

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Klinische Studien/Klinische

Praxis: Metabolische Effekte der

Angiotensin-Rezeptor-Blocker:

PPARgamma-Modulation von

Telmisartan

Bur A

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(11-12), 310-312

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

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

Lieferung:

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

Abbestellen:

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

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

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

Metabolische Effekte der Angiotensin-Rezeptor-Blocker: PPAR γ -Modulation von Telmisartan

A. Bur

■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist häufig mit einer Reihe von anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vergesellschaftet. Viszerale Adipositas, Insulinresistenz, gestörter Glukosestoffwechsel und Dyslipidämie werden als „Metabolisches Syndrom“ zusammengefaßt. Dieses Muster an Risikofaktoren findet sich bei 15–25 % der Bevölkerung in den Industriestaaten und ist für ein außergewöhnlich hohes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verantwortlich.

In den meisten Fällen sind die derzeit zur Blutdrucksenkung verwendeten Medikamente nicht dazu geeignet, das Metabolische Syndrom mitzubehandeln. Dies ist insofern erklärbar, als die heute verwendeten Antihypertensiva in einer Zeit entwickelt wurden, als die Assoziation zwischen Hypertonie und Metabolischem Syndrom noch nicht genau erkannt war. Die derzeit verfügbaren Antihypertensiva wurden daher ausschließlich zur Blutdrucksenkung entwickelt.

Angiotensin-converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I), die über eine Blockierung der Angiotensin-II-Bildung wirken, und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), die die Bindung von Angiotensin II an den Typ-I-Rezeptor unterdrücken, werden in großem Umfang zur Therapie der arteriellen Hypertonie und in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Zusätzlich zur peripheren Vasokonstriktion beeinflußt Angiotensin II die Transkription von multiplen Genen, die am Zellwachstum, an der Zellproliferation, der Atherogenese und der Thrombusentstehung beteiligt sind.

Die pharmakologische Blockade des Renin-Angiotensin-Systems hat eine Reduktion der durch Angiotensin II verursachten Veränderungen in der Expression einer Vielfalt von Genen zur Folge. Neueste Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Angiotensin-II-Rezeptorblockade ebenfalls die Expression von Genen, die in den Glukosestoffwechsel involviert sind, beeinflussen kann. Dennoch wurden bis jetzt weder ACE-I noch ARB bei konventionellen Therapieprogrammen zur Behandlung der Insulinresistenz und Dyslipidämie bei Patienten mit Diabetes oder Metabolischem Syndrom in Betracht gezogen.

Die Effekte der ARB auf Insulinresistenz und Dyslipidämie wurden in einigen randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. In der ALPINE-Studie wurden die Effekte des ARB-Candesartan und des Diuretikums Hydrochlorothiazid (HCTZ) bei 392 Hypertonikern in einem Zeitraum von einem Jahr untersucht. Vor Beginn der Therapie hatten beide Therapiegruppen nahezu identische Nüchternblutzucker-, Insulin- und Triglyzeridwerte. Nach 12 Monaten zeigten die Patienten in der Candesartan-Gruppe keine signifikante Änderung der Werte für Glukose, Insulin und Triglyzeride. Bei jenen Patienten, die mit HCTZ behandelt worden waren, war ein signifi-

kanter Anstieg dieser Parameter zu beobachten ($p < 0,001$). Während der Studiendauer entwickelten signifikant mehr Patienten in der HCTZ-Gruppe einen Diabetes und ein Metabolisches Syndrom als in der Candesartan-Gruppe. Die Autoren kamen demnach zu dem Schluß, daß sich Candesartan in bezug auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel neutral verhält. Unter Therapie mit HCTZ verschlechtert sich das metabolische Profil bei Patienten mit einer neu diagnostizierten arteriellen Hypertonie.

In der LIFE-Studie wurde bei 7998 Patienten als sekundärer Endpunkt die Inzidenz an neu aufgetretenem Diabetes evaluiert. In der Losartan-Gruppe lag diese Inzidenz deutlich niedriger ($p < 0,001$) als bei den mit Atenolol therapierten Patienten. In der VALUE-Studie war in der Valsartan-Gruppe die Rate an neu aufgetretenem Diabetes deutlich niedriger als in der Amlodipin-Gruppe. Allerdings führten weder die LIFE-Studie noch die VALUE-Studie eine Placebogruppe. Es ist daher unklar, ob die niedrigere Inzidenz an Diabetesneuerkrankungen durch die anti-diabetischen Effekte der ARB, oder die diabetogenen Wirkungen der Vergleichssubstanzen erklärbar ist. Einige klinische Studien deuten an, daß die ARB mit einer reduzierten Inzidenz an Diabetesneuerkrankungen vergesellschaftet sind. Das Fehlen von positiven metabolischen Vorteilen in anderen Studien läßt hingegen Zweifel aufkommen, daß alle ARB metabolisch neutral sind.

Neue experimentelle Ergebnisse lassen allerdings vermuten, daß nicht alle ARB gleich sind. Der ARB Telmisartan kann die metabolische Funktion im Molekularbereich über die Aktivierung des „Peroxisome proliferator-activated receptor gamma“ (PPAR γ), ein gut erforschtes Ziel für insulinsensibilisierende Antidiabetika, positiv beeinflussen.

