity wird an jeder Stelle des Kreislaufs definiert als $(dP/dt) \cdot (dU/dt)$ [mm Hg * m/s³], wobei dP/dt und dU/dt Ableitungen von Blutdruck und Geschwindigkeit des Blutflusses in Abhängigkeit von der Zeit darstellen [Niki et al. 2002]. Bei gesunden Probanden hat die Wave Intensity der Carotis zwei positive Peaks. Der erste positive Ausschlag W1 ist mit der Beschleunigung des Blutflusses und dem Anstieg des Drucks in der Aorta in der frühen Systole assoziiert (Kompressions-Welle). Dementsprechend steht dieser Ausschlag auch mit der linksventrikulären Funktion in Beziehung. Der zweite positive Peak W2 steht für die Abnahme des Blutausstroms und dem abnehmenden Blutdruck in der Enddiastole (Expansions-Welle). Der zweite Ausschlag hängt vom linksventrikulären Verhalten von der End-Systole bis zur isovolumetrischen Relaxation und vom peripheren Widerstand ab [Ohte et al. 2003] [Niki et al. 2002]. Zwischen den beiden positiven Ausschlägen W1 und W2 wird häufig ein negatives Areal gesehen, welches die Reflexion des zerebralen Blutkreislaufs abbildet [Niki et al. 2002].

Methoden

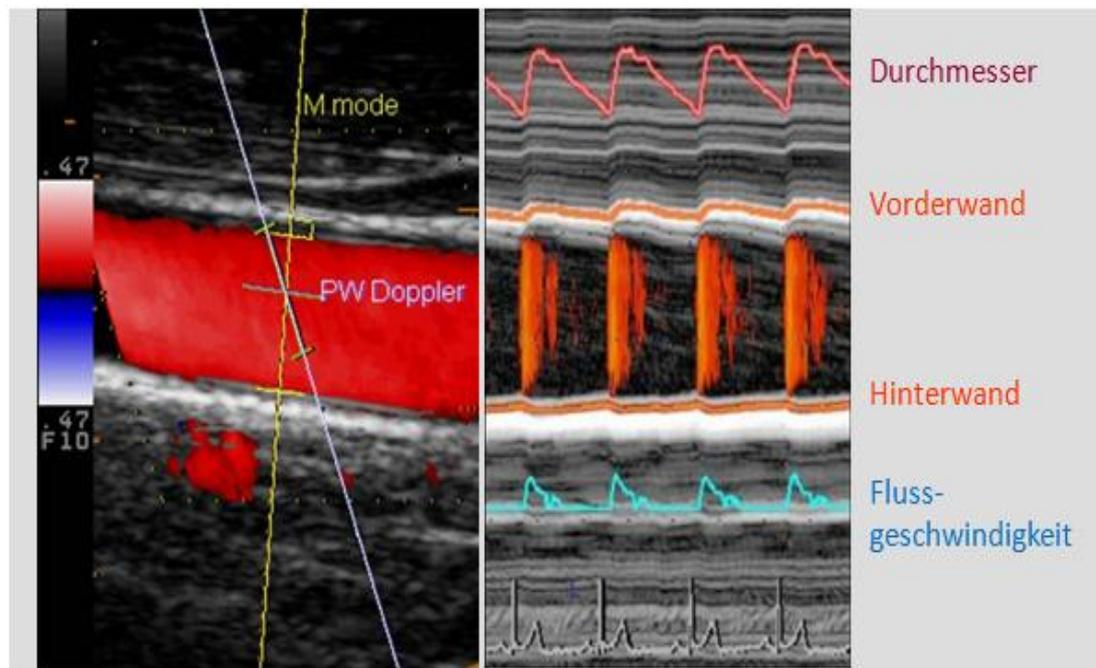


Abb. 6: Linkes Bild: Repräsentative Darstellung der zeitgleichen Messung von Blutflussgeschwindigkeit und Durchmesseränderung. Ultraschall der rechten A. carotis im B-Mode (Längsschnitt) mit zwei unabhängig voneinander ausrichtbaren Ultraschallstrahlen. Mittels Echo-Tracking wird die Durchmesseränderung bestimmt (senkrecht zur Gefäßwand ausgerichteter Dopplerstrahl (gelb)). Die Blutflussgeschwindigkeit wird mittels Farbdopplerstrahl (weiß) in einem Winkel $<70^\circ$ zur Blutflussrichtung ermittelt. Rechtes Bild: M-Mode Ultraschall. Aufzeichnung der Durchmesseränderung wie der Blutflussgeschwindigkeit. Aus diesen und den arteriellen Blutdruckwerten kann die Wave Intensity berechnet werden. Unterhalb ist das zugehörige EKG dargestellt. [Sugawara, M., Niki, K., Furuhashi, H., Ohnishi, S., Suzuki, S. Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. *Heart Vessels* 15 (2000) 49-51]

Gemessen wurde an der gleichen Stelle der A. carotis, an der die Steifigkeitsparameter bestimmt wurden. Das oben erwähnte Echo-Tracking System wurde erneut zur Ermittlung der Durchmesseränderung eingesetzt. Für die kontinuierliche Aufzeichnung der Blutflussgeschwindigkeit wurde dieses mit einem gepulsten Farbdoppler kombiniert. Wie zuvor bei der Messung der Steifigkeitsparameter beschrieben, muss der Ultraschallstrahl für die Durchmesserbestimmung im rechten Winkel zur Arteria carotis stehen.

Für die Blutflussgeschwindigkeit bedarf es jedoch zwischen Strahl und Blutfluss einen Winkel von kleiner 70° [Bleasdale et al. 2003] [Niki et al. 2002]. Es wurden deshalb zwei voneinander unabhängig ausrichtbare Ultraschallstrahlen in einem Schallkopf eingesetzt. Es wurde in Echtzeit gemessen und der Durchschnittswert von sechs aufeinanderfolgenden Herzzyklen gebildet.

Zur Beurteilung der peripheren vaskulären Funktion wurden die Steifigkeitsparameter und Wave Intensity Parameter anschließend an der linken A. brachialis gemessen.

Methoden

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der Software R Version 2.13.1 (2011-07-08) durchgeführt. Im Text und in den Tabellen wurden Daten als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall oder als Prozentwert angegeben. Die Prozentangaben beziehen sich stets auf die Anzahl n der Untersuchten in der jeweiligen Gruppe als Nenner beziehungsweise als Bezugsgröße, insofern es nicht anders angegeben wurde.

Die durch die Testmahlzeit bedingte Veränderung eines Parameters gegenüber dem Nüchternwert wurde als Δ (postprandial – nüchtern) berechnet. Der Therapieeffekt einer antihypertensiven Medikation wurde als Differenz d (Therapieende – Ausgangswert) berechnet.

Für die statistische Analyse wurden zwei randomisierte Behandlungsgruppen im Crossover-Design untersucht. Dabei waren vier Vergleiche von Interesse: Der Intergruppenvergleich der Medikation Amlodipin vs. Telmisartan jeweils basal und nach 12 Wochen nüchtern und postprandial und des Weiteren der Intragruppenvergleich basal vs. 12 Wochen innerhalb jeder Behandlungsgruppe nüchtern und postprandial. Die untersuchten 19 Patienten werden zunächst deskriptiv anhand von Boxplots für Geschlecht, Taillenumfang, Gewicht, BMI und von einem Histogramm für das Alter beschrieben.

Zur Auswahl eines geeigneten Testes für die Vergleiche, wurden die hämodynamischen, metabolischen, kardialen und vaskulären Parameter zunächst auf Normalverteilung untersucht. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist dazu nicht geeignet, da er vor allen bei kleinen Stichproben extreme Abweichungen von der Normalverteilung benötigt, um diese Annahme zu verwerfen. Das heißt, wenn die Annahme der Normalverteilung nicht verworfen wird, ist das kein Beweis dafür, dass eine Normalverteilung vorliegt. Deshalb wurde hier die Normalverteilungsannahme der Variablen visuell durch Histogramme der jeweiligen Differenzen mit eingezeichneter Gauß'schen Glockenkurve bestimmt. Bei Auswertung der Histogramme wurde bei keinen der Variablen eine Normalverteilung festgestellt. Aufgrund des Fehlens einer Normalverteilung wurde zum Vergleich der quantitativen Merkmale innerhalb der Untersuchungsgruppen für diese nicht normalverteilten Merkmale der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Hypothesen werden mit $\alpha=5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit getestet. Dabei bedeutet ein p -Wert <0.05 , dass ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Variablen vorliegt. Bei einem p -Wert ≥ 0.05 kann kein Unterschied nachgewiesen werden. Um die erhobenen Daten genauer zu beschreiben, wurde eine Korrelationstabelle erstellt. Dabei wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient für die metrischen Variablen verwendet, da keine Normalverteilung für die Daten angenommen werden kann. Dieser misst die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen, ohne Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung zu machen.

Eine Ausnahme bilden die dichotomen (ja/nein bzw. 0/1) Variablen. Hier kann der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet werden, da dieser in diesem Fall dem Phi-Korrelationskoeffizienten entspricht. Ein Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen $[-1,1]$ annehmen. Dabei deutet $r = \pm 1$ auf einen perfekten linearen Zusammenhang hin. Je näher r betragsmäßig bei 1 liegt desto stärker ist der Zusammenhang. Im Gegensatz dazu sagt $r=0$, dass es keinen linearen Zusammenhang gibt. Bei $r>0$ besteht ein positiver Zusammen-

Methoden

hang und bei $r < 0$ ein negativer umgekehrter Zusammenhang [Fahrmeir-Statistik, Springer 2009, S. 138]

Interpretation der Korrelation

0	kein linearer Zusammenhang
0-0,5	schwach linearer Zusammenhang
0.5-0.8	mittlerer linearer Zusammenhang
0,8-1	stark linearer Zusammenhang
1	perfekt linearer Zusammenhang

Ergebnisse

3. Ergebnisse**3.1 Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs****Tabelle 1:** Demographische und klinische Basaldaten der Gesamtgruppe

	Einheit	Gesamtkollektiv(n=19) ((Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall) oder Prozentwerte
Alter	Jahre	52 [47;57]
Männer		13/19
Frauen		6/19
Gewicht	Kg	110 [98;121]
Größe	cm	176 [171;181]
BMI	kg/m ²	35 [33;38]
Bauchumfang	cm	119 [111;126]
HbA1c	%	7,4 [6,5;8,3]
Hypertonus		19/19
Hyperlipidämie		13/19
Rauchen		5/19
Diabetes		15/19
Blutglukose	mg/dl	131 [115;147]
Triglyceride	mg/dl	161 [127;194]
Cholesterin	mg/dl	210 [189;230]
LDL	mg/dl	137 [119;155]
HDL	mg/dl	42 [37;47]
β-Blocker		0/19
AT2R-Blocker		1/19
Ca-Antagonisten		4/19
ACE-Hemmer		3/19
Diuretikum		8/19
Nitrate		0/19
ASS		6/19
Statine		6/19
Metformin		10/19
Insulin		10/19
Insulineinheiten der Patienten, die Insulin erhalten (n=11)		64,8 [31,8; 97,8] (n=10)
Diabetsdauer der Patienten mit Diabetes (n=15)	Jahre	6,1 [2,0;10,1] (n=15)
Herzfrequenz	Schläge/min	67 [63;71]
RR systolisch	mmHg	150 [144;156]
RR diastolisch	mmHg	93 [89;96]

Ergebnisse

LV ED	mm	44,8 [43;47]
LA	mm	53,2 [49,0;56,9]
Septumdicke	mm	12,1 [11,5;12,7]
E	cm/s	68 [58;77]
A	cm/s	63 [54;71]
E/A		1,1 [1,1;1,1]
Vs	cm/s	8,1 [7,7;8,6]
Ve	cm/s	9,4 [8,5;10,3]
Va	cm/s	9,1 [8,4;9,6]
IMT (A. carotis)	mm	0,68 [0,58;0,78]
ϵ (A. carotis)	kPa	138 [116;181]
β (A. carotis)		8,8 [7,4;10,3]
PWV (A. carotis)	m/s	7,1 [6,5;7,6]
ϵ (A. brachialis)	kPa	516 [265;767]
β (A. brachialis)		26,3 [21,1;31,4]
PWV (A. brachialis)	m/s	12,1 [11,0;13,5]

Parameter nüchtern gemessen. Angaben sind Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall bzw. Prozentwerte. Angaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die Gesamtgruppe (n=19).

In Anbetracht dessen, dass es sich hier um eine Crossover Studie handelte und beide Behandlungszweige aus dem gleichen Patientenkollektiv bestanden, werden, im Gegensatz zu den Therapieeffekten, bei denen von den Werten direkt vor jeweiliger Medikation ausgegangen wurde, die Daten aller Patienten vor Studienbeginn aufgeführt. Die Gesamtgruppe wies im Durchschnitt ein Alter von 52 Jahren mit einem 95% Konfidenzintervall von 52 Jahren [47;57] auf.

Die Geschlechterverteilung betrug 13 männliche Teilnehmer und 6 weibliche Studienteilnehmer. Die Gruppe wies einen über dem Durchschnitt der Gesamtbevölkerung liegenden mittleren Body-Mass-Index von 35 kg/m² [33;38] bei einem Körpergewicht von durchschnittlich 110 kg [99;121] und einer Größe von durchschnittlich 176 cm [171;181] auf. Nach der Definition der WHO (World Health Organisation) für den BMI waren 5/19 der Teilnehmer der Gruppe der Übergewichtigen, 4/19 der Gruppe mit Adipositas Grad I, 7/19 der Gruppe mit Adipositas Grad II und 3/19 der Gruppe mit Adipositas Grad III zuzuordnen. Im Hinblick auf die Kriterien des Metabolischen Syndroms fand sich bei allen Beteiligten ein Hypertonus mit einem durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 150 mmHg [144;156] und einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von 93 mmHg [89;96]. 13/19 zeigten eine Störung des Lipidhaushalts, wobei sich im Serum nüchtern im Durchschnitt 161 mg/dl [127;194] Triglyceride, 210 mg/dl [189;230] Cholesterin, 137 mg/dl [119;155] LDL und 42 mg/dl [37;47] HDL messen ließen. Der mittlere Bauchumfang von Frauen und Männern gemeinsam war 119 cm [112;126]. Nüchtern wurde eine mittlere Blutglukose von 131 mg/dl [115;147] gemessen. Der HbA1c der Gesamtgruppe betrug durchschnittlich 7,4 % [6,5;8,3].

Von den 19 Untersuchten wiesen 15 einen bereits diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II von durchschnittlicher Dauer von 6,1 Jahren [2,0;10,1] auf. Von diesen 15 Personen wurde eine diätetisch behandelt, 4 mit Metformin, 4 mit Insulin, 6 mit der Kombination aus Metformin und Insulin. Die tägliche Insulindosis betrug 65 IE [32;98]. Die im Folgenden aufge-

Ergebnisse

fürten Messungen des Seruminsulinspiegels beziehen sich ausschließlich auf die 9 Patienten ohne extern zugeführtes Insulin. Der Bluthochdruck wurde vor der Studie bei 8/19 mit Diuretika, bei 4/19 mit Calcium Antagonisten, bei 3/19 mit ACE-Hemmer und bei 1/19 mit AT2-R-Blockern behandelt. Keiner der Teilnehmer hatte direkt vor Therapie β -Blocker erhalten. Zusätzlich wurden 6/19 mit ASS und 6/19 mit Statinen behandelt.

Im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen gaben 2/19 der Teilnehmer atypische Thoraxschmerzen und Zustand nach Vorhofflimmern an. Ein Apoplex in der Krankheitsgeschichte wurde von 1/19 genannt. Unter den Studienteilnehmern befand sich niemand mit stattgehabtem Myokardinfarkt, mit Bypass OP oder koronaren Stent (PTCA) oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Eine über altersadaptierte Werte nach der Formel $Ve=(-0,15*\text{Jahre})+18$ ermittelte diastolische Dysfunktion zeigte sich bei 15/19. Eine ebenfalls altersadaptierte systolische Dysfunktion, errechnet durch die Formel $Vs=(-0,05*\text{Jahre})+10$, wiesen 6/19 der Gruppe auf.

3.2 Therapieeffekte:

Die antihypertensive Studientherapie wies eine allgemein gute Verträglichkeit auf. Unter Amlodipin kam es in zwei Fällen zu Ödemen und in einem Fall zu Arthralgien. Unter Telmisartan kam es in einem Fall zu Kopfschmerzen bei Blutdruckspitzen und in einem Fall zur akuten Diarrhöe.

3.2.1 Amlodipin-vs. Telmisartangruppenphase im Vergleich vor jeweiligem Therapiebeginn und 12 Wochen nach Studientherapie

3.2.1.1 Hämodynamisch

Tabelle 2: Therapieeffekte auf die hämodynamischen Daten unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
RR sys. nücht. basal p2 12 Wochen	mmHg	150 [143;156] 0,040 144 [138;151]	147 [142;152] 0,002 137 [130;143]	n.s. 0,022
dRR systolisch nüchtern	mmHg	-5 [-10;-0]	-10 [-16;-5]	n.s.
RR sys. post basal p2 12 Wochen	mmHg	146 [140;152] n.s. 143 [138;148]	147 [141;154] 0,005 135 [127;143]	n.s. 0,026
dRR sys. post	mmHg	-3 [-8;2]	-12 [-20;-5]	0,021
RR dias. nücht. basal p2 12 Wochen	mmHg	92 [89;96] n.s. 92 [90;95]	94 [91;98] 0,004 85 [81;89]	n.s. 0,010
dRR diast. nüchtern	mmHg	0 [-4;5]	-9 [-15;-4]	0,041

Ergebnisse

RR dias. post	basal p2 12 Wochen	mmHg	92 [89;95] n.s. 91 [87;94]	91 [88;94] 0,009 84 [81;88]	n.s. 0,020
dRR dias. post		mmHg	-1 [-5;2]	-7 [-11;-2]	n.s. (0,085)
HF nüchtern	basal p2 12 Wochen	/min	70 [66;73] n.s. 71 [68;75]	68 [63;72] n.s. 70 [66;75]	n.s. n.s.
HF post	basal p2 12 Wochen	/min	73 [69;78] n.s. 74 [70;78]	71 [66;75] n.s. 73 [68;78]	n.s. n.s.
RPP nüchtern	basal p2 12 Wochen	mmHg/ min	10438 [9705;11172] n.s. 10280 [9546;11014]	9948 [9664;10722] n.s. 9612 [9435;10458]	n.s. n.s.
PP nüchtern	basal p2 12 Wochen	mmHg	58 [52;63] 0,013 52 [45;59]	53 [47;58] n.s. 51 [46;57]	n.s. n.s.

Angaben sind Mittelwerte mit interquartilem Abstand [95 %-Konfidenzintervall: 25. Perzentile – 75. Perzentile] bei nicht-normalverteilten Parametern; p1= Signifikanz des Wilcoxon-Test für den Intergruppenvergleich (Amlodipin basal vs. Telmisartan basal; Amlodipin 12 Wochen vs. Telmisartan 12 Wochen); p2= Signifikanz des Wilcoxon-Test für den Intragruppenvergleich (Amlodipin basal vs. Amlodipin 12 Wochen; Telmisartan basal vs. Telmisartan 12 Wochen). Die Hypothesen werden mit $\alpha=5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit getestet. $p<0,1$ ist als Zahl angegeben

Die durchschnittliche Telmisartankonzentration war 67 mg/Tag und die von Amlodipin 7 mg/Tag. Bei beiden Antihypertensiva fand sich eine signifikante Reduktion des systolischen Nüchternblutdrucks: unter Amlodipin von 150 mmHg [14;156] auf 144 mmHg [138;151] ($p=0,04$) und unter Telmisartan zu einer Reduktion von 150 mmHg [142;152] auf 137 mmHg [130;143] ($p=0,002$). Damit zeigte sich unter Therapie mit Amlodipin eine durchschnittliche Abnahme von 5 mmHG [10;0] und unter Telmisartan sogar eine durchschnittlichen Abnahme von 10 mmHg [16;5]. Im Vergleich der Wirkung von Amlodipin und Telmisartan auf den systolischen Nüchternblutdruck fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Teilnehmer, die in den nächsten 12 Wochen Amlodipin bekommen sollten, wiesen einen systolischen Nüchternwert von durchschnittlich 150 mmHg [143;156], diejenigen, die Telmisartan erhalten sollten, einen systolischen Nüchternwert von durchschnittlich 147 mmHg [142;152] auf. Nach 12 wöchiger Therapie zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,022$) des nüchternen systolischen Blutdrucks zwischen Amlodipin mit 144 mmHg [138; 151] und Telmisartan mit 137 mmHg [130;143] zugunsten von Telmisartan. Der Vergleich der durchschnittlichen Differenz (dRR) der Werte basal und nach 12 Wochen, 5 mmHG [10;0] für Amlodipin und 10 mmHg [16;5] für Telmisartan erreichte jedoch keine Signifikanz.

Im Gegensatz zur signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks während der Nüchtermessung unter beiden Hypertensiva, kam es nur unter Telmisartan zu einer signifikanten Reduktion in der postprandialen Messung von 150 mmHg [141;154] auf 135 mmHg [127;143] ($p=0,005$). Der postprandiale systolische Blutdruck in der Amlodipingruppe sank minimal und nicht signifikant (Abb. 7). Auch beim postprandial gemessenen systolischen Blutdruck bestand vor Therapie kein signifikanter Unterschied im Intergruppenvergleich

Ergebnisse

(durchschnittlich 146 mmHg in der Amlodipin und 147 mmHg in der Telmisartangruppe). Nach 12 wöchiger Applikation der Medikamente fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,026$) zwischen den systolischen postprandialen Blutdrücken (143 mmHg für Amlodipin vs. 135 mmHg für Telmisartan). Die Abnahme des postprandialen systolischen Blutdrucks war mit 12 mmHg [-20;-5] unter Telmisartan signifikant größer als die Abnahme von 3 mmHg [-8;2] unter Amlodipin ($p=0,021$). Ferner zeigte sich nur unter Telmisartan eine signifikante Verminderung des diastolischen Blutdrucks sowohl nüchtern um durchschnittlich 9 mmHg [-15;-4] von 94 mmHg [91;98] auf 85 mmHg [81;89] ($p=0,004$) als auch postprandial um durchschnittlich 7 mmHg [-11;-2] von 91 mmHg [89;94] auf 84 mmHg [81;88] ($p=0,009$) (Abb. 8).

Im Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung nach 12 Wochen fand sich sowohl diastolisch nüchtern ($p=0,01$) als auch diastolisch postprandial ($p=0,02$) ein signifikant niedriger Wert für Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin (nüchtern: 85 mmHg vs. 92 mmHg; postprandial: 84 mmHg vs. 91 mmHg), ohne dass vor Therapie ein signifikanter Unterschied bestanden hätte. Auch die nüchtern gemessenen diastolischen Blutdruckdifferenzen zeigten im Therapievergleich nach 12 Wochen einen signifikanten Unterschied ($p=0,041$), wobei es unter Telmisartan zu einer Senkung von 9 mmHg [15;4] und bei Amlodipin zu keiner Veränderung kam (0 mmHg [-4;5]). Die postprandiale Abnahme des diastolischen Druckes war im Therapievergleich als Trend unterschiedlich. Der nüchtern bestimmte Pulsdruck (Pulse Pressure PP), die Differenz aus systolischen und diastolischen Blutdruck, blieb aufgrund der simultanen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Telmisartan konstant, unter Amlodipin fand sich eine signifikante Senkung von anfänglich 58 mmHg [53;63] auf 52 mmHg [43;59] ($p=0,013$).

Bezüglich der Herzfrequenz konnte in keinem Behandlungsarm eine signifikante Veränderung des basalen Ausgangswertes gemessen werden. Der Index des systolischen Sauerstoffbedarfs, das Frequenz-Druck-Produkt (Rate Pressure Produkt RPP), das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, wies in beiden Gruppen nach 12 Wochen eine nicht-signifikante geringe Abnahme auf.

Ergebnisse

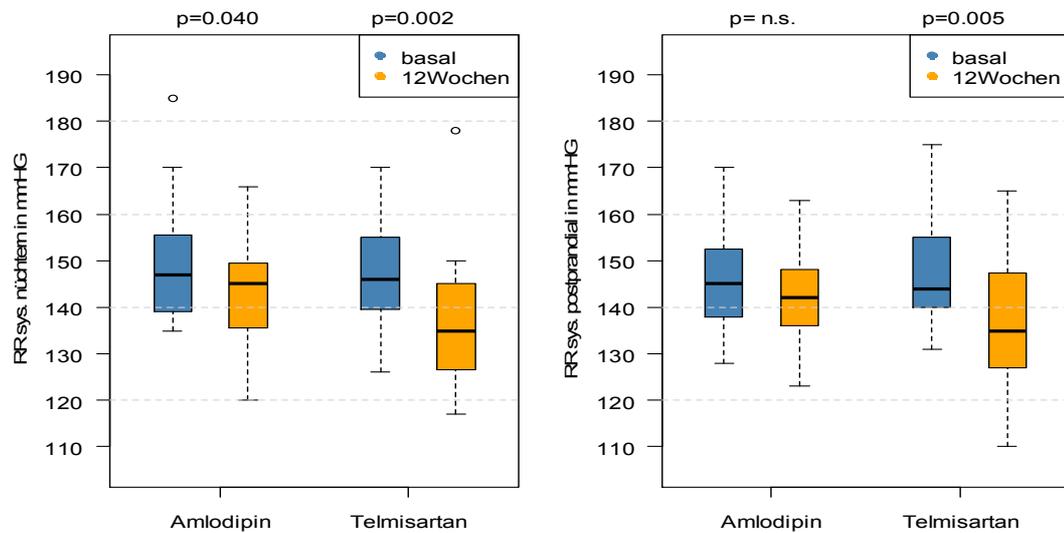


Abb. 7: systolischer (links) und diastolischer Blutdruck (rechts) nüchtern in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Wochen nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots. Die Untergrenze der Box steht dabei für die 25. Perzentile, die Obergrenze für die 75. Perzentile. Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Beobachtungen liegen. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilabstand. Der Median teilt das Diagramm in zwei Hälften, sodass sich jeweils 50 % der Beobachtungen oberhalb und unterhalb dieses Wertes befinden. Die Ausreißer werden durch Antennen dargestellt.

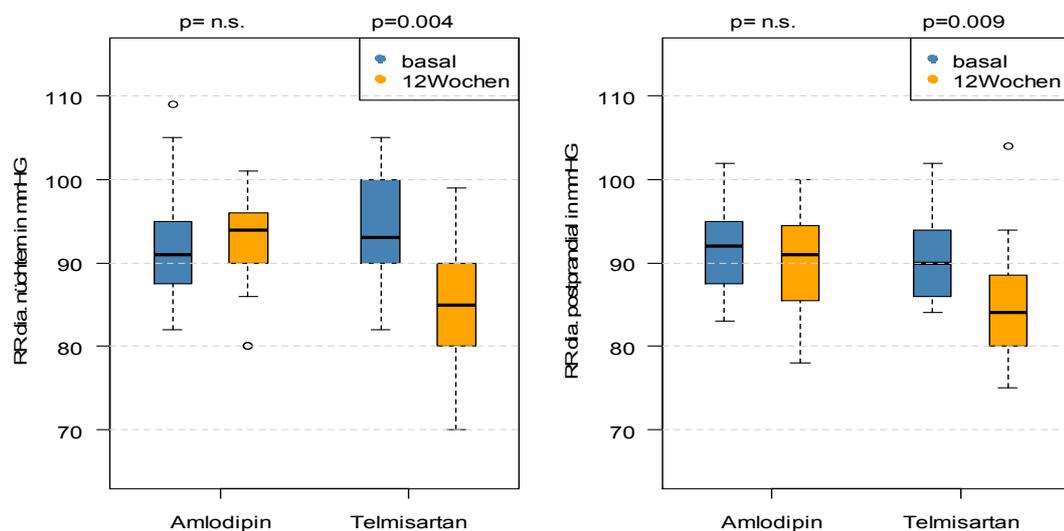


Abb. 8: diastolischer Blutdruck nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Wochen nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb.7.

Ergebnisse

3.2.1.2 Kardial

Tabelle 3: Therapieeffekte auf die Myokardfunktion unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen (Angaben analog zu Tabelle 2)

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
Vs nüchtern basal	cm/s	8,3 [7,8;8,8]	8,0 [7,7;8,4]	n.s.
p2		n.s.	0,007	
12 Wochen		8,3 [7,8;8,8]	8,5 [8,1;8,8]	n.s.
dVs nüchtern	cm/s	0,0 [-0,4;0,5]	0,4 [0,2;0,6]	n.s.
Vs post basal	cm/s	8,4 [7,9;8,9]	8,2 [7,8;8,7]	n.s.
p2		n.s.	0,018	
12 Wochen		8,5 [8,0;9,1]	8,8 [8,3;9,3]	n.s.
dVs post	cm/s	0,2 [-0,3;0,6]	0,5 [0,1;1,0]	n.s.
Ve nüchtern basal	cm/s	9,5 [8,6;10,3]	9,4 [8,6;10,3]	n.s.
p2		n.s.	0,049	
12 Wochen		9,9 [9,1;10,6]	10,1 [9,1;11,0]	n.s.
dVe nüchtern	cm/s	0,4 [-0,1;0,9]	0,6 [0,0;1,2]	n.s.
Ve post basal	cm/s	9,7 [8,8;10,6]	9,6 [8,8;10,5]	n.s.
p2		n.s.	0,012	
12 Wochen		10,0 [9,2;10,8]	10,4 [9,3;11,5]	n.s.
dVe post	cm/s	0,3 [-0,2;0,8]	0,8 [0,2;1,4]	n.s.
Va nüchtern basal	cm/s	9,0 [8,6;9,5]	8,7 [8,2;9,2]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		9,3 [8,8;9,8]	8,8 [8,3;9,4]	0,036
Va post basal	cm/s	9,1 [8,6;9,7]	8,9 [8,4;9,4]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		9,5 [8,9;10,0]	8,7 [8,0;9,4]	0,042
E/Ve nüchtern basal	mmHg	7,3 [6,3;8,2]	6,8 [6,1;7,6]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		7,0 [6,1;8,0]	7,1 [6,1;8,0]	n.s.
LV ED basal	mm	45 [42;48]	44 [42;46]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		43 [41;46]	44 [41;46]	n.s.
Septum basal	mm	12,1 [11,5;12,7]	11,7 [10,6;12,2]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		11,5 [10,8;13,1]	11,8 [11,0;12,4]	n.s.
linkes Atrium basal	mm	52 [46;58]	52 [49;56]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		54 [51;57]	53 [50;57]	n.s.
E nüchtern basal	cm/s	67 [59;76]	63 [56;71]	n.s.
p2		n.s.	n.s.(0,056)	
12 Wochen		68 [60;76]	69 [61;77]	n.s.
E/A nüchtern basal		1,2 [1,0;1,4]	1,1 [0,9;1,3]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		1,2 [1,0;1,3]	1,2 [1,0;1,3]	n.s.

Ergebnisse

Primäres Studienziel war eine Verbesserung der Myokardfunktion auf subklinischer Ebene. Bei Auswertung der echokardiographischen Daten zeigte sich nur im Telmisartanbehandlungszweig ein signifikanter Anstieg der gemessenen systolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Vs) sowohl nüchtern ($p=0,007$) um $0,4 \text{ cm/s}$ [0,2;0,6] von 8 cm/s [7,7;8,4] auf $8,5 \text{ cm/s}$ [8,1;8,8] als auch postprandial ($p=0,018$) um $0,5 \text{ cm/s}$ [0,1;1,0] von $8,2 \text{ cm/s}$ [7,7;8,7] auf $8,8 \text{ cm/s}$ [8,3;9,3] (Abb. 9).

Gleichsam stieg die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (Ve) nur unter Telmisartan sowohl nüchtern von $9,4 \text{ cm/s}$ [8,6;10,3] auf $10,1 \text{ cm/s}$ [9,1;11,0] als auch postprandial von $9,6 \text{ cm/s}$ [8,8;10,5] auf $10,4 \text{ cm/s}$ [9,3;11,5] signifikant an (p nüchtern=0,049; p post=0,012). Dies führte zu einem durchschnittlichen Anstieg der nüchtern gemessenen Werte für Ve um $0,6 \text{ cm/s}$ [0,0;1,2] und der postprandial gemessenen um $0,8 \text{ cm/s}$ [0,2;1,4] innerhalb von 12 Wochen. Unter Amlodipintherapie kam es zu keiner Änderung der Spitzengeschwindigkeiten bis auf einen nichtsignifikanten Anstieg der nüchternen frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (Ve) um $0,4 \text{ cm/s}$ [-0,1; 0,9] von $9,5 \text{ cm/s}$ [8,6;10,3] auf $9,9 \text{ cm/s}$ [9,1;10,6]. Somit war nach 12 Wochen der Studienteilnahme als Therapieeffekt unter Telmisartan sowohl für die systolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Vs) als auch für die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (Ve) eine signifikante Zunahme erkennbar, die unter Amlodipintherapie ausblieb (Abb. 10). Die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit (Va) war in beiden Behandlungszweigen unverändert.

