

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Regulation von Interleukin 6 (IL-6)
durch den Angiotensin Typ 1 Rezeptorblocker Valsartan
im Rahmen einer chronischen Mikroinflammation
bei Patienten mit einer essentiellen arteriellen Hypertonie und
einem Diabetes mellitus Typ 2

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Luise Schneider

aus Hamburg

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract	VI
1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund	1
1.2. Kardiovaskuläres Gesamtrisiko und Metabolisches Syndrom (Syndrom X)	2
1.3. Arterielle Hypertonie	5
1.3.1. Arterielle Druckregulation	6
1.3.2. Antihypertensiva und Leitlinien zur antihypertensiven Medikation	7
1.4. Das Renin-Angiotensin-System RAS	8
1.4.1. Inflammation und RAS	9
1.4.2. Der Angiotensin-II (AT1) Rezeptorblocker Valsartan	10
1.5. Inflammation	12
1.5.1. Akute Inflammationsreaktion	12
1.5.2. Chronische Mikroinflammation (Metainflammation)	12
1.5.3. Endotheliale Dysfunktion und Pathogenese der Arteriosklerose	13
1.6. Interleukine und Adipokine	14
1.6.1. Interleukin 6	15
1.6.2. Tumor-Nekrose-Faktor- α	16
1.6.3. C-reaktives Protein	18
1.6.4. Adiponectin	19
1.7. Diabetes mellitus Typ 2	20
1.7.1. Regulation der Glukosehomöostase	20
1.7.2. Insulinresistenz und Typ-2- Diabetes	21
1.7.3. Nüchtern Glukose	25
1.7.4. HOMA und nüchtern Insulin	25
2. Material und Methoden	26
2.1. Studiendesign und Hypothese	26
2.2. Probengewinnung und Messung der paraklinischen Werte	34
2.2.1. Bestimmung der Interleukine	34
2.2.2. Bestimmung von Adiponectin	37
2.2.3. Bestimmung der Blutfettwerte, Insulin, Glucose, HbA-1c und CRP	37
2.2.4. Anthropometrische Analyse und Blutdruckmessung	37
2.3. Stichprobenumfang, Fallzahlberechnungen und statistische Analyse	38

3. Ergebnisse	40
3.1. Patientencharakteristika	40
3.2. Primärer Endpunkt: Interleukin-6 und TNF- α	41
3.3. Gesamte Patientenpopulation	41
3.3.1. Interleukin-6 Serumspiegel	41
3.3.2. TNF- α Serumspiegel	42
3.3.3. Adiponectin Serumspiegel	43
3.3.4. CRP Serumspiegel	44
3.3.5. Blutdruckregulation	45
3.4. Vergleich von Patienten mit und ohne KHK	46
3.4.1. IL-6 Serumspiegel	46
3.4.2. TNF- α Serumspiegel	47
3.4.3. Adiponectin Serumspiegel	48
3.4.4. CRP Serumspiegel	49
3.4.5. Blutdruckregulation	51
3.5. Vergleich von Patienten mit hohem IL-6 Spiegel bei Studienbeginn	51
3.5.1. IL-6 Serumspiegel	51
3.5.2. TNF- α Serumspiegel	52
3.5.3. Adiponectin Serumspiegel	54
3.5.4. CRP Serumspiegel	55
3.5.5. Blutdruckregulation	55
3.6. Metabolische Werte	56
(HbA-1c, Adiponectin, BMI, nüchtern Glukose, nüchtern Insulin, HOMA Hüftumfang, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)	
3.7. Sicherheit	57
4. Diskussion	58
5. Literaturverzeichnis	67
Eidesstattliche Erklärung	77
Lebenslauf -Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.	78
Publikationsliste	80
Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADH	Adiuretin, Antidiuretisches Hormon
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ANG-I	Angiotenesin 1
ANG-II	Angiotenesin 2
AT1	Angiotensin 1
AT2	Angiotensin 2
BMI	Body Mass Index
CD 40	Costimulatorisches Protein auf Antigen presentierenden Zellen
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reactives Protein
CSF	Colony stimulating factor
CT	Computer tomographie
cDNA	complementary desoxyribonucleicacid
DBD	diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
DM Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2
DGD	Deutsche Gesellschaft für Diabetes
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
E-Selectin	endothelial-leukocyte adhesion molecule 1
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESH/ESC	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase Aspartat-Aminotransferase
G-Protein	Guannucleotid-bindendes Protein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase Alanin-Aminotransferase
HbA-1c	Glykohämoglobin
HDL	high density lipoprotein
HOMA	homeostatic model assessment
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
ICAM	intercellular adhesion molecule
IL-	Interleukin
IRS	Insulin receptor substrate
JAK	Janus Kinase Familie der intracellulären Tyrosin Kinasen
JNK	Jun N-terminale Kinase
kDa	Kilo dalton
Kg	Kilogramm
IKK	inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase
ITT Population	Intention to Treat Population
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
LDL	Low density lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
m ²	Quadratmeter
MAPK	mitogen-activated protein Kinase
MCP	Monozyten Chemoattractant Protein
mg	milligramm

µl	mikroliter
ml	milliliter
mM	milli Molar
mmol	millimol
mRNA	messenger ribonukleicacid
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Metabolisches Syndrom
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NADH	Nikotinamid-adenin-dinucleotid
NADPH	Nikotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ng	nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAI	Plasminogen activating inhibitor
pg	Pikogramm
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
P-Selectin	endotheliales adhesion molecule
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System
RBP	Retinol-binding-protein
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RR sys	systolischer Blutdruck
RR dias	diastolischer Blutdruck
ROS	Sauerstoff Radikale (reactive oxygen substance)
SAA	Serumamyloid A
SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standard deviation
sE-Selectin	soluble E-Selektin
SOCS	suppressor of cytokine signalling proteins
STAT	Signal transducer and activator of transcription
T	Temperatur
T _{max}	Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration im Serum
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
tPA	tissue-plasminogen-activator
VAL	Valsartan
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

Abstract

Regulation von Interleukin 6 (IL-6) durch den Angiotensin Typ 1 Rezeptorblocker Valsartan im Rahmen einer chronischen Mikroinflammation bei Patienten mit einer essentiellen arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2

Von Anna Schneider

ZIEL:

Ziel der vorliegenden Studie war der Nachweis von anti-inflammatorischen Wirkungen des Angiotensin-Typ1- Rezeptor-Antagonisten Valsartan (Diovan®) in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Hierfür wurden inflammatorische Serummarker unter anderen Interleukin-6 (IL-6) und Tumor necrosis factor alpha (TNF α) analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob Valsartan (Diovan®) bei diesen Patienten ausgewählte metabolische Parameter beeinflusst.