■ Die Beeinflussung von PPAR γ und das Metabolische Syndrom

PPAR γ ist ein Zellrezeptor, der eine wichtige Rolle im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel spielt. Dieser Rezeptor ist ein gesichertes Ziel in der Therapie der Insulinresistenz, des Diabetes und beim Metabolischen Syndrom. Humane genetische Studien zeigten, daß Mutationen des PPAR γ -Rezeptorgens zu schwerer Hyperinsulinämie und zum Metabolischen Syndrom führen. Dies bestätigt die zentrale Rolle des PPAR γ -Rezeptors bei der Aufrechterhaltung eines normalen Glukose- und Lipidstoffwechsels.

PPAR γ bildet einen Komplex mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) innerhalb des Zellkerns. Nach seiner Aktivierung beeinflußt der Komplex die Expression von Genen, die eine Vielzahl von Wirkungen auf den Fettsäuremetabolismus, die Insulinsensitivität und die Differenzierung von Adipozyten vermitteln. Zwei PPAR γ -Aktivatoren – Pioglitazon und Rosi-

glitazon – führen zu einer gesteigerten Insulinsensitivität, senken Fettsäuren und Triglyzeride im Serum und führen in einigen Fällen zu einem Anstieg der Serumspiegel des günstigen HDL-Cholesterins. Beide Substanzen sind zugelassene Therapeutika in der Therapie des Typ-2-Diabetes. Allerdings haben diese Substanzen einen geringen antihypertensiven Effekt und zeigen Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Ödeme und Herzinsuffizienz. Dieses Nebenwirkungsprofil begrenzt ihre Einsetzbarkeit in der Therapie von prädiabetischen und diabetischen Patienten mit arterieller Hypertonie.

■ Telmisartan als PPAR γ -Modulator: präklinische Evidenz

Erst rezent wurde berichtet, daß Telmisartan, ein klinisch erprobter ARB mit einer gut dokumentierten antihypertensiven Wirkung, strukturelle Ähnlichkeiten mit Pioglitazon aufweist und die Eigenschaft besitzt, PPAR γ zu aktivieren. Telmisartan führte in therapeutischen Konzentrationen zu einer signifikanten Aktivität des PPAR γ -Rezeptors. Im Gegensatz dazu hatten andere kommerziell erhältliche ARB, wie Losartan, Eprosartan, Candesartan, Valsartan, Olmesartan und Irbesartan, bei den gleichen Konzentrationen nur eine geringe Potenz zur Aktivierung von PPAR γ . Höhere Konzentrationen von Irbesartan führten zu einer Aktivierung von PPAR γ . Telmisartan ist ein mittelstark wirksamer selektiver PPAR γ -Agonist, der im Vergleich mit konventionellen vollständigen Agonisten wie Pioglitazon und Rosiglitazon eine 25–30%ige Rezeptoraktivierung erzielt.

Die partiell agonistische Wirkung von Telmisartan auf PPAR γ hat potentielle therapeutische Konsequenzen. Während herkömmliche PPAR γ -Aktivatoren den Rezeptor vollständig aktivieren, führen selektive PPAR γ -Modulatoren nur zu einer teilweisen Aktivierung. Dies führt zu Verbesserungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels, bei fehlenden Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Fettakkumulation.

Die antidiabetischen Effekte von Telmisartan in Zusammenhang mit der PPAR γ -modulierenden Wirkung wurden an Ratten untersucht, die mit einer fett- und kohlenhydratreichen Diät gefüttert wurden. Nach 50 Tagen hatte eine Therapie mit Telmisartan 5 mg/kg die Seruminsulinspiegel reduziert und führte zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaglukose ($p < 0,01$) und der Serumtriglyzeride ($p < 0,05$) bei gleichzeitiger signifikanter abgeschwächter Gewichtszunahme (10 % weniger; $p < 0,01$) verglichen mit Losartan 5 mg/kg oder einer Kontrollgruppe.

■ Telmisartan als PPAR γ -Modulator: klinische Evidenz

Die klinische Evidenz für Telmisartan als therapeutisch bedeutender PPAR γ -Modulator wächst stetig an. Bisher vorliegende Daten – eine Fallstudie, eine Post-Marketing-Beobachtung und drei kleine klinische Studien – weisen deutlich darauf hin, daß eine Therapie mit Telmisartan zu Verbesserungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel führt.

In dem Fallbericht wurden einem 52jährigen Mann mit Metabolischem Syndrom einmal täglich 80 mg Telmisartan verabreicht. Nach acht Wochen Therapie waren Insulin- und Glukosewerte in den Normalbereich gesunken. Im Anschluß wurde die Therapie auf eine einmal tägliche Gabe von 160 mg Valsartan geändert. Nach sechs Wochen waren Nüchternblutzucker- und Insulinwerte wieder angestiegen. Die daraufhin erneut auf Telmisartan gewechselte Therapie senkte Glukose- und Insulinspiegel wieder auf normale Werte.