Umgesetzt auf die Berechnung einer eventuell vorliegenden subklinischen myokardialen Dysfunktion betraf die altersadaptierte Definition der systolischen Dysfunktion in der Telmisartangruppe anfangs 4/19. Nach 12 Wochen waren noch 2/19 betroffen. Gleichfalls sank die Anzahl der Betroffenen der Amlodipingruppe von 5/19 zu Studienbeginn auf 3/19 nach 12 Wochen. Der Anteil der Studienteilnehmer, die eine altersangepasste diastolische Dysfunktion aufweisen, verminderte sich unter 12 wöchiger Therapie mit Telmisartan um von initial 15/19 auf 12/19, der Anteil unter Amlodipin blieb hingegen konstant bei 15/19. Für die Division der Werte der frühdiastolischen E-Welle über der Mitralklappe mit der frühen diastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Ve), die zu einer Abschätzung des nüchtern bestimmten Füllungsdruck (E/Ve) führen, kam es zu keiner signifikanten Veränderung. Der Füllungsdruck bleibt unverändert unter Telmisartan und Amlodipin.

Die echokardiographisch bestimmten Maße des enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels [LVED] und des linken Atriums wiesen 12 Wochen nach Beginn der Therapie keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert auf. Im Hinblick auf das Septum fanden sich keine signifikanten Änderungen unter Amlodipin mit einer nichtsignifikanten Abnahme von anfänglich $12,1 \text{ mm}$ [11,5;12,7] auf $11,5 \text{ mm}$ [10,8;13,1] bei unveränderter Septumbreite in der Telmisartangruppe. Unter den traditionellen Werten der myokardialen Funktion zeigte einzig die E-Welle des Mitraliseinstroms (E nüchtern) unter Telmisartangabe einen nahezu signifikanten Anstieg ($p=0,056$) von 63 cm/s [56;71] auf 69 cm/s [61;77]. Dennoch blieb das Verhältnis des frühen zum späten mitralen Flusses E/A in beiden Gruppen während der Studientherapie unverändert.

Neue kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Apoplex oder periphere arterielle Verschlusskrankheit ereigneten sich während der Studienlaufzeit in keinem der Behandlungszweige. Auch mussten keine kardiovaskulären Interventionen wie Herzka-

Ergebnisse

theteruntersuchung mit Ballondilatation oder koronarem Stent (PTCA) oder eine Bypass-OP durchgeführt werden.

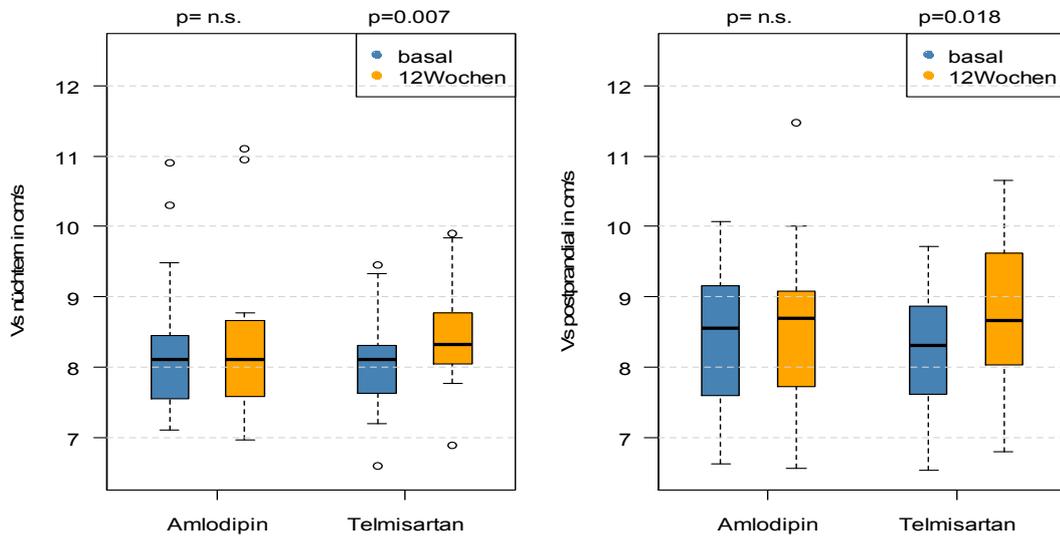


Abb. 9: systolische Myokardgeschwindigkeit (V_s) nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

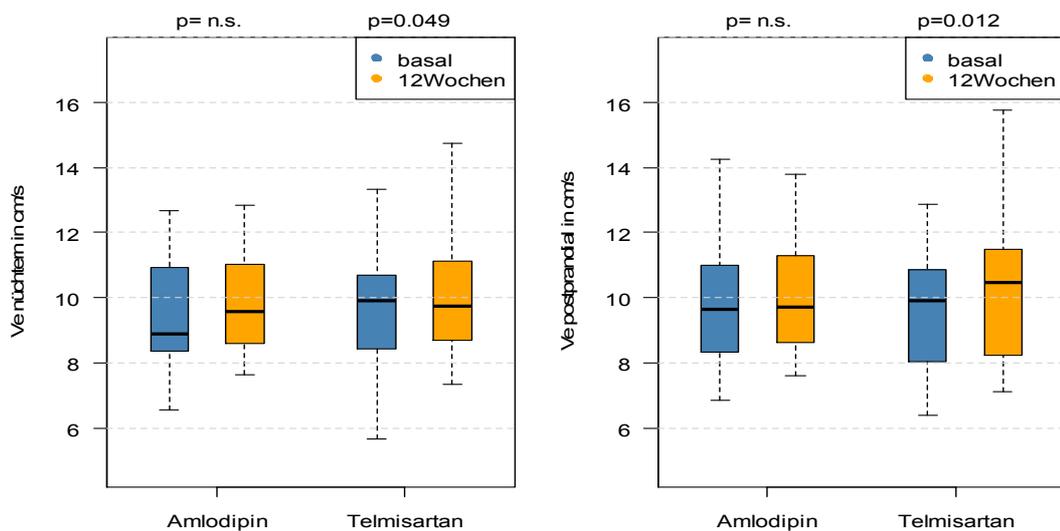


Abb. 10: frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (V_e) nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

Ergebnisse

3.2.1.3 Vaskulär

Tabelle 4a: Therapieeffekte auf die Gefäßfunktion der A. carotis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
ε nüchtern basal p2 12 Wochen	kPa	158 [138;179] 0,003 129 [105;153]	125 [106;143] n.s.(0,056) 116 [102;129]	0,000 n.s.
dε nüchtern	kPa	-29 [-50;-8]	-9 [-22;4]	0,045
ε post basal p2 12 Wochen	kPa	144 [113;175] n.s. 140 [114;167]	146 [119;172] 0,001 117 [101;133]	n.s. 0,026
d ε post	kPa	-4 [-27;20]	-29 [-45;-12]	n.s. (0,066)
β nüchtern basal p2 12 Wochen		10,0 [8,7;11,4] 0,009 8,4 [6,8;10,0]	7,9 [6,6;9,3] n.s. 7,9 [7,0;8,9]	0,001 n.s.
β post basal p2 12 Wochen		9,3 [7,2;11,5] n.s. 9,2 [7,5;10,9]	9,4 [7,7;11,2] 0,035 8,3 [6,9;9,6]	n.s. n.s.
PWV nüchtern basal p2 12 Wochen	m/s	7,6 [7,1;8,1] 0,043 7,2 [6,5;7,8]	6,8 [6,3;7,2] n.s. 6,8 [6,1;7,5]	0,000 n.s.
dPWV nüchtern	m/s	-0,4 [-1,1;0,3]	0,0 [-0,7;0,8]	n.s.
PWV post basal p2 12 Wochen	m/s	7,2 [6,4;7,9] n.s. 7,1 [6,5;7,8]	7,2 [6,6;7,9] 0,001 6,5 [6,1;7,0]	n.s. 0,028
dPWV post	m/s	0,0 [-0,6;0,5]	-0,7 [-1,0;-0,3]	0,044
W1 nüchtern basal p2 12 Wochen	mmHg* m/s ³	12242 [9313;15171] n.s. 11995 [8617;15373]	10958 [8603;13313] n.s. 10932 [8585;13278]	n.s. n.s.
W1 post basal p2 12 Wochen	mmHg* m/s ³	11047 [9160;12935] 0,026 14895 [11750;18039]	13390 [10522;16257] n.s. 13426 [9911;16942]	n.s. n.s.
IMT nüchtern basal p2 12 Wochen	mm	0,69 [0,61;0,72] n.s. 0,67 [0,64;0,79]	0,66 [0,57;0,72] n.s. 0,64 [0,64;0,79]	n.s. (0,092) 0,010
d% IMT nüchtern	%	8,60 [-0,50;17,75]	3,20 [-8,03;14,35]	n.s.
IMT post basal p2 12 Wochen	mm	0,69 [0,62;0,75] n.s. 0,67 [0,59;0,75]	0,66 [0,58;0,73] n.s. 0,64 [0,55;0,73]	0,041 n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

Ergebnisse

Tabelle 4b: Therapieeffekte auf die Gefäßfunktion der A. brachialis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

ε nüchtern	basal	kPa	382 [311;453]	384 [327;441]	n.s.
	p2		n.s.	0,006	
	12 Wochen		348 [259;437]	322 [252;392]	
dε nüchtern		kPa	-21 [-135;93]	-62 [-109;-15]	n.s.
ε post	basal	kPa	379 [325;434]	422 [352;492]	n.s.
	p2		n.s.	0,040	
	12 Wochen		354 [290;418]	333 [278;387]	n.s.
d ε post		kPa	-15 [-90;59]	-89 [-168;-10]	n.s.
β nüchtern	basal		24 [20;29]	25 [20;29]	n.s.
	p2		n.s.	n.s.	
	12 Wochen		22 [17;28]	22 [17;26]	n.s.
β post	basal		24 [21;28,]	27 [22;32]	n.s.
	p2		n.s.	n.s.(0,095)	
	12 Wochen		23 [19;28]	23 [20;27]	n.s.
PWV nüchtern	basal	m/s	11,7 [10,6;12,8]	11,9 [10,9;12,9]	n.s.
	p2		n.s.	0,003	
	12 Wochen		11,1 [9,7;12,6]	10,5 [9,3;11,8]	n.s.
dPWV nüchtern		m/s	-0,4 [-2,2;1,4]	-1,3 [-2,1;-0,6]	n.s.
PWV post	basal	m/s	11,8 [11,0;12,7]	12,3 [11,2;13,4]	n.s.
	p2		n.s.	n.s.(0,064)	
	12 Wochen		11,4 [10,4;12,4]	11,0 [10,1;11,9]	n.s.
dPWV post		m/s	-0,3 [-1,4;0,9]	-1,3 [-2,6;-0,0]	n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

Ein weiteres wichtiges Studienziel stellte die Untersuchung einer etwaigen Besserung der vaskulären Funktion dar. Diese wurde zuerst zentral an der rechten A. carotis und darauf peripher an der linken A. brachialis bestimmt. Die Werte der A. carotis werden zuerst besprochen. Dabei ergaben sich für die Steifigkeitswerte der A. carotis für den nüchtern gemessenen Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ nüchtern) unter Amlodipin eine signifikante Verminderung von anfänglich 158 kPa [138;179] auf 129 kPa [105;153] ($p=0,003$) und unter Telmisartan eine geringfügigen Abnahme des Nüchternwerts von 125 kPa [106;143] auf 116 kPa [102;129] mit gerade verpasster Signifikanz ($p=0,056$).

Die Abnahme des nüchtern gemessenen Pressure Strain Elasticity Modulus ($d\epsilon$ nüchtern) um 29 kPa [-50;-8] von Beginn bis Ende der jeweiligen Therapie war dabei für Amlodipin signifikant höher ($p=0,045$) gegenüber der Abnahme von 9 kPa [-23;4] in der Telmisartangruppe. Dem entgegengesetzt zeigten die postprandialen Werte des Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ postprandial) am Therapieende eine signifikante Abnahme ($p=0,001$) nur unter Telmisartan um 29 kPa von ursprünglich 145 kPa [119;172] auf 117 kPa [101;133] bei gleichbleibenden Werten unter Amlodipin (Abb. 11). Dies führte im Intergruppenvergleich zu einem signifikant geringeren Wert im Telmisartan- im Vergleich zum Amlodipinbehandlungszweig nach 12 Wochen (116 kPa [101;133] vs. 140 kPa [114;167]) ($p=0,026$). Auch die Differenzen der Werte vom Beginn bis nach 12 Wochen ($d\epsilon$ postprandial) von -29 kPa [-45;-12] für Telmisartan und -4 kPa [-27;20] für Amlodipin unterscheiden sich mit gerade verpasster

Ergebnisse

Signifikanz ($p=0,066$). Diese inversen Veränderungen konnten auch für die weiteren Steifigkeitsparameter der A. carotis nachgewiesen werden. In der AmlodipinGruppe fand sich eine signifikante Verminderung des nüchtern bestimmten Steifigkeitsindex β von 10,0 [8,7;11,4] auf 8,4 [6,8;10] ($p=0,009$) während der im Telmisartanzweig bestimmte konstant blieb. Im postprandialen Zustand dahingegen sank der Steifigkeitsindex β (β postprandial) in der TelmisartanGruppe auf 8,3 [6,9;9,6] ausgehend von einem signifikant größeren Ausgangswert 9,4 [7,7;11,2] ($p=0,035$). Der Wert der AmlodipinGruppe hingegen blieb annähernd identisch (Abb. 12).

Bezüglich der nüchtern gemessenen Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ergab sich eine signifikante Verminderung unter Amlodipin von 7,6 m/s [7,1;8,1] auf 7,2 m/s [6,5;7,8] ($p=0,043$). Die nüchtern gemessene Pulswellengeschwindigkeit (PWV) unter Telmisartan war nach 12 Wochen gleichbleibend. Die therapieinduzierte Differenz der basal bis zu Studienende bestimmten postprandiale Pulswellengeschwindigkeit (PWV post. nach 12 Wochen – PWV post. basal) errechnete sich mit einem signifikanten Unterschied ($p = 0,044$) von -0,7 m/s [-1,0;-0,3] im Telmisartanzweig gegenüber 0 m/s [-0,6;0,5] im Amlodipinzweig, welches auf eine signifikante Senkung von anfänglich 7,2 m/s [6,6;7,9] auf 6,5 m/s [6,1;7,0] nach 12 Wochen unter Telmisartan beruht ($p=0,001$), während die Amlodipinwerte bei gleichem Ausgangswert 7,2 m/s [6,4;7,9] annähernd konstant blieben (Abb. 13). Zudem erwiesen sich auch die Werte am Ende der Studientherapie als signifikant unterschiedlich ($p=0,028$) (6,5 m/s [6,1;7,0] im Telmisartanzweig vs. 7,1 m/s [6,5;7,8] im Amlodipinzweig). Der erste positive Peak der Pulse Wave Intensity (WI), die Wave Intensity (WI) blieb unter Telmisartan unverändert, stieg aber unter Amlodipin in der postprandialen Messung signifikant ($p=0,003$) von anfänglich 11047 mmHg*m/s³ [9160;12935] auf 14895 mmHg*m/s³ [11750;18039] an.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis sowohl nüchtern (0,69 mm [0,61;0,72] vs. 0,67 mm [0,64;0,79] bei Amlodipin; 0,66 mm [0,57;0,72] vs. 0,64 mm [0,64;0,79] bei Telmisartan) als auch postprandial (0,69 mm [0,62;0,75] vs. 0,67 mm [0,59;0,75] bei Amlodipin; 0,66 mm [0,58;0,73] vs. 0,64 mm [0,55;0,73] bei Telmisartan).

Ergebnisse

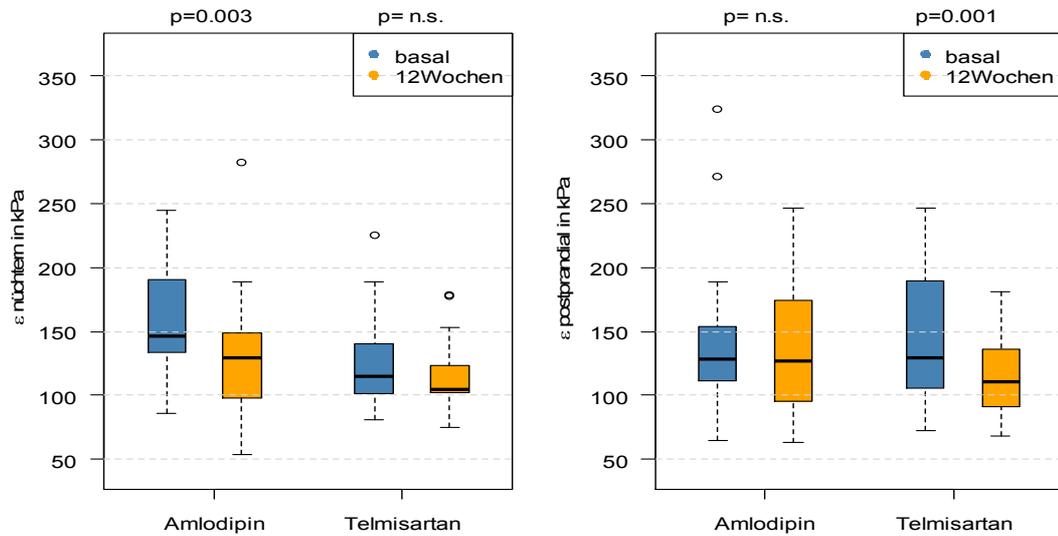


Abb. 11: Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ zentral (A. carotis) nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

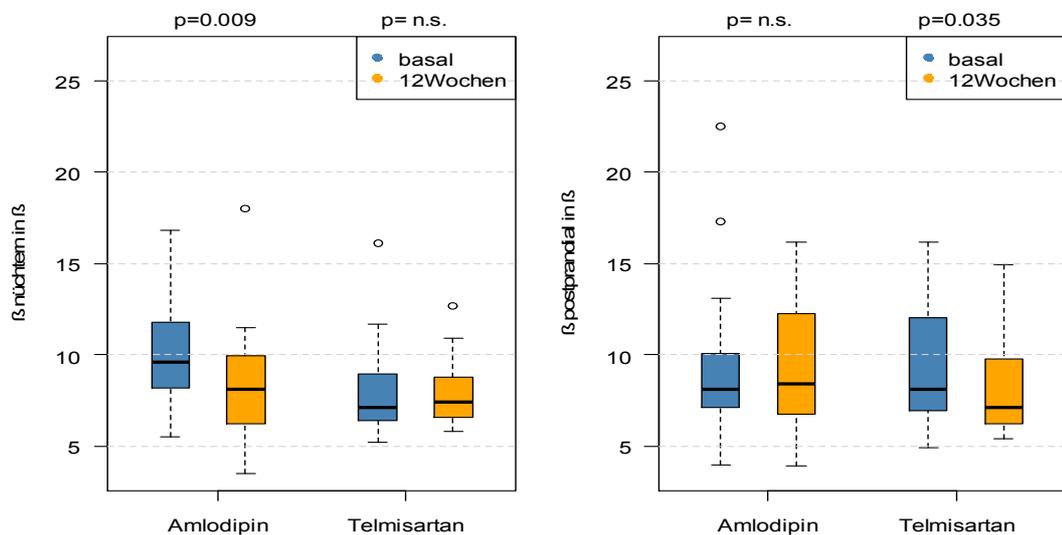


Abb.12: Steifigkeitsindex β zentral (A. carotis) nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartangruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

Ergebnisse

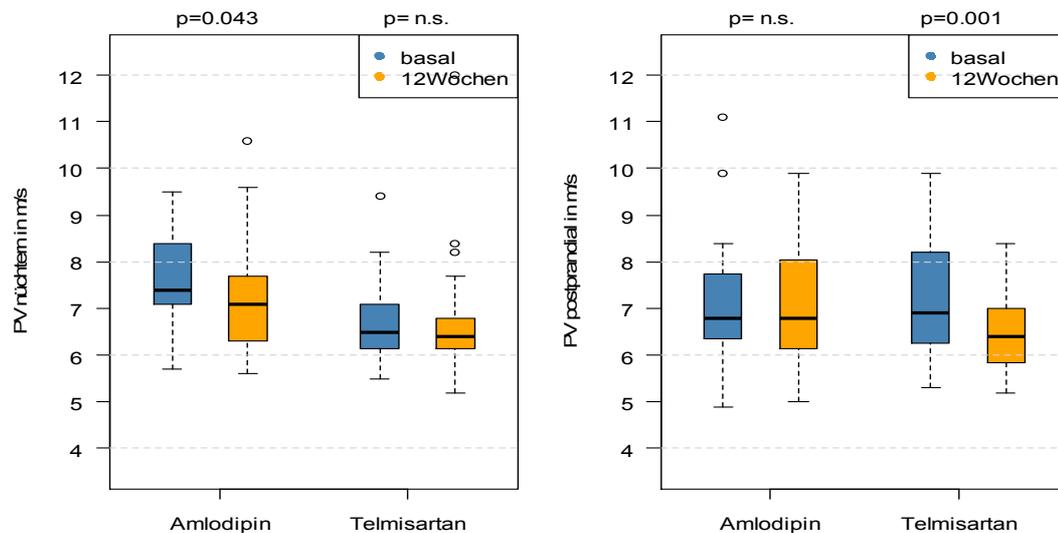


Abb. 13: Pulswellengeschwindigkeit PWV zentral (A.carotis) nüchtern (links) und postprandial (rechts p) in der Amlodipin- vs. Telmisartannguppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

Bezüglich der peripheren vaskulären Therapieeffekte auf die Arteria brachialis fanden sich unter Telmisartantherapie signifikante Verminderungen der Werte der Steifigkeitsparameter, darunter der Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ), der sowohl nüchtern um -62 kPa [-109;15] von anfänglich 384 kPa [327;441] auf 322 kPa [252;392] ($p=0,006$) als auch postprandial von 422 kPa [352;45] zu Beginn um -89 kPa [-168;11] auf 333 kPa [278;387] abfiel ($p=0,04$) (Abb. 8). Als weiterer Parameter der Steifigkeit zeigte die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Telmisartannguppe eine signifikante Minderung nüchtern um -1,3 m/s [-2,1;-0,6] von 11,9 m/s [10,9;12,9] auf 10,5 m/s [9,3;11,8] ($p=0,003$) und postprandial einen Rückgang mit gerade verpasster Signifikanz ($p=0,064$) um -1,3 m/s [-2,6;-0,0] von anfänglich 12,3 m/s [11,2;13,4] auf 11,0 m/s [10,1;11,9] nach 12 Wochen (Abb.9). Der Steifigkeitsindex β der A. brachialis wies nüchtern wie auch postprandial unter Telmisartan einen nichtsignifikanten Rückgang auf, wobei es nüchtern zu einer Abnahme von 25 [20;29] auf 22 [17;28] und postprandial zu einer Abnahme von 27 [22;32] auf 23 [20;27] kam. In der Amlodipingruppe zeigten sich für den Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) ebenso wie für die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den Steifigkeitsindex β diskrete Verminderungen ohne Signifikanz (Abb. 14;Abb. 15)

Ergebnisse

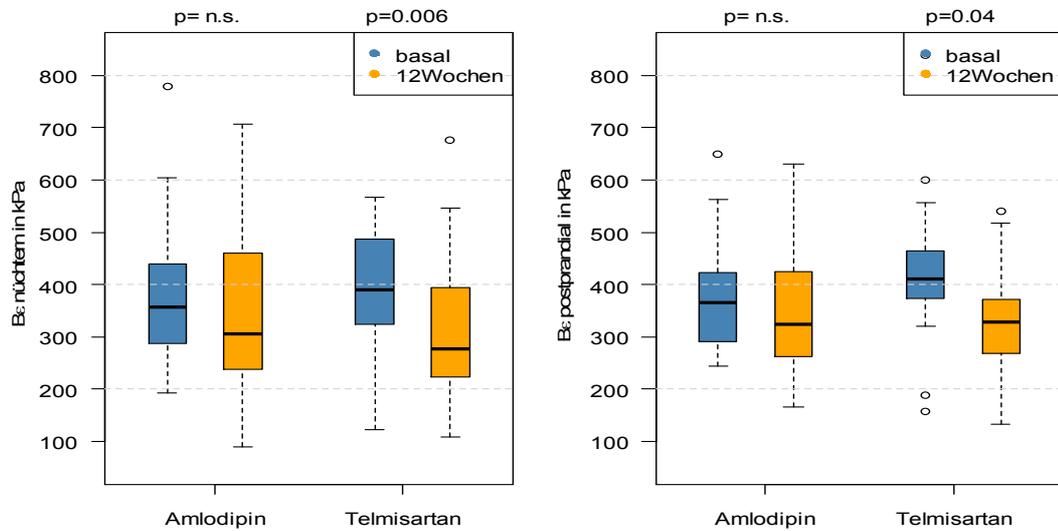


Abb. 14: Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ peripher (A. brachialis) nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartannguppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

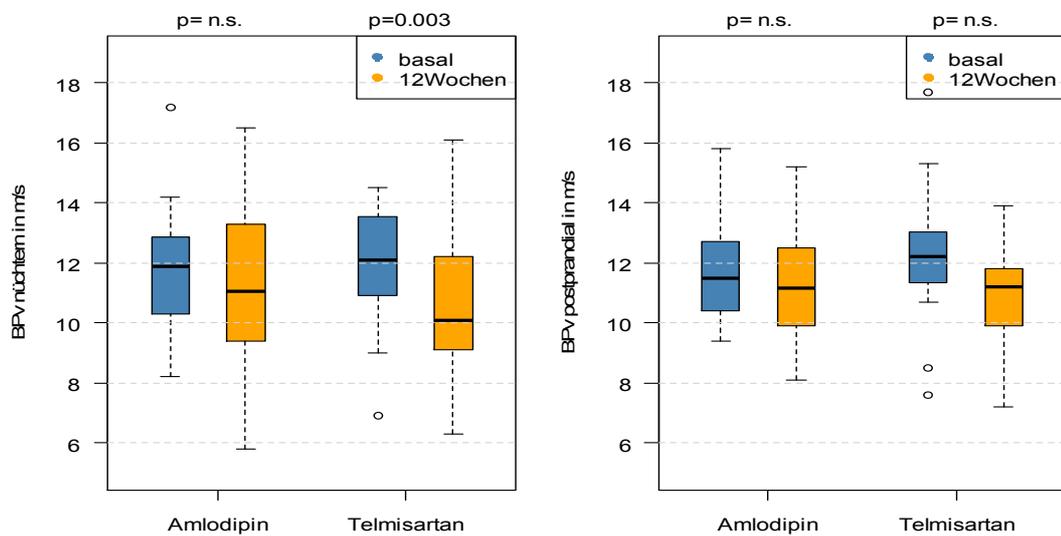


Abb.15: Pulswellengeschwindigkeit PWV peripher nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartannguppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7

Ergebnisse

3.2.1.4 Metabolisch

Tabelle 5: Therapieeffekte auf die metabolische Kontrolle der A. carotis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
Gewicht basal p2 12 Wochen	kg	109 [98;121] n.s. 108 [97;119]	107 [96;117] n.s. 107 [96;117]	n.s. n.s. (0,07)
BMI basal p2 12 Wochen	kg/m ²	35,1 [32,6;37,5] n.s. 34,7 [32,2;37,2]	34,2 [31,9;36,6] n.s. 34,2 [31,8;36,6]	n.s. n.s. (0,057)
Bauchumfang basal p2 12 Wochen	cm	117 [110;125] n.s. 116 [109;123]	117 [110;123] n.s. 115 [108;122]	n.s. n.s.
HbA1c basal p2 12 Wochen	%	6,9 [6,3;7,5] n.s. 6,7 [6,2;7,1]	6,9 [6,2;7,6] n.s. 6,8 [6,3;7,2]	n.s. n.s.
Glukose nüchtern basal p2 12 Wochen	mg/dl	133 [117;148] n.s. 146 [129;162]	134 [116;151] n.s. 142 [122;162]	n.s. n.s.
Glukose post basal p2 12 Wochen	mg/dl	160 [126;194] n.s. 162 [130;194]	155 [126;184] n.s. 144 [120;168]	n.s. n.s.
ΔGlukose basal post-nüchtern p2 12 Wochen	mg/dl	28 [5;51] n.s. 16 [-8;40]	22 [1;42] n.s. (0,080) 4 [-13;22]	n.s. n.s.
dGlukose nüchtern	mg/dl	13 [-2;29]	8 [-6;22]	n.s.
dGlukose post	mg/dl	1 [-25;27]	-12 [-33;10]	n.s.
Insulin nüchtern basal p2 12 Wochen	μU/ml	24 [8;40] n.s. 23 [-1;48]	20 [4;37] n.s. 16 [10;23]	n.s. n.s.
Insulin post basal p2 12 Wochen	μU/ml	45 [30;95] 0,039 31 [27;35]	39 [23;56] 0,031 31 [20;42]	n.s. n.s.
dInsulin nüchtern	μU/ml	-1 [-29;29]	-4 [-14;5]	n.s.
dInsulin post		-14 [-26;-1]	-14 [-28;0]	n.s.
ΔInsulin basal post-nüchtern p2 12 Wochen		21 [5;37] n.s. 8 [-15;30]	22 [11;32] 0,016 14 [4;25]	n.s. n.s.
Triglyceride/HDL basal nüchtern p2 12 Wochen		4,6 [3,3;8,8] 0,043 3,7 [2,4;5,1]	4,2 [2,9;5,6] n.s. 3,8 [2,5;5,1]	n.s. n.s.

Ergebnisse

Triglyceride/HDL post	basal p2 12 Wochen		5,2 [3,7;6,8] 0,014 4,2 [2,5;5,9]	4,9 [3,4;6,3] 0,003 4,2 [2,8;5,5]	n.s. n.s.
Intaktproinsulin nüchtern	basal p2 12 Wochen	pmol/l	16,7 [5,6;7,0] n.s. 8,0 [5,3;10,8]	10,3 [5,4;15,3] n.s. 9,8 [5,4;14,1]	0,044 n.s.
Intaktproinsulin post	basal p2 12 Wochen	pmol/l	21,1 [11,5;30,7] n.s. 18,7 [12,2;25,1]	20,8 [13,328,4] n.s. 17,0 [10,6;23,3]	n.s. n.s.
Triglyceride nücht.	basal p2 12 Wochen	mg/dl	169 [136;202] n.s. (0,065) 141 [100;181]	162 [121;204] n.s. 144 [114;173]	n.s. n.s.
dTriglyceride nüchtern		mg/dl	-29 [-63;6]	-19 [-43;6]	n.s.
Triglyceride post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	188 [150;226] 0,023 152 [105;198]	176 [139;214] 0,019 154 [123;185]	n.s. n.s.
dTriglyceride post		mg/dl	-36 [-71;-1]	-22 [-41;-4]	n.s.
Cholesterin nücht.	basal p2 12 Wochen	mg/dl	210 [188;232] n.s. 211 [187;236]	212 [191;233] n.s. 215 [194;236]	n.s. n.s.
Cholesterin post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	206 [186;227] n.s. 206 [184;229]	206 [186;227] n.s. 208 [189;227]	n.s. n.s.
HDL nüchtern	basal p2 12 Wochen	mg/dl	42 [37;48] n.s.(0,079) 45 [38;52]	43 [37;48] n.s. 44 [38;50]	n.s. n.s.
HDL post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	41 [36;46] 0,038 44 [37;51]	40 [35;45] n.s.(0,052) 44 [37;50]	n.s. n.s.
LDL nüchtern	basal p2 12 Wochen	mg/dl	131 [120;150] n.s. 133 [116;150]	133 [116;150] n.s. 138 [120;155]	n.s. n.s.
LDL post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	126 [106;145] n.s. 129 [11,9;145]	126 [110;142] n.s. 130 [114;145]	n.s. n.s.
Adiponektin nüchtern	basal p2 12 Wochen	µg/ml	6,8 [4,3;9,3] 0,042 7,9 [5,3;10,5]	7,4 [4,4;10,5] n.s. 7,5 [5,3;9,7]	n.s. n.s.
Fetuin nüchtern	basal p2 12 Wochen	g/l	0,6 [0,6;0,7] n.s. 0,6 [0,6;0,7]	0,6 [0,5;0,6] n.s. 0,6 [0,6;0,6]	n.s. n.s.
Selen nüchtern	basal p2 12 Wochen	µg/l	48 [38;59] n.s. 42 [37;48]	39 [34;45] n.s. 40 [364;45]	0,039 n.s.
Selen post	basal p2 12 Wochen	µg/l	47 [36;57] n.s. 40 [35;44]	38 [34;42] n.s. 39 [35;44]	n.s. n.s.

Ergebnisse

Nitrotyrosin nücht.	basal	µg/l	143 [67;219]	162 [65;258]	n.s.
	p2 12 Wochen		0,018 214 [129;299]	n.s. 192 [110;274]	n.s.
Nitrotyrosin post	basal	µg/l	217 [59;375]	250 [79;421]	n.s.
	p2 12 Wochen		n.s. 209 [118;300]	n.s. 202 [78;327]	n.s.
CRP	basal	mg/l	8,4 [4,7;12,2]	8,7 [4,0;13,4]	n.s.
	p2 12 Wochen		n.s. 9,1 [4,6;13,7]	n.s. 7,0 [4,2;9,8]	n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

In der vorliegenden Studie blieb das Gewicht, BMI und Bauchumfang in beiden Behandlungszweigen unverändert (Tab. 5). Hinsichtlich der metabolischen Auswirkungen fand sich ein starker Rückgang der Triglyceridkonzentration im Serum. Dieser drückte sich nüchtern unter Amlodipin als Rückgang mit knapp verpasster Signifikanz ($p=0,065$) um 29 mg/dl [-27;6] von 169 mg/dl [136;203] auf 141 mg/dl [101;181] und unter Telmisartan als eine nichtsignifikante Reduktion um 19 mg/dl [-43;6] von 162 mg/dl [121;204] auf 144 mg/dl [115;173] aus. Die postprandialen Triglyceridwerte sanken nach 12 Wochen signifikant um 36 mg/dl [-71;-1] von 188 mg/dl [150;226] auf 152 mg/dl [105;198] unter Amlodipintherapie ($p=0,023$) und unter Telmisartan um 22 mg/dl [-41;-4] von 176 mg/dl [139;214] auf 154 mg/dl [123;185] ($p=0,019$) (Abb. 16).