METHODIK:

Es handelt sich um eine 16-wöchige, randomisierte, doppel-blinde, Plazebo-kontrollierte, Zwei Zentrum Studie mit VAL 320 mg/dl an 109 Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2 (n=56 ohne KHK; n=53 mit KHK). Als primäre Fragestellung galt die Reduktion von IL-6 und TNF- α im Patientenserum. Als sekundäre Fragestellungen wurde die Regulation von CRP, die Verbesserung der Insulinsensitivität (Nüchternglukose-Spiegel, Nüchterninsulin-Spiegel, HOMA Index) und weiterer metabolischer Parameter (unter anderen LDL-, HDL-, gesamt-Cholesterin) formuliert.

ERGEBNISSE:

Die Behandlung mit Valsartan zeigte keine signifikante Wirkung auf den IL-6 oder TNF- α Serumspiegel in der gesamten Studienpopulation. Jedoch wurde der IL-6 Serumspiegel in einer Subgruppe, in welcher der Inflammationsmarker initial erhöht war, signifikant reduziert. IL-6 > median (2,0 ng/ L), n = 54: [median, ng/L]: VAL: von 3,5 auf 2,4; Plazebo: von 3,2 auf 3,5; p = 0,035.

Valsartan reduzierte signifikant Gesamt- und LDL-Cholesterin in der gesamten Studienpopulation [median, mg/dL]: Gesamt-Cholesterin: VAL: von 178 auf 168; Plazebo: von 174 auf 173, p = 0,039; LDL- Cholesterin: VAL: von 96 auf 90, Plazebo: von 102 auf 103, p = 0,006. Die glykämischen Parameter wurden nicht beeinflusst.

FAZIT:

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante anti-inflammatorische Wirkung von VAL nur bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und einem DM Typ 2, welche zu Studienbeginn erhöhte Entzündungswerte aufwiesen. Die hochdosierte VAL Therapie senkte außerdem Gesamt- und LDL-Cholesterin. Die kombinierte Wirkung aus Senkung der Inflammationsmarker, der Blutfettwerte und des Blutdruckes bieten einen zusätzlichen klinischen Vorteil bei dieser Hochrisiko-Patientengruppe.

Regulation of Interleukin-6 by the ARB Valsartan in Patients with Type 2 diabetes, hypertension and a status of micro-inflammation

AIMS:

The present study aimed to explore the impact of the angiotensin type 1 receptor blocker Valsartan (VAL, Diovan®) on inflammatory markers in hypertensive diabetic patients. Therefore inflammatory parameters as IL-6 and TNF- α were measured. Additionally the impact of Valsartan (VAL, Diovan®) on metabolic parameters in these patients was determined.

METHODS:

This was a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled two-center study with VAL 320 mg/d in 109 hypertensive diabetic patients (n=56 non-CAD; n=53 CAD).

The study intended to show the reduction of serum IL-6 and TNF- α and further the improvement of Insulinsensitivity (fasting-Insulin, fasting-Glucose, HOMA Index), lipid-parameters (LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, total-Cholesterol) and the regulation of other inflammatory-parameters (e.g. CRP).

RESULTS:

VAL treatment did not significantly affect serum interleukin-6 (IL-6) or tumor necrosis factor alpha (TNF α) levels in the overall study population but significantly reduced serum IL-6 in the subgroup with high inflammatory load at baseline (IL-6>median (2.0 ng/L), n=54: [median, ng/L]): VAL: from 3.5 to 2.4; placebo: from 3.2 to 3.5; p=0.035). VAL significantly lowered total- and LDL-cholesterol in the whole study population: [median, mg/dL]: total cholesterol: VAL: from 178 to 168; placebo: from 174 to 173, p=0.039; LDL-cholesterol: VAL: from 96 to 90; placebo: from 102 to 103, p=0.006, whereas glyceemic parameters were not affected.

CONCLUSIONS:

The present study demonstrates significant anti-inflammatory efficacy of VAL in hypertensive diabetic patients with enhanced inflammatory burden. High-dose VAL therapy significantly lowered total- and LDL-cholesterol levels. The combined actions of cholesterol and blood pressure lowering by VAL may provide additional clinical benefits for these high-risk patients.

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Die essentielle arterielle Hypertonie führt durch eine erhöhte Freisetzung von Angiotensin II (ANG II) sowie durch multifaktoriell bedingte Läsionen am Endothel zur endothelialen Entzündungsreaktion. Über das Monozyten/Makrophagen-System werden die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) exprimiert. Bei einer unbehandelten arteriellen Hypertonie führt dies zu einem Status der chronischen Mikroinflammation [1-3].

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Freisetzung von Angiotensin II, sowie immunmodulierte Entzündungsprozesse an der Pathogenese und der Progression von insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt sind [4, 5].

So könnte die Freisetzung von Angiotensin II und im weiteren Verlauf die chronische Mikroinflammation einen entscheidenden Zusammenhang in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms, einer metabolischen Dysregulation, bestehend aus arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2 und Dyslipidämie spielen.

Eines der bestuntersuchten Regulationssysteme des Blutdruckes ist das Renin-Angiotensin-System (RAS). Es ist als ein Regulationssystem des Blutdruckes, des Wasserhaushaltes, der Natriumhomöostase und der neurohumoralen Modulation anerkannt [6]. Angiotensin II entfaltet seine Effekte durch zwei verschiedene Rezeptoren, den Angiotensin Typ1 (AT1) und Angiotensin Typ2 (AT2) –Rezeptor. Der AT1-Rezeptor ist der verbreitetere im kardiovaskulären System und bewirkt dort negative Effekte des Angiotensin II.

Die Wirkung des Angiotensin II kann durch verschiedene Medikamente blockiert werden, so z.B. durch die Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Inhibitoren oder spezifisch am AT1-Rezeptor durch die AT1-Rezeptorblocker, wie das in dieser Studie untersuchte Valsartan.

Die Blockade des RAS hat eine Verbesserung der pathologischen Konstitution, wie arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen und der koronaren Herzkrankheit, sowie eine Verminderung der kardiovaskulären Ereignisse gezeigt.

Interleukin-6 und TNF- α sind zwei der wichtigsten Zytokine, welche nach endothelialer Läsion an den Blutgefäßen von Monozyten exprimiert werden. Deren proinflammatorischen Eigenschaften und Regulation durch das RAS wurden demonstriert [1, 3, 7].

Laut derzeitigen klinischen Studien hat die Blockade des AT1-Rezeptors die Inzidenz von neu erworbenem Diabetes mellitus Typ 2 verringert.