Dieser Fallbericht dokumentiert, wie durch eine Therapie mit Telmisartan das Insulin- und Glukoseprofil eines Hochrisikopatienten mit einem Metabolischen Syndrom verbessert wurde und legt ein Fehlen ähnlicher Effekte durch eine Therapie mit Valsartan nahe.

In einer Post-Marketing-Beobachtungsstudie wurden Hypertoniker in Allgemeinkliniken in Deutschland einmal täglich mit 40–80 mg Telmisartan behandelt. Diese insgesamt 3643 Patienten mit Typ-2-Diabetes wiesen nach einer sechs Monate anhaltenden Therapie deutlich reduzierte Plasmaglukose- und Serumtriglyzeridwerte auf.

In einer kleinen Studie an 18 Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes, die mit Valsartan und Candesartan über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten behandelt wurden, konnte kein positiver metabolischer Effekt beobachtet werden. Im Anschluß wurden die Patienten für 12 Wochen mit 40 mg Telmisartan therapiert. Die Therapie mit Telmisartan resultierte in einer signifikanten Reduktion des Nüchterninsulins und in einer nichtsignifikanten Reduktion der Nüchternblutglukosewerte und des HbA_{1c}. Außerdem wurden die Serumtriglyzeride signifikant gesenkt.

Unter Therapie mit Telmisartan sank das hs-CRP statistisch signifikant ($p < 0,05$) ab, und das Adiponektin wurde statistisch signifikant erhöht ($p < 0,005$). Adiponektin und hs-CRP sind eng mit der Insulinresistenz und der Entstehung einer Atherosklerose vergesellschaftet. Demnach konnte in dieser Untersuchung der neben der antihypertensiven Wirkung zusätzlich günstige Effekt von Telmisartan auf die Insulinsensitivität und die Atherosklerose demonstriert werden.

In zwei weiteren prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurden die metabolischen Effekte von Telmisartan untersucht. In die erste Studie wurden 119 Patienten mit einer milden Hypertonie und Typ-2-Diabetes eingeschlossen. Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder Telmisartan 40 mg täglich, Eprosartan 600 mg täglich oder Placebo. Nach 12 Monaten konnte in der Telmisartan-Gruppe eine signifikante Reduktion der Triglyzeride um 25–30 % ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Aufnahmewerten erreicht werden. Dieser Effekt konnte weder bei den mit Eprosartan noch bei den mit Placebo behandelten Patienten festgestellt werden.

In die zweite Studie wurden 40 Patienten mit Metabolischem Syndrom eingeschlossen. Die Untersuchung dauerte drei Monate und die Patienten erhielten randomisiert entweder Telmisartan 80 mg oder Losartan 50 mg täglich. Die Therapie mit Telmisartan bewirkte eine Reduktion der Nüchternblutgluko-

se ($p < 0,05$), der Insulinresistenz ($p < 0,05$) und der Insulinspiegel ($p < 0,06$). Das sind Beobachtungen, die unter Therapie mit Losartan nicht erzielt wurden.

■ Zusammenfassung und Bewertung

Die arterielle Hypertonie ist einer der wesentlichsten Risikofaktoren für die Entstehung atherothrombotischer Erkrankungen. In den meisten Fällen tritt diese jedoch nicht isoliert auf, sondern zusammen mit einem Cluster anderer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie und viszerale Adipositas, die oft als Metabolisches Syndrom zusammengefaßt werden. Nur durch Beeinflussung möglichst all dieser Risikofaktoren kann die Progression atherothrombotischer Erkrankungen gebremst oder zum Stillstand gebracht werden.

Bisher wurden Antihypertensiva in den meisten Fällen lediglich zur Senkung des Blutdrucks verordnet; die anderen Faktoren des Metabolischen Syndroms blieben durch diese Therapie meist weitestgehend unverändert. Rezente Untersuchungen haben gezeigt, daß der ARB Telmisartan offenbar modulierend in die Aktivität des PPAR γ -Rezeptors eingreift. Die bisher dazu verfügbaren Daten lassen einerseits vermuten, daß Telmisartan der einzige Vertreter aus der Gruppe der am Markt befindlichen ARB ist, der diese Eigenschaft in signifi-

kanter Weise und in der üblichen Dosierung aufweisen kann; andererseits scheinen sich aus dieser Eigenschaft durchaus klinisch relevante Wirkungen zu ergeben, die allerdings in weiteren Untersuchungen bestätigt werden müssen.

Weiterführende Literatur:

- Kurtz TW, Pravanec M. Antidiabetic mechanisms of ACE inhibitors and All receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 1–9.
- Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005; 42: S9–S19.
- Pershad Singh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan. *Diabetes Care* 2004; 27: 1015.
- Michel MC, Bohner H, Kostner J, Schafers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension. An open-label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335–44.
- 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. *Diabetes Care* 2005; 28: 757–8.
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27: 457–64.
- 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* 2005; 4: 6.

Korrespondenzadresse:

a. o. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Bur
Universitätsklinik für Notfallmedizin
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: andreas.bur@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)