Gleichsam konnte auch in der postprandialen Messung des Lipoproteins HDL ein signifikanter Anstieg unter Amlodipin ($p=0,038$) von 41 mg/dl [36;46] auf 44 mg/dl [37;51] ($p=0,038$) und ein Anstieg mit gerade verpasster Signifikanz ($p=0,052$) unter Telmisartan von 40 mg/dl [35;45] auf 44 mg/dl [37;50] beobachtet werden. Das nüchtern bestimmte HDL in der Amlodipintherapie wies ebenfalls eine nichtsignifikante leichte Zunahme von anfänglich 42 mg/dl [37;48] auf 45 mg/dl [38;52] auf (Abb. 17).

Im Gegensatz zu diesen positiven Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel zeigten die Werte für Cholesterin und das Low-Density-Lipoprotein (LDL) sowohl nüchtern als auch postprandial keine signifikante oder klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zum Beginn der Studientherapie auf.

Die postprandial bestimmte Glukosekonzentration im Serum verminderte sich nichtsignifikant nach 12 Wochen unter Telmisartan. Die nüchtern bestimmten Glukosekonzentrationen hingegen zeigten einen nichtsignifikanten Anstieg. Die Differenz der postprandial zu nüchtern bestimmten Glucose (Δ Glucose post – nüchtern) wies in der Telmisartantherapie nach 12 Wochen einen tendenziell geringeren Wert von 4 mg/dl [-13;22] als zu Beginn der Therapie (22mg/dl [1;42]) ($p=0,08$) auf. Die Seruminsulinwerte wurden nur von den 9 Patienten erhoben, die kein externes Insulin zuführten. Das postprandial erfasste Seruminsulin zeigte einen signifikanten Rückgang sowohl unter Amlodipin von 45 µIU/ml [30;95] auf 31 µIU/ml [27;35] ($p=0,039$) als auch unter Telmisartan von 39 µIU/ml [23;56] auf 31 µIU/ml [20;42] ($p=0,031$). Der postprandiale Insulinanstieg wurde nur unter Telmisartan signifikant gemindert von 22 µIU/ml [11;32] auf 14 µIU/ml [4;25] ($p=0,016$). Für die nüchtern gemessenen Seruminsulinwerte kam es nach 12 Wochen zu keiner signifikanten Veränderung unter Amlodipin und Telmisartantherapie. Unter Amlodipin zeigte das nüchtern gemessene Intaktpro-

Ergebnisse

insulin einen Rückgang von 17 pmol/l [6;27] auf 8 pmol/l [5;11] ($p=0,024$), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Der Surrogatparameter der Insulinresistenz, Trig/HDL, sank unter Telmisartan nur postprandial signifikant ($p=0,003$), während es unter Amlodipin sowohl nüchtern ($p=0,043$) als auch postprandial ($p=0,014$) zu einer signifikanten Reduktion kam. Die Ausgangswerte waren in der Telmisartangruppe nüchtern (4,2 vs. 4,6) und postprandial (4,9 vs. 5,2) nichtsignifikant niedriger als in der Amlodipingruppe.

Das nüchtern bestimmte Peptidhormon Adiponektin wies unter Amlodipin einen signifikanten Anstieg ($p=0,042$) von 6,8 $\mu\text{g/ml}$ [4,3;9,3] auf 7,9 $\mu\text{g/ml}$ [5,3;10,5] auf, während die Serumkonzentration unter Telmisartan annähernd gleich blieb. Weiterhin verzeichneten die nüchtern und postprandial gemessenen Daten für Selen in der Amlodipingruppe eine nicht-signifikante Abnahme, nüchtern von 48 $\mu\text{g/l}$ [38;59] auf 42 $\mu\text{g/l}$ [37;48] und postprandial von 47 $\mu\text{g/l}$ [36;57] auf 40 $\mu\text{g/l}$ [35;44] bei signifikant niedrigerem Ausgangswert in der Telmisartangruppe ($p=0,039$).

Ansonsten wies der nitrosative Stressmarker Nitrotyrosin nach 12 Wochen einen Anstieg der nüchtern bestimmten Werte auf, wobei sich dieser nur unter Amlodipin signifikant in einem Anstieg von 143 $\mu\text{g/l}$ [67;219] auf 214 $\mu\text{g/l}$ [129;299] ($p=0,018$) zeigte (Telmisartan: von 162 $\mu\text{g/l}$ [65;259] auf 192 $\mu\text{g/l}$ [110;274]). In der postprandialen Messung fand sich eine Abnahme von 250 $\mu\text{g/l}$ [79;421] auf 202 $\mu\text{g/l}$ [78;327] im Telmisartanbehandlungszweig.

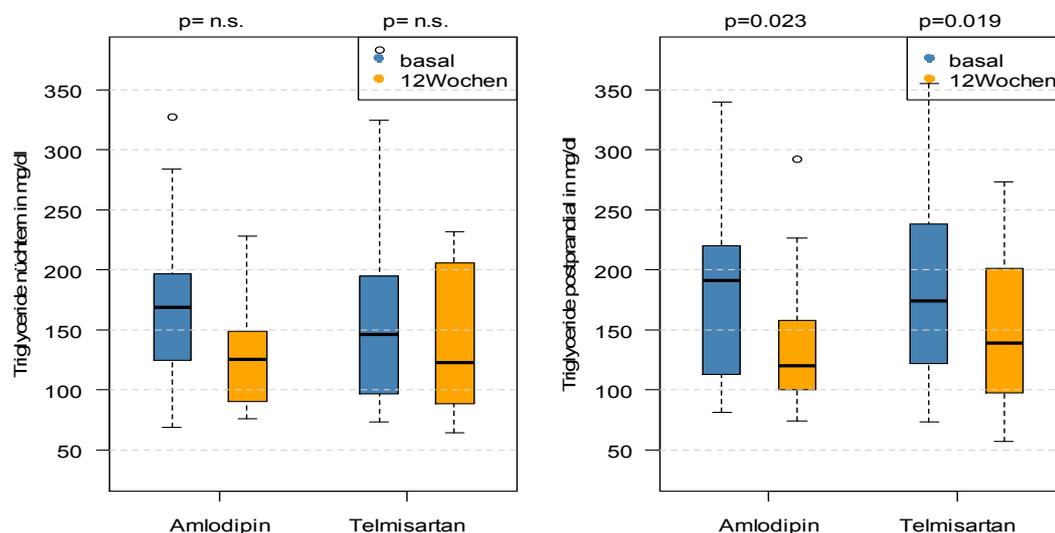


Abb. 16: Triglyceride nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartanngruppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 7.

Ergebnisse

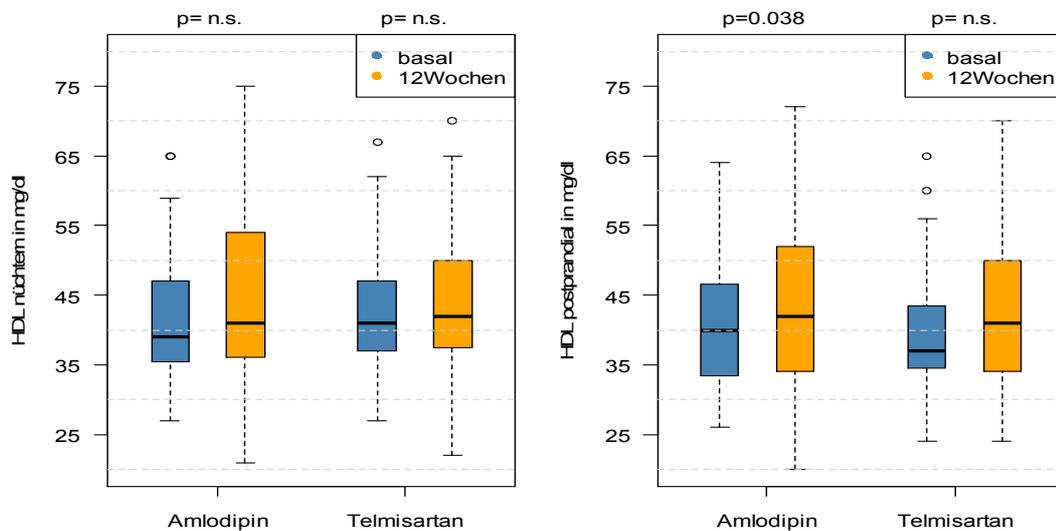


Abb. 17: HDL nüchtern (links) und postprandial (rechts) in der Amlodipin- vs. Telmisartannguppe zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (orange), dargestellt als Boxplots, analog zu Abb7

Bezüglich des akute Phase Proteins (CRP nüchtern) konnte in der Telmisartannguppe eine tendenzielle nichtsignifikante Verminderung des Wertes auf 7,0 mg/l [4,2;9,8] von ursprünglich 8,7 mg/l [4,0;13,4] beobachtet werden, wohingegen es in der Amlodipingruppe zu einem leichten Anstieg von 8,4 mg/l [4,7;12,2] auf 9,1 mg/l [4,6;13,7] kam.

3.2.2 Subgruppenanalyse

Eine Adipositas liegt nach Definition der WHO ab einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m² vor. In diese Studie fand sich bei 14 der 19 der Studienteilnehmer ein erhöhter BMI über diesem Wert. Weitere statistische Analysen sollten überprüfen, ob die zu erforschenden Effekte auf die hämodynamische, kardiale, vaskuläre und metabolische Funktion eine besonders starke Ausprägung innerhalb eines Kollektivs mit erhöhtem Körpergewicht im Sinne einer Adipositas zeigen.

Für die folgenden statistischen Analysen wurden allein die Parameter der Patienten, die einen BMI > 30 kg/m² aufwiesen, verwendet. Auf einen Vergleich mit der Gruppe der Personen mit einem BMI < 30 wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=5) verzichtet. Die Subgruppenanalyse bezog sich daher auf eine Fallzahl von 14 Patienten.

Ergebnisse

Tabelle 6: Demographische und klinische Basaldaten der Subgruppe (BMI>30;n=14) im Vergleich zu den Daten der Gesamtgruppe(n=19)

	Einheit	Kollektiv;BMI>30(n=14) (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall) oder Prozentwert	Gesamtkollektiv(n=19) ((Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall) oder Prozentwerte
Alter	Jahre	49 [44;55]	52 [47;57]
Gewicht	kg	118 [106;129]	110 [98;121]
Größe	cm	176,4 [170;183]	175,9 [171;181]
BMI	kg/m ²	37,5 [35,5;39,6]	35,1 [33;38]
Bauchumfang	cm	124 [117;131]	119 [111;126]
HbA1c	%	7,5 [6,4;8,6]	7,4 [6,5;8,3]
Blutglukose	mg/dl	139 [120;157]	131 [115;147]
D.m. Dauer der Patienten mit Diabetes (n=11)	Jahre	6,9 [0,3;12,0] (n=11)	6,1 [2,0;10,1] (n=15)
Insulineinheiten der Patienten, die Insulin erhalten (n=8)		61 [18;104] (n=8)	65 [32;98] (n=10)
Triglyceride	mg/dl	180 [142;218]	161 [127;194]
Cholesterin	mg/dl	212 [187;236]	210 [189;230]
LDL	mg/dl	138 [115;162]	137 [119;155]
HDL	mg/dl	39 [35;44]	42 [37;47]
Herzfrequenz	Schläge/min	68 [63;74]	67 [63;71]
RR systolisch	mmHg	151 [143;159]	150 [144;156]
RR diastolisch	mmHg	92 [89;96]	93 [89;96]
LV ED	mm	44,9 [42;48]	44,8 [43;47]
LA	mm	54,5 [50;59]	53,2 [50;91]
Septumdicke	mm	12,1 [11,4;12,9]	12,1 [11,5;12,7]
E	cm/s	71 [59;83]	68 [58;77]
A	cm/s	62 [53;71]	63 [54;71]
Vs	cm/s	8,2 [7,6;8,8]	8,1 [7,7;8,6]
Ve	cm/s	10,0 [9,0;11,0]	9,4 [8,5;10,3]
Va	cm/s	9,1 [8,4;9,7]	9,1 [8,4;9,6]
IMT (A. carotis)	mm	0,65 [0,54;0,75]	0,68 [0,58;0,78]
ε (A. carotis)	kPa	136 [112;160]	138 [116;181]
β (A. carotis)		8,6 [6,4;7,6]	8,8 [7,4;10,3]
PWV (A. carotis)	m/s	7,0 [6,4;7,6]	7,1 [6,5;7,6]
ε (A. brachialis)	kPa	569 [225;913]	516 [265;767]
β (A. brachialis)		27,2 [21,0;33,4]	26,3 [21,1;31,4]
PWV (A. brachialis)	m/s	12,3 [11,0;13,7]	12,1 [11,0;13,5]

Angaben analog zu Tabelle 1

Ergebnisse

Die Selektion nach erhöhtem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ wirkte sich auf den durchschnittlich BMI mit einer Erhöhung auf $37,5 \text{ kg/m}^2$ [36;40] bei einem durchschnittlichen Gewicht von $117,5 \text{ kg}$ [106;129] und einer Durchschnittsgröße von 176 cm [170;183] aus. Der Bauchumfang betrug dabei 124 cm [117;131]. Das Ausmaß der Adipositas kann nach Definition der WHO (World Health Organisation) in drei Grade unterteilt werden. Dementsprechend wiesen 4/14 eine Adipositas Grad I (30-34,99), 7/14 eine Adipositas Grad II (35-39,99); und 3/14 eine Adipositas Grad III (≥ 40) auf.

Das mittlere Alter war mit 49 Jahren [35;55] etwas niedriger. Bezüglich der metabolischen Daten wies die Subgruppe höhere Werte der nüchtern gemessenen Blutglukose von 139 mg/dl [120;157], höhere Triglyceridwerte von 180 mg/dl [142;218] und niedrigere Werte für das HDL von 39 mg/dl [35;44] im Vergleich zur Gesamtgruppe auf. Als weitere Unterschiede zur Gesamtgruppe fanden sich leicht höhere Werte der Herzfrequenz von 68 Schläge/Minute [63;74] und des systolischen Blutdrucks von 151 mmHg [143;159]. Die kardialen und vaskulären durchschnittlichen Ausgangswerte zeigten keine großen Abweichungen vom Gesamtdurchschnitt.

3.2.2.1 Häodynamisch

Tabelle 7: Subgruppe: Therapieeffekte auf die häodynamische Kontrolle unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
RR sys. nücht. basal p2 12 Wochen	mmHg	151 [142;160] n.s. 147 [140;154]	148 [141;155] 0,004 136 [126;145]	n.s. 0,013
dRR systolisch nüchtern	mmHg	-4 [-9;1]	-12 [-20;-5]	n.s.
RR sys. post basal p2 12 Wochen	mmHg	147 [139;154] n.s. 143 [136;149]	148 [139;157] 0,011 135 [124;145]	n.s. n.s. (0,093)
dRR systolisch post	mmHg	-4 [-10; 3]	-13 [-22;-4]	n.s. (0,052)
RR dias. nücht. basal p2 12 Wochen	mmHg	93 [88;97] n.s. 94 [90;96]	94 [90;98] 0,014 84 [79;90]	n.s. 0,006
dRR diastolisch nüchtern	mmHg	1 [-4;1]	-10 [-17;-3]	n.s. (0,05)
RR dias. post basal p2 12 Wochen	mmHg	92 [89;95] n.s. 91 [86;95]	93 [90;96] 0,03 85 [81;90]	n.s. n.s. (0,084)
dRR diastolisch post	mmHg	-1 [-5;3]	-8 [-14;-2]	n.s. (0,069)
HF nüchtern basal p2 12 Wochen	/min	70 [66;75] n.s. 71 [67;76]	69 [63;75] n.s. 72 [66;78]	n.s. n.s.

Ergebnisse

HF post	basal p2 12 Wochen	/min	74 [68;80] n.s. 75 [70;80]	72 [67;80] n.s. 74 [68;80]	n.s. n.s.
RPP nüchtern	basal p2 12 Wochen	mmHg/ min	10601 [9634;11569] n.s. 10523 [9562;11484]	10200 [9124;11275] n.s. 9721 [8763;10679]	n.s. 0,049
PP nüchtern	basal p2 12 Wochen	mmHg	58 [40;66] n.s. (0,069) 54 [63;43]	54 [46;61] n.s. 51 [44;59]	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

Nach 12 Wochen fand sich im Intergruppenvergleich ein signifikant niedrigerer Wert ($p=0,013$) für den systolischen Nüchternblutdruck in der Telmisartangruppe (136 mmHg [126;145]) im Vergleich zur Amlodipingruppe (147 mmHg [140;154]) beruhend auf einer signifikanten Reduktion des systolischen Nüchternblutdrucks nur in der Telmisartangruppe um 12 mmHg [-20;-5] von anfänglich 148 mmHg [141;155] auf 136 mmHg [126;145] ($p=0,004$).

Die Blutdruckreduktion war in der Amlodipinuntergruppe, im Gegensatz zur Amlodipin-
gesamtgruppe, nicht signifikant oder klinisch relevant von 151 mmHg [142;160] auf 147
mmHg [140;154], trotz nichtsignifikant aber niedrigeren Ausgangswerten der Telmisartan-
gruppe (148 mmHg vs. 151 mmHg). In gleicher Weise nahmen auch die postprandial gemessenen
Werte des systolischen Blutdrucks nur im Telmisartanzweig signifikant ab ($p=0,011$).
Nach 12 Wochen kam es zu einer Reduktion auf 135 mmHg [124;145] ausgehend von 148
mmHg [139;157] zu Beginn der Medikation. Im Amlodipinzweig dagegen fand man erneut
lediglich wenig Druckverminderung von 147 mmHg [139;154] auf 143 mmHg [136;149].
Im Therapievergleich der postprandialen Werte zum Studienende zeigte sich im Gegensatz
zu den Werten der Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied. Die therapieinduzierte
Differenz des basal bis zu Studienende bestimmten diastolischen Nüchternblutdrucks (RR
dias. nach 12 Wochen – RR dias. basal) errechnete sich mit einem Unterschied knapp ver-
passter Signifikanz ($p = 0,05$) von -10 mmHg [-17;-3] im Telmisartanzweig gegenüber
1mmHg [-4;1] im Amlodipinzweig, welches auf eine signifikante Senkung von anfänglich
94 mmHg [90;98] auf 84 mmHg [79;90] nach 12 Wochen unter Telmisartan beruht
($p=0,014$), während die Amlodipinwerte annähernd konstant blieben. Zugleich verpasste
auch die Reduktion des postprandialen systolischen Blutdrucks von 13 mmHg [-22;-4] unter
Telmisartan gegenüber der unter Amlodipin um 4 mmHg [-10;3] knapp die Signifikanz
($p=0,052$). Zudem zeigten auch die nüchtern bestimmten diastolischen Daten nach 12 Wo-
chen im Intergruppenvergleich einen signifikanten Unterschied ($p=0,006$) zugunsten von
Telmisartan (84 mmHg [79;90] vs. 94 mmHg [90;96]) bei ähnlichen Ausgangswerten (94
mmHg [90;98] vs. 93 mmHg [88;97]).

Ferner sank auch der postprandial gemessene Blutdruck in der Telmisartangruppe signifikant
von 93 mmHg [90;96] auf 85 mmHg [81;90] ($p=0,03$). Der in der Amlodipinuntergruppe gemessene
blieb annähernd konstant. Der Pulsdruck (Pulse Pressure PP) blieb unter Telmisartan
aufgrund der gleichwertigen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks stabil
während er unter Amlodipin eine Senkung von 58 mmHg [40;66] anfänglich auf 54 mmHg
[63;43] mit verpasster Signifikanz ($p=0,069$) aufwies.

Ergebnisse

Bezüglich der Herzfrequenz fand sich im Telmisartanbehandlungszweig ein nichtsignifikanter leichter Anstieg sowohl nüchtern von 69 /min [63;75] auf 72 /min [66;78] als auch postprandial von 72 /min [67;80] auf 74 /min [68;80]. Das Frequenz-Druck-Produkt (Rate Pressure Produkt RPP) war nach 12 Wochen in der Subgruppe unter Telmisartan signifikant ($p=0,049$) niedriger (9721 mmHg/min [8763;10679] vs. 10523 mmHg/min [9562;11484]) im Vergleich zum wenig veränderten Wert unter Amlodipintherapie.

3.2.2.2 Kardial

Tabelle 8: Subgruppe: Therapieeffekte auf die Myokardfunktion unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
Vs nüchtern basal	cm/s	8,3 [7,7;8,9]	8,1 [7,6;8,5]	n.s.
p2		n.s.	0,009	
12 Wochen		8,3 [7,8;8,9]	8,5 [8,1;9,0]	n.s.
dVs nüchtern	cm/s	0,0 [-0,5;0,5]	0,5 [0,2;0,7]	n.s.
Vs post basal	cm/s	8,5 [8,0;9,0]	8,5 [8,0;9,0]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		8,7 [8,1;9,4]	8,9 [8,3;9,4]	n.s.
dVs post	cm/s	0,3 [-0,2;0,7]	0,4 [-0,1;0,9]	n.s.
Ve nüchtern basal	cm/s	9,8 [8,9;10,8]	10,0 [9,0;11,0]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		10,2 [9,3;11,2]	10,6 [9,4;11,7]	n.s.
dVe nüchtern	cm/s	0,38 [0,0;0,9]	0,6 [-0,2;1,4]	n.s.
Ve post basal	cm/s	10,0 [9,0;11,0]	10,2 [9,2;11,2]	n.s.
p2		n.s.	0,017	
12 Wochen		10,4 [9,5;11,4]	11,0 [9,7;12,2]	n.s.
dVe post	cm/s	0,4 [-0,1;0,9]	0,8 [0,2;1,4]	n.s.
Va nüchtern basal	cm/s	9,1 [9,5;9,7]	8,5 [7,8;9,2]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		9,0 [8,4;9,6]	8,6 [7,9;9,3]	n.s. (0,068)
Va post basal	cm/s	9,0 [8,3;9,6]	8,7 [8,1;9,4]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		9,3 [8,6;10,0]	8,3 [7,5;9,1]	0,024
E/Ve nüchtern basal	mm Hg	7,3 [6,0;8,5]	6,8 [5,7;7,8]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		7,2 [5,9;8,5]	7,1 [5,8;8,4]	n.s.
LV ED basal	mm	46 [43;48]	44 [42;47]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	
12 Wochen		44 [41;47]	44 [40;47]	n.s.
Septum basal	mm	12 [12;13]	11 [10;12]	n.s.
p2		n.s.	n.s.	(0,081)
12 Wochen		12 [11;14]	12 [11;13]	n.s.

Ergebnisse

linkes Atrium	basal	mm	52 [44;61]	53 [48;57]	n.s.
	p2 12 Wochen		n.s. 54 [51;58]	n.s. 54 [50;58]	(0,099) n.s.
E nüchtern	basal	cm/s	70 [59;80]	66 [57;75]	n.s.
	p2 12 Wochen		n.s. 72 [62;82]	n.s. (0,09) 72 [63;82]	n.s.
E/A nüchtern	basal		1,3 [1,0;1,5]	1,2 [1,0;1,4]	n.s.
	p2 12 Wochen		n.s. 1,2 [1,0;1,4]	n.s. 1,2 [1,1;1,4]	n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

In der Echokardiographie fanden sich bezüglich der subklinisch reduzierten systolischen Myokardfunktion im Telmisartanbehandlungszweig ein signifikanter Anstieg der gemessenen systolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Vs) nüchtern ($p=0,009$) um 0,5 cm/s [0,2;0,7] von 8,1 cm/s [7,6;8,5] auf 8,5 cm/s [8,1;9,0], wohingegen die des Amlodipinbehandlungszweigs konstant blieb. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe zeigte sich in der Subgruppenauswertung für die postprandial erfasste myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Vs postprandial) unter Telmisartan ein Anstieg von 8,5 cm/s [8,8;9,9] auf 8,9 cm/s [8,3;9,4], ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Bezüglich des Markers der subklinisch reduzierten diastolischen Myokardfunktion, die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (Ve), ergab sich in der Telmisartangruppe ein nichtsignifikanter Anstieg nüchtern um 0,6 cm/s [-0,2;1,4] von 10,0 cm/s [8,6;11,0] auf 10,6 cm/s [9,4;11,7] und ein signifikanter Anstieg postprandial ($p=0,017$) um 0,8 cm/s [0,2;1,4] von 10,2 cm/s [9,2;11,2] auf 11,0 cm/s [9,7;12,2].

Nach 12 Wochen kam es im Therapievergleich zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Werten der spätdiastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit postprandial (Va postprandial) wodurch es durch einen leichten nichtsignifikanten Anstieg unter Amlodipin von anfänglich 9,0 cm/s [8,3;9,6] auf 9,3 cm/s [8,6;10,0] und eine geringe nichtsignifikante Senkung unter Telmisartan von 8,7 cm/s [8,1;9,4] auf 8,3 cm/s [7,5;9,1] kam. Bei Abschätzung des nüchtern bestimmten Füllungsdruck durch den Quotienten E/Ve zeigte sich unter Telmisartan eine geringe nichtsignifikante Zunahme von 6,8 mmHg [5,7;7,8] auf 7,1 mmHg [5,8;8,4].

Im Hinblick auf die echokardiographisch bestimmten Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch (LVED), des linken Atriums und des Septums kam es nach 12 Wochen zu keiner Veränderung. Bezüglich der E-Wellen des Mitraliseinstroms (E nüchtern) zeigte sich einzig unter Telmisartanangabe ein leichter nichtsignifikanter Anstieg von 66 cm/s [57;75] auf 73 cm/s [63;82] als Trend. Für das Verhältnis aus E/A ergab sich auch in der Subgruppe in beiden Gruppen keine Veränderung während der Studientherapie.

Ergebnisse

3.2.1.3 Vaskulär

Tabelle 9a: Subgruppe: Therapieeffekte auf die Gefäßfunktion der A. carotis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen
Angaben analog zu Tabelle 2

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
ε nüchtern basal p2 12 Wochen	kPa	151 [129;173] 0,025 126 [92;159]	124 [102;146] n.s. (0,068) 110 [96;124]	0,003 n.s.
dε nüchtern	kPa	-25 [-51;1]	-14 [-29;1]	
ε post basal p2 12 Wochen	kPa	126 [103;149] n.s. 127 [100;154]	130 [102;158] 0,025 108 [92;124]	n.s. n.s.
d ε post	kPa	0,6 [-27;28]	-22 [-42;-2]	n.s.
β nüchtern basal p2 12 Wochen		9,5 [8,1;10,8] 0,028 8,0 [5,9;10,1]	7,9 [6,2;9,5] n.s. 7,7 [6,7;8,8]	0,006 n.s.
β post basal p2 12 Wochen		8,1 [6,6;9,7] n.s. 8,3 [6,6;10,1]	8,3 [6,5;10,1] n.s. 7,6 [6,2;8,9]	n.s. n.s.
PWV nüchtern basal p2 12 Wochen	m/s	7,4 [6,8;8,0] n.s. 7,2 [6,3;8,0]	6,7 [6,2;7,3] n.s. 6,7 [5,8;7,7]	0,004 n.s.
dPWV nüchtern	m/s	-0,3 [-1,2;0,7]	-0,0 [-1,0;1,0]	n.s.
PWV post basal p2 12 Wochen	m/s	6,8 [6,2;7,4] n.s. 6,8 [6,1;7,5]	6,9 [6,2;7,5] 0,017 6,3 [5,9;6,7]	n.s. n.s.
dPWV post	m/s	0,0 [-0,7;0,7]	-0,6 [-0,1;-1,0]	n.s.
W1 nüchtern ba- sal p2 12 Wochen	mmHg* m/s ³	13429 [9691;17166] n.s. 13464 [9076;17852]	12050 [9181;14919] n.s. 11686 [8995;14377]	n.s. n.s.
W1 post ba- sal p2 12 Wochen	mmHg* m/s ³	12236 [10360;14112] n.s. 15636 [11504;19767]	14414 [10673;18155] n.s. 13979 [1038;17577]	n.s. n.s.
IMT nüchtern basal p2 12 Wochen	mm	0,65 [0,58;0,73] n.s. (0,095) 0,73 [0,64;0,82]	0,60 [0,54;0,66] 0,048 0,66 [0,57;0,75]	n.s. (0,095) 0,041
d% IMTnüchtern	%	12,81 [1,15;24,46]	10,55 [-0,64;21,74]	n.s.
IMT post basal p2 12 Wochen	mm	0,67 [0,59;0,75] n.s. 0,65 [0,54;0,76]	0,65 [0,55;0,74] n.s. 0,62 [0,52;0,72]	n.s. n.s.

Ergebnisse

Tabelle 9b: Subgruppe: Therapieeffekte auf die Gefäßfunktion der A. brachialis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

ϵ nüchtern	basal p2 12 Wochen	kPa	408 [315;501] n.s. 385 [282;489]	390 [336;444] 0,007 311 [247;374]	n.s. (0,068)
$d\epsilon$ nüchtern		kPa	-8 [-161;145]	-79 [-135;-23]	n.s. (0,068)
ϵ post	basal p2 12 Wochen	kPa	377 [320;433] n.s. 350 [275;424]	440 [352;527] 0,02 320 [251;389]	n.s. n.s.
$d\epsilon$ post		kPa	-13 [-81;54]	-120 [-216;-23]	n.s.
β nüchtern	basal p2 12 Wochen		25,7 [19,6;31,8] n.s. 24,5 [18,0;31,1]	25,0 [20,6;29,4] n.s. 21,9 [17,1;26,6]	n.s. n.s.
β post	basal p2 12 Wochen		24,0 [20,7;27,3] n.s. 23,1 [18,3;27,8]	28,2 [22,0;34,3] 0,049 22,5 [17,8;27,2]	n.s. n.s.
PWV nüchtern	basal p2 12 Wochen	m/s	12,0 [10,6;13,5] n.s. 11,8 [10,3;13,3]	12,0 [11,1;12,9] 0,006 10,6 [9,6;1,5]	n.s. 0,043
dPWV nüchtern		m/s	-0,0 [-2,3;2,3]	-1,5 [-2,3;-0,6]	0,048
PWV post	basal p2 12 Wochen	m/s	11,8 [10,9;12,7] n.s. 11,3 [10,1;12,6]	12,7 [11,4;13,9] 0,025 10,8 [9,6;11,9]	n.s. n.s.
dPWV post		m/s	-0,3 [-1,4;0,9]	-1,9 [-3,5;-0,4]	n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

Bezüglich der zentralen vaskulären Funktion der A. carotis fand sich in der Subgruppe bezogen auf die Parameter zur Bewertung der arteriellen Steifigkeit für den nüchtern gemessenen Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ nüchtern) eine signifikante Abnahme unter Amlodipin um 25 kPa [-51;1] von anfänglich 151 kPa [129;173] auf 126 kPa [92;159] ($p=0,025$). In der Telmisartangruppe kam es ebenfalls zu einer Abnahme um 14 kPa [-29;1], diese war jedoch deutlich geringer und verfehlte die Signifikanz (124 kPa [102;146] zu Beginn vs. 110 kPa [96;124] nach 12 Wochen) ($p=0,068$).

Bei der postprandialen Messung (ϵ postprandial) hingegen zeigte sich eine signifikante Abnahme unter Telmisartan um 22 kPa [-42;-2] auf 108 kPa [92;124] ausgehend von 130 kPa [102;158] ($p=0,025$). Demgegenüber kam es zu keiner Änderung in der Amlodipingruppe. In gleicher Weise zeigte sich in der Amlodipingruppe eine signifikante Verminderung des nüchtern gemessenen Steifigkeitsindices β (β nüchtern), bei dem es zu einer Abnahme von 9,5 [8,1;10,8] auf 8,0 [5,9;10,1] kam ($p=0,028$). Für den postprandial bestimmten Steifigkeitsindices β (β postprandial) ließ sich in der Telmisartangruppe ein leicht abnehmender Wert ohne Signifikanz erkennen.

Der weitere Steifigkeitsparameter, die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), wies für die postprandial gemessenen Werte eine signifikante Verminderung unter Telmisartan um 0,5 m/s [-1;-0,1] von 6,9 m/s [6,2;7,6] auf 6,3 m/s [5,9;6,7] ($p=0,017$) aber keine Veränderung unter

Ergebnisse

Amlodipin auf. Für die Pulse Wave Intensity (W1) kam es allein in der Amlodipingruppe in der postprandialen Messung zu einem nichtsignifikanten Anstieg von anfänglich 12236 mmHg*m/s³ [10360;14112] auf 14414 mmHg*m/s³ [10673;18155]. Bezüglich der Intima Media Dicke (IMT) zeigte sich in der Nüchternmessung eine geringfügige Zunahme in der Telmisartangruppe von 0,60 mm [0,54;0,66] auf 0,66 mm [0,57;0,75] mit erreichter Signifikanz ($p=0,048$) und in der Amlodipingruppe von 0,65 mm [0,58;0,73] auf 0,73 mm [0,64;0,82] mit verpasster Signifikanz, wohingegen die postprandial gemessenen Werte in beiden Behandlungszweigen unverändert blieben.