Zahlreiche große Studien wurden mit AT-1-Rezeptorblockern an Patienten mit arterieller Hypertonie durchgeführt, unter ihnen: LIFE [8], SCOPE [9] und VALUE [10].

Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse bekräftigen die Hypothese, dass Ang II den Insulin- und Glukose-Metabolismus durch einen schädigenden Einfluss an Entzündungszellen, der Zytokinexpression und dem Fettgewebe beeinträchtigt [11].

Das Ziel dieser prospektiven, randomisierten, multizentrischen, klinischen doppel-blinden Studie war es zu zeigen, dass das ANG II über die Stimulation des AT1-Rezeptors ein proinflammatorischer Mediator ist und an der Entwicklung von Diabetes-assoziierten kardiovaskulären Organschäden beteiligt ist.

Die vorliegende Studie sollte den AT1-Rezeptor-Antagonisten *Valsartan* dahingehend untersuchen, dass dieser Entzündungsmarker der koronaren Herzkrankheit (KHK), die Expression proinflammatorischer Mediatoren im abdominellen Fettgewebe von Diabeteskranken reduziert und die metabolischen Parameter in dieser Patientengruppe verbessert.

Die Studie wurde in zwei Studienzentren durchgeführt. Das eine Studienzentrum untersuchte Hypertoniker mit einem Diabetes mellitus, das andere Studienzentrum hingegen Patienten, welche zusätzlich zu den vorgenannten Konditionen eine angiographisch dokumentierte koronare Herzkrankheit hatten. Dies sollte zeigen, dass *Valsartan* in der Untergruppe von hypertonen Diabetes-Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit die koronare Durchblutung verbessert.

In der vorliegenden Abhandlung wird der Schwerpunkt auf die Analyse und Interpretation der inflammatorischen Serum-Mediatoren gelegt.

1.2. Kardiovaskuläres Gesamtrisiko und Syndrom X: Metabolisches Syndrom

Für die Indikationsstellung der medikamentösen Therapie einer arteriellen Hypertonie ist nicht nur die Höhe des Blutdruckes, sondern auch das kardiovaskuläre Gesamtrisiko von Bedeutung. Dieses wird durch die in den folgenden Tabellen aufgeführten Faktoren ermittelt: Die aufgeführten Risikofaktoren sind für die Einschätzung des Schweregrads des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung [12].

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung	Endorgan-Schaden	Diabetes mellitus	Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks • Männer > 55 Jahre • Frauen > 65 Jahre • Rauchen • Dyslipidämie <ul style="list-style-type: none"> Gesamtcholesterin > 5,0 mmol/l (>190 mg/dl) oder LDL-Cholesterin >3,0 mmol/l (>115 mg/dl) oder HDL-Cholesterin M <1,0, W <1,2 mmol/l (M <40, W < 48 mg/dl) oder Triglyceride >1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Familienanamnese der frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (im Alter von < 55 Jahre M, < 65 Jahre W) • Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang M ≥ 102 cm, W ≥ 88 cm) • Plasmaglukose nüchtern 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) oder pathologische Glukosetoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksherzhypertrophie (Elektrokardiogramm: Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm x ms; Echokardiogramm: LVMI M ≥ 125, W ≥ 110 g/m²) • Hinweis durch Ultraschalluntersuchung auf Arterienwandverdickung oder artherosklerotische Plaques • Serum-Kreatinin leicht erhöht (M 115-133, W 107-124 µmol/l; M 1.3-1.5, W 1.2-1.4 mg/dl) • Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h; Albumin-Kreatinin-Quotient M ≥ 22, W ≥ 31 mg/g; M ≥ 2.5, W ≥ 3.5 mg/mmol) • Erniedrigte Kreatinin-Clearance oder erniedrigtes glomeruläres Filtrat • Erhöhte Pulswellengeschwindigkeit • Verminderter Knöchel-Arm-Index 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaglukose nüchtern >7.0 mmol/l (126 mg/dl) oder • Plasmaglukose postprandial > 11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Ischämischer Schlaganfall - Zerebrale Blutung - Transitorisch-ischämische Attacke • Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt - Angina Pectoris - Koronarer Bypass, PTCA - Herzinsuffizienz • Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetische Nephropathie - Chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin M > 133, W > 124 µmol/l; M > 1.5, W > 1.4mg/dl) - Proteinurie (>300mg/24h) • Periphere Gefäßerkrankungen • Fortgeschrittene Retinopathie: Hämorrhagie, Exsudate, Papillenödem

Tabelle 1 : Faktoren, die die kardiovaskuläre Prognose beeinflussen [12]

M = Männer, W = Frauen; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein; LVMI = linksventrikulärer Massenindex;

Um den Schweregrad des kardiovaskulären Gesamtrisikos anhand der Risikofaktoren zu bestimmen wird folgende Tabelle angewandt [12]:

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	Normal SBD 120-129 oder DBD 80-84 mm Hg	Hoch Normal SBD 130-139 oder DBD 85-89 mm Hg	Grad 1 SBD 140-159 oder DBD 90-99 mm HG	Grad 2 SBD 160-179 oder DBD 100-109 mm Hg	Grad 3 SBD ≥ 180 oder DBD ≥ 110 mm Hg
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko
1-2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschäden oder DM oder MS	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko

Tabelle 2 : Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck. Der Begriff „erhöht“ bedeutet, dass das Risiko höher als durchschnittlich ist. DM = Diabetes mellitus, MS = Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom stellt unter den kardiovaskulären Risikofaktoren eine der häufigsten und bedeutendsten Korrelationsfaktoren mit kardiovaskulären Erkrankungen dar.

Nach den neuesten Richtlinien der National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III in den USA gelten nachfolgende Kriterien für die Diagnose eines metabolischen Syndroms - ein metabolisches Syndrom liegt gemäß Definition vor, wenn drei oder mehr Kriterien erfüllt sind:

1. Hypertonie ($\geq 130/85$ mm HG)
2. Insulin Resistenz/gestörter Glukosemetabolismus (Nüchtern glukose ≥ 110 mg/dl)
3. Abdominelle Adipositas (Hüftumfang m > 102 cm w > 88 cm)
4. Hypertriglyzeridämie ≥ 150 mg/dl
5. geringer HDL-Blutspiegel < 40 mg/dl

Die Induktion der diabetischen Stoffwechsellage durch einen erhöhten Körperfettanteil wurde bisher in der Abfolge der Entstehung eines Metabolischen Syndroms zeitlich an die erste Stelle gesetzt. Der bisherigen Theorie zufolge begünstigt der Adipositas-assoziierte Anstieg der freien Fettsäuren sowohl die Entstehung einer Insulinresistenz als auch die Manifestierung einer Dyslipidämie [13].

Dabei induzieren die erhöhten Plasmaspiegel an freien Fettsäuren eine stärkere hepatische Generierung und Sekretion von VLDL-Partikeln mit konsekutiver Hypertriglyzeridämie. Der vermehrte Austausch von Cholesterinestern zwischen VLDL- und HDL- Partikeln bewirkt eine stärkere HDL- Clearance und Senkung der HDL- Spiegel [14]. Auch arterielle Hypertonie kann durch Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz hervorgerufen werden. Eine Resistenz gegenüber

den normalerweise vasodilatatorischen Effekten des Insulins konnte sowohl bei adipösen als auch diabetischen Patienten gezeigt werden [13]. In resistenten Patienten kann Insulin auch zu einer Natriumretention [15] und zu einer Sympathikus-Aktivierung [16] und damit zu einem erhöhtem Blutdruck führen.

Als grundlegender Defekt kann Adipositas-bedingte Insulinresistenz neben der Entstehung eines Typ-2-Diabetes eine Reihe weiterer Erkrankungen nach sich ziehen [17]. Ein gleichzeitiges Auftreten dieser Erkrankungen wird als Syndrom X oder auch *metabolisches Syndrom* bezeichnet [13, 18].

Jede Erkrankung, die als Bestandteil des metabolischen Syndroms definiert ist, stellt selbst einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar [17]. Epidemiologische Studien zeigten jedoch, dass die Diagnose des metabolischen Syndroms stärker mit dem Risiko von kardiovasulären Erkrankungen korrelierte als die einzelnen Kriterien [19].

Aktuell konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem diagnostizierten metabolischen Syndrom ohne Typ-2-Diabetes eine starke Prädisposition zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes besitzen [20] und sich hieraus präventive Behandlungsmaßnahmen ergeben.

1.3. Arterielle Hypertonie

Die primäre essentielle arterielle Hypertonie ist ein multifaktorielles, polygenetisch vererbtes Krankheitsbild, bei dem der Blutdruck des arteriellen Gefäßsystems chronisch erhöht ist. Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck höher als 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck größer als 90 mmHg als Hypertonie. Die Pathogenese ist weitgehend unbekannt.

Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt die Schwellenwerte für die Hypertonie als flexible Richtwerte zu betrachten, die je nach dem Ausmaß des gesamten kardio-vaskulären Risikos des Patienten adaptiert werden sollten [21]. Dementsprechend ist ein hoch normaler Blutdruck (Tabelle 2) bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie zu bewerten, während er bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil als akzeptabler Blutdruck bewertet wird.

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	<90

Tabelle 3: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg)

Fallen bei einem Patienten systolischer und diastolischer Blutdruck in unterschiedliche Kategorien, findet die höhere Kategorie Anwendung. Auch die isolierte systolische Hypertonie wird in Abhängigkeit von der Höhe des systolischen Blutdrucks in drei Grade (Grad 1: 140-159, Grad 2: 160-179, Grad 3: ≥180 mm Hg) eingeteilt. Bei isolierter systolischer Hypertonie

bedeutet ein auffällig niedriger diastolischer Blutdruck (z.B. 60-70 mm Hg) ein besonderes Risiko [12, 22].

1.3.1. Arterielle Druckregulation

Kurzfristige arterielle Druckregulation (Sekunden bis Minuten):

Durch Reizung verschiedener sensorischer Rezeptoren wie der Barorezeptoren, der Spannungsrezeptoren und der Chemorezeptoren wird ein reflexreaktiver Mechanismus ausgelöst. Spannungsrezeptoren befinden sich im rechten Herzvorhof, Barorezeptoren in dem Aortenbogen im Karotissinus und den meisten anderen Schlagadern. Arterieller Druckabfall führt zur Stimulation der Barorezeptoren, reflektorisch über entsprechende Kreislaufzentren in der Medulla oblongata ausgelöst, zur Reizung des Sympathikus. Dadurch wird das Herz-Zeit-Volumen gesteigert, zusätzlich kommt es zu einer Gefäßverengung in Haut, Nieren und Splanchnikus-Gebiet. Dehnt ein erhöhter arterieller Druck die Gefäßwand, so wird umgekehrt die Sympathikusaktivität gehemmt.

Ein weiterer Mechanismus ist jener der Chemorezeptoren in den Karotiden. Diese messen den $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Gehalt des Blutes und leiten diese Informationen an das Regulationszentrum in der Medulla oblongata weiter.

Mittelfristige arterielle Druckregulation (Minuten bis Stunden):

Hier ist insbesondere das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* zu nennen. Verringert sich die Nierendurchblutung (z.B. durch einen generalisierten arteriellen Druckabfall oder eine Nierenarterienverengung), führt dies zu erhöhter Renin-Freisetzung in der Niere und letztlich zu einer Konzentrationserhöhung des stark vasokonstriktiven Angiotensin II [22]. Darüber hinaus sind an der mittelfristigen Blutdruckregulation transkapilläre Volumenverschiebungen beteiligt.

Langfristige Blutdruckregulation (Stunden bis Tage):

Die langfristige Blutdruckkontrolle ist eng mit den Änderungen des extrazellulären Volumens assoziiert. Hieran sind folgende Mechanismen beteiligt:

1. die renale Volumenregulation - Druckdiurese und Natriurese
2. Adiuretin (ADH)
3. Aldosteron

Sehr langfristige Blutdruckregulation (Wochen bis Monate):

Hierbei kommen strukturelle Veränderungen von Herz- und Blutgefäßen zum Tragen.

Endotheliale Regulationsmechanismen:

Das Endothel selbst ist ebenfalls in der Lage, seinen reaktiven Tonus zu beeinflussen. Auf Reize wie erhöhten intravasalen Druck oder Stimulation von Rezeptoren wie dem AT1- und AT2-Rezeptor exprimiert die Endothelzelle vasodilatatorische Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂) oder vasokonstriktorisch wirksame Substanzen wie das Endothelin.

1.3.2. Antihypertensiva und Leitlinien zur antihypertensiven Medikation

Ziel der antihypertensiven Therapie ist die effiziente und dabei nebenwirkungsarme Senkung des Blutdrucks. Die günstige Wirkung der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse ist weitgehend unabhängig vom verwendeten Medikament. Dies ergibt sich aus der großen Zahl von kontrollierten randomisierten Studien und entspricht den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [23].