Im Gegensatz zu den Therapieeffekten auf die Arteria carotis bewirkte Telmisartan in Bezug auf die Steifigkeitsparameter Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der A. brachialis eine signifikante Senkung nicht nur postprandial sondern auch nüchtern gemessen. Der Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) sank nüchtern signifikant um 79 kPa [-135;-23] von anfänglich 390 kPa [336;444] auf 311 kPa [247;374] ($p=0,007$) und postprandial um 120 kPa [-216;-23,03] von 440 kPa [352;527] auf 320 kPa [251;389] ($p=0,02$). Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) minderte sich signifikant nüchtern um 1,5 m/s [-2,3;-0,6] von anfänglich 12,0 m/s [11,1;12,9] auf 10,6 m/s [9,6;11,5] ($p=0,006$) und postprandial um 1,9 m/s [-3,5;-0,4] von 12,7 m/s [11,4;13,9] auf 10,8 m/s [9,6;11,9] ($p=0,025$). Der weitere für die A. brachialis bestimmte Parameter der Steifigkeit, der Steifigkeitsindex β , zeigte unter Telmisartantherapie nach 12 Wochen postprandial eine signifikante Abnahme ($p=0,049$) auf 22,5 [17,8;27,2] ausgehend von 28,2 [22;34,3] und nüchtern eine nichtsignifikante sinkende Tendenz von anfänglich 25,0 [20,6;29,4] auf 21,9 [17,1;26,6]. In der Amlodipingruppe fand sich für den Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) eine diskrete Reduktion ohne Signifikanz und für den Steifigkeitsindex β und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) unveränderte Werte.

3.2.1.4 Metabolisch

Tabelle 10: Subgruppe: Therapieeffekte auf die metabolische Kontrolle der A. carotis unter Amlodipin- vs. Telmisartan im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Wochen

	Einheit	Amlodipin (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	Telmisartan (Mittelwert ; 95% Konfidenzintervall)	p1
Gewicht	basal	118 [106;129]	114 [103;125]	n.s.
	p2	n.s.	n.s.	(0,063)
	12 Wochen	116 [104;127]	114 [102;125]	n.s. (0,071)
BMI	basal	37,5 [35,6;39,3]	36,4 [34,1;38,6]	n.s.
	p2	n.s.	n.s.	(0,074)
	12 Wochen	37,0 [27,9;28,8]	36,3 [34,0;38,7]	n.s. (0,071)
Bauchumfang	basal	124 [116;131]	121 [114;128]	n.s.
	p2	n.s.	n.s.	
	12 Wochen	121 [114;128]	120 [112;128]	n.s.

Ergebnisse

HbA1c	basal p2 12 Wochen	%	6,8 [6,2;7,4] n.s. 6,6 [6,1;7,1]	7,1 [6,1;8,0] n.s. 6,7 [6,1;7,3]	n.s. n.s.
Glukose nüchtern	basal p2 12 Wochen	mg/dl	134 [115;153] n.s. 144 [122;165]	142 [120;163] n.s. 144 [119;169]	n.s. n.s.
Glukose post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	165 [127;203] n.s. 165 [124;206]	176 [144;208] 0,001 145 [115;175]	n.s. n.s.
ΔGlukose post-nüchtern	basal p2 12 Wochen	mg/dl	31 [7;55] n.s. 21 [-8;51]	34 [13;55] 0,013 4 [-12;20]	n.s. n.s.
dGlukose nüchtern		mg/dl	10 [-7;27]	2 [-14;18]	n.s.
dGlukose post		mg/dl	1 [-27;28]	-31 [-50;-13]	n.s. (0,096)
Insulin nüchtern	basal p2 12 Wochen	μU/ml	31 [8;55] n.s. 29 [-12;70]	25 [0;49] n.s. 18 [11;26]	n.s. n.s.
Insulin post	basal p2 12 Wochen	μU/ml	54 [37;70] 0,031 33 [28;38]	49 [26;71] n.s. 35 [22;47]	n.s. n.s.
ΔInsulin post-nüchtern	basal p2 12 Wochen	μU/ml	22 [-4;49] n.s. 4 [-34;41]	24 [5;43] n.s.(0,062) 16 [2;31]	n.s. n.s.
dInsulin nüchtern		μU/ml	-2 [-52;48]	-6 [-21;9]	n.s.
dInsulin post		μU/ml	-21 [-34;-7]	-17 [-38;3]	n.s.
Triglyceride/HDL nüchtern	basal p2 12 Wochen		5,2 [3,7;6,9] n.s.(0,058) 4,2 [2,5;5,8]	4,8 [3,1;6,5] n.s. 4,4 [2,7;6,1]	n.s. n.s.
Triglyceride/HDL post	basal p2 12 Wochen		6,0 [4,3;7,8] 0,049 4,8 [2,7; 6,9]	5,3 [3,5;7,1] 0,006 4,8 [3,0;6,6]	n.s. n.s.
Triglyceride nücht.	basal p2 12 Wochen	mg/dl	185 [146;223] n.s. 152 [102;202]	177 [122;232] n.s. 152 [115;189]	n.s. n.s.
dTriglyceride nüchtern		mg/dl	-33 [-77;11]	-25 [-58;8]	n.s.
Triglyceride post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	209 [166;251] n.s. 167 [108;226]	185 [140;230] 0,014 165 [124;205]	n.s. n.s.
dTriglyceride post		mg/dl	-42 [-87;3]	-21 [-37;-4]	0,031
Cholesterin nücht.	basal p2 12 Wochen	mg/dl	206 [180;232] 0,038 209 [179;240]	214 [188;240] n.s. 210 [185;236]	n.s. n.s.
Cholesterin post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	204 [178;229] n.s. 204 [175;233]	209 [184;233] n.s. 207 [183;231]	n.s. n.s.
HDL nüchtern	basal	mg/dl	40 [34;46]	40 [36;45]	n.s.

Ergebnisse

HDL nüchtern	p2 12 Wochen		n.s. 42 [34;50]	n.s. 41 [34;47]	n.s.
HDL post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	38 [33;84] n.s. 41 [33;49]	39 [34;43] n.s. 40 [33;47]	n.s. n.s.
LDL nüchtern	basal p2 12 Wochen	mg/dl	130 [105;155] n.s. 133 [110;157]	133 [112;154] n.s. 133 [111;155]	n.s. n.s.
LDL post	basal p2 12 Wochen	mg/dl	124 [99 ;148] n.s. 128 [104;151]	127 [106;147] n.s. 129 [108;149]	n.s. n.s.
Intaktproinsulin nüchtern	basal p2 12 Wochen	pmol/l	24,0 [8,5;39,4] n.s. 9,7 [6,3;13,2]	12,8 [7,1;18,6] 0,004 12,2 [6,4;17,9]	n.s. (0,059) n.s.
Intaktproinsulin post	basal p2 12 Wochen	pmol/l	26,2 [13,5;38,8] 0,004 21,4 [15,7;27,1]	24,4 [17,7;31,1] n.s.(0,098) 19,8 [11,8;27,7]	n.s. n.s. n.s.
Adiponektin nüchtern	basal p2 12 Wochen	µg/ml	5,9 [2,5;9,3] n.s. 6,5 [4,1;9,0]	6,6 [3,4;9,7] n.s. 6,6 [4,2;9,1]	n.s. n.s.
Fetuin nüchtern	basal p2 12 Wochen	g/l	0,61 [0,51;0,70] n.s. 0,59 [0,54;0,64]	0,59 [0,53;0,65] n.s. 0,57 [0,54;0,61]	n.s. n.s.
Selen nüchtern	basal p2 12 Wochen	µg/l	55,6 [41,6;69,5] n.s. 44,0 [35,6;52,3]	42,4 [37,1;47,7] n.s. 41,1 [34,2;48,0]	n.s. (0,063) n.s.
Selen post	basal p2 12 Wochen	µg/l	51,6 [36,7;66,6] n.s. 41,5 [35,5;47,4]	39,5 [34,7;44,3] n.s. 40,8 [34,6;46,9]	n.s. n.s.
Nitrotyrosin nücht	basal p2 12 Wochen	µg/l	192 [86;297] n.s. 232 [113;352]	171 [39;304] n.s. 228 [118;339]	n.s. n.s.
Nitrotyrosin post	basal p2 12 Wochen	µg/l	281 [42;520] n.s. 218 [100;335]	286 [74;498] n.s. 268 [101;434]	n.s. n.s.
CRP	basal p2 12 Wochen	mg/dl	10,5 [5,8;15,1] n.s. 11,4 [5,5;17,3]	10,6 [4,5;16,8] n.s. 8,1 [4,4;11,8]	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 2

Was die konkrete figürliche Konstitution der Subgruppe mit einem BMI größer 30 kg/m² anbelangt, kam es in beiden Gruppen zu keiner signifikanten oder klinisch relevanten Veränderung von Körpergewicht, BMI oder Bauchumfang.

In Bezug auf die metabolischen Daten zeigte sich in der Subgruppenanalyse für beide Therapeutika eine nichtsignifikante Abnahme der Nüchterntriglyceridwerte. Der postprandiale Wert sank allein unter Telmisartantherapie um 21 mg/dl [-37;-4] signifikant von 185 mg/dl

Ergebnisse

[140;230] auf 165 mg/dl [124;205] ($p=0,014$). Das postprandial erfasste High-Density-Lipoprotein (HDL) blieb unter beiden Therapeutika unverändert. Für den postprandialen Plasmaglukosespiegel (Glucose post) konnte in der Telmisartangruppe eine signifikante Senkung von anfänglich 176 mg/dl [144;208] auf 145 mg/dl [115;175] ($p=0,001$) erzielt werden. Der Plasmaglukosespiegel in der Amlodipingruppe wies gleichfalls eine Abnahme von 165 mg/dl [124;207] auf 156 mg/dl [117;195] nach 12 Wochen auf, ohne jedoch Signifikanz zu erreichen (Abb.12). Hiermit kam es unter Telmisartan zu einer Abnahme von 31 mg/dl [-50;-13] und unter Amlodipin um 9 mg/dl [-29;10]. Der postprandial zu nüchtern bestimmte Glucoseanstieg (Δ Glucose post – nüchtern) wurde in der Telmisartangruppe von 32 mg/dl [9;54] nach 12 Wochen als signifikant geringer mit 4 mg/dl [-13;21] ($p=0,013$) erfasst.

Zusammenfassend zeigte sich weiterhin für die Amlodipingruppe eine signifikante Abnahme des Seruminsulins postprandial ($p=0,031$) von 54 μ IU/ml [37;70] auf 33 μ IU/ml [28;38] und des postprandial bestimmten Intaktproinsulins ($p=0,004$). Zudem fand sich eine nichtsignifikante Verringerung der gemessenen Werte für das nüchtern bestimmte Intaktproinsulin, für das nüchtern und postprandial bestimmte Selen und den postprandial erfassten Stressmarker Nitrotyrosin und eine nichtsignifikante Zunahme des Adiponektins. Der Surrogatparameter der Insulinresistenz (Trig/HDL) zeigte, sowohl unter Telmisartan ($p=0,006$) als auch unter Amlodipin ($p=0,049$), in der postprandialen Messung eine signifikante Abnahme. Die in der Gesamtgruppe unter Amlodipin erreichte Signifikanz nüchtern, konnte in der Subgruppe nicht erreicht werden.

In der Telmisartangruppe fand sich für den postprandialen Insulianstieg eine Abnahme mit gerade verpasster Signifikanz ($p=0,062$) von 24 μ IU/ml [5;43] auf 16 μ IU/ml [2;31], eine signifikante Abnahme des Intaktproinsulins ($p=0,004$) nüchtern und eine nichtsignifikante Abnahme der postprandial bestimmten Werte für das Intaktproinsulin und das Nitrotyrosin. Hingegen zeigten die nüchtern erfassten Werte des Nitrotyrosins in beiden Gruppen einen nichtsignifikanten Anstieg auf. Angesichts des akute Phase Proteins CRP verzeichnete sich in der Telmisartangruppe nach 12 Wochen eine nichtsignifikante Verminderung des Wertes von 10,6 mg/dl [4,5;16,8] auf 8,1 mg/dl [4,4;11,8] und dem entgegengesetzt ein leichter nichtsignifikanter Anstieg von 10,5 mg/dl [5,8;15,1] auf 11,4 mg/dl [5,5;17,3] in der Amlodipingruppe.

Ergebnisse

3.3 Korrelationen

Tabelle 11: Korrelationen myokardialer und vaskulärer Parameter (Spearman Korrelationskoeffizient für die metrischen Variablen und Pearson Korrelationskoeffizient für die dichotomen Variablen (ja/nein bzw. 0/1))

Alle ba0	Vs	Ve	E	β	EPP	PV	W1
Alter		X					
RRsys							
RRdias		X					
PP							
RPP							
HF							
Vs							
Ve			X				
Va	X						
E/E'							
E							X
A							
E/A							
β					X	X	
ε				X		X	
IMT							
PWV				X	X		
W1			X				
Diabetes							
Diabetesdauer							
BMI		X					X
Taillenumfang							X
Gewicht		X					X
Glukose							
HbA1c							
Training							
Thoraxschmerzen							
Hyperlipidämie							
Infarkt							
Stroke							
Rauchen							
Insulin							
Metformin							
Ca							
Ace							
AT2 Blocker							
Statin							
Aspirin							
Diuretika							X

Parameter sind basal und nüchtern angegeben.

Signifikanzen sind mit x gekennzeichnet ($p < 0,05$)

Ergebnisse

Interpretation

0	kein linearer Zusammenhang
0-0,5	schwach linearer Zusammenhang
0.5-0.8	mittlerer linearer Zusammenhang
0,8-1	stark linearer Zusammenhang
1	perfekt linearer Zusammenhang

Die kardialen Parameter zeigten für V_s eine signifikante inverse Korrelation mit V_a mit mittlerem linearem Zusammenhang. Für V_e zeigten sich ein signifikant mittlerer linearer Zusammenhang zum diastolischen Nüchternblutdruck, dem Alter und dem BMI und ein schwach linearer Zusammenhang zum Gewicht. Weiterhin fand sich für E ein signifikanter mittlerer linearer Zusammenhang zu V_e und $W1$. Die vaskulären Parameter der Steifigkeit wiesen einen stark linearen Zusammenhang untereinander auf. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation für β mit ϵ und PWV , für ϵ mit β und PWV und für PWV mit β und ϵ . $W1$ offenbarte eine signifikante Korrelation zu E , dem Taillenumfang, dem Gewicht und der Einnahme von Diuretika mit mittlerem linearem Zusammenhang und einem signifikanten schwach linearen Zusammenhang zum BMI.

Ein Zusammenhang zwischen den kardialen Parametern V_e , V_s und V_a mit den vaskulären Steifigkeitsparametern ϵ , β , PWV sowie der mittlere Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis konnte nicht gezeigt werden. Für den älteren echokardiographischen Parameter der diastolischen Funktion, E , konnte jedoch eine signifikante Korrelation zu dem neueren Parameter der diastolischen Funktion, V_e , und der neueren vaskulären Ultraschallmethode, der Wave Intensity Approach ($W1$), dargestellt werden. Mit Ausnahme von der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit V_e , für die sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem diastolischen Blutdruck zeigte, konnte kein weiterer Zusammenhang der bestimmten kardiovaskulären Parameter mit dem Blutdruck festgestellt werden.

Bezüglich der mit dem metabolischen Syndrom einhergehenden kardiovaskulären Risikofaktoren fand sich für das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipidämie sowie für das Rauchen und den Nüchternblutzucker weitgehend keine Assoziation mit der systolischen und diastolischen myokardialen Funktion. Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Übergewicht und kardiovaskulären Ereignissen konnte eine Korrelation von V_e zu Körpergewicht und BMI, sowie von $W1$ zu Körpergewicht, BMI und Taillenumfang gezeigt werden. Körperliches Training hatte jedoch keinen Einfluss. Weiterhin zeigten die antidiabetogene Therapie (Insulin und Metformin) und die zusätzliche Begleitmedikation keine Assoziation zu V_e , V_a und V_s und den vaskulären Parametern mit Ausnahme von $W1$, welche eine signifikante Korrelation zu der Einnahme von Diuretika aufwies.

4. Diskussion

Wie schon einleitend geäußert, gewinnt das Metabolische Syndrom aufgrund seiner weltweit beständig ansteigenden Prävalenz [Sarti et al. 2006] [Ford et al. 2002] und seiner Assoziation mit dem vervielfachten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskulärer Erkrankungen [Zimmet et al. 2005] weiterhin an Bedeutung. Derzeit gibt es keine spezifische medikamentöse Therapie für diese klinische Kondition und aller ihrer Komponenten. Einige Pharmaka besitzen jedoch das theoretische Potential, mehrere pathophysiologische Veränderungen, die mit dem Metabolischen Syndrom einhergehen, zu reduzieren und Einfluss auf strukturelle und funktionale Veränderungen des kardiovaskulären und metabolischen Profils zu haben. Dies ist insbesondere wichtig bei Blutdrucksenkern und Lipidsenkern, da eine Therapie des Metabolischen Syndroms bei den häufig Übergewichtigen aber sonst symptomlosen Betroffenen meist erst eingeleitet wird, wenn eine Hypertonie oder eine Hyperlipidämie diagnostiziert wurden. In vielen Studien haben sich für das antihypertensive Mittel Telmisartan neben den blutdrucksenkenden Eigenschaften zusätzliche günstige Effekte auf Lipid- und Glukosestoffwechsel, sowie auf kardiovaskuläre Folgen gezeigt. Die bestehende Literatur bezieht sich meist auf Endpunkte wie kardiale Erkrankungen und Tod. Im Sinne der Prävention sollten Therapeutika jedoch besonders früh in das Erkrankungsgeschehen eingreifen und Auswirkungen auf frühe kardiovaskuläre und metabolische Veränderungen haben, derweilen sich diese als noch therapierbar erweisen. Ein früh auftretender myokardialer Schaden, mit hoher prognostischer Relevanz, manifestiert sich zuerst in der Diastole und wird als diastolische Dysfunktion bezeichnet [Celentano et al. 1995; Raeven 1994]. Diese tritt bereits auf, bevor sich klinische Symptome bemerkbar machen und sich eine eventuelle systolischen Dysfunktion entwickelt [de la Fuentes et al. 2007] [Celentano et al. 1995][Raeven DC et al. 1994].

Nachfolgend werden die Studienergebnisse der therapeutischen Wirkungen des Angiotensin II- Rezeptorblockers Telmisartan im Vergleich zu dem Calciumantagonisten Amlodipin bei Patienten mit Metabolischen Syndrom diskutiert. Der Fokus wurde dabei auf die Detektion früher kardiovaskulärer Veränderungen gelegt. Diese sollten kardial außerhalb der traditionellen Echokardiographie mittels des myokardialen Gewebedopplers und vaskulär mittels Ultraschalltechnik erfasst werden.

4.1 Hämodynamische Parameter

Die erfassten Daten dieser Studie werden nachstehend mit bisherigen Studienergebnissen, die sich auf die hämodynamische Wirkung von Telmisartan und Amlodipin beziehen, diskutiert.

Prospektive klinische Arbeiten haben gezeigt, dass eine intensivierete Blutdruckkontrolle mit einem diastolischen Zielblutdruck von 80-85 mmHg die kardiovaskuläre Prognose verbessert und das kardiovaskuläre Risiko etwa halbiert [Messerli et al. 2001, Hansson et al. 1998]. Insbesondere in der Behandlung des Metabolischen Syndroms nimmt eine effiziente antihy-

Diskussion

hypertensive Therapie eine wichtige Stellung ein, wenn man die Prävalenz einer Hypertonie von mehr als 50% betrachtet [Israili et al. 2007].

4.1.1 Blutdruckkontrolle

Beide Blutdrucksenker zeigten eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks mit Ausnahme des unter Amlodipintherapie postprandial bestimmten systolischen Blutdrucks, der zwar eine Abnahme zeigte, jedoch keine Signifikanz erreichte. Dahingegen konnte einzig unter Telmisartantherapie eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks nüchtern und auch postprandial nachgewiesen werden. Nach 12 Wochen Studientherapie wurden mit Telmisartan signifikant niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte als mit Amlodipin erzielt. Ferner erwies sich im Intergruppen-Vergleich der Therapieeffekte auf den nüchtern gemessenen diastolischen Blutdruck signifikant höher unter Telmisartan. Die Ergebnisse zur Senkung des systolischen Blutdrucks unter beiden Medikamenten bestätigen die bestehende Literatur.

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit des Calciumkanalblockers Amlodipin und des Angiotensin II (AII) Typ I (AT1)-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan zur Senkung des Blutdrucks nachgewiesen. Umfassende Belege von klinischen Studien und populationsbezogenen Studien bezeugen für Telmisartan als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eine langanhaltende antihypertensive Wirksamkeit und dies für ein großes Spektrum von hypertensiven Patienten. Dies wurde an Testpersonen mit milder bis mäßiger Hypertonie in großen multizentrischen- (PROBE, Prospective, Randomised Open-label Blinded-Endpoint) [Neutel et al. 2005] [Williams et al. 2006] [Lacourcière et al. 2006] und randomisierten doppelblinden- [Zhu et al. 2004] [McGill et al. 2001] [Lacourcière et al. 1998] wie auch in Langzeitstudien mit einer Dauer von einem Jahr oder mehr [Ingino et al. 2003] [Neutel et al. 2002] [Freytag et al. 2002] veranschaulicht.

Im Gegensatz zu den gerade genannten Publikationen, die sich nicht ausdrücklich auf Personen mit zusätzlichen Stoffwechselstörungen beziehen, konnten Vitale et al. [Vitale et al. 2005] speziell für Patienten, die die Kriterien für ein Metabolische Syndrom nach den WHO Kriterien aufwiesen, eine stärkere Reduktion des systolischen als auch des diastolischen mittleren 24 Stundenblutdrucks nach 3 monatiger Therapie mit Telmisartan (1x/Tag 80mg) im Vergleich zu Losartan (1x/Tag 50 mg) darlegen.

Bezüglich des Calciumkanalblockers Amlodipin finden sich in Arbeiten aus den 80-er Jahren sowohl in der Einzeltherapie im Vergleich zu Placebo [Frick et al. 1988] [Mroczek et al. 1988] oder im Vergleich zu anderen Antihypertensiva [Frishman et al. 1988] [Burriss et al. 1988] als auch in Kombinationstherapie [Maclean et al. 1988] hinreichend Erkenntnisse, die eine adäquate Blutdrucksenkung belegen. Dies bezieht sich auch auf eine wirksame Blutdrucksenkung bei einmaliger Einnahme pro Tag über ein Intervall von 24 Stunden [Webster et al. 1988].

Die Ergebnisse der überlegenen diastolischen Blutdrucksenkung unter Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin der vorgestellten Studie decken sich mit denen von Lacourcière et al. [Lacourcière et al. 1998]. Sie wendeten neben der klinischen Blutdruckkontrolle eine 24stündige ambulante Blutdruckmessung an und konnte bei gleichwertiger Senkung unter

Diskussion

Telmisartan und Amlodipin in der klinischen Messung eine stärkere Senkung des diastolischen Blutdrucks während der Nacht und der letzten vier Stunden des Dosisintervalls unter Telmisartan feststellen. Diesen vorteiligen antihypertensiven Effekt, während der frühen Morgenstunden, konnten auch Sharma et al. [Sharma et al. 2005] für Telmisartan kombiniert mit HCG gegenüber Valsartan/HCG bei einem Patientenkollektiv aus Hypertonikern mit gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus Typ II und Übergewicht bestätigen.

Zusammenfassend können die Ergebnisse der vorgelegten Studie die in der Literatur beschriebenen positiven Auswirkungen von Telmisartan und Amlodipin auf die Senkung des systolischen Blutdrucks bestätigen. Dies gilt auch für den Rückgang des diastolischen Druckes und ausschließlich unter Telmisartan. Dabei sollte beachtet werden, dass hier im Gegensatz zu Lacourcière et al. keine ambulante Blutdruckmessung über 24 Stunden erfolgte, sondern eine Messung nüchtern circa 1 Stunde nach der Einnahme des jeweiligen Hypertensivum am Morgen und eine weitere etwa 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück. Weiterhin ist die Gliederung der Blutdruckkontrollen in eine nüchterne und eine postprandiale Messung neu in der wissenschaftlichen Forschung. Hier konnte für Telmisartan, verglichen mit Amlodipin, speziell für den postprandialen Zustand eine stärkere Senkung sowohl systolisch als auch diastolisch dargestellt werden. Insgesamt kann für Patienten mit Metabolischem Syndrom zumindest für die Senkung des diastolischen Blutdrucks und auch postprandial von einer Überlegenheit von Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin ausgegangen werden.

4.1.2 Pulsdruck und Frequenz-Druck-Produkt

Als weitere hämodynamische Parameter wurden der Pulsdruck (Pulse Pressure PP) und das Frequenz-Druck-Produkt (Rate Pressure Product RPP) bestimmt. Der nüchtern bestimmte Pulsdruck (Pulse Pressure PP), die Differenz aus systolischen und diastolischen Blutdruck wurde nichtinvasiv über der linken A. brachialis gemessen. Ein erhöhter Pulsdruck (PP) wird zunehmend als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt. Er führt ebenso wie ein chronisch erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck zu Zielorganschäden und kardiovaskulären Ereignissen [Dart et Kingwell 2001] [Haider et al. 2003]. Der Pulsdruck ist in seiner Eigenschaft als Blutdruckamplitude keine direkte Messung der Steifigkeit, sondern ein Surrogatparameter.

In der vorliegenden Studie kam es einzig unter Amlodipin zu einer signifikanten Reduktion des Pulsdrucks, die sich nicht unter Telmisartan zeigte. Dabei sollte beachtet werden, dass der basale Pulsdruck in der Amlodipingruppe nicht signifikant höher war und nach 12 Wochen praktisch identische Werte zu den unveränderten Werten der Telmisartangruppe erreichte, während die Reduktion des systolischen und diastolischen Druckes für Telmisartan annähernd gleich stark war.

Diese Ergebnisse decken sich nicht mit mehreren Studien in denen für Telmisartan neben der Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks eine Verringerung des Pulsdruckes nachgewiesen werden konnte [Asmar et al. 2002] [Klocke et Landen 2007] [Bath et al. 2009]. Die ausbleibende Abnahme des Pulsdrucks unter Telmisartan in dieser Arbeit könnte sich, da der Pulsdruck aus der Differenz des gemessenen systolischen und diastolischen

Diskussion

Blutdruckes errechnet werden kann [Klabunde 2007], durch die starke Senkung des diastolischen Blutdrucks und der damit gleichwertigen Senkung der Drücke erklären.

Im Vergleich dazu wiesen die Arbeiten von Asmar et al., Klocke et Landen und Bath et al. eine inkongruente Abnahme des peripheren systolischen und diastolischen Blutdrucks mit starker Abnahme des systolischen Blutdruckes und im Vergleich dazu geringerer Abnahme des diastolischen Blutdrucks auf.

Als Maßstab des myokardialen Sauerstoffbedarfs wird im Allgemeinen das Frequenz-Druck-Produkt (Rate-Pressure-Product) betrachtet. Es beinhaltet mit dem Produkt aus Ruheherzfrequenz und systolischen Blutdruck zwei der drei wichtigsten Bestimmungsgrößen des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [Campbell et Langston 1995]. Ohne dabei Signifikanz zu erreichen, zeigte das Frequenz-Druck-Produkt unter Telmisartan eine stärkere Abnahme als unter Amlodipin. Bei Betrachtung der adipösen Subgruppe, also der Werte der Personen mit einem BMI über 30 kg/m², fand sich ebenfalls eine stärker ausgeprägte Abnahme unter Telmisartan, wohingegen die Reduktion unter Amlodipin zu vernachlässigen war. Eine vergleichbare Abnahme des Frequenz-Druck-Produkts um 466 mmHg/min unter Telmisartan im Vergleich zu Placebo wiesen Bath et al. an einem Patientenkollektiv mit akutem mildem ischämischen Schlaganfall und leicht erhöhtem Blutdruck nach [Bath et al. 2009].

4.2 Kardial

Der enge Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen entsteht nicht einzig aus dem Einfluss seiner einzelner kardiovaskulären Risikofaktoren, sondern zeigt eine Verstärkung in der Kumulation dieser Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms. In Meta-Analysen über das kardiovaskuläre Risiko zeigte sich in den untersuchten Studien ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität und Schlaganfall einhergehend mit dem Metabolischen Syndrom. [Mottillo et al. 2010] [Gami et al. 2007] [Ford 2005].

In Bezug auf die Behandlung eines Bluthochdrucks im Rahmen des Metabolischen Syndroms wären deshalb Therapeutika zu bevorzugen, die neben einer effektiven Blutdrucksenkung positive Effekte auf das kardiovaskuläre System und den Stoffwechsel zeigen. Weit verbreitet zur Senkung des kardiovaskulären Risikos sind unter den blutdrucksenkenden Mitteln die Blocker des Renin-Angiotensin-Systems. Neben dem positiven Einfluss von ACE-Hemmern auf das kardiovaskuläre Risiko hat sich dies mehrfach für den Angiotensin-Rezeptor-Blocker Telmisartan gezeigt.

Maßgebend ist dabei die in 40 Länder mit mehr als 25.000 Patienten über 56 Monate durchgeführte Studie ONTARGET, die für Telmisartan eine gleichwertige Senkung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Ramipril bei geringerem Auftreten der Nebenwirkungen, trockener Husten und Angioödem, jedoch einem höheren Vorkommen von hypertensiven Symptomen ermittelte [Yusuf et al. 2008]. Ferner wurde im Rahmen einer Metaanalyse die PubMed Literatur zu Telmisartan und seiner Auswirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse durchforscht.

Diskussion

Daraus folgte die Erkenntnis, dass derzeit Telmisartan der einzige Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist, der indiziert ist, in einer breiten Gruppe von Hochrisikopatienten die kardiovaskuläre Morbidität zu senken [Ruilope 2011].

Zur Bewertung der therapeutischen Veränderungen innerhalb einer Studientherapie sind jedoch nicht nur Endpunkte, wie kardiale Erkrankungen und Tod ausschlaggebend, sondern im Besonderen Auswirkungen auf frühe kardiovaskuläre Schädigungen.

Dabei sollte in Betracht gezogen werden, dass die Bedeutung einer diastolischen Dysfunktion und ihr Vorhersagewert, eine diastolische Herzinsuffizienz zu entwickeln, unlängst erkannt und ihre frühere Beurteilung als benigne Veränderung revidiert wurde [Owan et al. 2006] [Bella et al. 2002] [Gottdiener et al. 2002]. Zudem tritt sie bereits auf, bevor sich klinische Symptome bemerkbar machen und sich eine eventuelle systolische Dysfunktion entwickelt [de la Fuentes et al. 2007] [Celentano et al. 1995] [Raevan DC et al. 1994] [von Bibra et al. 2010]. In der Bevölkerung fand sich eine erhöhte Inzidenz der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels unabhängig von ischämischer, valvulärer und hypertensiver Erkrankungen neben Diabetikern auch bei Patienten mit verminderter Glukosetoleranz [Celentano et al. 1995] und Metabolischen Syndrom [Dinh et al. 2011] [de las Fuentes et al. 2007] [Masugata et al. 2006] [Hwang et al. 2012].

De la Fuentes et al. zeigten weiterhin eine progrediente Verschlechterung der diastolischen Funktion bei der echokardiographischen Untersuchung einer Studiengruppe ohne Metabolischen Syndrom über eine mit Prämetabolischen Syndrom zu einer Gruppe mit Metabolischen Syndrom. Diese Erkenntnisse suggerieren eine progrediente Verminderung der Linksventrikulären Relaxation, gemessen an V_e (frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit), mit Zunahme der Kriterien für ein Metabolisches Syndrom [de las Fuentes et al. 2007].

Diese funktionale Anomalität könnte zum Teil die erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterblichkeit, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert ist, erklären. Dabei ist bereits ein milder Grad einer diastolischen Dysfunktion mit einer möglichen schlechten Prognose assoziiert [Bella et al. 2002]. Folglich könnte eine frühe Diagnostik einer myokardialen Dysfunktion für Patienten mit Metabolischem Syndrom eine Chance darstellen, ihren Lebensstil und ihre Medikation anzupassen, um Herzerkrankungen zu verhindern.

Das Ziel dieser Studie war es, bei einem Patientenkollektiv mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Schädigungen eventuelle früh messbare Veränderungen der Parameter der diastolischen Funktion unter Studientherapie zu erforschen. Als Parameter wurden dazu die frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit V_e mithilfe der Methodik des gepulsten Gewebedopplers genutzt. Zusätzlich wurde auch das transmitrales Einflussmuster E/A als traditioneller Parameter zur Erfassung einer diastolischen Dysfunktion mittels Dopplerechokardiographie erfasst. In Bezug auf die Frage, ob es unter Therapie mit Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin zu einer Verbesserung der kardialen Funktion insbesondere der subklinisch reduzierten Myokardfunktion bei Patienten mit Metabolischen Syndrom oder gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus Typ II kommt, gab es zu Beginn der TELMISARTAN- Studie keine vergleichbaren Studien.