Thiazid-Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten senken den Blutdruck zuverlässig und vermindern kardiovaskuläre Komplikationen der Hypertonie. Daher sind diese fünf Medikamenten-Gruppen für die antihypertensive Therapie geeignet, sei es in Form einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie. Jede Gruppe besitzt spezifische Eigenschaften, einschließlich Vor- und Nachteilen.

Kann mit Hilfe einer Monotherapie in verträglichen Dosen der Zielblutdruck nicht erreicht werden, muss ein Antihypertensivum aus einer anderen Gruppe zugefügt werden. Die Kombination von zwei antihypertensiven Medikamenten beruht auf einer sinnvollen Ergänzung der Wirkungsmechanismen. Folgende Medikamentenkombinationen haben sich als effizient und gut verträglich herausgestellt:

- Diuretika und ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Beta-Blocker
- Kalziumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Kalziumantagonisten und Diuretika
- Betablocker und Diuretika

Wenn es auch mit Hilfe von antihypertensiven Zweierkombinationen nicht gelingt, den Zielblutdruck zu erreichen - dies trifft insbesondere für Hypertoniker mit Nierenerkrankungen zu-, dann müssen Kombinationen von drei oder mehr Antihypertensiva eingesetzt werden.

Für Dreierkombinationen kommen insbesondere in Frage:

- Diuretikum + ACE-Inhibitor + Calciumantagonist
 - Diuretikum + AT1-Antagonist + Calciumantagonist
 - Diuretikum + Beta-Blocker + Vasodilatator*
 - Diuretikum + zentrales Antisymphotonikum + Vasodilatator*
- * hier subsummiert: Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Alpha 1-Blocker, Dihydralazin [12].

1.4. Das Renin-Angiotensin-System (RAS)

Die meisten bekannten Effekte des Angiotensin II werden durch Interaktion mit zwei Subtypen von Rezeptoren vermittelt, dem AT₁- und dem AT₂- Rezeptor [24, 25]. Beides sind membranständige Rezeptoren mit 7 transmembranären Domänen, wobei nur der AT₁- Rezeptor ein typischer G-Protein (Guaninnucleotid-bindendes Protein oder GTP-bindendes Protein) gekoppelter Rezeptor ist. Der AT₂- Rezeptor scheint auch G-Protein gekoppelt zu sein, besitzt jedoch eine atypische intrazelluläre Signaltransduktion mit einer Reihe von Bindungsproteinen [26]. Die Stimulation des AT₁-Rezeptors führt zur Vasokonstriktion, Aldosteron-Freisetzung, Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Natriumretention, Aktivierung von NF-κB, Freisetzung von radikalen Sauerstoffspezies und proinflammatorischen Zytokinen, einschließlich Aktivierung von Matrix- Metalloproteinasen (MMP) [27]. AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind kompetitive Antagonisten des Angiotensin II an diesem Rezeptor. Durch die lange Halbwertszeit (etwa 9 Stunden für Valsartan) des Antagonist-Rezeptor-Komplexes kann Angiotensin II auch in hohen Dosen den Antagonisten nicht verdrängen [28]. Eine Blockade führt zu potenter Blutdrucksenkung, der je nach Kinetik des Antagonisten bis 24 Stunden anhält [29]. Eine kompensatorische Erhöhung der Angiotensin II- Blutspiegel kann diese Blockade durch den genannten Effekt nicht überwinden. Außerdem lässt die AT₁- Blockade weiterhin die Stimulation des AT₂-Rezeptors durch Angiotensin II zu, welcher in vielen Beziehungen als ein Gegenspieler des AT₁-Rezeptors gilt und positive Effekte auf das kardiovaskuläre und auch andere Systeme vermittelt [6] [30] [31].

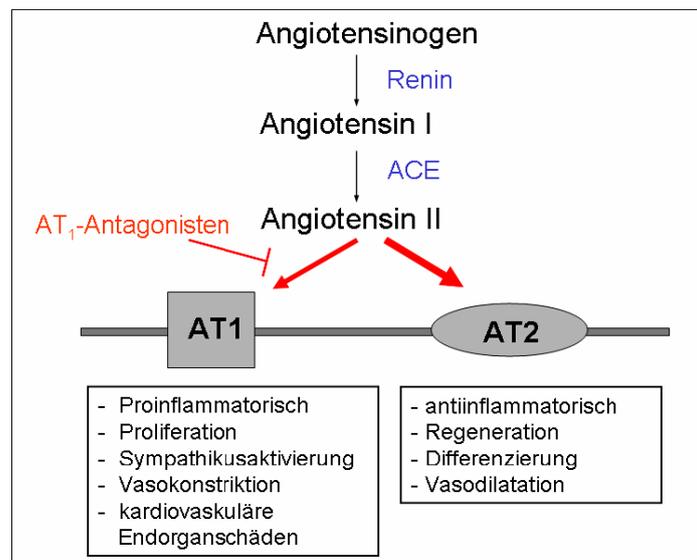


Abbildung 1: RAS mit Angriffspunkt der AT₁-Antagonisten (Eine vereinfachte Übersicht über das RAS mit dem Angriffspunkt der AT₁- Antagonisten) Das Peptidhormon Angiotensin II entsteht unter dem Einfluss des Angiotensin-Converting-Enzymes aus Angiotensin I und beeinflusst über zwei Rezeptor-Subtypen den Blutdruck.

Durch fehlende Interaktionen mit dem Bradykininmetabolismus tritt außerdem der unter ACE- Hemmern beschriebene Reizhusten nicht auf [32]. Zusätzlich wird eine sympathikushemmende Wirkung der AT₁- Antagonisten beschrieben, die durch eine Blockade von präsynaptischen AT₁- Rezeptoren in sympathisch innervierten Nervenendigungen erklärt wird [33].

Das beschriebene RAS arbeitet mit dem lokalen RAS, wie z.B. dem selbsterhaltenden, funktionell autonomen ANG II generierenden System im Myokard und dem Nervensystem zusammen und steht in Interaktion mit anderen biologischen Systemen wie Endothelin oder dem NO [34].

1.4.1. Inflammation und RAS

Eine große Anzahl von Studien hat gezeigt, dass ANG II grundlegend an der Entstehung von Entzündungsprozessen beteiligt ist.

Die Bindung von Monozyten und Neutrophilen Granulozyten an das Endothel wird durch die AT1-Rezeptor bedingte hoch-regulierte Expression von P- und E-Selectin stimuliert. So werden Leukozyten aus dem Blut chemotaktisch in Adhäsion gebracht, wobei sie zunächst auf der Oberfläche des Endothels rollen.