Diskussion

4.2.1 Myokardiale systolische und diastolische Geschwindigkeit

Im Vorab zur Erläuterung der in der TELMISATAN-Studie angewendeten Methodik sei aufgeführt, dass die bisherige Verwendung traditioneller Parameter des Dopplers, das mitrale Einflussmuster E und A unzulänglich waren, den Erfolg einer pharmakologischen Therapie zu messen. Was sich damit erklären lässt, dass es sich bei den Parametern des mitralen Einflussmusters um bimodal reagierende Parameter handelt. Diese stellen sich als nicht sensitiv genug gegenüber frühen Veränderungen dar [Nagueh et al. 2009] und können per se keine Differenzierung einer normalen von einer mittelschweren Dysfunktion bieten. Dies kann nur anhand zusätzlicher Parameter oder Tests erfolgen, die in der Klinik zumeist keine Anwendung finden. Ohne diese führen die teilweise ergebnislose Aussagen zu einer ineffektiven Auswertung der Therapieeffekte [Appleton et al. 1992]. Zur Bewertung von Therapieinduzierten Wirkungen sind deshalb Parameter zu bevorzugen, die sich unidirektional verändern und somit im Laufe einer fortschreitenden Dysfunktion eine reduzierte diastolische Myokardfunktion eindeutig aufzeigen [Appleton et al. 1992] [Poirier et al. 2001].

Die Methodik der Gewebedopplerechokardiographie hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine höhere Sensitivität und Spezifität als die traditionelle Dopplerechokardiographie für die Diagnose und Einschätzung einer systolischen und diastolischen Dysfunktion gezeigt und bietet somit eine zeitgerechte quantitative Methodik zur Bestimmung der myokardialen Funktion [Sutherland et al. 1994; Kukulski et al. 2000; von Bibra et al. 2000; von Bibra et al. 2010; Nagueh et al. 1997; Nagueh et al. 2001, Yu et al. 2002]. Ein weiterer Vorteil des gepulsten Gewebedopplers liegt in der Möglichkeit einer online Analyse mit Geschwindigkeitsberechnung (Fast Fourier) und einer optimalen Zeitauflösung, was zu einer quantitativen Bestimmung der myokardialen Spitzengeschwindigkeiten führt [von Bibra et al. 2000]. Die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion kann dabei als Mittelwert regionaler Spitzengeschwindigkeiten erfasst werden [Bibra et al. 2005] [Sohn et al. 1997] und die Herzfunktion zum Zeitpunkt der systolischen und der früh- und spätdiastolischen Zyklusphasen separat gemessen werden. Von Bibra et al. und Yu et al. beschrieben zudem, dass nicht das Verhältnis der frühdiaastolischen Geschwindigkeit (V_e) zur spätdiastolischen Geschwindigkeit (V_a) als V_e/V_a sondern die Spitzengeschwindigkeiten als Absolutwerte für die Bestimmung der diastolischen Funktion angewendet werden sollten [von Bibra et al. 2005, Yu et al. 2002]. Bei der Auswertung des Quotienten V_e/V_a würden wieder bimodale Veränderungen gemessen und der Quotient V_e/V_a könnte normale Werte für die diastolische Myokardfunktion abbilden, obgleich eine schwere Dysfunktion besteht, die jedoch infolge einer zusätzlichen Verschlechterung der atrialen Kontraktion nicht erkannt wird.

Diese höhere Sensitivität des Gewebedopplers konnte auch in Studien aufgezeigt werden, die im Rahmen von Patientengruppen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die konventionelle Echokardiographie mit der Gewebedopplerechokardiographie zur Diagnostik einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion verglichen. Yazici et al. wägen die Treffsicherheit beider Methoden bei Patienten mit kardialen Syndrom X und gesunden Vergleichspersonen ab, wobei sich die Methodik des Gewebedopplers als sensitivere Diagnostik darstellte [Yazici et al. 2009]. Zudem fand sich in einer Gruppe mit Personen mit Diagnosekriterien des Metabolischen Syndrom aber ohne Bluthochdruck keine signifikanten Unterschiede der mit-

Diskussion

ralen Flussgeschwindigkeiten E und A oder des E/A Quotienten im konventionellen Doppler, verglichen zur gesunden Kontrollgruppe. Jedoch wiesen die Auswertung der systolischen und frühdiastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeiten im Gewebedoppler der gleichen Gruppe signifikant niedrigere Werte auf als in der Kontrollgruppe [Seo et al. 2011].

Von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] konnten mittels Gewebedoppler in einem Kollektiv aus Typ II Diabetes Patienten, welche laut der traditionellen Echokardiographie eine normale myokardiale Funktion aufwiesen, nicht nur während Dopamin Stresstestung sondern auch unter Ruhe, diejenigen Patienten ermitteln, die bereits eine diastolische oder systolische myokardiale Dysfunktion hatten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit Metabolischen Syndrom oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren verminderte systolische und diastolische Geschwindigkeiten im Gewebedoppler aufweisen können, obwohl diese in der konventionellen Echokardiographie vermeintlich eine normale systolische und diastolische Funktion aufzeigen.

Weiterhin ist für den Parameter der frühdiastolischen Funktion im Gewebedoppler (V_e) eine inverse Korrelation mit dem Alter bei Gesunden bekannt [Henein et al. 2002] [de Sutter et al. 2005]. Dies konnte auch in Arbeiten, in denen zeitaufwendige Valsalva-Manöver zur Aufdeckung pseudonormaler Füllungsmuster zur Anwendung kamen, dargestellt werden [Zabalgoitia et al. 2001, Poirier et al. 2001]. Mit jeder fortschreitenden Dekade kommt es zu einer Verminderung von V_e um 1,5 cm/s. Von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] empfahlen die bei gesunden Kontrollen bestimmte Formel zur Berechnungen der frühdiastolischen altersbezogenen Geschwindigkeit ($V_e = (-0,15 \cdot \text{Jahre}) + 18$) (cm/s) als Grenzwert für eine normale Funktion und kleinere aktuell gemessene Werte als pathologisch anzusehen. Entsprechend wurde für die Bewertung einer systolischen myokardialen Dysfunktion die Formel ($V_s = (-0,05 \cdot \text{Jahre}) + 10$ (cm/s)) verwendet.

Von den Telmisartan Patienten wiesen anhand dieser definierten Kriterien vor Beginn der jeweiligen Therapie 15/19 eine über altersadaptierte Werte für V_e ermittelte diastolische Dysfunktion auf. Nach 12wöchiger Studientherapie waren noch 12/19 betroffen. Ferner reduzierte sich auch der Anteil der Betroffenen einer über altersadaptierte Werte für V_s ermittelte systolische Dysfunktion in dieser Zeit von 4/19 auf 2/19. Betrachtet man die durchschnittliche Entwicklung der Parameter V_e und V_s nach 12wöchiger Therapie mit Telmisartan und Amlodipin, so verbesserte sich die kardiale Funktion in Form eines Anstiegs der myokardialen systolischen und diastolischen Spitzengeschwindigkeiten V_s und V_e sowohl nüchtern, als auch postprandial nur unter Telmisartantherapie signifikant. Unter Amlodipintherapie fand sich hingegen kein nennenswerter Unterschied der Spitzengeschwindigkeiten. Wie schon erwähnt, gibt es derzeit keine vergleichbaren Studien, die die Auswirkung von Telmisartan auf die mittels Gewebedoppler erfassten Parameter der diastolischen Funktion, der systolischen Spitzengeschwindigkeit (V_s) und der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (V_e), ermittelten.

In den vorhandenen Studien zur Untersuchung einer eventuellen Besserung der diastolischen Funktion unter Telmisartantherapie wurde die konventionelle Dopplerechokardiographie angewendet. Auf die Ergebnisse dieser Studien wird bei der Diskussion des traditionellen transmitralen Flussmusters eingegangen.

Diskussion

Obschon der Nachweis erbracht wurde, dass die diastolische Dysfunktion bei Patienten mit Metabolischen Syndrom eine erhöhte Prävalenz zeigt [de las Fuentes et al. 2007] [Masugata et al. 2006] [Hwang et al. 2012], finden sich nur einige Studien, die diese mittels Gewebedopplerechokardiographie erforschen. Zudem wurde diese Technik nach unserem Kenntnisstand nicht systematisch in einer metabolisch erkrankten Bevölkerung evaluiert.

Unter den bestehenden Gewebedopplerstudien zu diesem Thema wiesen De las Fuentes et al. [de las Fuentes et al. 2007] ein signifikant niedrigeres V_e ($p \leq 0,0002$) bei einer Gruppe mit Metabolischen Syndrom, ebenso wie bei einer Gruppe, die sie als Personen mit Praemetabolischen Syndrom bezeichneten, im Vergleich zu einer Gruppe ohne Metabolischen Syndrom nach ($V_e = 10,5 \pm 2,2$ vs. $12,1 \pm 3,0$ vs. $13,5 \pm 2,8$). Die systolische Spitzengeschwindigkeit V_s zeigte einzig bei septaler Messung V_s (septal), nicht bei globaler Messung, einen signifikant niedrigeren Wert in der Gruppe mit Metabolischem Syndrom zur Gruppe ohne Metabolischem Syndrom ($p = 0,006$). Das Vorhandensein eines signifikant niedrigeren V_e ($p < 0,001$) für Personen mit den Diagnosekriterien eines Metabolischen Syndroms aber ohne Bluthochdruck im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe wurde auch durch Seo et al. [Seo et al. 2011] bestätigt ($V_e = 8,8 \pm 2,4$ vs. $11,8 \pm 1,9$).

Dinh et al. [Dinh et al. 2011] konnten weiter einen Zusammenhang von der Anzahl der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit einer ansteigenden Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion darlegen, indem sie eine abnehmende frühe diastolische Relaxationsgeschwindigkeit V_e mit Zunahme der Kriterien für ein Metabolisches Syndrom zeigen konnten.

Zusammenfassend konnte das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion bei der Mehrheit (15/19) der Studienpatienten mit Metabolischem Syndrom aber ohne kardiale Vorerkrankungen vor Telmisartantherapie mittels Gewebedopplerechokardiographie bestätigt werden.

Eine signifikante Zunahme und damit Verbesserung der frühdiastolischen und systolischen Spitzengeschwindigkeiten, sowohl nüchtern als auch postprandial, konnte nur unter Telmisartan, nicht aber unter Amlodipin, festgestellt werden. Aus den vorgelegten Daten lässt sich erstmalig ein mittels Gewebedoppler bestimmter positiver Effekt für Telmisartan auf die diastolische und systolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Metabolischem Syndrom darlegen. Mögliche Ursachen dieses Effekts sind vielfältig und nicht ausreichend erforscht. Vorstellbare Mechanismen, die unter den Bedingungen der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die myokardiale Funktion zeigen, sind neben der Blutdrucksenkung eine Reduktion der Gefäßsteifigkeit oder eine Verbesserung der Perfusion, sowie positive Effekte auf den Stoffwechsel und auf hormoneller Ebene.

Eine effiziente Blutdrucksenkung war unter beiden Medikamenten ausschließlich nüchtern gegeben. Zwischen postprandialer und nüchterner Messung war kein Unterschied der kardialen Funktion zu erkennen. Ob hingegen die überlegene Senkung des diastolischen Drucks unter Telmisartan einen Effekt hat, bleibt offen. Zumindest für das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nahmen Haider et al. [Haider et al. 2003] an, dass der systolische Blutdruck und der Pulsdruck einen größeren Risikofaktor, als der diastolische Blutdruck darstellt.

Eine Abnahme der Gefäßsteifigkeit, vor allem der peripheren Gefäße und damit auch der Koronararterien, sowie eine Verbesserung der endothelialen Funktion, könnte durch die

Diskussion

Senkung der Nachlast im vaskulären System und der damit verbundenen erhöhten myokardialen Sauerstoffperfusion zu einer verbesserten linksventrikulären Funktion führen [Diamant et al. 2003; Boudina et al. 2007, Nitenberg et al. 1993]. Eine Verbesserung der diastolischen Funktion als Folge der überlegenen Reduktion der peripheren Gefäßsteifigkeit unter Telmisartan ist zu erwägen.

Weitere diskutabile Einflussfaktoren sind Effekte des Glukose-, Lipid-, und Insulinstoffwechsels. Mit dem Metabolischen Syndrom gehen durch das Zusammentreffen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren komplexe metabolische Reaktionen einher, welche alle einen direkten oder indirekten Effekt auf die myokardiale Funktion haben. Die derzeit bekanntesten sind ein verändertes Insulinsignaling, Glyko- und Lipotoxizität, erhöhte Cytokinaktivität und intramyozytäre Ablagerung von Triglyceriden und (AGE)-induzierte ROS Generierung [Boudina et al. 2007; Fang et al. 2004; Brownlee 2005; Ouwens et Diamant 2007; Houstis et al. 2006; Young et al. 2002]. Beispielsweise stellten Young et al. [Young et al. 2002] die Hypothese auf, dass eine andauernde Exposition des Herzens zu einer hyperglykämischen und hyperlipidämischen Umwelt zu einer Akkumulation dieser Substanzen in den Kardiomyozyten und somit zu einer kontraktile Dysfunktion führt. Ferner wird mit dem Zustand der chronischen Hyperglykämie eine verstärkte Glykierungsendprodukten (AGE)-induzierte ROS Generation assoziiert [Rosen et al. 1998].

Diese exzessive freie Radikalenbildung kann einen Einfluss auf Ionenkanäle, Ca- Hämostase, mitochondriale Funktion, Wachstum und Apoptose- Initiation haben [Ide et al. 2001; Janssen-Heininger et al. 2000; Simon et al. 2000]. Die Daten von Houstis et al. [Houstis et al. 2006] deuten darauf hin, dass ein erhöhtes ROS Level auch ein wichtiger Auslöser für eine Insulinresistenz in verschiedenen Rahmenbedingungen ist. Auch Insulin selbst ist ein wichtiger Regulator des myokardialen Substratmetabolismus und zeigt zudem regulatorische Effekte auf die intrazelluläre Calcium-Hämostase und das Zellüberleben [Ouwens et al. 2007].

Einen wichtigen Einfluss könnte auch die hier postprandial unter Telmisartan verminderte Insulinresistenz haben, für die kürzlich gezeigt wurde, dass sie die trophischen Effekte von Angiotensin II auf die zelluläre Hypertrophie und die Kollagenformation bei Patienten mit Hypertension verstärkt, was zu einer myokardialen Hypertrophie und Fibrose führt [Sartori et al. 2004]. Bekanntlich ist Telmisartan auch ein Stimulator des Peroxisom Proliferator aktivierten Rezeptors γ (PPAR- γ), eines intrazellulären Regulators des Lipid- und Glukosemetabolismus mit antioxidativer und antiinflammatorischer Wirkung an den Gefäßzellen [Benson et al. 2004]. Die exakten pathophysiologischen Mechanismen, durch die sich eine metabolische Änderung auf die kardiale Funktion auswirkt, bleiben unbekannt. Hier konnte durch Telmisartan zumindest für den postprandialen Glukoseanstieg ein dem Amlodipin überlegener Effekt gezeigt werden. Da die in dieser Studie beobachteten metabolischen Effekte, darunter signifikante Rückgänge des postprandialen Seruminsulins, der Surrogatparameter der Insulinresistenz (Trig/HDL) und der postprandiale Triglyceridkonzentration in beiden Gruppen auftraten, ist eine verbesserte linksventrikuläre Funktion unter Telmisartan allein durch diese metabolischen Effekte nicht zu vermuten. Ein Zusammenhang kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie ist im hohen Ausmaße mit Anomalitäten der myokardialen Relaxation und systolischer und diastolischer ventrikulärer Steifigkeit

Diskussion

verbunden [Aurigemma et al. 1995]. Ein Einfluss durch die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie kann hier ausgeschlossen werden, da es zu keiner Veränderung in beiden Behandlungszweigen kam. Messungen zur Perfusion und zum Hormonstatus wurden nicht durchgeführt.

4.2.2 Traditionelles transmitrales Einflussmuster E/A

Wie im vorigen Abschnitt erläutert, können die traditionellen Parameter des Dopplers zwar ein Hilfsmittel zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion darstellen [Di Bonito et al. 1996, Raev et al. 1994], für die Bewertung einer subklinisch reduzierten diastolischen Dysfunktion zeigen sie sich jedoch als wenig spezifisch und weisen zahlreiche Limitationen auf [Nagueh et al. 2009]. Dies erweist sich speziell im Rahmen einer Medikationsstudie zu frühen myokardialen Veränderungen als unzureichend. Aufgrund dessen sollen diese Parameter hier nur am Rande besprochen werden.

Bella et al. [Bella et al. 2002] beschrieben den Quotienten aus der frühen und späten diastolischen Füllungsgeschwindigkeit als E/A als die einfachste und gebräuchlichste Möglichkeit die diastolische Funktion zu bewerten. Ein niedriges Verhältnis von E/A entspricht dabei einer gestörten frühen diastolischen Füllung, ein hohes Verhältnis dagegen einem restriktiven Füllungsmuster [Appleton et al. 1998, Rakowski et al. 1996]. Bella et al. [Bella et al. 2002] wiesen ein zweifach erhöhtes Risiko der Gesamtmortalität und ein sogar um das Dreifache erhöhte Risiko der kardialen Mortalität für ein mitrales Verhältnis $E/A > 1,5$ und ein zweifach erhöhtes Risiko der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität bei einem Verhältnis $E/A < 0,6$, unabhängig von Kovarianten, nach.

Ein niedriges E, ebenso wie ein Quotient $E/A < 1$, tritt physiologisch bei älteren Menschen auf [Kitzelmann et al. 1991] [Gardin et al. 1998] oder bei Personen, die eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer normalen systolischen Funktion und verspäteten Relaxation haben. Ein hohes E und ein $E/A > 1$ hingegen weisen auf eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion [Takatsuji et al. 1996]. Ungeachtet der Limitationen und der geringeren Sensitivität und Spezifität der Methodik [Nagueh et al. 2009] kann der Index E/A des transmitralen Einflussmusters auf eine Einschränkung der diastolischen Funktion und eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit Metabolischen Syndrom hinweisen. Verschiedene Studien zum Vergleich der myokardialen Funktion zeigten in der Gruppe von Patienten mit Metabolischen Syndrom verglichen mit nicht Betroffenen für jene mit Syndrom einen signifikant niedrigeren E/A Quotienten auf [Hwang et al. 2012] [Chinali et al. 2004] [Ferrara et al. 2007 Okt].

Nach de las Fuentes et al. [de las Fuentes et al. 2007] sank das Verhältnis E/A von der Gruppe ohne Metabolisches Syndrom über die, dem prämetabolischen Syndrom zugeteilten Patienten, bis zu denen mit Metabolischen Syndrom signifikant. Ferner fanden Tadic et al. [Tadic et al. 2012] eine von der Anzahl an Kriterien für das Metabolische Syndrom abhängige signifikante Abnahme der Quotienten E/A von 3 Kriterien bis 5 Kriterien.

Ergänzend dazu konnten Grandi et al. [Grandi et al. 2006] eine signifikante Verminderung aller Parameter der diastolischen Funktion in der Gruppe mit Metabolischem Syndrom im Vergleich zur gesunden Gruppe nachweisen. Die einzige Ausnahme bildete der mitrale E/A

Diskussion

Quotient. Nach Ferrara et al. [Ferrara et al. 2007 Sep.] war bei der Unterteilung von hypertensiven Patienten nach Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms nach Auswertung des transmitralen Einflussmusters beider Gruppen der Quotient E/A in der Gruppe mit Metabolischen Syndrom sogar höher, als bei jener ohne Syndrom.

Die in der vorgestellten Studie erbrachten Ergebnisse für den mitralen Einstrom zeigten keine Veränderung des Quotienten E/A innerhalb der Studientherapie bei einem schon vor jeweiliger Studientherapie bestehenden Verhältnis von E/A=1,2. Einzig die E-Wellen des Mitraliseinstroms (E nüchtern) stieg leicht mit verpasster Signifikanz ($p=0,056$) unter Telmisartan an, ohne dass sich dies auf das Verhältnis E/A auswirkte.

Folglich wäre im Sinne der Bewertung der Medikation eine Auswirkung auf die diastolische Funktion mittels Bestimmung des traditionellen Einflussmusters hier als nicht vorhanden eingeschätzt worden.

Im Gegensatz zu dieser Studie konnten andere Arbeiten zur Beurteilung der diastolischen Funktion unter Studientherapie mit Telmisartan mittels traditioneller Echokardiographie einen positiven Effekt nachweisen. Unter Mattioli et al. [Mattioli et al. 2004] verbesserte Telmisartan bei 85 Patienten mit Hypertension und mild bis moderater linksventrikulärer Hypertrophie und schon diagnostizierter diastolischer Dysfunktion nach 12 Monaten neben der linksventrikulären Hypertrophie und dem linksatrialen Volumen auch die diastolische Dysfunktion. Dabei kam es zu einem signifikanten Anstieg von dem Quotienten E/A von $0,60\pm 0,18$ auf $0,83\pm 0,20$ ($p<0,001$). Den gleichen Effekt auf das transmitrale Flussmuster wiesen Conrady et al. an einem ähnlichen Patientenkollektiv mit essentieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie ohne andere assoziierte Erkrankungen nach 24 Wochen nach [Conrady et al. 2005]. Im Vergleich von Telmisartan mit Ramipril fanden sich zwar nach 3 Monaten eine positive Änderung des transmitralen Flussmusters und dessen Quotienten aus der frühen und späten transmitralen Flussgeschwindigkeit (E/A). Die bei einer Gruppe von 40 diagnostizierten Typ II Diabetiker ohne Symptome einer diastolischen Dysfunktion durchgeführte Studie zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen der Telmisartan und Ramipriltherapie, sondern sogar einen Vorteil einer Kombinationstherapie [Symeonides et al. 2007].

Die Ergebnisse der vorliegenden Vergleichsstudie konnten anhand des transmitralen Einstrommusters keine Verbesserung der diastolischen Funktion, wie sie in der vorhandenen Literatur gezeigt wurde, aufzeigen. Jedoch sollte beachtet werden, dass die in diesen Studien gewählten Patientenkollektive sich dadurch auszeichneten, dass sie schon nach dem Kriterium einer bereits durch die konventionelle Dopplerechokardiographie diagnostizierten diastolischen Dysfunktion aus Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie ausgewählt wurden, oder es sich um ein Kollektiv mit diagnostiziertem Typ II Diabetes handelte. Die Patienten in der vorgestellten Studie haben dagegen keine kardialen Vorerkrankungen aufgewiesen. Dass ein nichtvorhandenes Ergebnis nicht bedeutet, dass kein Krankheitswert besteht, belegen auch die Ergebnisse von Seo et al. [Seo et al. 2011], die in einer vergleichbaren Studie ohne vorherige Selektion nach schon diagnostizierter diastolischer Dysfunktion in einer Studie mit Patienten mit Metabolischen Syndrom aber ohne Hypertonie keinen Unterschied der Parameter E, A oder E/A im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen konnte. Die Mes-

Diskussion

sungen mittels Gewebedoppler zeigten jedoch signifikant niedrigere systolische und frühe diastolische myokardialen Spitzengeschwindigkeiten in der metabolischen Gruppe auf.

Die oben beschriebenen Ergebnisse der vorzustellenden Studie zur Gewebedopplerechokardiographie zeigten jedoch signifikant höhere systolische und diastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeiten nach 12 Wochen Telmisartantherapie. Diese bestätigen die Ergebnisse der bestehenden Literatur, die eine Verbesserung der diastolischen Funktion unter Telmisartan nachweisen, auch wenn eine andere Technik angewandt wurde.

In Anbetracht der Literatur und der Daten dieser Studie kann für Telmisartan von einer positiven Wirkung auf die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit verstärktem kardiovaskulärem Risiko ausgegangen werden. Diese Studie konnte mittels der Anwendung einer sensitiveren Methodik zeigen, dass auch schon bevor eine Dysfunktion mittels der Bestimmung des transmitralen Flusses diagnostiziert werden kann, eine Funktionseinschränkung bestehen kann und sich diese unter Telmisartan verbessert.

Der Vorteil dieser Studie besteht daher in der früheren Behandlung einer myokardialen Dysfunktion im Sinne der Prävention auch schon von eigentlich noch als herzgesund eingestuftten Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

4.2.3 E/Ve

Des Weiteren war das Verhältnis E/Ve, welches einen von der Vorlast relativ unabhängigen Index der linksventrikulären Funktion darstellt, bestimmt worden. Eine Vielfalt echokardiographischer Methoden wurde zur Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks vorgeschlagen. Die am häufigsten benutzte Methodik ist die Bestimmung des Quotienten aus der frühen mitralen Einflussgeschwindigkeit E mittels gepulster Dopplerechokardiographie und der frühdiaastolischen Spitzengeschwindigkeit Ve mittels Gewebedopplerechokardiographie. Dieser Quotient (E/Ve) nimmt in den Richtlinien für die diastolische Untersuchung eine zentrale Stelle ein [Park et al. 2011]. Etliche bedeutende Studien haben diese Korrelation bestätigt und gaben an, dass der Vorhersagewert eines normalen oder erhöhten Füllungsdruckes am vertrauenswürdigsten ist, wenn der Quotient <8 oder >15 beträgt. Ein Verhältnis <8 weist dabei auf einen normalen, eines >15 auf einen erhöhten mittleren linksventrikulären Füllungsdruck [Ommen et al. 2000] [Nagueh et al. 1998].

Der linksventrikuläre Füllungsdruck der Studiengruppe der vorgestellten Studie wies zu Beginn und bei Studienende Werte < 8 mmHg und damit Normalwerte auf. Auch nach 12-wöchiger Studientherapie fanden sich keine signifikanten oder klinisch relevanten Veränderungen des Quotienten E/Ve. Eine Veränderung des linksventrikulären Füllungsdruck unter Telmisartan war in der bisherigen Forschung nicht untersucht und nachfolgend diskutiert worden. Es finden sich jedoch Hinweise auf ein erhöhtes Verhältnis E/Ve bei Patienten mit Metabolischen Syndrom.

Kürzlich veröffentlichte Arbeiten, die das Verhältnis (E/Ve) an Personen mit Metabolischem Syndrom ermittelten, konnten einen höheren Wert als in der Vergleichsgruppe ohne Syndrom nachweisen. Im Rahmen einer Studienpopulation mit Metabolischem Syndrom, in der Diabetiker ausgeschlossen wurden, konnte ein signifikant höherer Quotient E/Ve sowohl

Diskussion

während Ruhe als auch unter Belastung gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt werden [Ha et al. 2011]. In einem ähnlichen Kollektiv, indem jedoch 26% zusätzlich einen Typ II Diabetes aufwiesen, erzielten Dinh et al. [Dinh et al. 2011] ein ähnliches Ergebnis (10.5 ± 3.9 vs. 9.1 ± 3.0 cm/s, $P = 0.015$). Nach Tadic et al. [Tadic et al. 2012] fand sich überdies ein signifikanter und gradueller Anstieg für E/Ve mit Zunahme der Kriterien für ein Metabolisches Syndrom von 3 Kriterien zu 5 Kriterien (7.76 ± 1.81 vs. 9.44 ± 2.35 vs. 10.82 ± 2.56 , $p < 0.001$). In dieser Studie konnte kein Hinweis auf eine Verbesserung von E/Ve unter Telmisartan gefunden werden. Dabei sollte beachtet werden, dass der Quotient schon vor Studientherapie nicht erhöht war und damit eine mögliche Verbesserung unter Telmisartan für Patienten mit erhöhtem und damit krankhaftem Wert nicht ausgeschlossen werden kann.

4.3 Vaskulär

Neben der Auswirkung auf die kardiale Funktion zeigt das Metabolische Syndrom auch eine beachtliche Erhöhung des Risikos der vaskulären Morbidität und Mortalität [Lakka et al. 2002]. Veränderungen der vaskulären Struktur und Funktion, gemessen als Intima Media Dicke, und eine erhöhte Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand werden als potente und unabhängige Vorhersagewerte für ungünstige kardiovaskuläre Folgen angesehen [Liao et al. 1999, Laurent et al. 2001; de Simone et al. 1999]. Frühere prospektive Studien brachten die Erkenntnis, dass eine unabhängige Assoziation zwischen der vaskulären Struktur und Funktion und den individuellen Komponenten des Metabolischen Syndroms besteht. Dies wurde für die Komponenten Hypertension [Sutton-Tyrrell et al. 2001, Mackey et al. 2002], HDL [Havlik et al. 2001], Tryglyceride [Sutton-Tyrrell et al. 2001, Salomaa et al. 1995], Taillenumfang [Mackey et al. 2002], und Nüchtern glukose [Salomaa et al. 1995] berichtet. Eine erhöhte IMT und arteriellen Steifigkeit steht dabei nicht nur mit den individuellen Komponenten, sondern auch mit dem Zusammentreffen von mindestens drei dieser Komponenten und damit der Ballung der Symptome zum Metabolischen Syndrom unabhängig im Zusammenhang [Scuteri et al. 2004] [van Popele et al. 2000].

Im Weiteren soll eine mögliche Assoziation der Beschaffenheit der vaskulären Struktur und Funktion von Personen mit Metabolischen Syndrom unter Therapie mit Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin diskutiert werden. Dabei soll auf Veränderungen des traditionellen strukturellen Parameters besonders auf Veränderungen der Steifigkeitsparameter eingegangen werden.

4.3.1 Endotheliale Funktion

Als Erklärung für einen eingeschränkten myokardialen Blutfluss bzw. die Unfähigkeit, jenen Fluss bei Bedarf zu erhöhen, ist weiter eine eingeschränkte Endothel-abhängige Vasodilatation, die auch in Abwesenheit einer bekannten Herzerkrankung vorliegen kann, verantwortlich. Diese endotheliale Dysfunktion kann nach Diamant et al. [Diamant et al. 2006] als ein gemeinsamer Schnittpunkt für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Meta-

Diskussion

bolischem Syndrom gesehen werden. Sie beinhaltet die Komponenten Insulinresistenz, mitochondriale Dysfunktion, Lipotoxizität und oxidativen Stress [Diamant et al. 2006].

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos stellt die endotheliale Dysfunktion einen anerkannten Vorhersagewert dar und wurde 2007 in die Leitlinien für die Behandlung von arterieller Hypertension der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) aufgenommen [Mancia et al. 2007].

Blocker des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems scheinen für die Unfähigkeit, den myokardialen Blutfluss zu steigern, eine besonders interessante therapeutische Lösung zu sein. Bezüglich der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und den damit verbundenen therapeutischen Möglichkeiten wurde in der Ontarget Studie ein präventiver Effekt für den Angiotensin-Rezeptor Blocker Telmisartan, dem von Ramipril entsprechend gezeigt [Yusuf et al. 2008]. Zudem zeigen direkte und indirekte Quellen, dass Telmisartan als antioxidatives Mittel wirkend bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 die gestörte Endothel-abhängige Vasodilatation normalisieren kann [Ceriello et al. 2007; Schmieder et al. 2007]. Eine endotheliale Dysfunktion und betreffende Therapieeffekte können durch die Flussvermittelte Vasodilatation der A. brachialis als Marker der abnormalen myokardialen Perfusion bestimmt werden [Coretti et al. 2002]. Die Messung der endothelialen Funktion wurde hier nicht durchgeführt.

4.3.2 Steifigkeitsparameter

Eine erhöhte arterielle Steifigkeit stellt zusammenfassend eine dysfunktionale Eigenschaft des arteriellen Blutkreislaufes dar. Sie geht der Entwicklung einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung voraus und wird erst seit wenigen Jahren als bedeutender unabhängiger Vorhersageparameter kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt [Woodman et Watts 2003]. Nach Willum-Hansen et al. [Willum-Hansen et al. 2006] überstieg die arterielle Steifigkeit die prognostische Wertigkeit der traditionellen Risikofaktoren.

Ein direkter Nachweis des Einflusses der arteriellen Steifigkeit, als unabhängiger Vorhersagewert auf die kardiovaskuläre und allgemeine Sterblichkeit, wurde evaluiert durch die Pulswellengeschwindigkeit oder den Elastizitätsmodulus ϵ , von Blacher et al [Blacher et al. 1999] und Laurent et al. [Laurent et al. 2001] bei hypertensiven Patienten dargelegt.

Die arterielle Steifigkeit repräsentiert einen allgemeinen Überbegriff für Parameter wie arterielle Compliance, Dehnbarkeit und Elastizität, welche sich alle mit dem Alter [Aviolo et al. 1983], mit Hypertension [Asmar et al. 1999] und metabolischen Faktoren [Woodman et al. 2003] verschlechtern. Dabei führt eine Verminderung der arteriellen Elastizität zu einer Reduktion der arteriellen Compliance und Dehnbarkeit, welche sich nicht-linear mit zunehmendem Druck verringern, wohingegen der Steifigkeitsindex β , das Elastizitätsmodulus ϵ und die Pulswellengeschwindigkeit PWV im Rahmen pathologischer Gefäßveränderungen größer werden.

Die in dieser Studie gewählten Parameter zur Beurteilung der Funktion und Steifigkeit der Arterien, der Elastizitätsmodulus ϵ , der arterielle Steifigkeitsindex β und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wurden mittels radiofrequenzgestütztem Echo-tracking System aus den Blutdruck- und Carotisdurchmesser- Maxima und Minima online errechnet. Die Mes-

Diskussion

sung wurde bei jeder Untersuchung an der gleichen Stelle zentral an der A. carotis und zusätzlich peripher an der A. brachialis durchgeführt.

Die arterielle Pulswellengeschwindigkeit PWV verkörpert einen weitläufig genutzten Parameter zur Einschätzung der arteriellen Steifigkeit [Asmar 1999, Gosse et al. 1999]. Eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit bringt eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit und eine Änderung der Druckwellencharakteristika mit sich. Eine Konsequenz dieser arteriellen Veränderung ist eine Erhöhung der Amplitude und eine frühere Rückkehr der reflektierten Welle mit Zunahme des zentralen systolischen Blutdrucks und des Pulsdruckes. Es sei zusammengefasst, dass eine Erhöhung jenes Parameters mit einer Bandbreite an gesicherten kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht [Lehmann et al. 1998], die Alter, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ II und einen sitzenden Lebensstil einschließen.

Der Elastizitätsmodulus ϵ fungiert als reziproker Wert der Dehnbarkeit, welcher sich aus einer relativen Zunahme des Durchmessers bei einer gegebenen Zunahme des Drucks zusammensetzt. Von dem gleichen Parameter rechnerisch abgeleitet, aber weniger abhängig von der aktuellen Höhe des systolischen Blutdrucks, ist der Steifigkeitsindex β , ein ebenfalls traditioneller lokaler Parameter der arteriellen Steifigkeit, für den Liao et al. [Liao et al. 1999] einen schlechteren Index bei Hypertonikern, gleichwie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit mit erhöhtem Index eine Hypertonie zu entwickeln, feststellten.

Patienten mit Metabolischem Syndrom offenbarten in Studien, ungeachtet der Definitionskriterien, eine erhöhte arterielle Steifigkeit anhand einer signifikant höher gemessenen Pulswellengeschwindigkeit, als jene, ohne Syndrom [Simková et al. 2010], auch wenn die Vergleichsgruppe aus Hypertonikern bestand [Vyssoulis et al. 2010]. Bezüglich der Frage nach einer größeren Auswirkung auf die vaskulären Parameter durch das Zusammentreffen der Komponenten des Metabolischen Syndroms im Gegensatz zu den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren Dysglykämie, Hypertension, Dyslipidämie und Fettleibigkeit konnten Scuteri et al. und van Popele et al. [Scuteri et al. 2004, van Popele et al. 2000] eine unabhängig von den einzelnen Komponenten bestehende Assoziation und Kumulation für das Metabolische Syndrom in allen Altersgruppen aufzeigen.

Für die Bewertung von Therapieeffekten von Telmisartan und Amlodipin auf die vaskuläre Funktion fanden sich in der vorgestellten Studie bei positiver Auswirkung beider Medikamente auf den Blutdruck und einer allein unter Telmisartan signifikant verbesserten diastolischen und systolischen kardialen Funktion, divergierende Ergebnisse bezüglich der traditionellen vaskulären Steifigkeitsparameter, IMT, Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , Steifigkeitsindex β und Pulswellengeschwindigkeit PWV und der neueren Parameter Wave Intensity W1 der Arteria carotis. Bezüglich der Wave Intensity nahm einzig unter Amlodipin die erste Welle des neueren Parameter Wave Intensity W1 in der postprandialen Erfassung signifikant zu. Das beinhaltet einen höheren ventrikulo-arteriellen Energietransfer mit jedem Pulsschlag und damit letztendlich einen erhöhten Energiebedarf für das pumpende Myokardium.

Sowohl die Pulswellengeschwindigkeit, als auch der Elastizitätsmodulus ϵ und der Steifigkeitsindex β der A. carotis wiesen eine signifikante Reduktion der nüchtern gemessenen Werte unter Therapie mit Amlodipin auf, dies jedoch von einer signifikant höheren basalen Ausgangswert ausgehend, verglichen zur Telmisartangruppe, wohingegen die nüchtern ge-

Diskussion

messenen Parameter in der Telmisartangruppe keine signifikante Änderung offenbarten wobei jedoch die Reduktion von ϵ knapp die Signifikanz verpasste. Dies führte zu einer signifikant stärkeren Abnahme des nüchtern bestimmten Elastizitätsmodulus ϵ nach 12 wöchiger Therapie mit Amlodipin im Vergleich zu der Abnahme unter Telmisartan.

Im Gegensatz dazu reduzierten sich dieselben Parameter der A. carotis bei nun vergleichbaren Ausgangswerten signifikant in der postprandialen Messung unter Telmisartantherapie, aber nicht unter Amlodipin, woraus eine im Medikationsvergleich nach 12 Wochen signifikant bessere Reduktion der postprandialen Pulswellengeschwindigkeit PWV im Telmisartanzweig resultierte und für die Reduktion des postprandialen Elastizitätsmodulus ϵ ein Trend.

Für die ebenfalls an der A. brachialis bestimmten Steifigkeitsparameter ließ sich nach Studientherapie ein vorteiliger Effekt unter Telmisartantherapie aufdecken. Durch die Gabe von Telmisartan erfolgte über 12 Wochen eine signifikante Abnahme des Elastizitätsmodulus ϵ , sowohl nüchtern als auch postprandial und der Pulswellengeschwindigkeit PWV nüchtern. In der Auswertung der Subgruppe (BMI >30 kg/ m²) erreichten zudem auch die Abnahme der postprandialen Pulswellengeschwindigkeit und des postprandialen Wertes des Steifigkeitsindex β Signifikanz. Die gleichen Parameter blieben unter Amlodipin unverändert.

Diese Ergebnisse bestätigen die Literatur zur Verbesserung der vaskulären Funktion unter Therapie mit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und speziell auch unter Telmisartan. Ausgehend von der bei Hypertonikern erhöhten arteriellen Steifigkeit haben einige Autoren versucht, die Funktion der arteriellen Endothelzellen mit Antihypertensiva zu verbessern [Safar et al. 2003; Rhee et al. 2000]. Demzufolge wurde eine erhöhte endothelabhängige Vasodilatatorische Antwort bei ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten gefunden [Morimoto et al. 2006, On et al. 2001; Cho et al. 2002]. Letztere verbessern die vaskuläre Compliance, möglicherweise durch die Blockierung der Angiotensin 2 vermittelten Zellproliferation und zeigen eine vermehrte Apoptose durch ungehinderte Angiotensin 1 Rezeptor Stimulation [Winer et al. 2001].

Unter den Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten besitzt Telmisartan ein besonders attraktives Profil als stärkster Stimulator des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ), einem intrazellulären Regulator des Glukose und Lipidmetabolismus mit antiinflammatorischen, antioxidativen und antiproliferativen Effekt auf die vaskuläre Zelle [Benson et al. 2004]. Bezogen auf die Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich in Studien mit Telmisartan eine signifikante Minderung bei Patienten mit Hypertension [Jung et al. 2009; Uchida et al. 2004] und bei gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus Typ II [Asmar et al. 2002]. Morimoto et al. [Morimoto et al. 2006] verglichen neben den renalen auch die vaskulären protektiven Effekte von Telmisartan mit Amlodipin bei unbehandelten Hypertonikern. In der Telmisartangruppe fand sich, bei gleichen Ausgangswerten der Gruppen, eine signifikant stärkere Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit (brachial/ankle) und eine signifikant stärkere Zunahme der Flussvermittelten Vasodilatation, als Parameter der endothelialen Gefäßfunktion.

Nach Spác et al. [Spác et al. 2010], welche an einer Studiengruppe mit Hypertension und Metabolischen Syndrom die These untersuchten, dass langwirksame Sartane wie Telmisartan

Diskussion

sich im Vergleich zu mittellangwirksamen wie Losartan sich stärker auf die aortale Pulswellengeschwindigkeit auswirken, reduzierte sich die Pulswellengeschwindigkeit signifikant, ohne eine signifikant stärkere Reduktion unter Telmisartan aufzuweisen.

Ein direkter Vergleich mit diesen Studien ist nicht möglich, da es sich einerseits um Patienten mit anderen Vorerkrankungen handelte, andererseits die Pulswellengeschwindigkeit an unterschiedlichen Lokalisationen und über eine gewisse Strecke bestimmt wurde wie brachial/ankle und carotid/femoral. Zudem wurde in diesen Studien keine Differenzierung von nüchternen und postprandialer Bestimmung gemacht.

Zusammenfassend konnte daher eine stückweise signifikante Entwicklung jener Parameter der Steifigkeit unter Studientherapie sowohl für Telmisartan als auch Amlodipin auf die vaskuläre Funktion aufgezeigt werden. Einen der Amlodipinwirkung überlegenen Effekt konnte Telmisartan auf die periphere vaskuläre Funktion (A. brachialis), sowohl nüchtern als auch postprandial, und auf die zentrale arterielle Steifigkeit (A. carotis) im postprandialem Zustand nachweisen. Dagegen fand sich nüchtern eine Verbesserung der zentralen vaskulären Funktion nur unter Amlodipin, allerdings für einen signifikant höheren Ausgangswert als in der Telmisartangruppe. Es sollte erwähnt werden, dass in der Amlodipingruppe von signifikant höheren Ausgangswerten nüchtern verglichen mit der Telmisartangruppe für ϵ , β und PWV ausgegangen wurde. Die postprandialen Werte unterschieden sich jedoch weder signifikant noch klinisch relevant vor Studientherapie. Dabei ist zu bedenken, dass von pathologischen Ausgangswerten eher eine Verbesserung zu erwarten ist. Bei Bewertung der Bedeutung der Effekte ist hervorzuheben, dass die Wirkung auf die A. brachialis für die peripheren Arterien steht und sich diese Veränderungen analog zu den Koronararterien verhalten. Die A. carotis ist aber für die zentrale Versorgung, und damit insbesondere für die Versorgung des Gehirns, verantwortlich.

Häufig haben Patienten mit Metabolischen Syndrom ein falsches Essverhalten mit übermäßiger Nahrungsaufnahme und zu kurzen Phasen zwischen der Nahrungsaufnahme. Das führt dazu, dass sich diese Patienten einen großen Anteil des Tages in postprandialem Zustand befinden. Eine Messung im postprandialem Zustand erscheint dadurch besonders für Personen mit Metabolischen Syndrom sinnvoll und ist vielleicht sogar der Aussagekraft der Nüchternmessung überlegen.

Als möglicher steifigkeitsreduzierender Faktor ist ein Effekt durch die Blutdrucksenkung naheliegend. Bei den Steifigkeitsparametern der A. brachialis zeigte sich zwar eine signifikante Reduktion von ϵ und PWV, welche eine starke Abhängigkeit vom Blutdruck haben, aber keine signifikante Reduktion von β , dem als relativ unabhängig vom Blutdruck angesehenen Parameter [Kawasaki et al. 1987, Hirai et al. 1989]. Dies deutet auf einen Einfluss des Blutdrucks auf die beobachtete Senkung der peripheren Gefäßsteifigkeit unter Telmisartan hin, kann aber nicht die nur unter Telmisartan beobachtete signifikante Senkung der Parameter ϵ und PWV bei erfolgreicher Blutdrucksenkung unter beiden Antihypertensiva erklären. Die überlegene Verbesserung der Steifigkeit der zentralen Arterien nüchtern unter Amlodipin und postprandial unter Telmisartan verhält sich jedoch nicht synchron zur stattgefundenen Blutdrucksenkung, die auch nüchtern unter Telmisartan signifikant stärker war, und kann gleichfalls nicht einzig durch diese bedingt sein.

Diskussion

Als weiterer möglicher Mechanismus könnten Veränderungen des Stoffwechsels Auswirkungen auf die Gefäßfunktion haben. Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] stellten einen beträchtlichen Einfluss von erhöhter Glukose, Insulin und Triglyceriden auf die arterielle Steifigkeit fest. Ein möglicher Mechanismus, über den eine Hyperglykämie zu einer Veränderung der arteriellen Wand führt, könnte durch eine Glykation der Matrixproteine mit vermehrter Bildung von fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten (die AGEs) bedingt sein [Lee et al. 1992; Airaksinen et al. 1993]. Diese AGEs akkumulieren langsam in langlebigen Proteinen wie Kollagen und Elastin und führen zu erhöhter Steifigkeit der Arterien und des Herzens [Lee et al. 1992].

Eine Verkleinerung der IMT, und damit eine Verminderung der Arteriosklerose konnten nicht festgestellt werden und hier als Ursache ausgeschlossen werden. Ein weiterer Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit könnte durch die Verbesserung der endothelialen Funktion erfolgen. Die Weitstellung der Gefäße wurde jedoch nicht gemessen. Auch Benndorf et al. vermuteten [Benndorf et al. 2006], dass Telmisartan seinen eigenen Effekt auf die Verbesserung der vaskulären Endothelfunktion und die arterielle Steifigkeit außerhalb des Klassenaspekts der Angiotensin-Inhibitoren besitzt. Es wird gemutmaßt, dass diese Ergebnisse auf eine starke Aktivierung von PPAR γ , einen antiinflammatorischen Einfluss wie einen antioxidativen Effekt genauso wie auf die lange Halbwertszeit von Telmisartan zurückzuführen ist [Yusuf et al. 2008; Benson et al. 2004][Demers et al. 2005].

Zur Einschätzung arteriosklerotischer Veränderungen wurde die Intima-Media-Dicke herangezogen [Simon et al. 2002] [Pignoli et al. 2001]. Diese steigt physiologisch mit ansteigendem Alter [Nagai et al. 1998] und wies in Studien bei Patienten mit Metabolischen Syndrom in allen Altersklassen eine signifikant höhere Dicke zur Kontrollgruppe auf [Scutteri et al. 2004] [Hulthe et al. 2000].

Die IMT zeigt sich in der vorgestellten Studie praktisch unverändert. Dieses Ergebnis widerspricht dem Ergebnis von Petrovic et al. [Petrovic I et al. 2005], welche bei Patienten mit Hypertension eine signifikante Reduktion der Intima-Media-Dicke und zusätzlich des Querschnitts der Arteria carotis unter Telmisartan- und Ramiprilgabe mit stärkerer Ausprägung unter Telmisartan zeigten. Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] vermuten jedoch, dass die erhöhte arterielle Steifigkeit unabhängig von einer simultan erhöhten Intima-Media-Dicke ist, und eine Verbesserung der Steifigkeit daher nicht mit einer Reduktion der IMT einhergehen muss.

4.4 Metabolisch

In Hinsicht auf die metabolischen Auswirkungen haben Angiotensin II Rezeptor Blocker in groß angelegten Studien zur Reduktion der Inzidenz eines Diabetes mellitus Typ II geführt, was auf eine günstige Beeinflussung des intrazellulären Insulinsignalling, der Stimulierung der Adipogenese und der Differenzierung von Adipozyten zurückgeführt wurde [Dahlöf et al. 2002] [Yusuf et al. 2005]. Speziell für Telmisartan konnte in Arbeiten mit Patienten mit Metabolischem Syndrom oder Diabetes Mellitus Typ II ein positiver Effekt auf die Insulin-

Diskussion

sensitivität und das Lipidprofil nachgewiesen werden [Benson et al. 2004] [Vitale et al. 2005]. Letztere beispielsweise behandelten Patienten mit Metabolischem Syndrom entweder mit Telmisartan (80 mg) oder Losartan (50 mg.). Nach drei Monaten verminderte Telmisartan aber nicht Losartan die freie Plasmaglukose, das freie Plasmainsulin, die Insulinresistenz im HOMAR-IR und den HcA1c signifikant und führte zu einer signifikanten Reduktion von der Glukose- wie der Insulinkonzentration während des oralen Glukosetoleranztests.

Dieser Mechanismus wurde mit der Aktivierung von PPAR γ in Beziehung gebracht [Schupp et al. 2004]. PPAR γ ist ein nuklearer Rezeptor, der die Expression multipler Gene, die in den Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus involviert sind, beeinflusst, und ein interessanter therapeutischer Angriffspunkt für die Prävention und Kontrolle von Insulinresistenz, Typ II Diabetes und Atherosklerose [Benson et al. 2004] [Vitale et al. 2005]. In Transaktivierungsassays reagierte Telmisartan als partialer Agonist von PPAR γ und erreichte 25-30% der maximalen Rezeptoraktivität, die mit konventionellen PPAR γ Liganden erreicht wurden. Telmisartan zeigt unter den ARBS die stärkste Aktivierung des Peroxisomen Proliferator Activated Rezeptor- γ (PPAR γ) [Benson et al. 2004] [Pershad Singh et al. 2004] auch unter konventioneller oraler Dosierung [Kurtz et al. 2004]. Weiterhin bezeugen Studien, dass die Gabe von Telmisartan den Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus verbessern kann ohne dabei Nebenwirkungen aufzuweisen, die bei kompletten PPAR- γ Aktivatoren auftreten [Kurtz 2005].

Die Assoziation der positiven metabolischen Effekte von Telmisartan mit der PPAR- γ Aktivierung wird derzeit stark diskutiert. Im Tierexperiment konnte Müller-Fielitz et al. [Müller-Fielitz et al. 2012] die Verbesserung der Insulinsensitivität unter Telmisartan nicht auf eine PPAR γ Regulation zurückführen. Die spontan hypertensiven Ratten wiesen sowohl unter Telmisartan als auch unter Candesartan nach 3 Monaten eine durch die Angiotensin I Blockade fast halbierte Insulinreaktion auf, während bei der Untersuchung der Expression der gewählten PPAR γ Zielgene keine Veränderung feststellbar war. Müller-Fielitz et al. schlussfolgerten darauf, dass eine verbesserte Insulinsensitivität nach Langzeitbehandlung mit AT(1) Blocker nicht in Zusammenhang mit einem PPAR- γ abhängigen Mechanismus gebracht werden konnte. Im Vergleich dazu konnte Bähr et al. [Bähr et al. 2011] bei der Untersuchung von peripher extrahierten menschlichen Monozyten von Personen mit Metabolischem Syndrom für Telmisartan (160mg) im Gegensatz zu Placebo mittels Echtzeit PCR eine deutlich induzierte Expression des PPAR γ Zielgens CD36 zeigen. Die vermehrte Expression erreichte jedoch unter Telmisartanstandardtherapie (80mg) keine statistische Signifikanz. Eine Aktivierung von PPAR γ unter Telmisartantherapie in zirkulierenden Monozyten bei Patienten mit Metabolischem Syndrom wird anhand dieser Daten aber dennoch wahrscheinlich. Das ebenfalls analysierte PPAR γ Zielgen CD163 war nur geringfügig unter Telmisartan angeregt. Inwiefern die metabolischen Auswirkungen in Zusammenhang mit einer Aktivierung von PPAR γ stehen, bleibt abzuwarten. In dieser Arbeit soll der klinische Effekt von Telmisartan nach 12 Wochen auf eine zusätzliche quantifizierbare Optimierung der Stoffwechselfunktionen anhand üblicher Laborparameter im Vergleich zum Hypertonikum Amlodipin diskutiert werden.

Diskussion

4.4.1 Glukose

Eine Hyperglykämie und damit assoziierte Änderungen der Blutlipide erhöhen das Risiko einer Person, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, und dies auch schon, bevor die Blutglukose so erhöht ist, dass ein Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert werden muss [Sattar et al. 2003]. Epidemiologische Studien haben bezeugt, dass die Blutglukosekonzentration im oberen normalen Bereich einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Diese wurden in einer Meta-Regressions-Analyse von 20 veröffentlichten Kohortenstudien von Coutinho et al. [Coutinho et al. 1999] zusammenfassend, mit der Limitation der inadäquaten Anpassung an die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, diskutiert. Dabei wurde der Einfluss des relativ hohen postprandialen Glukosespiegels auf das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Nüchternglukose ausgiebig erörtert.

In Anbetracht des Glukosehaushaltes der diskutierten TELMISARTAN-Studie kam es nach 12 Wochen zu keiner signifikanten Verschlechterung in beiden Gruppen. Während sich in der Nüchternmessung eine nichtsignifikante Zunahme unter beiden Medikamenten zeigte, kam es postprandial nur unter Telmisartan als Trend zu einer Abnahme der Glukosekonzentration. Die postprandiale Glukosekonzentration unter Amlodipin blieb unverändert. Bei weiterer Auswertung der Subgruppenwerte der adipösen Gruppe ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) stellte sich diese postprandiale Abnahme unter Telmisartan im Vergleich zur Gesamtgruppe signifikant, und somit verstärkt, dar. Die nüchtern bestimmten Glukosekonzentrationen wiesen keine Reduktion auf, die Gruppe unter Amlodipin zeigte sogar einen tendenziellen Anstieg. Der Glukoseanstieg von nüchtern auf postprandial war nach 12 Wochen unter Telmisartan als Trend und klinisch relevant geringer als bei Studienbeginn. In der Subgruppenauswertung ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) erreichte dieser geringere Anstieg nach 12 Wochen Signifikanz. Zum Thema des Glukosemetabolismus unter Telmisartan zeigt sich die Literatur uneinheitlich.

Im Vergleich von Telmisartan (40mg) mit dem Calcium-Kanalblocker Nifedipin (20mg) konnten Derosa et al. [Derosa et al. 2004] keine Veränderung des Glukosemetabolismus bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und milder Hypertension, die zusätzlich mit oralen Antidiabetikern behandelt wurden, nach 12 Monaten feststellen. Ebenfalls konnte die TRANSCEND-Studie mit 3488 Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber ohne Diabetes, keinen Nachweis erbringen, dass Telmisartan (80mg) im Gegensatz zu Placebo die Diabetesinzidenz vermindert oder zum Rückgang von erhöhter Nüchternglukose oder Glukosetoleranz führt [Barzilay et al. 2011].

Auf der anderen Seite zeichnete sich Telmisartan in einer Metaanalyse über 8 Studien, die Telmisartan mit anderen Angiotensinrezeptorblockern auf Veränderungen des Nüchternplasmaglukosespiegels (FPG), des Nüchterninsulinspiegels (FPI), der Insulinsensitivität mittels HOMA-IR und des Adiponektin Levels vergleichsweise beurteilten, durch die stärkste Reduktion des Nüchternplasmaglukosespiegels aus. Den dabei eingeschlossenen Studien war ein Patientenkollektiv mit Hypertension und Insulinresistenz oder einen Typ II Diabetes mellitus gemeinsam [Suksomboon et al. 2012]. Studien mit Metabolischem Syndrom, die nicht explizit eine Insulinresistenz oder einen Diabetes angaben, wurden aber ausgeschlossen. Die Erkrankungsdauer und das Behandlungsregime der einzelnen Studien variierten von frisch diagnostiziert und unbehandelt bis zur jahrelangen Krankengeschichte und Behand-

Diskussion

lung mit metabolisch wirkenden Medikamenten. Ebenso war der Ausgangswert der Nüchternglukosekonzentration mit teilweise niedrigen von 105 ± 13 mg/dL und hohen von 129–143 mg/dL stark unterschiedlich.

In einer dieser analysierten Studien konnten Derosa et al. [Derosa et al. 2007] bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und zusätzlichem Metabolischen Syndrom eine signifikante Verbesserung der Nüchternglukosekonzentration nach 6 Monaten unter Telmisartan (40 mg/d) und nach 12 Monaten auch unter Irbesartan (150 mg), mit jedoch nach 12 Monaten signifikant überlegener Abnahme unter Telmisartan, feststellen. Die Patienten, die alle eine schlechte glykämische Einstellung mit einem HbA1c > 7 % aufwiesen, wurden zusätzlich noch mit Rosiglitazone (4mg/Tag) behandelt und unter eine spezielle Diät mit einem Bedarfsdefizit von 600 kcal täglich gesetzt, welche sich jedoch nach Studienende nicht auf den BMI auswirkte. Alle Patienten nahmen zusätzlich unterschiedliche orale Antidiabetika. Eine Insulintherapie ist nicht erwähnt, wurde aber auch nicht explizit ausgeschlossen. Im Gegensatz zum durchschnittlichen Spiegel von 131 mg/dl in der vorgestellten Studie wurde von einem durchschnittlichen basalen Plasmaglukosespiegel von 143 mg/dl ausgegangen.

Jedoch konnte auch von niedrigeren Ausgangswerten der Nüchternglukose (110 mg/dl) bei Vitale et al. [Vitale et al. 2005] für die Untersuchung von Personen mit Metabolischem Syndrom mit Diabetes mellitus, Insulinresistenz oder verminderter Glukosetoleranz und neu diagnostizierter Hypertension, die vergleichsweise mit Telmisartan (80 mg) oder Losartan (50 mg) behandelt wurden, nach drei Monaten gezeigt werden, dass Telmisartan, aber nicht Losartan, die freie Plasmaglukose, das freie Plasmainsulin, die Insulinresistenz im HOMAR-IR und den HcA1c signifikant verminderte und eine signifikante Reduktion von der Glukose- wie der Insulinkonzentration während des oralen Glukosetoleranztests brachte. Auch hier wurde nicht auf die antidiabetogene Therapie eingegangen.

Ein Vergleich der vorgestellten Studie mit der Literatur gestaltet sich als problematisch, da sich die Patientenkollektive durch ihre Stoffwechselsituation, kardiovaskuläre Situation und Therapie unterschieden bzw. dazu häufig genaue Angaben fehlen. Eine Abhängigkeit der erfassten Wirkung von Telmisartan auf den Glukosemetabolismus vom Patientenkollektiv scheint wahrscheinlich und bedarf Aufklärung durch weitere Studien bezüglich dieser Faktoren. Des Weiteren wurde nur die Nüchternglukose und nicht die postprandiale Glukosekonzentration und der postprandiale Anstieg beobachtet, obwohl der postprandiale Glukosespiegel nach Coutinho et al. und Cavalot et al. [Coutinho et al. 1999; Cavalot et al. 2006] als der potentere Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zum Nüchternglukosespiegel zu betrachten ist.

Zusammenfassend kann jedoch, bei teilweise auch in der Literatur beobachteten ausbleibenden Effekt auf den Nüchternglukosespiegel, ein vorteiliger Effekt von Telmisartan auf den postprandialen Anstieg bei herzgesunden Patienten mit Metabolischem Syndrom, die nur zum Teil Insulin erhalten, vermutet werden. Zudem kann von einem positiven Einfluss auf den postprandialen Glukosespiegel bei adipösen Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² ausgegangen werden. Dies könnte von besonderem Interesse sein, da besonders adipöse Patienten mit Metabolischen Syndrom durch falsches Essverhalten den größten Teil des Tages im postprandialem Zustand sind.

Diskussion

Ein möglicher Mechanismus, über den Telmisartan auf den Glukosestoffwechsel wirkt, ist seine partiell stimulierende Aktivität auf den nuklearen Rezeptor PPAR γ , einen Regulator des Kohlenhydrat- Metabolismus [Rosen et al. 2001] [Wakino et al. 2002] [Nesto et al. 2004]. Dieser Effekt ergibt sich aus der strukturellen Ähnlichkeit mit Pioglitazone, einem PPAR γ Agonisten, der für die Behandlung von Diabetes genutzt wird [Yamana et al. 2008].

4.4.2 Insulin

Die zugrundeliegende Ursache, die zur Entwicklung eines Metabolischen Syndroms führen, sind noch nicht hinreichend geklärt und werden weiterhin die Fachwelt herausfordern, aber eine Insulinresistenz und eine abdominale Adipositas werden als signifikante kausale Faktoren in Betracht gezogen [Hu et al. 2004; Carr et al. 2004]. Eine Insulinresistenz tritt auf, wenn Körperzellen (Leber, Muskulatur und Fettgewebe) weniger sensitiv und eventuell resistent zu Insulin werden. Wenn die Glukose nicht länger durch den Insulinabhängigen Mechanismus in die Zellen aufgenommen werden kann, verbleibt sie im Blutkreislauf und führt zur Ausschüttung von mehr Insulin und damit zur Hyperinsulinämie. Diese vermehrte Produktion von Insulin kann eine eventuelle Schwächung der überstrapazierten Beta-Zellen des Pankreas hervorrufen. Mit dem Metabolischen Syndrom gehen multiple direkt am Myokard wirkende Effekte einher, die mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie in Beziehung stehen. Man vermutet, dass Angiotensinrezeptorblocker durch ihren Effekt auf die Muskulatur, die Mikrozirkulation und die β Zellen des Pankreas, Insulin-sensibilisierend wirken [Jandeleit-Dahm et al. 2005]. Es besteht ein wachsendes Interesse daran, durch Medikamente, welche die Insulinresistenz senken, bei Patienten mit Metabolischem Syndrom das Risiko eines Typ II Diabetes mellitus und das Eintreffen kardiovaskulärer Ereignisse zu verringern.

In der vorzustellenden Studie ließ das postprandiale Seruminsulin sowohl unter Amlodipin als auch unter Telmisartan einen signifikanten Rückgang erkennen. Die nüchtern erfassten Seruminsulinwerte wiesen keine Veränderung unter Telmisartan oder Amlodipin auf. Der postprandiale Insulinanstieg war unter Telmisartan signifikant vermindert. Und die postprandiale Insulinresistenz in Form von des von Raeven [Raeven GM 2005] beschriebenen Surrogatparameters, dem Quotient aus Serumtriglyceriden und HDL Cholesterin (Trig/HDL), sehr signifikant gebessert. Dementgegen fand sich bei höheren Ausgangswerten zur Telmisartangruppe auch eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz unter Amlodipin, sowohl nüchtern als auch postprandial. Auch ein erhöhtes intaktes Proinsulin ist ein nützlicher Biomarker für die Bestimmung der Insulinresistenz und der Funktion der β Zellen [Pfützner et al. 2004]. Hier zeigte sich nur in der adipösen Subgruppe, nicht aber in der Gesamtgruppe, ein Rückgang der Intaktproinsulinkonzentration, die unter Telmisartan nüchtern und unter Amlodipin postprandial Signifikanz erreichte.

Wie schon bei der Wirkung von Telmisartan auf den Glukosemetabolismus, finden sich auch bezüglich des Insulinspiegels und der Insulinresistenz uneinheitliche Ergebnisse in der Literatur. Nach Bahadir et al. [Bahadir et al. 2007] fanden sich unter Therapie mit Telmisartan in der Standarddosierung (80 mg) keine signifikante Veränderung der Insulinresistenz (HOMA-IR) und des Insulinspiegels bei Patienten mit Metabolischen Syndrom und Hypertonie. Pati-

Diskussion

enten, die Antihypertensiva oder orale Antidiabetika nahmen, oder einen HbA_{1c} von >7 % aufwiesen, waren ausgeschlossen.

In der oben beschriebenen Metaanalyse von Suksomboon et al. [Suksomboon et al. 2012] wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte auch der Nüchterninsulinspiegel und die Insulinresistenz mittels HOMAR-IR betrachtet. Für die Insulinresistenz konnte kein Unterschied zu den anderen untersuchten Angiotensinrezeptorblockern festgestellt werden, mit Ausnahme der Ergebnisse von Vitale et al. [Vitale et al. 2005], welche eine signifikante Reduktion unter Telmisartan, aber nicht unter Losartan, zeigten. In der Subgruppe der Studien mit Telmisartan 80mg fand sich eine signifikante Reduktion der Nüchterninsulinkonzentration, die bei der Subgruppe der mit Telmisartan 40mg behandelten ausblieb.

Wiederum zeigten Miura et al. [Miura et al. 2005] eine signifikante Abnahme des Nüchterninsulinspiegels unter der Behandlung mit Telmisartan (40mg) nach 12 Wochen an hypertensiven Patienten mit Typ II Diabetes mellitus (n=18), die zuvor über eine Dauer von mindestens 6 Monaten mit Valsartan (80mg) oder Candesartan (8mg) behandelt wurden.

Ebenfalls konnte in anderen Arbeiten unter Telmisartan (80mg) eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz nachgewiesen werden. Mori et al. [Mori et al. 2012] konnten dies unter einer Dosierung von 80 mg bei Typ II Diabetikern mit Hypertension zeigen. Mittels HOMA-IR gemessen wurde eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz festgestellt. Keine signifikante Veränderung konnte jedoch in der gleichen Studie bei einer niedrigeren Dosierung von Telmisartan (40mg) nachgewiesen werden, obgleich zusätzlich 5 mg Amlodipin verabreicht wurden. Weitere Anihypertensiva-Vergleichsstudien, die mittels HOMAR-IR die Insulinresistenz evaluierten, zeigten ebenso unter normaler antihypertensiver Dosierung von Telmisartan an Typ II Diabetikern eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz [Fuke et al. 2010] und ferner der Seruminsulinkonzentration bei Hypertonikern [Benndorf et al. 2006], aber nicht unter niedriger Dosierung oder unter Nisoldipine.

Es bleibt zu beachten, dass die hier aufgeführten Studien sich nur auf die Nüchternmessung beziehen, und ein eventueller Effekt auf den postprandialen Insulinspiegel nicht untersucht wurde. Eine Abhängigkeit von der Telmisartandosierung bei den zuvor aufgeführten Effekten unter 80 mg Dosierung, die unter 40mg ausbleiben, liegt nahe. Die durchschnittliche Telmisartandosis in dieser Studie betrug dagegen 67mg/Tag. Es könnte daher die Vermutung angestellt werden, dass die Dosierung zu niedrig war, um einen Effekt auf den Nüchterninsulinspiegel zu zeigen. Auch die Insulinkonzentrationen zu Beginn der Studien unterscheiden sich beträchtlich. Beispielsweise wurde bei Bahadir von Insulinkonzentrationen ausgegangen (13,6+-5,0 µU/ml), die etwa der Hälfte dieser Studie entsprechen, wobei ein Effekt, wenn von höheren und damit pathologischeren Werten ausgegangen wird, eher zu erwarten ist. Zudem kann der Parameter der Insulinresistenz Trig/HDL nicht direkt mit dem in der Literatur verwendeten (HOMAR-IR) verglichen werden.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorgelegten Daten ein wichtiger Effekt für Telmisartan auf den postprandialen Insulinspiegel, den postprandialen Insulinanstieg und die Insulinresistenz darlegen. In Anbetracht der Literatur kann zumindest für die Insulinresistenz eine Abhängigkeit von der Telmisartandosierung vermutet werden.