Angiotensin II stimuliert außerdem die Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen – dem intrazellulärem ICAM-1 und dem vaskulärem VCAM-1. Durch ICAM-1 und VCAM-1 werden Leukozyten in entzündlichen Arrealen akkumuliert. Daraufhin infiltrieren Leukozyten die endotheliale Schicht durch Expression der Chemokine wie dem Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) aus endothelialen und vaskulären glatten Muskelzellen, Monozyten/Makrophagen und kardialen Myozyten.

Angiotensin II erhöht die Expression von Zytokinen wie IL-6, welches in diesem Prozess sowohl die Makrophagen als auch die Expression von Adhäsionsmolekülen aktiviert und die lokale Angiotensinogen-Produktion stimuliert. Hierdurch wird die ANG II-Formation in den Gefäßwänden gefördert und eine Entzündung des Endothels initiiert.

Die Effekte von ANG II am Endothel sind multiform und komplex und involvieren mehrere intrazelluläre Signalwege, die letztendlich zu Entzündungsreaktion und Proliferation führen [35] [36].

So bindet ANG II an den AT1-Rezeptor, welcher sich unter anderem auf den Endothelzellen befindet und erhöht lokal durch die Freisetzung von Prostaglandinen und vaskulärem endothelialelem Cell Growth Factor oder aber durch die Neuordnung von Zytoskelett-Proteinen die vaskuläre Permeabilität. Dies induziert wiederum Entzündungsprozesse. Darüber hinaus bindet ANG II an den Angiotensin I Rezeptor von Entzündungszellen wie Monozyten und Lymphozyten und metabolisch aktiven Geweben, wie dem Fettgewebe. Dort stimuliert es durch die Regulation der NF- κ B-Familie die Expression von IL-6, TNF- α und moduliert die Expression von Genen, welche den Entzündungsprozess fördern [1 {Altman, 2003 #150, 37}].

Aktuelle Studien belegen, dass *Sartane*, welche die NF- κ B Aktivität hemmen, die Expression proinflammatorischer Zytokine erniedrigen und somit antiinflammatorisches Potential aufweisen [38]. Die antiinflammatorischen Mechanismen der Sartane und ihre Effekte auf die proinflammatorischen Zytokine, die TLR4 und NF κ B Expression sind noch nicht hinreichend entschlüsselt.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ANG II den Insulin- und Glukose-Metabolismus beeinträchtigt, und zwar durch seine schädigende Interaktion mit Entzündungszellen, durch die Induktion proinflammatorischer Zytokinexpression, der Modulation von Fettgewebssignalwegen und durch Förderung von oxidativem Stress [35, 39, 40].

Der AT1-Rezeptor stimuliert G-Protein unabhängige Signaltransduktionswege, wie Arrestin vermittelte MAPK Aktivierung und den Jak/STAT Signaltransduktionsweg [35].

Die Aktivierung des Jak-Signaltransduktionsweges und die Transkription des STAT Signalweges, eines typischen Transduktionsmechanismus von Zytokinen, wie z.B. IL-6, erfolgt in myokardialen Fibroblasten, in glatten Muskelzellen der Aorta und in der Niere [24] (siehe Abbildung 4, Seite 22).

Dieser selbe Transduktionsweg wurde mit mehreren pathophysiologischen Effekten des ANG II in Verbindung gebracht, unter diesen die kardiale Hypertrophie und Dysfunktion, das Herzversagen [41], sowie vaskuläre Entzündung und Wachstum der glatten Muskulatur [42]. Jak/STAT Aktivierung führt auch zu einem positiven Feedback durch Up-Regulation der Angiotensinogen Formation, was zu einer erhöhten Angiotensin II Produktion führt [43].

Zyklischer Stress induziert durch den AngII-Jak/STAT Signalweg Metalloproteinase Expression in Myokardiozyten [44].

1.4.2. Der Angiotensin-II (AT1) Rezeptorblocker Valsartan

Valsartan ist ein Angiotensin-II (AT1) Rezeptorblocker, wie Losartan, Telmisartan, Irbesartan, Candesartan und Eprosartan, der zur Behandlung von arterieller Hypertonie eingesetzt wird.

AT1-Rezeptorblocker sind gleich effektive Antihypertonika wie Calciumkanalblocker, Betablocker und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer [ACE-Hemmer], verursachen jedoch weniger unerwünschte Nebenwirkungen [45].

Anwendungsgebiete von Valsartan: Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren, sowie von Erwachsenen -80 mg/-160 mg/-320 mg. Ebenfalls die Behandlung von klinisch stabilen Erwachsenen mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, linksventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 h bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt. Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können.

Sartane sind Angiotensin-II Rezeptor-Antagonisten, die selektiv die AT1-Rezeptoren blockieren [46].

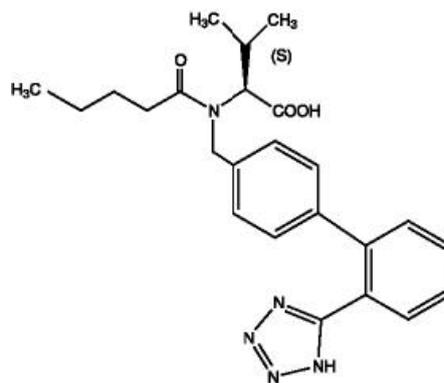


Abbildung 2: Chemische Strukturformel Valsartan [47]

Valsartan ist ein Nicht-Peptid, oral aktiv und ist chemisch als N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) [1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine beschrieben. Seine empirische Formel lautet C₂₄H₂₉N₅O₃. Es hat ein Molekulargewicht von 435,5.

Valsartan ist ein weißes feines Pulver. Es ist in Ethanol und Methanol löslich. In Wasser ist es nicht vollkommen löslich.

Diovan® ist als Tablettenform zur oralen Anwendung als 40 mg, 80 mg, 160mg oder 320 mg Valsartan Tablette erhältlich. Die inaktiven Inhaltsstoffe der Tabletten umfassen kolloidales Silikondioxid, Crospovidone, Hydroxypropyl-Methylzellulose, Eisenoxide (Gelb, Schwarz und/oder Rot), Magnesiumstearat, mikrokristalline Zellulose, Polyethylenglykol 8000 und Titandioxid.

Valsartan hat eine ca. 20.000-fach höhere Affinität zu dem AT1-Rezeptor als zu dem AT2-Rezeptor. Die nach Blockade des AT1-Rezeptors ansteigenden Angiotensin II Plasma Level stimulieren die unblockierten AT2-Rezeptoren zusätzlich. Der erste Metabolit des Valsartans ist praktisch inaktiv und zwar mit einer Affinität von 1/200 gegenüber dem von Valsartan selbst.