Diskussion

4.4.3 Lipide

Eine Erhöhung der Lipide gehört gleichsam wie ein erhöhter Blutdruck, eine erhöhte Nüchternplasmaglukose und abdominale Adipositas zu den Komponenten des Metabolischen Syndroms und zu den gefährlichsten Risikofaktoren eines Herzinfarktes [Alberti et al. 2005]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Metabolischen Syndrom kann allgemein eine als atherogene Dislipidämie bezeichnete Kombination von erhöhten Triglyceriden und niedrigen Konzentrationen von HDL-Cholesterin zusammen mit erhöhtem Apolipoprotein B, und LDL-Cholesterin, die alle unabhängig voneinander atherogen wirken, beobachtet werden [Brunzell et al. 2003]. Unabhängig von der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II werden ein niedriger HDL-Cholesterin und ein hoher Triglyceridspiegel vielfach zusammen mit einer Insulinresistenz vorgefunden [Steinmetz et al. 2001]. Da die kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate mit der Anzahl der vorhandenen Komponenten des Metabolischen Syndroms ansteigt [Hu G et al. 2004], kann davon ausgegangen werden, dass jede Normalisierung dieser Komponenten zu einer Senkung der Rate führt

In der vorgestellten Studie zeigte sich bei der Betrachtung des Lipidhaushaltes nach 12 Wochen in beiden Gruppen ein Rückgang der Serumtriglyceridkonzentration, die in der postprandialen, aber nicht in der nüchternen Messung Signifikanz erreichten. Gleichsam kam es auch zu einem Anstieg der postprandialen Serumkonzentration des Lipoproteins HDL mit signifikantem Anstieg unter Amlodipin und Anstieg mit gerade verpasster Signifikanz unter Telmisartan. Das Gesamtcholesterin und das Low-Density-Lipoprotein (LDL) zeigten keine signifikante Veränderung.

Ähnliche Ergebnisse für Telmisartan konnten Miura et al. [Miura et al. 2005] an hypertensiven Patienten mit Typ II Diabetes mellitus darlegen. Nach der Umstellung der Therapie von über mehr als 6 Monate eingenommenen Valsartan (80mg) oder Candesartan (8mg) auf Telmisartan erfolgte nach 12 Wochen eine signifikante Abnahme des Serumtriglyceridspiegels. Das HDL-Cholesterin und das Gesamtcholesterin verbesserten sich leicht, jedoch nicht statistisch signifikant. Andere Arbeiten hingegen wiesen zwar eine positive Auswirkung auf den Lipidhaushalt auf, welcher sich auf die Gesamtcholesterinkonzentration und das LDL-Cholesterin auswirkte, ohne aber die Triglycerid- und die HDL-Cholesterinkonzentration maßgeblich zu verändern.

Nach Fogari et al. [Fogari et al. 2009] konnte bei hypertensiven adipösen Patienten im Vergleich von Telmisartan (80mg) und Eprosartan (600mg) mit Placebo für Telmisartan eine signifikante Abnahme von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin aber keine signifikante Änderung von HDL-Cholesterin und Triglyceriden ermittelt werden. Eine signifikante Verbesserung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins unter Telmisartan (40mg) zeigten auch Derosa et al. [Derosa et al. 2004], die Telmisartan mit Nifedipin GITS (20mg) in einer Studienpopulation mit Diabetes mellitus Typ II und milder Hypertension verglichen. Zusammenfassend wurde sowohl in der vorgestellten Studie, als auch in der Literatur, ein positiver Effekt auf den Fettstoffwechsel festgestellt, der auf unterschiedliche Komponenten des Lipidhaushaltes Einfluss nahm.

Diskussion

Ein möglicher beeinflussender Faktor, über den Telmisartan die Triglyceridkonzentration senken und die HDL-Konzentration erhöhen mag, ist eine verbesserte Insulinresistenz, da eine Insulinresistenz das Verteilungsmuster der postprandialen Energiespeicherung nach hochkohlenhydratreichem Essen weg von der Glykogensynthese im Skelettmuskel zur hepatischen Triglyceridproduktion (Lipogenese) verschiebt. Dies führt zur Zunahme von Triglyceriden und zur Verminderung von HDL-Cholesterin im Plasma [Peterson et al. 2007].

4.4.4 Körpergewicht

Übergewicht ist mit Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom assoziiert, trägt zur Entwicklung von Hypertension, hohem Serumcholesterin, niedrigem HDL-Cholesterin und Hyperglykämie bei und steht unabhängig mit einem höherem kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang [Hu G et al. 2004, Carey et al. 1997]. Über Übergewicht wurde eine Korrelation mit linksventrikulärer Masse, systolischer und diastolischer Funktion und koronaren Herzerkrankungen berichtet. [Iacobellis et al. 2004; Chinali et al. 2006]. Dabei hat sich das Risiko, gravierende gesundheitliche Konsequenzen wie Typ II Diabetes, koronare Herzerkrankungen und weitere zu entwickeln, mit einem zunehmenden Body Mass Index als ansteigend erwiesen [Lee et al. 1993]. Für das Vorhandensein des Metabolischen Syndroms ist jedoch mehr als der BMI das vermehrte abdominale Fett von Bedeutung, welches als Taillenumfang gemessen werden kann [Pouliot et al. 1994].

Mehrere Studiengruppen konnten einen Zusammenhang zwischen vermehrten abdominalen Fett (=viszerale Adipositas) und einer diastolischer Dysfunktion zeigen, ein Effekt, der möglicherweise durch einen Adipositas getriggerten pro-inflammatorischen Zustand und/oder durch die Unterdrückung der Adiponektin-Expression vermittelt wird [Peterson et al. 2004, Wong et al. 2004]. Im Tiermodell beugte Telmisartan der Entwicklung von Übergewicht vor [Araki et al. 2006] und führte im Gegensatz zu Valsartan zu einer Zunahme des Kalorienverbrauchs [Sugimoto et al. 2006]. Ferner demonstrierten klinische Studien einen zusätzlichen Effekt auf eine Abnahme der Akkumulation des viszeralen Fettgewebes indem sie als diagnostisches Mittel einen Computertomographie-Scan durchführen. Gleichzeitig fehlte jedoch ein signifikanter Effekt auf die einfacheren Methoden eine Fettreduktion zu messen, z.B. in der Bestimmung des Körpergewichts und des Taillenumfanges.

Murakami et al. [Murakami et al. 2013] stellten an Patienten mit Metabolischem Syndrom und Hypertension die Wirkung von Telmisartan (40mg) der von Valsartan (80mg) gegenüber und maßen mittels Computertomographie die viszerale und die subdermale Fettmasse. Nach 24 Wochen kam es zwar unter beiden Antihypertensiva zu einer Abnahme der viszeralen Fettmasse, diese erreichte jedoch nur unter Telmisartan Signifikanz. Eine signifikante Veränderung des Körpergewichts, des BMI, des Taillenumfanges und der subdermalen Fettmasse waren jedoch nicht zu verzeichnen. Dieses Ergebnis wurde von Shimabukuro et al. [Shimabukuro et al. 2007] erhärtet, der die Wirkung von Telmisartan im Gegensatz zum Calciumkanalblocker Amlodipin an Patienten mit Metabolischem Syndrom untersuchte und einzig in der Telmisartangruppe nach 24 Wochen eine signifikante Verminderung der viszeralen Fettregion, aber nicht der subdermalen in der abdominalen Computertomographie dokumentierte.

Diskussion

Zur Erklärung der pleiotropen Effekte erwägen vorangegangene Studien eine Angiotensin II Rezeptor Typ 1 Expression, eine Aktivierung des PPAR- γ Rezeptors und eine Erhöhung des Adiponektin [Mori et al. 2012, Sugimoto et al. 2006, Benson et al. 2004, Schupp et al. 2004]. Gleichwie, die genauen Wirkmechanismen für die Effekte von Telmisartan auf den Lipidmetabolismus bleiben ungeklärt.

Zusammenfassend konnte mittels Telmisartantherapie in klinischen Studien keine Veränderungen des Körpergewichts, des BMI und des Taillenumfanges festgestellt werden. Die vorgestellte Studie kam über den Zeitraum von 12 Wochen zum gleichen Ergebnis. Es wurde kein signifikanter Unterschied für die Gewichtsentwicklung unter Therapie mit Telmisartan versus Amlodipin erfasst. Gleichwohl die Amlodipinpatienten im Schnitt um 1 kg abnahmen und in der Subgruppe (BMI > 30 kg/m²) sich die Abnahme mit 1,7 kg betont darstellte, wiesen die Telmisartanpatienten sowohl in Gesamt- als auch in der Subgruppe keine Gewichtsschwankung auf. Gleichsam erfolgte in beiden Gruppen keine signifikante Reduktion des Taillenumfanges.

4.4.5 weitere Laborwerte

Adiponektin ist ein von Adipozyten synthetisiertes Hormon, das interessante zusätzliche Auswirkungen auf unterschiedliche metabolische Prozesse zeigt. Zahlreiche Studien haben über Adiponektin eine der Adipositas entgegenwirkende Eigenschaft wie eine Verbesserung der vielen Adipositas assoziierten metabolischen Erkrankungen Insulinresistenz, Typ II Diabetes mellitus, Dislipidämie und kardiovaskuläre Erkrankungen berichtet [Fasshauer et al. 2003, Sowers 2008]. Besonders für die Behandlung mit Telmisartan ist eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Adiponektin oder seiner Isoform [Makita et al. 2008, Satoh et al. 2009] sowie eine Stimulierung der Transkription von Adiponektin in Adipozyten publiziert worden [Moriuchi et al. 2007, Yamada et al. 2008].

In der vorliegenden Arbeit konnte für Telmisartan kein Anstieg der Plasmakonzentration von Adiponektin bei jedoch nichtsignifikant höheren Ausgangswerten in der Telmisartangruppe, verglichen mit der Amlodipingruppe, nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu stieg die Adiponektinkonzentration unter Amlodipin signifikant an. Gleichsam konnte in der Subgruppe mit adipösen (BMI > 30 kg/m²) kein signifikanter Unterschied im Adiponektinspiegel unter Telmisartantherapie gezeigt werden. Der signifikante Anstieg von Adiponektin unter Amlodipin war in der adipösen Subgruppe nicht mehr nachweisbar.

In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen, die auf eine Erhöhung des Adiponektinspiegels unter Telmisartantherapie hinweisen. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme jenes Hormons neben Studien mit Typ II Diabetikern [Delles et al. 2008; Miura et al. 2005] auch bei Personen mit Metabolischem Syndrom [Kishi et al. 2012]. Bei Kishi et al. zeigte sich dabei sowohl unter Telmisartan als auch unter Candesartan eine signifikante Erhöhung des Adiponektinspiegels verglichen mit Placebo. Der Effekt unter Telmisartan war jedoch stärker ausgeprägt. Watanabe et al. [Watanabe et al. 2010], verglichen über drei Monate die Wirkung von Telmisartan und Valsartan an hypertensiven Typ II Diabetikern, deren Diabetes einzig durch orale Antidiabetika aber nicht mittels Insulin behandelt wurden. Sie

Diskussion

konnten zwar eine Tendenz zur Verbesserung der Insulinresistenz im HOMA-IR und eine tendenzielle Erhöhung von Adiponektin nachweisen, aber keine signifikante Änderung im ungepaarten t-Test. Nach Bildung einer Subgruppe, die einzig die Personen einbezogen, die zusätzlich eine Adipositas aufwiesen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), erreichten die Veränderungen jedoch statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse führen zu der Vermutung, dass die zusätzlichen metabolischen Effekte von Telmisartan sich abhängig von der Wahl des Patientenkollektivs zeigen [Watanabe et al. 2010]. Weiterhin wurde diese These durch den Vergleich der Ergebnisse von Jung et al. [Jung et al. 2009] und Lim et al. [Lim et al. 2011] mit denen von Huang et al. [Huang et al. 2011] und Kubik et al. [Kubik et al. 2012] bestärkt. Die beiden erst genannten Arbeiten konnten bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die aber nicht nach dem Kriterium einer zusätzlich bestehenden Insulinresistenz, eines Diabetes mellitus Typ II oder einer Adipositas ausgesucht wurden, keine signifikante Veränderung des Plasmaadiponektinlevels oder der Insulinresistenz unter Telmisartan (80mg) feststellen. Im Gegensatz dazu wurde von Huang et al. [Huang et al. 2011] und Kubik et al. [Kubik et al. 2012], deren Patientenkollektive neben einer Hypertension auch eine Adipositas aufwiesen, eine Erhöhung der Serumkonzentration von Adiponektin und eine Verbesserung der Insulinsensitivität unter Telmisartan aber nicht unter Losartan dargelegt.

Dieser in der vorhandenen Literatur erfasste Effekt von Telmisartan auf den Anstieg des Adiponektins konnte in der vorgestellten Studie nicht nachgewiesen werden. Auch die separate Untersuchung der adipösen Subgruppe führte zu keinem signifikanten Ergebnis. Eine durch Gewichtsabnahme zu erklärende Adiponektinzunahme konnte auch in den Studien von Huang et al. und Kubik et al. [Huang et al. 2011; Kubik et al. 2012] nicht beobachtet werden. Eine mögliche Ursache für die fehlende Zunahme unter Telmisartan könnten hier die höheren und damit besseren basalen Ausgangswerte der Telmisartangruppe darstellen, da von pathologischen Ausgangswerten eher eine Verbesserung zu erwarten wäre.

Nitrotyrosin ist ein spezieller Marker der Proteinmodifikation durch Stickstoffoxid-Derivate. Xu et al. [Xu et al. 2006] fanden Nitrotyrosin enthaltende Proteine, das Enzym MnSOD und den Antikörper SERCA2, in verschiedenen pathologischen Konditionen wie Arteriosklerose, Diabetes und Ang II vermittelter Hypertension. Diese Erkenntnisse unterstützen das Konzept, dass oxidativer Stress ein wichtiger Bestandteil in der Entwicklung von vielfachen chronischen kardiovaskulären Erkrankungen ist.

Der nitrosative Stressmarker Nitrotyrosin zeigte nach 12 Wochen einen Anstieg der nüchtern bestimmten Werte. Dieser war nur unter Amlodipin, nicht jedoch unter Telmisartan, signifikant. Hingegen fand sich in der postprandialen Messung eine nichtsignifikante und klinisch relevante Abnahme im Telmisartanbehandlungszweig im Gegensatz zu einem annähernd gleichbleibenden Wert unter Amlodipin. Hierzu finden sich wissenschaftliche Arbeiten an Tieren und Typ I Diabetikern, die eine eindeutige signifikante Senkung der Nitrotyrosinkonzentration unter Telmisartan zeigen konnten. Im Tierversuch wiesen Ikejima et al. [Ikejima et al. 2008] an Hasen mit familiärer Hyperlipidämie eine signifikant niedrigere Nitrotyrosinkonzentration nach Therapie mit Telmisartan als nach Therapie mit Candesartan oder Telmisartan kombiniert mit einem PPAR γ -Antagonisten nach. Zudem erwies sich die Plaquesfläche der thorakalen Aorta in der histologischen Untersuchung signifikant vermindert. Ceriello et al. [Ceriello et al. 2007] konnten bei Typ I Diabetikern, bei denen gleichzeitig die Hyper-

Diskussion

glykämie mittels Insulin normalisiert wurde, für Telmisartan eine signifikante Verbesserung der endothelialen Funktion und erniedrigte Tyrosin-Plasmakonzentrationen, vergleichbar mit der von Vitamin C, nachweisen. Dabei bleibt zu beachten, dass diese Verbesserung von einer gleichzeitigen Normalisierung des Glukosespiegels abhängig war und weder Telmisartan noch Vitamin C ohne diese eine signifikante Besserung bewirkten. Aufgrund des Patientenkollektivs mit Typ 1 Diabetikern und der zusätzlichen Insulingabe aller Studienteilnehmer ist diese Studie nicht mit der hier vorgestellten vergleichbar. Zusammenfassend könnte unsere Datenlage zu oxidativen Stress als Hinweis genutzt werden, dass unter Amlodipin ungünstige stressmarkierende Veränderungen stattfinden, während die nichtsignifikante Veränderung unter Telmisartan zumindest postprandial eine relative Besserung anzeigen könnte.

In Anbetracht der extremen Bedeutung von oxidativem Stress für die Entwicklung kardialen und vaskulären Risikos und Erkrankung besteht hier wissenschaftlicher Klärungsbedarf gerade im postprandialen Zustand und für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen. Dabei sollte das Studiendesign durch Ähnlichkeit mit der Lebensführung eines Diabetikers klare klinische Empfehlungen erlauben.

5. Zusammenfassung

Gegenwärtig ist der Symptomenkomplex, der als Metabolisches Syndrom bezeichnet wird, eines der führenden Gesundheitsproblematiken weltweit mit weiterhin steigendem Vorkommen. Diese Entwicklung ist im Besonderen durch den starken Anstieg der Folgeerkrankungen des kardiovaskulären Systems und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II gekennzeichnet. Bei Personen mit Metabolischem Syndrom findet sich eine erhöhte Prävalenz und Inzidenz einer diastolischen Dysfunktion, einem früh auftretenden myokardialen Schaden des linken Ventrikels, mit hoher prognostischer Relevanz. Weiter besteht eine Assoziation zur gestörten vaskulären Struktur und Funktion, insbesondere einer erhöhten Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand. Für eine zeitgerechte Therapie sind Medikamente zu bevorzugen, die neben der Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität auch zur Verbesserung früher Schädigungen führen. Der Angiotensin II Typ 1 Rezeptor Antagonist Telmisartan hat sich neben seiner effektiven Blutdrucksenkung durch seinen positiven Einfluss auf strukturelle und funktionale Veränderungen des kardiovaskulären und metabolischen Profils ausgezeichnet.

In der vorgestellten prospektiven Studie im Crossover-Design sollte daher untersucht werden, ob Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin bei Patienten mit Metabolischen Syndrom neben der blutdrucksenkenden Wirkung eine Verbesserung der subklinisch reduzierten Myokardfunktion, der vaskulären Funktion und des Stoffwechsels bewirkt.

Die Studie bestand aus insgesamt 19 herzgesunden Patienten im Alter von 28 bis 67 Jahren, die ein Metabolisches Syndrom nach den Kriterien der IDF aufwiesen. Bei 16 der Patienten war zudem ein Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert. Die Patientendaten wurden im Zeitraum von März 2007 bis Oktober 2009 erhoben. Für die nach dem Crossover-Design durchgeführte Studie wurden von diesen 19 Patienten zu Beginn 10 Patienten der Telmisartangruppe und 9 Patienten der Amlodipingruppe zugeteilt. Der Wechsel erfolgte nach 12 Wochen Studientherapie. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die Wirkung anderer Hypertensiva zu minimieren, wurde zwei Wochen vor dem ersten Termin das ursprüngliche Antihypertensivum abgesetzt und ein Diuretikum gegeben. In gleicher Weise kam selbiges Diuretikum auch in den zwei Wochen des Wechsels zwischen den beiden Antihypertensiva zum Einsatz.

Zur Beurteilung der Wirkung von Telmisartan (mittlere Dosis 67mg/Tag) und Amlodipin (mittlere Dosis 7mg/Tag) wurden die Patienten jeweils vor und nach der Therapiemodifikation nüchtern und postprandial nach einer Testmahlzeit (4BE), mittels Echokardiographie und Ultraschall der rechten A. carotis communis und linken A. brachialis und zudem mit hämodynamischen und laborchemischen Messungen untersucht. Zur Messung der Herzfunktion kam neben der konventionellen Echokardiographie die myokardiale Gewebedopplerechokardiographie (ALOKA SSD-5500) mitsamt deren Parameter der systolischen (V_s) und frühdiastolischen (V_e) myokardialen Spitzengeschwindigkeiten zum Einsatz. Diese sensitive und spezifische Technik bietet eine optimale Zeitauflösung und Geschwindigkeitsberechnung.

Zusammenfassung

nung und zeigte sich in den letzten 20 Jahren in der Erkennung einer reduzierten diastolischen Myokardfunktion gerade im Hinblick auf die Beurteilung einer pharmakologischen Therapie der traditionellen Dopplerechokardiographie überlegen.

Weiter wurden mittels eines radiofrequenzgestützten Echo-tracking Systems die traditionellen arteriellen Steifigkeitsindices der Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ), der Steifigkeitsindex (β) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der A. carotis und zusätzlich der A. brachialis bestimmt. An der A. carotis wurden zudem die IMT bemessen. Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten jeweils durch denselben erfahrenen Untersucher. Die labortechnischen Messungen erfolgten vollständig standardisiert im Institut für klinische Chemie des Klinikum Bogenhausens.

Bei Studienende ergab die Blutdruckkontrolle jeweils eine signifikante Senkung des systolischen Blutdruckes nüchtern um 10 mmHg [-16;-5] ($p=0,002$) unter Telmisartan und um 5 mmHg [-10;0] ($p=0,04$) unter Amlodipin. Ausschließlich unter Telmisartan bestand eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdruckes um 9 mmHg [-15;-4] ($p=0,004$) vs. 0 mmHg [-4;5] unter Amlodipin ($p=0,04$) vs. Telmisartan sowie des postprandialen systolischen und diastolischen Blutdruckes. Die Untersuchungen der Herzfunktion mittels Myokarddoppler ergaben nur unter Telmisartan eine signifikante Verbesserung in Form eines signifikanten Anstiegs der systolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (V_s) und der frühdiastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (V_e) – nüchtern stieg V_e von 9,4 cm/s [8,6;10,3] auf 10,1 cm/s [9,1;11] ($p = 0,049$) und postprandial mit $p=0,012$ und V_s von 8 cm/s [7,7;8,4] auf 8,5 cm/s [8,1;8,8] ($p = 0,007$) postprandial mit $p=0,018$. Die anhand von Alters-adaptierten Normwerten der myokardialen Spitzengeschwindigkeiten definierte Anzahl der Patienten mit diastolischer myokardialer Dysfunktion reduzierte sich von 79 % auf 63 % gegenüber keiner Reduktion unter Amlodipin. Die Auswertung des transmitralen Flussmusters des traditionellen Parameters der diastolischen Funktion zeigte hingegen keine relevante Veränderung auf.

Das primäre Studienziel einer verbesserten linksventrikulären Funktion unter Telmisartan während der Diastole wurde hiermit erreicht. Zudem verbesserte sich die Myokardfunktion auch während der Systole.

In Bezug auf die zentrale vaskuläre Funktion (A. carotis) fand sich postprandial eine signifikante Reduktion der Steifigkeitsparameter Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , Steifigkeitsindex β und Pulswellengeschwindigkeit PWV unter Telmisartan. Die peripheren, an der A. brachialis gemessenen, Steifigkeitsparameter zeigten nur unter Telmisartan eine signifikante Abnahme des Elastizitätsmodulus ϵ und der Pulswellengeschwindigkeit PWV nüchtern und postprandial. Weiterhin erreichte in der Auswertung der mit Telmisartan behandelten Subgruppe ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$) zusätzlich auch postprandial die Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit und des Steifigkeitsindex β Signifikanz. Als Ergebnis der metabolischen Diagnostik fand sich nur unter Telmisartan eine Reduktion des postprandialen Glukoseanstiegs als Trend in der Gesamtgruppe und signifikant in der Subgruppe $BMI >30 \text{ kg/m}^2$. Analog dazu reduzierte sich der postprandialen Insulinstieg signifikant nur unter Telmisartan.

Zusammenfassend zeigte sich nach 12-wöchiger Monotherapie nur mit Telmisartan im Vergleich zu Amlodipin bei Patienten mit Metabolischem Syndrom eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Myokardfunktion, des diastolischen und des postprandialen

Zusammenfassung

Blutdruckes, der postprandialen zentralen Gefäßfunktion und auch der peripheren vaskulären Funktion nüchtern. In Anbetracht der prognostischen Bedeutung der diastolischen Dysfunktion und der vaskulären Funktion sollten diese Ergebnisse bei der Auswahl von Antihypertensiva für Patienten mit Metabolischem Syndrom berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

Agata J, Nagahara D, Kinoshita S, Takagawa Y, Moniwa N, Yoshida D, Ura N, Shimamoto K
Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential
hypertension.

Circ. J. 68 (2004) 1194-1198.

Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Ahola K, Ryhänen LJ
Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end
products in collagen.

Cardiovasc. Res. 27 (1993) 942-945

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J
Metabolic syndrome-a new world-wide definition.

A Consensus Statement from the International Diabetes Federation.

Diab. Med. 23 (2006) 469-480

Alberti, KG., Zimmet, P, Shaw, J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.
The metabolic syndrome-a new worldwide definition.

Lancet 366 (2005) 1059-1062

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.
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. 18 (2002) 2981-2997

Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S;
Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk
Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators.

Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease.

Circulation 108 (2003) 420-425

Andersen GO, Eritsland J, Aasheim A, Neuburger J, Knudsen EC, Mangschau A
Impaired glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction.

Tidsskr. Nor. Laegeforen 126 (2006) 2264-2267

Anderson P, Critchley J, Chan J, Cockram C, Lee Z, Thomas G, Tomlinson B
Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality.

Int. J. Obes. 25 (2001) 1782-1788

Angeja BG, Grossman W
Evaluation and management of diastolic heart failure.

Circulation. 107 (2003) 659-663

Literaturverzeichnis

Appleton CP, Hatle LK

The Natural History of Left Ventricular Filling Abnormalities: Assessment by Two-Dimensional and Doppler Echocardiography.

Echocardiography 9 (1992) 437-457

Appleton CP, Hatle LK, Popp RL

Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study.

J. Am. Coll. Cardiol. 12 (1988) 426-440

Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK

Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings.

J. Am. Soc. Echocardiogr. 10 (1997) 271-292

Araki K, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H.

Telmisartan prevents obesity and increases the expression of uncoupling protein 1 in diet-induced obese mice.

Hypertension 48 (2006) 51-57

Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'tela G, Dudley A, Shepherd GL

Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension.

J. Ren. Ang. Ald. Syst. 3 (2002) 176-80

Asmar R

Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. In: Pulse wave velocity and prognosis.

Elsevier; Paris (1999) 93-99

Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D

Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The cardiovascular health study.

J. Am. Coll. Cardiol. 37 (2001) 1042-1048

Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH

Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy.

J. Am. Coll. Cardiol. 26 (1995) 195-202

Avgeropoulo C, Illmann A, Schumm-Draeger PM, Kallikazeros J; von Bibra H

Assesment of arterio-ventricular coupling by tissue Doppler and wave intensity in type 2 diabetes.

Br. J. Vask. Dis. 6 (2006) 271-278

Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF

Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community.

Circulation 68 (1983) 50-58

Literaturverzeichnis

- Baguet JP, Ormezzano O, Barone-Rochette G
Impact of telmisartan in modifying vascular risk.
Integr. Blood Press. Control. 3 (2010) 81-89
- Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, Bahadir MA
Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome.
Hypert. Res. 30 (2007) 49-53
- Bähr IN, Tretter P, Krüger J, Stark RG, Schimkus J, Unger T, Kappert K, Scholze J, Parhofer KG, Kintscher U
High-dose treatment with telmisartan induces monocytic peroxisome proliferator-activated receptor- γ target genes in patients with the metabolic syndrome.
Hypertension 58 (2011) 725-732
- Balkau B, Charles MA
Comment on the provisional report from the WHO consultation.
European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).
Diab. Med. 16 (1999) 442-443
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L
Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction.
Eur. Heart J. 25 (2004) 1990-1997
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Schäfers M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, Euro Heart Survey Investigators
The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart.
Eur. Heart J. 25 (2004) 1880-1890
- Barzilay JI, Gao P, Rydén L, Schumacher H, Probstfield J, Commerford P, Dans A, Ferreira R, Keltai M, Paolasso E, Yusuf S, Teo K. TRANSCEND Investigators.
Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular disease but free from diabetes: the TRANSCEND study.
Diab. Care. 34 (2011) 1902-1907
- Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R, Diener HC, Toni D, Estol C, Roberts R. PROfESS Study Group.
Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROfESS subgroup analysis.
Stroke 40 (2009) 3541-3546
- Baulmann, J, Weber, T, Mortensen, K
Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit.
A. J. of Hypert. 14 (2010) 23

Literaturverzeichnis

- Bella, JN, Palmieri, V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB
Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults.
Circulation 105 (2002) 1928-1933
- Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, Silberhorn E, Böger RH
Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension.
Metabolism 55 (2006) 1159-1164
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW
Identification of telmisartan as a unique angiotensinII receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity.
Hypertension 43 (2004) 993-1002
- Bhatia RS, Tu J, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP
Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.
N. Engl. J. Med. 355 (2006) 260-269
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME
Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients.
Hypertension 33 (1999) 1111-1117
- Bleasdale RA, Mumford CE, Campbell RI, Fraser AG, Jones CJ, Frenneaux MP
Wave intensity analysis from the common carotid artery: a new noninvasive index of cerebral vasomotor tone.
Heart Vessels. 18 (2003) 202-206
- Bleasdale RA, Parker KH, Jones CJ
Chasing the wave. Unfashionable but important new concepts in arterial wave travel.
Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 284 (2003) 1879-1885
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M
Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study.
Diabetes 47 (1998) 1643-1649
- Boudina S, Abel ED
Diabetic cardiomyopathy revisited.
Circulation 115 (2007) 3213-3223
- Brownlee M
The pathophysiology of diabetic complications– a unifying mechanism
Diabetes 54 (2005) 1615-1625

Literaturverzeichnis

Brunner HR

The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview.

J. Hum. Hypert. 16 (2002) 13–16

Brunzell JD, Ayyobi AF

Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

Am. J. Med. 115 (2003) 24-28

Burnier M, Brunner HR

Angiotensin II receptor antagonists.

Lancet 355 (2000) 637–645

Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CV, Davidov ME, Mroczek WJ

Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension.

J. Cardiovasc. Pharm. 12 (1988) 98-102

Campbell RL, Langston WG

A comparison of cardiac rate-pressure product and pressure-rate quotient in healthy and medically compromised patients.

Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. 80 (1995) 145-152

Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE

Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women.

The Nurses' Health Study.

Am. J. Epidemiol. 145 (1997) 614-619

Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE

Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome.

Diabetes 53 (2004) 2087-2094

Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M

Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.

J. Clin. Endocrin. Metab. 91 (2006) 813-819

Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, Galderisi M, Crivaro M, Oliviero M, Imperatore G, Palmieri V, Iovino V, Riccardi G, et al.

Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance.

Am. J. Cardiol. 76 (1995) 1173-1176

Literaturverzeichnis

- Ceriello A, Piconi L, Esposito K, Giugliano D
Telmisartan shows an equivalent effect of vitamin C in further improving endothelial dysfunction after glycemia normalization in type 1 diabetes.
Diabetes Care 30 (2007) 1694-1698
- Chen CH, Ting CT, Lin SJ, Hsu TL, Yin FC, Siu CO, Chou P, Wang SP, Chang MS
Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients.
Hypertension 25 (1995) 1034-1041
- Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, Devereux RB
Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study.
J. Am. Coll. Cardiol. 47 (2006) 2267-2273
- Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Resnick HE, Lee ET, Best LG, de Simone G
Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome. The Strong Heart Study.
Am. J. Cardiol. 93 (2004) 40-44
- Cho BK, Park KR, Kim KY, Bae JH
Effects of ramipril on vascular response in patients with coronary artery disease.
Korean. Circ. J. 32 (2002) 674-679
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators
The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study.
Eur. Heart J. 27 (2006) 2338-2345
- Cockcroft JR, Webb DJ, Wilkinson IB
Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus.
J. Hum. Hypert. 14 (2000) 377-380
- Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, Krutikov AN, Yakovleva OI, Polunicheva EV, Ovchinnikova OA, Panov AV
Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene.
J. Int. Med. Res. 33 (2005) 30-38
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R
International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.
J. Am. Coll. Cardiol. 39 (2002) 257-265

Literaturverzeichnis

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S

The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.

Diab. Care. 22 (1999) 233-240

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. LIFE Study Group

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.

Lancet 359 (2002) 995-1003

Dart AM, Kingwell BA

Pulse pressure-a review of mechanisms and clinical relevance.

J. Am. Coll. Cardiol. 37 (2001) Mar 975-984

Deedwania PC, Volkova N

Current Treatment Options for the Metabolic Syndrome.

Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med. 7 (2005) 61-74

de Groote P, Herpin D, Diévert F, Hanon O, Trochu JN, Artigou JY, Galinier M, Habib G, Juillière Y, Neuder Y, Roudaut R, Komajda M

Treatment of heart failure with preserved systolic function.

Arch. Cardiovasc. Dis. 101 (2008) 361-372

de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, Dávila-Román VG
Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass.

Eur. Heart. J. 28 (2007) 553-559

Delles C, Raff U, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM, Schmieder RE

Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes.

Am. J. Hypertens. 21 (2008) 1330-1336

Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, Pfeffer MA, Granger CB, Olofsson B, McKelvie RS,

Ostergren J, Michelson EL, Johansson PA, Wang D, Yusuf S; CHARM Investigators

Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure.

JAMA 294 (2005) Oct 1794-1798

de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB

Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension.

Hypertension 33 (1999) 800-805

de Sutter J, de Backer J, Van de Veire N, Velghe A, de Buyzere M, Gillebert TC

Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E'/E').