Pharmakokinetik: Valsartan hat sein Maximum der Plasmakonzentration nach 2 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Es zeigt bi-exponentiellen kinetischen Abfall nach intravenöser Injektion mit einer durchschnittlichen Eliminations-Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit für Diovan® beträgt etwa 25%, mit einer Variationsbreite von 10%-35%. Die Bioverfügbarkeit einer Suspension ist 1,6fach höher als die der Tablettenform.

Es werden nach heutigen Erkenntnissen keine aktiven Metaboliten des Valsartan gebildet, die Ausscheidung erfolgt zu 30 % über die Nieren. Die restlichen 70% werden über die Leber metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit im Gegensatz zum Losartan ist geringer und beträgt etwa 25 %. Die biologische Halbwertszeit des Valsartan liegt bei ungefähr 9 Stunden. Der maximale blutdrucksenkende Effekt tritt nach 4 Wochen ein [48].

Metabolismus und Elimination: Wenn Valsartan oral verabreicht wird, wird es zuerst im Stuhl (etwa 83%) und im Urin (etwa 13% der Dosis) wiedergefunden. Sie wird als größtenteils unveränderte Substanz wiedergefunden, nur 20% der Dosis werden als Metabolite identifiziert. Der erste Metabolit, welcher etwa 9% der Dosis ausmacht, ist valeryl 4-hydroxy-Valsartan. Die Enzyme, welche für die Metabolisierung von Valsartan verantwortlich sind, sind bis dato noch nicht identifiziert worden, CytP450 Isoenzyme sind aber höchstwahrscheinlich nicht daran beteiligt. Nach intravenöser Applikation beträgt die Plasmaclearance ungefähr 2 l/h und die renale Clearance beträgt mit 0.62 l/h ungefähr 30% der totalen Clearance.

Verteilung: Das Steady State -Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Injektion ist mit 17 Litern klein. Dies weist darauf hin, dass sich Valsartan nicht in hohem Maße in das umgebende Gewebe verteilt. Valsartan hat mit 95% eine hohe Eiweissbindungskapazität und zwar hauptsächlich an das Serumalbumin.

Tabelle 4: Die hauptsächlichsten pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Sartane:

Medikament	Tmax (Std.)	Dosis Spielraum (mg)	Bioverfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (Std.)	V (L)	Elimination Stuhl/Urin	Antagonismus
Losartan	1 (3-4)	50-100	33	2 (6-9)	34 (12)	60/35	Kompetitiv
Valsartan	2	80-160	23	6	17	83/13	Kompetitiv
Irbesartan	1-2	150-300	60-80	11-15	53-93	80/20	Unüberwindbar
Candesartan	3-5	8-32	42	9-12	9	67/33	Unüberwindbar
Eprosartan	2-6	400-800	13	5-7	13	90/10	Unüberwindbar
Telmisartan	1	20-80	43	24	500	98%Stuhl	Unüberwindbar
Olmesartan	1,4-2,8	20-40	26	13	17	35%-49% Urin	Unüberwindbar

Abkürzungen: Tmax: Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration im Serum. V: Verteilungsvolumen. Beachte: die in Klammern gesetzten Werte beziehen sich auf EXP3174, der aktive Metabolit des Losartan.

Sartane werden sehr gut vertragen und haben ein geringes Nebenwirkungsspektrum, das ähnlich dem der Placebogruppe ist. Neben der guten Verträglichkeit weisen die Angiotensin-Rezeptor-Blocker auch einen pleiotropen Effekt in den Endorganen auf [49, 50].

1.5. Inflammation

1.5.1. akute Inflamationsreaktion

Die Entzündung ist eine komplexe Reaktion des angeborenen Immunsystems in vaskularisierten Geweben. Sie führt zur Akkumulation und Aktivierung von Leukozyten und Plasmaproteinen an Orten von Infektion, Toxinexposition oder Zellverletzung. Inflammation wird durch Veränderungen der Blutgefäße ausgelöst, welche zur Leukozytenrekrutierung führt. Auch die lokal-adaptative Immunantwort kann zu systemischen Entzündungsprozessen führen. Neben protektiven inflammatorischen Effekten, welche Infektionen kontrolliert und Gewebe repariert, sind gewebeschädigende, destruktive Veränderungen nicht selten [51].

In der Entzündungsreaktion sind Makrophagen und Monozyten die wichtigsten Produzenten der proinflammatorischen Zytokine. TNF- α , IL-1, IL-6, und IL-8 sind Zytokine, welche in der akuten Entzündungsreaktion produziert werden. Der Gesamtorganismus reagiert im Ablauf einer Akute-Phase-Reaktion je nach Intensität und Art der inflammatorischen Noxe mit Stress, Fieber, Leukozytose und Veränderungen in der Zusammensetzung der Plasmaproteine. Vor allem das Interleukin-6 stimuliert in den Hepatozyten die Produktion solcher Akuten-Phase-Proteine wie dem CRP, Serumamyloid A, Haptoglobin, Fibrinogen, Transferrin und Albumin [52, 53].

1.5.2. Chronische Mikroinflammation (Metainflammation)

Während die akute Entzündung ein lebenswichtiger Teil der Immunantwort ist, kann dagegen die chronische Entzündung zur nachhaltigen Gewebedestruktion, Autoimmunkrankheiten, neurodegenerativen oder kardiovaskulären Krankheiten führen. Bei der chronischen Entzündungsreaktion sind Lipoproteine, Monozyten, T-Lymphozyten, Endothel- und glatte

Muskelzellen sowie die extrazelluläre Matrix der Arterienwand involviert [54]. Als Folge der chronischen Entzündung sind deshalb zahlreiche Mediatoren und Modulatoren der inflammatorischen Immunantwort exprimiert und können in erhöhten Plasmaaktivitäten bzw. -konzentrationen gemessen werden, wie Zytokine und Adhäsionsmoleküle. Diese eignen sich beispielsweise zur Abschätzung des Entzündungsstatus und kardiovaskulärer Ereignisse [55].

Für die Entwicklung von einer akuten inflammatorischen Reaktion in eine chronische Entzündungsreaktion bedarf es einer Verschiebung der rekrutierten granulozytären Zellen zugunsten der Monozyten.

Hierbei kommt dem Interleukin-6 eine Schlüsselbedeutung zu. Von Neutrophilen Granulozyten wird hierfür ein Rezeptorteil des IL-6 abgelöst, welcher das freie IL-6 bindet.

Durch Bindung des IL-6-Rezeptorkomplexes an gp130-Rezeptordomänen von entsprechend positiven Zellen wird die Transkription von Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP1) und die Produktion von IL-6 im Endothel stimuliert. MCP1 ist hierbei ein Chemokin zur Chemotaxis von Monozyten [52].