Am. J. Cardiol. 95 (2005) 1020-1023

Literaturverzeichnis

- Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L, Fogari R
Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study.
Clin. Ther. 26 (2004) 1228-1236
- Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Salvadeo SA, Ragonesi PD, Ferrari I, Gravina A, Fassi R, Fogari R
Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone.
J. Clin. Pharm. Ther. 32 (2007) 261-268
- Diamant M, Tushuizen ME
The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD.
Curr. Diab. Rep. 6 (2006) 279-286
- Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, Capaldo B
Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration.
Diab. Med. 13 (1996) 321-324
- Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Gies M, Scheyer D, Kramer F, Scheffold T, Krahn T, Sause A, Füh R
Metabolic syndrome with or without diabetes contributes to left ventricular diastolic dysfunction.
Acta. Cardiol. 66 (2011) 167-174
- do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A
Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005.
Obes. Rev. 9 (2008) 11-19
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators
Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial.
Lancet 366 (2005) 1279-1289
- Dunselman PH
Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators
Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure.
Int. J. Cardiol. 77 (2001) 131-138
- Durbin RJ
Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance.
Diab. Obes. Metab. 6 (2004) 280-285

Literaturverzeichnis

Elliott HL

The efficacy and safety of telmisartan compared to atenolol and placebo in patients with hypertension. Paper presented at the 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension; Amsterdam (1998) 7-11

Ervin RB

Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Nat. Health. Stat. Report. 13 (2009) 1-7

Fahrmeir L, Kneib T, Lang S

Regression - Modelle, Methoden und Anwendungen
In Fahrmeir-Statistik, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009, 2nd edition, S.136/137

Fasshauer M, Paschke R

Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 46 (2003) 1594-1603

Fang ZY

Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms and therapeutic implications Endocr. Rev. 25 (2004) 543-567

Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A

Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. J. Hum. Hypertens. 21 (2007) 795-801

Ferrara LA, Guida L, Ferrara F, De Luca G, Staiano L, Celentano A, Mancini M

Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. J. Hum. Hypertens. 21 (2007) 729-735

Fierens F, Vanderheyden P, de Backer J, and Vauquelin G

Insurmountable angiotensin AT1 receptor antagonists: the role of tight antagonist binding. Eur. J. Pharm. 372 (1999) 199-206

Fogari R, Zoppi A, Ferrari I, Mugellini A, Preti P, Lazzari P, Derosa G

Comparative effects of telmisartan and eprosartan on insulin sensitivity in the treatment of overweight hypertensive patients. Horm. Metab. Res. 41 (2009) 893-898

Ford ES

Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 28 (2005)1769-1778

Literaturverzeichnis

Ford ES, Giles WH, Dietz WH

Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national Health and Nutrition Examination Survey.

JAMA 2787 (2002) 356-359

Freytag F, Holwerda NJ, Karlberg BE, Meinicke TW, Schumacher H

Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy: efficacy and safety.

Blood Press. 11 (2002) 173-181

Frick MH, Mc Gibney D, Tyler HM

Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 12 (1988) 76-78

Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG

A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 12 (1988) 103-106

Fuke Y, Fujita T, Satomura A, Wada Y, Matsumoto K

Alterations of insulin resistance and the serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes mellitus under the usual antihypertensive dosage of telmisartan treatment.

Diab. Technol. Ther. 12 (2010) 393-398

Galzerano D, Tammaro P, Cerciello A, Breglio R, Mallardo M, Lama D, Tuccillo B, Capogrosso P
Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicenter study.

J. Hum. Hypertens. 18 (2004) 53-59

Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM

Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.

J. Am. Coll. Cardiol. 49 (2007) 403-414

Gardin JM, Arnold AM, Bild DE, Smith VE, Lima JA, Klopfenstein HS, Kitzman DW

Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study.

Am. J. Cardiol. 82 (1998) 345-351

Gerstein HC, Mohan V, Avezum A, Bergenstal RM, Chiasson JL, Garrido M, MacKinnon I, Rao PV, Zinman B, Jung H, Joldersma L, Bosch J, Yusuf S.

DREAM On (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Ongoing Follow-up) Investigators

Long-term effect of rosiglitazone and/or ramipril on the incidence of diabetes.

Diab. 54 (2011) 487-495

Literaturverzeichnis

Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators

Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial.

Lancet 368 (2006) 1096-1105

Gosse P, Jullien V, Jarnier P, Lemetayer P, Clementy J

Reduction in arterial distensibility in hypertensive patients as evaluated by ambulatory measurement of the QKD interval is correlated with concentric remodeling of the left ventricle.

Am. J. Hypertens. 12 (1999) 1252-1255

Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA

Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study.

Ann. Intern. Med. 137 (2002) 631-639

Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, Nicolini E, Guasti L, Venco A

Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects.

Am. J. Hypertens. 19 (2006) 199-205

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.

J. Am. Coll. Cardiol. 44 (2004) 720-732

Ha TH, Seo HS, Choo WJ, Choi J, Suh J, Cho YH, Lee NH

The Effect of Metabolic Syndrome on Myocardial Contractile Reserve during Exercise in Non-Diabetic Hypertensive Subjects.

J. Cardiovasc. Ultras. 19 (2011) 176-182

Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D

Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study.

Ann. Intern. Med. 138 (2003) 10-16

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. HOT Study Group

Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.

Lancet 351 (1998) 1755-1762

Literaturverzeichnis

- Harada A, Okada T, Niki K, Chang D, Sugawara M
On-line noninvasive one-point measurement of pulse wave velocity.
Heart vessels 17 (2002) 61-68
- Havlik RJ, Brock D, Lohman K, Haskell W, Snell P, O'Toole M, Ribisl P, Vaitkevicius P, Spurgeon HA, Lakatta EG, Pullen P
High-density lipoprotein cholesterol and vascular stiffness at baseline in the activity counseling trial.
Am. J. Cardiol. 87 (2001) 104-107
- Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA
Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment.
Clin. Sci. Lond. 107 (2004) 539-557
- Henein M, Lindqvist P, Francis D, Mörner S, Waldenström A, Kazzam E
Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling. A cross-sectional study of healthy hearts (the Umeå General Population Heart Study)
Eur. Heart J. 23 (2002) 162-171
- Hillier TA, Fosse S, Balkau B, Simon D, Eschwège E, Fagot-Campagna A
Weight, the metabolic syndrome, and coronary heart disease in type 2 diabetes: associations among a national French sample of adults with diabetes-the ENTRED study.
J. Cardiometab. Syndr. 1 (2006) 318-325
- Hirai T, Sasyama S, Kawasaki T, Yagi SJ
Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis.
Circulation 80 (1989) 78-86
- Hollman G, Kristenson M
The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population-mainly a function of overweight?
Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 7 (2008) 21-26
- Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M
Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population.
J. Intern. Med. 251 (2002) 415-420
- Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K
Adiponectin actions in the cardiovascular system.
Cardiovasc. Res. 74 (2007) 11-18
- Houstis N, Rosen ED, Lander ES
Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance.
Nature 440 (2006) 944-948
- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE
Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes.
Diab. Care 25 (2002) 1129-1134

Literaturverzeichnis

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 164 (2004) 1066-1076

Huang GZ, Tang YH, Wang BY, Zhang B, Hu TJ, Zhang L, Zhang XY, Zhong Y. Effects of telmisartan on insulin resistance and visceral fat distribution in Chinese hypertensive patients with obesity. *Saudi. Med. J.* 32 (2011) 1017-1021

Hulthe J, Wiklund O, Bondjers G, Wikstrand J. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 (2000) 2140-2147

Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome and the impact of diabetes on coronary heart disease mortality in women and men: the San Antonio Heart Study. *Ann. Epidemiol.* 17 (2007) 870-877

Hwang YC, Jee JH, Kang M, Rhee EJ, Sung J, Lee MK. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with abnormal left ventricular diastolic function and structure independent of blood pressure and fasting plasma glucose level. *Int. J. Cardiol.* 159 (2012) 107-111

Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes. Res.* 12 (2004) 1616-1621

Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ. Res.* 88 (2001) 529-535

Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Shiomi M, Muragaki Y, Mochizuki S, Goto M, Yoshida K, Akasaka T. Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change. *J. Hypert.* 26 (2008) 964-972

Ingino C, Farsang C, Laucevicius A, Bergovec M. An open-label study investigating the efficacy and safety of 12-96 weeks of telmisartan treatment in patients with hypertension. *J. Int. Med. Res.* 31 (2003) 561-74

Literaturverzeichnis

- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L
Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.
Diab. Care 24 (2001) 683-689
- Israïli ZH, Lyoussi B, Hernández-Hernández R, Velasco M
Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients.
Am. J. Ther. 14 (2007) 386-402
- Jacob S, Motz W, Steinhagen-Thiessen E, Tschöpe D
Minimal metabolic data set for patients at high vascular risk.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 111 (2003) 471-474
- 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. 23 (2005) 463-473
- Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Baeuerle PA
Recent advances toward understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappa B.
Free Radic. Biol. Med. 28 (2000) 1317-1327
- Jarvis S
Angiotensin receptor blockers in clinical practice-implications of the ONTARGET study.
J. Int. Med. Res. 40 (2012) 10-7
- Jung AD, Kim W, Park SH, Park JS, Cho SC, Hong SB, Hwang SH, Kim W
The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension.
Korean Circ. J. 39 (2009) 180-184
- Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ
Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure.
JAMA 306 (2011) 856-863
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G
Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering.
Hypert. 51 (2008) 1617-1623
- Karlberg BE, Lins L-E, Hermansson K, for the TEES Study Group
Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension.
J. Hypertens. 17 (1999) 293-302
- Kawasaki T, Sasayama S, Yagi SI, Asakawa T, Hirai T
Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries.
Cardiovasc. Res. 21 (1987) 678-687

Literaturverzeichnis

Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K

Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome.

J. Hypertens. 30 (2012) 1646-1655

Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB

Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions.

J. Am. Coll. Cardiol. 18 (1991) 1243-1250

Klabunde R.E. (2007)

"Cardiovascular Physiology Concepts - Pulse Pressure"

(<http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP003.htm>)

Stand: 08.12.2012

Klocke RK, Landen H

Treatment of hypertension in daily practice. Current results of a postmarketing surveillance study with telmisartan.

MMW Fortschr. Med. 149 (2007) 59-67

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. 346 (2002) 393-403

Kontny F, Risanger T, Bye A, Arnesen Ø, Johansen OE

TELMIMORE Study Investigators Effects of telmisartan on office and 24-hour ambulatory blood pressure: an observational study in hypertensive patients managed in primary care.

Vasc. Health. Risk. Manag. 4 (2010) 31-38

Kubik M, Chudek J, Adamczak M, Wiecek A

Telmisartan improves cardiometabolic profile in obese patients with arterial hypertension.

Kidney Blood Press. Res. 35 (2012) 281-289

Kukulski T, Voigt JU, Wilkeshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR

A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study.

Echocardiography 17 (2000) 639-651

Kurtz TW

Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator.

Acta. Diabetol. 42 (2005) 9-16

Kurtz TW, Pravenec M

Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system.

J. Hypertens. 22 (2004) 2253-2261

Literaturverzeichnis

- Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, Lewanczuk R, Houde M, Pesant Y, Wright J, Wilson T, Martin K
A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine.
Blood Press. Monit. 3 (1998) 295-302
- Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S
A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring.
Am. J. Hypertens. 19 (2006) 104-112
- 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. 288 (2002) 2709-2716
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A
Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.
Hypertension 37 (2001) 1236-1241
- Lee AT, Cerami A
Role of glycation in aging.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 663 (1992) 63-70
- Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS Jr.
Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men.
JAMA 270 (1993) 2823-2828
- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH
Arterial wall compliance in diabetes.
Diab. Med. 9 (1992) 114-119
- Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, Joseph RC, Kongola K, Coppack SW, Gosling RG
Relation between Number of Cardiovascular Risk Factors/Events and Noninvasive Doppler Ultrasound Assessments of Aortic Compliance.
Hypertension 32 (1998) 565-569
- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G
Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study.
Hypertension 34 (1999) 201-206
- Lim SY, Kim SW, Kim EJ, Kang JH, Kim SA, Kim YK, Na JO, Choi CU, Lim HE, Han SW, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ
Telmisartan versus valsartan in patients with hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and inflammatory parameters.
Korean Circ. J. 41 (2011) 583-589

Literaturverzeichnis

Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J

Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study.

Lancet 368 (2006) 1673-1679

Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, Lakatta EG, Kuller LH

Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study.

Am. J. Hypertens. 15 (2002) 16-23

Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM

A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 12 (1988) 85-88

Maillard MP, Perregaux C, Centeno C, Stangier J, Wienen W, Brunner HR, Burnier M

In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 302 (2002) 1089-1095

Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop P, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, Yki-Järvinen H

Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus.

Circulation 94 (1996) 1276-1282

Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Moriai Y, Nakamura M

Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance.

Metabolism 57 (2008) 1473-1478

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B

Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

J. Hypertens. 25 (2007) 1105-1187

Literaturverzeichnis

Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, Daikuhara H, Nakamura H, Taoka T, Kohno M

Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens. Res.* 29 (2006) 897-903

Mattioli AV, Zennaro M, Bonatti S, Bonetti L, Mattioli G

Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan.

Int. J. Cardiol. 97 (2004) 383-388

Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M

Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: A direct comparison of three AT1 receptor antagonists.

Hypertension 33 (1999) 850-855

McGill JB, Reilly PA

Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial.

Clin. Ther. 23 (2001) 833-850

McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. NAVIGATOR Study Group.

Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events.

N. Engl. J. Med. 22 (2010) Apr 1477-1490

Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U

Antihypertensive therapy in diabetic hypertensive patients.

Am. J. Hypertens. 14 (2001) 12-16

Misra A, Khurana L

Obesity and the metabolic syndrome in developing countries.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 93 (2008) 9-30

Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, Oiso Y

Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences.

Diabetes Care 28 (2005) 757-758

Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T

Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging.

J. Hypertens. 27 (2009) 1892-1899

Literaturverzeichnis

- Mori H, Okada Y, Arao T, Nishida K, Tanaka Y
Telmisartan at 80 mg/Day Increases High-Molecular-Weight Adiponectin Levels and Improves Insulin Resistance in Diabetic Patients.
Adv. Ther. 29 (2012) 635-644
- Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K
Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension.
Hypertens. Res. 29 (2006) 567-572
- Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K
Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR- γ activation.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 356 (2007) 1024-1030
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ
The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis.
J. Am. Coll. Cardiol. 28 (2010) 1113-1132
- Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS
A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 12 (1988) 79-84
- Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G
Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage.
J. Intern. Med. 257 (2005) 503-513
- Müller-Fielitz H, Landolt J, Heidbreder M, Werth S, Vogt FM, Jöhren O, Raasch W
Improved insulin sensitivity after long-term treatment with AT1 blockers is not associated with PPAR γ target gene regulation.
Endocrinology 153 (2012) 1103-1115
- Murakami K, Wada J, Ogawa D, Horiguchi CS, Miyoshi T, Sasaki M, Uchida HA, Nakamura Y, Makino H
The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO).
Diab. Vasc. Dis. Res. 10 (2013) 93-96
- Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL
Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia.
Circulation 98 (1998) 1504-1509

Literaturverzeichnis

- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A
Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.
Eur. J. Echocardiogr. 10 (2009) 165-193
- Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA
Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia.
A new application of tissue doppler imaging.
Circulation 98 (1998) 1644-1650
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Qionones MA
Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.
J. Am. Coll. Cardiol. 30 (1997) 1527-1533
- Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al.
Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men.
Atherosclerosis 107 (1994) 239-246
- Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G
Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease.
J. Hum. Hypertens. 25 (2011) 144-151
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R
Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association.
Diab. Care. 27 (2004) 256-263
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G
Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mildto- moderate hypertension.
Am. J. Ther. 6 (1999) 161-166
- Neutel JM, Klein C, Meinicke TW, Schumacher H
Long-term efficacy and tolerability of telmisartan as monotherapy and in combination with other antihypertensive medications.
Blood Press. 11 (2002) 302-309
- Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A
Telmisartan Study Group. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension.
Hypertens. Res. 28 (2005) 555-563

Literaturverzeichnis

Neutel JM, Smith DHG, Reilly PA

The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension.
Int. J. Clin. Pract. 53 (1999) 175-178

Neutel JM, Smith DHG

Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension.
Adv. Ther. 15 (1998) 206-217

Niki K, Sugawara M, Chang D, Harada A, Okada T, Sakai R, Uchida K, Tanaka R, Mumford CE

A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility.
Heart Vessels 17 (2002) 12-21

Nishimura RA, Tajik AJ

Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echokardiography is the clinician's Rosetta Stone
J. Am. Coll. Cardiol. 30 (1997) 8-18

Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K

Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study.
Lancet. 359 (2002) 2140-2144

Ohte N, Narita H, Sugawara M, Niki K, Okada T, Harada A, Hayano J, Kimura GH

Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing ventricular systolic and early diastolic performance.
Heart Vessels. 18 (2003) 107-111

Okoshi K, Guimarães JF, Di Muzio BP, Fernandes AA, Okoshi MP

[Diabetic cardiomyopathy]
Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 51 (2007) 160-167

Okura T, Watanabe S, Kurata M, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Jotoku M, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J

Long-term effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on carotid arterial stiffness and hemodynamic alterations in patients with essential hypertension.
Clin. Exp. Hypertens. 30 (2008) 415-422

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ

Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study.
Circulation 102 (2000) 1788-1794

On YK, Chung WY, Chae IH, Kim CH, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS

Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition and vitamin C in essential hypertension.
Korean Circ. J. 31 (2001) 411-419

Literaturverzeichnis

Ouwens DM, Diamant M

Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

Arch. Physiol. Biochem. 113 (2007) 76-85

Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM

Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.

N. Engl. J. Med. 355 (2006) 251-259

Park JH, Marwick TH

Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography.

J. Cardiovasc. Ultras. 19 (2011) 169-173

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.

Arch. Intern. Med. 163 (2003) 427-436

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL

How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.

Eur. Heart. J. 28 (2007) 2539-2550

Pershadsingh HA, Kurtz TW

Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease.

Diab. Care 27 (2004) 1015

Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, Cline GW, Befroy D, Zeman L, Kahn BB, Papademetris X, Rothman DL, Shulman GI

The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 104 (2007) 12587-12594

Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Davila-Roman VG

Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: Assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging.

J. Am. Coll. Cardiol. 43 (2004) 1399-1404

Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, Zivanovic B, Dragicevic J, Vasiljevic Z, Babic R

Ventricular and vascular remodelling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients.

J. Int. Med. Res. 33 (2005) 39A-49A

Pfützner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübber G, Forst T

Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes.

Diab. Care 27 (2004) 682-687

Literaturverzeichnis

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R

Intima plus Media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.
Circulation 74 (1986) 1399-1406

Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil RT, Dumesnil JG

Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.
Diab. Care 24 (2001) 5-10

Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ

Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women.
Am. J. Cardiol. 73 (1994) 460-468

Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C

Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 9 (1996) 736-760

Raev DC

Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients.
Diab. Care 17 (1994) 633-639

Reaven GM

Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human Disease.
Diabetes 37 (1988) 1595-1607

Reaven GM

Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease.
Panminerva Med. 47 (2005) 201-210

Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV

Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study.
Diab. Care 26 (2003) 861-867

Rhee MY, Han SS, Lyu S, Lee MY, Kim YK, Yu SM

Short-term treatment with angiotensin II antagonist in essential hypertension: effects of losartan on left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular mass, and aortic stiffness.
Korean Circ. J. 30 (2000) 1341-1349

Rosen ED, Spiegelman BM

PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth.
J. Biol. Chem. 276 (2001) 37731-37734

Literaturverzeichnis

Rosen P, Du X, Tschöpe D

Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by alpha-tocopherol?

Mol. Cell. Biochem. 188 (1998) 103-111

Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, BranWood AW, Grishman A

New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.

Am. J. Cardiol. 30 (1972) 595-602

Ruilope LM

Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. Review.

Curr. Med. Res. Opin. 27 (2011) 1673-1682

Safar ME

Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors.

Curr. Opin. Nephrol. Hypert. 10 (2001) 257-261

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H

Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.

Circulation 107 (2003) 2864-2869

Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR

Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Fasting Glucose and Insulin Concentrations Are Associated With Arterial Stiffness Indexes. The Aric Study

Circ. 91 (1995) 1432-1443

Sarti C, Gallagher J

The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment.

J. Diab. Compli. 20 (2006) 121-132

Sartori M, Ceolotto G, Papparella I, Baritono E, Ciccariello L, Calò L, Leoni M, Semplicini A

Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients.

Am. J. Hypertens. 17 (2004) 604-610

Satoh M, Tabuchi T, Minami Y, Takahashi Y, Itoh T, Nakamura M

Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease.

Clin. Ther. 31 (2009) 2113-2125

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O

Metabolic syndrome with and without reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.

Circulation 108 (2003) 414-419

Literaturverzeichnis

Scheen AJ

Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials.

Diab. Metab. 30 (2004) 487-496

Schelling A, Ramsay LE, Freytag F

The long term safety and efficacy of telmisartan compared to atenolol in the treatment of hypertension.

J. Hum. Hypert. 13 (1999) 11

Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM

Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes.

Diab. Care 30 (2007) 1351-1356

Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U

Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor- γ activity.

Circulation 109 (2004) 2054-2057

Schwarz ER, Dashti R

The clinical quandary of left and right ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure.

Cardiovasc. J. Afr. 21 (2010) 212-220

Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG

Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness.

J. Am. Coll. Cardiol. 43 (2004) 1388-1395

Seo JM, Park TH, Lee DY, Cho YR, Baek HK, Park JS, Kim MH, Kim YD, Choi SY, Lee SM, Hong YS

Subclinical Myocardial Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients without Hypertension.

J. Cardiovasc. Ultras. 19 (2011) 134-139

Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourcière Y

Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study.

Cardiovasc. Diabetol. 6 (2007) 28

Sharpe M, Jarvis B, Goa KL

Telmisartan: a review of its use in hypertension.

Drugs 61 (2001) 1501-1529

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ

Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.

Diab. Res. Clin. Pract. 87 (2010) 4-14

Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T

Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome.

J. Hypertens. 25 (2007) 841-848

Literaturverzeichnis

Simková A, Bulas J, Murín J, Kozlíková K, Janiga I

[Metabolic syndrome and aortic stiffness].

Vnitr. Lek. 56 (2010) 1000-1004

Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J

Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk.

J. Hypert. 20 (2002) 159-69

Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F

Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction.

Apoptosis 5 (2000) 415-418

Sironi L, Nobili E, Gianella A, Gelosa P, Tremoli E

Anti-inflammatory properties of drugs acting on the renin-angiotensin system.

Drugs Today (Barc). 41 (2005) 609-622

Smith DH, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J

Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension.

J. Clin. Pharmacol. 40 (2000) 1380-1390

Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P

Once-daily Telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension.

Adv. Ther. 15 (1998) 229-240

Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A,

Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC,

Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA

AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.

Circulation 104 (2001) 1577-1579

Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD,

Lee YW

Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function.

J. Am. Coll. Cardiol. 30 (1997) 474-480

Song JC, White CM

Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension.

Formulary 36 (2001) 487-499.

Sowers JR

Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin.

Clin. Cornerstone 9 (2008) 32-38

Literaturverzeichnis

- Spác J, Soucek M, Riháček I, Nemcová H, Pluháček L
[Aortic pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and hypertension treated with sartans].
Vnitr. Lek. 56 (2010) 880-883
- Stangier J, Schmid J, Türck D, Switek H, Verhagen A, Peeters PA, van Marle SP, Tamminga WJ, Sollie FA, Jonkman JH
Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered telmisartan in healthy volunteers.
J.Clin.Pharmacol. 40 (2000) 1312-1322
- Stangier J, Su CA
Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and amlodipine plus telmisartan in healthy volunteers.
J. Clin. Pharmacol. 40 (2000a) 1347-54
- Stangier J, Su CA, Fraunhofer A, Tetzloff W
Pharmacokinetics of acetaminophen and ibuprofen when coadministered with telmisartan in healthy volunteers.
J. Clin. Pharmacol. 40 (2000) 1338-1346
- Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Sollie FA, Oosterhuis B, Jonkman JH
Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers.
J. Clin. Pharmacol. 40 (2000b) 1331-1337
- Stangier J, Su CA, Roth W
Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients.
J. Int. Med. Res. 28 (2000) 149-167
- Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J
Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome.
Exp. Clin. Endocrinol. Diab. 109 (2001) 548-559
- Sugawara M, Niki K, Furuhashi H, Ohnishi S, Suzuki S
Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans.
Heart Vessels 15 (2000) 49-51
- Sugimoto K, Qi NR, Kazdová L, Pravenec M, Ogihara T, Kurtz TW
Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis.
Hypertension 47 (2006) 1003-1009
- Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T
Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes.
J. Clin. Pharm. Ther. 37 (2012) 319-327

Literaturverzeichnis

- Sun YH, Anderson TJ, Parker KH, Tyberg JV
Wave-intensity analysis: a new approach to coronary hemodynamics.
J. Appl. Physiol. 89 (2000) 1636-1644
- Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN
Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 7 (1994) 441-458
- Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P
Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition.
Hypertension 38 (2001) 429-433
- Symeonides P, Koulouris S, Vratsista E, Triantafyllou K, Ioannidis G, Thalassinos N, Katritsis D
Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study.
Eur. J. Echocardiogr. 8 (2007) 480-486
- Tadic M, Ivanovic B, Kostic N, Simic D, Matic D, Celic V
Metabolic syndrome and left ventricular function: is the number of criteria actually important?
Med. Sci. Monit. 18 (2012) 282-289
- Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J-I, Onozuka H, Takagi C, Makita Y, Matsuo H, Kusuoka H, Kitabatake A, Nishimura RA, Appleton C
New approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography.
J. Am. Coll. Cardiol. 27 (1996) 365-371
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z
Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study.
Eur. Heart J. 29 (2008) 339-347
- Uchida H, Nakamura Y, Kaihara M, Sugimoto T, Norii H, Sasaki M, Sato H, Makino H
Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension.
Hypert. Res. 27 (2004) 545-550
- Unger T, Kaschina E
Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives.
Drug Saf. 26 (2003) 707-720
- van Popele NM, Westendorp IC, Bots ML
Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women.
Diabetologia 43 (2000) 665-672

Literaturverzeichnis

- Vanderheyden PM, Fierens FL, Vauquelin G
Angiotensin II type 1 receptor antagonists. Why do some of them produce insurmountable inhibition?
Biochem. Pharmacol. 60 (2000) 1557-1563
- Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, Kim JH, Jennings G, Jansky P, Chen JH, Liu L, Gao P, Probstfield J, Teo K, Yusuf S
ONTARGET/TRANSCEND Investigators
Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease.
Circulation 120 (2009) 1380-1389
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM
Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome.
Cardiovasc. Diabetol. 15 (2005) 6
- von Bibra H, Siegmund T, Hansen A, Jensen J, Schumm-Draeger PM
Augmentation of myocardial function by improved glycemetic control in patients with type 2 diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wochenschr. 132 (2007) 729-734
- von Bibra H, St John Sutton M
Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis.
Diabetologia 53 (2010) 1033-1045
- von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen, A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L
Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with typ 2 diabetes mellitus: a methodological study.
Diab. Vasc. Dis. Res. 2 (2005) 24-30
- von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schömig A, Schwaiger M
Regional diastolic function by pulsed doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing.
J. Am. Coll. Cardiol. 36 (2000) 444-452
- Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, Vlachopoulos CV, Kyvelou SM, Spanos P, Cokkinos DV, Stefanadis CI
Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: focus on distinct definitions.
Int. J. Cardiol. 138 (2010) 119-125
- Wakino S, Law RE, Hsueh WA
Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARgamma.
J. Diab. Compl. 16 (2002) 46-49
- Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE

Literaturverzeichnis

- Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (2003) 820-826
- Watanabe M, Inukai K, Sumita T, Ikebukuro K, Ito D, Kurihara S, Ono H, Awata T, Katayama S
Effects of telmisartan on insulin resistance in Japanese type 2 diabetic patients.
Intern. Med. 49 (2010) 1843-1847
- Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC
Once-daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 12 (1988) 72-75
- Wienen W, Entzeroth M, van Meel J, Stangier J, Busch U, Ebner T, Schmid J, Lehmann H, Matzek K, Kempthorne-Rawson J, Gladigau V, Huel N
A review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist.
Cardiovasc. Drug Rev. 28 (2000) 127-156
- Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R. PRISMA I Study Group
The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I).
J. Hypert. 24 (2006) 193-200
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J
Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population.
Circ. 113 (2006) 664-670
- Winer N, Weber MA, Sowers JR
The effect of antihypertensive drugs on vascular compliance.
Curr. Hypertens. Rep. 3 (2001) 297-304
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH
Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity.
Circulation 110 (2004) 3081-3087
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY, Haluska B, Leano R, Marwick TH
Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome.
Am. J. Cardiol. 96 (2005) 1686-1691
- Woodman RJ, Watts GF
Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus.
Med. Sci. Monit. 9 (2003) 81-89
- Xu S, Ying J, Jiang B, Guo W, Adachi T, Sharov V, Lazar H, Menzoian J, Knyushko TV, Bigelow D, Schöneich C, Cohen RA
Detection of sequence-specific tyrosine nitration of manganese SOD and SERCA in cardiovascular disease and aging.
A. J. P. Heart 290 (2006) 2220-2227

Literaturverzeichnis

- Yamada S, Ano N, Toda K, Kitaoka A, Shiono K, Inoue G, Atsuda K, Irie J
Telmisartan but not candesartan affects adiponectin expression in vivo and in vitro.
Hypert. Res. 31 (2008) 601-606
- Yamana A, Arita M, Furuta M, Shimajiri Y, Sanke T
The angiotensin II receptor blocker telmisartan improves insulin resistance and has beneficial effects in hypertensive patients with type 2 diabetes and poor glycemic control.
Diabetes Res. Clin. Pract. 82 (2008) 127-131
- Yazici HU, Sen N, Tavil Y, Hizal F, Turfan M, Poyraz F, Boyaci B, Cengel A
Left ventricular functions in patients with cardiac syndrome X: a tissue Doppler study.
Anadolu. Kardiyol. Derg. 9 (2009) 467-472
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H
Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms.
Circulation 105 (2002) 1861-1870
- Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW
Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction.
Circulation 105 (2002) 1195-1201
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B; HOPE Study Investigators.
Ramipril and the development of diabetes.
JAMA 286 (2001) 1882-1885
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Olofsson B, Probstfield J, McMurray JV
Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure.
Circulation 112 (2005) 48-53
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G
Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.
N. Engl. J. Med. 342 (2000) 145-153
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. ONTARGET Investigators.
Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.
N. Engl. J. Med. 358 (2008) 1547-1559
- Zabaloitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA
Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.
Am. J. Cardiol. 87 (2001) 320-323

Literaturverzeichnis

Zhu JR, Bai J, Cai NS, Tang B, Fan WH, Guo JZ, Ke YN, Guo JX, Sheng LH, Lu ZY, Cheng NN
Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a
multicentre, randomised, double-blind study.
Int. J. Clin. Pract. Suppl. 145 (2004) 46-49

Zimmet PZ, Alberti KG, Shaw JE
Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition.
Med. J. Aust. 183 (2005) 175-176

Danksagung

7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. H. von Bibra für die Bereitstellung des Themas und die gute und konstruktive Zusammenarbeit. Ich möchte mich für die engagierte Betreuung und große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger, Leiterin der Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, für die Bereitschaft, diese Dissertation in ihrer Abteilung zu ermöglichen.

Ein großer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen für die große Hilfe bei der Patientenbetreuung und medizinischen Fragestellungen.

Des Weiteren danke ich Frau Engel Christine für die guten Ratschläge und tatkräftige Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, und den Mitarbeitern des Icke-Institut Mainz für die Auswertung der laborchemischen Untersuchung bedanken.

Von Herzen bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Brüdern, die mich während meines Studiums und bei der Fertigstellung der Arbeit durch Rat, Geduld und Verständnis unterstützt haben.

Curriculum Vitae

8. Curriculum Vitae**Persönliche Daten**

Name:	Bettina Salmen
Geburtsdatum:	09.04.1984
Geburtsort:	Traunstein
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Studium

WS 2004/2005 – WS 2006/2007	Humanmedizin, Vorklinik LMU/TU München
20. März 2007	Ärztliche Vorprüfung
SS 2007 – SS 2011	Humanmedizin, Klinik TU München
15. April 2011	Staatsexamen Humanmedizin

Schulgang

1994 – 1997	5.-7. Klasse Chiemgau Gymnasium Traunstein
1997 – 2000	8.-10. Klasse Reifenstuhlrealschule Traunstein
2000 – 2002	Fachoberschule für Gestaltung München Abschluss: Fachhochschulreife
2002 – 2004	Abendgymnasium Salzburg
02 / 2004	Abschluss: Matura

Praktisches Jahr

20010/2011	Praktisches Jahr
02/2010 – 06/2010	1. Terial Urologie Klinikum rechts der Isar
06/2010 – 10/2010	2. Terial Innere Medizin Klinikum Bogenhausen Rheumatologie, Ambulanz
10/2010 – 01/2011	3. Terial Chirurgie Klinikum Bogenhausen Allgemeinchirurgie, Thoraxchirurgie, Plastische Chirurgie, Ambulanz

Publikationen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Poster:

45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 12-15 Mai 2010 in Stuttgart
Bei Patienten mit metabolischem Syndrom verbessert Telmisartan aber nicht Amlodipin bei antihypertensiver Behandlung die Herzfunktion und postprandiale vaskuläre Compliance.
von Bibra H, Siegmund T, Salmen B, Schumm-Draeger PM

von Bibra H, Siegmund T, Salmen B, Schumm-Draeger PM
Bei Patienten mit metabolischem Syndrom verbessert Telmisartan aber nicht Amlodipin bei antihypertensiver Behandlung die Herzfunktion und postprandiale vaskuläre Compliance.
Städt. Klinikum Bogenhausen, Diabetes Center, München, Germany
Diabetologie und Stoffwechsel 5 (2010) S 01