1.5.3. Endotheliale Dysfunktion und Pathogenese der Arteriosklerose

Die endotheliale Dysfunktion ist die Frühphase in der Entstehung der manifesten arteriosklerotischen Läsion [56].

Eine Störung endothelialer Regulationsmechanismen kann durch mehrere Faktoren bewirkt werden. Arterielle Hypertonie führt durch Druckbelastung zu Endothelläsionen. Exogene und endogene pathogene Molekülmuster, wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS) oder freie Sauerstoff-Radiale ROS, führen zur Aktivierung von Rezeptoren und Signalwegen des Endothels. In Folge kommt es zu Vasokonstriktion, erhöhter Koagulation und chronischer Entzündungsreaktion [50]. Im Rahmen der chronischen endothelialen Entzündungsreaktion bewirken IL-6 und ANG II aus dem Endothel eine Attraktion von Monozyten und T-Lymphozyten [55].

Nach Attraktion der Monozyten migrieren diese in das Endothel. Daraufhin differenzieren sich die Monozyten zu Makrophagen, welche modifizierte Lipoproteinpartikel phagozytieren und hierdurch zu sogenannten Schaumzellen werden. Dieses Initialstadium der Atherogenese wird auch als „fatty streak“-Bildung bezeichnet. Glatte Muskelzellen der Media wandern an die Arterienwand, wo sie eine faserreiche Schicht, die fibröse Kappe, bilden [57]. Der Lipidkern der „fatty streaks“ besteht aus apoptotischen Schaumzellen [37, 58]. Diese Schaumzellen augmentieren die Entzündungsreaktion durch erneute Bildung von Mediatoren [57].

Dies zeigt sich in einer Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP), IL-6, vaskulärem tissue-Plasminogen-Aktivator (tPA) und LDL. Erhöhte CRP und tPA Antigen Level sind zudem wegweisend für eine Erhöhung des t-PA/Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) Komplex, welcher ebenso mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist [59-62].

1.6. Interleukine und Adipokine

Interleukine :

Interleukine bilden mit den Colony Stimulating Factors (CSFs) die Gruppe der Zytokine, sie gehören wie das Komplementsystem zu den antigenunspezifisch wirksamen Komponenten des humoralen Immunsystems. Unter dem Begriff werden die

1. Lymphokine, die von T-Lymphozyten gebildet werden, und die
2. Monokine, die von Makrophagen sezerniert werden,

zusammengefasst.

Biochemisch handelt es sich bei allen Zytokinen um Glykopeptide von niedrigem Molekulargewicht, die die Kommunikation zwischen den Leukozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten ermöglichen. Sie haben eine gewisse Funktionsspezifität, wirken jedoch häufig auf mehrere, unterschiedliche Zielzelltypen (Pleiotropismus).

Ganz allgemein kann man die Funktionen von Zytokinen folgendermaßen zusammenfassen:

1. Förderung der Leukozytenontogenese
2. Mediatoren unspezifischer Abwehr (Produktion meist durch Makrophagen als Folge einer Infektion)
3. Mediatoren von Entzündungsvorgängen (durch nicht-lymphozytäre Entzündungszellen) als Folge einer Aktivierung von T-Lymphozyten
4. Mediatoren von Aktivierung, Wachstum und Differenzierung von Lymphozyten als Antwort auf antigenspezifische Aktivierung von T-Lymphozyten [63, 64].

Allgemein werden proinflammatorische Zytokine (TNF- α , Interleukin-1, -6 und -8) von antiinflammatorischen Zytokinen (z.B Interleukin -4,-10, -13) unterschieden [65].

Zytokine unterhalten, verstärken und regulieren die pro- und antiinflammatorischen zellulären und auch humoralen Reaktionen auf eine lokale Infektion [66]. Sie wirken auch als Mediatoren der Körpertemperaturregelung und beeinflussen den Kohlenhydrat-, Lipid- und Eiweißstoffwechsel. Für diese Effekte benötigen die synthetisierten Zytokine spezifische Rezeptoren an Zellmembranen.

Der Tumor-Nekrose-Faktor- α erscheint als erstes proinflammatorisches Zytokin in der systemischen Zirkulation und gilt als ursächliches Zytokin für das Auslösen der Homöostasestörung im Sepsisverlauf. Es kann selbständig schwere Störungen der systemischen und viszerale Hämodynamik auslösen [63] [64].

Adipokine :

Adipokine sind Zytokine, welche vom Fettgewebe synthetisiert werden. Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ, das pro- und antiinflammatorische Adipokine sezerniert. Zu Ihnen gehören : Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), Adiponectin, Chemerin, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), Retinol binding protein 4 (RBP4), Visfatin, Leptin, Apelin.

Adipokine regulieren Glukose- und Lipidstoffwechsel, Hämostase, Hämodynamik, Immunsystem und zentralnervöse Prozesse wie Appetit. Adipositas geht mit einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion einher, die ihren Ursprung in erster Linie im Fettgewebe hat. Das Fettgewebe wird dabei von Entzündungszellen, hauptsächlich Makrophagen, infiltriert,

welche vermehrt inflammatorische Adipokine freisetzen. So werden bei Adipositas beispielsweise erhöhte systemische Konzentrationen von hochsensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP), Interleukin 6 (IL-6) und auch Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) gemessen [67] [68].

Adipositas führt zu einer Verschiebung des Adipokinmusters mit einem Überwiegen der proinflammatorischen Mediatoren. Glitazone, Statine, aber auch ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker haben eine positive Auswirkungen auf das Adipokinprofil [69].

1.6.1. Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) ist eine Mediatorsubstanz des Immunsystems mit mannigfaltigen biologischen Aktivitäten. Il-6 ist auch bekannt als B-Zell-Stimulationsfaktor (BCSF,BSF-2), Hybridom-Wachstumsfaktor (HGF), Hepatozytenstimulationsfaktor (HSF), zytolytischer Differenzierungsfaktor für T-Lymphozyten (CDF) u.v.a.. Il-6 wurde als pro- und antiinflammatorisches Zytokin beschrieben [70-74].

Die cDNA von IL-6 kodiert ein Polypeptid, das aus 212 Aminosäuren besteht. Dieses Protein wird in ein reifes aus 184 Aminosäuren bestehendes Protein aufgespalten. Wegen verschiedener Grade der Glykosylierung (an Position 73 bzw 172) und Phosphorylierung variiert das Molekulargewicht von IL-6 zwischen 17 bzw. 21,5 und 27 kDa.

Es enthält 4 Cystein-Reste und 2 potentielle N-gebundene Glykolisierungsstellen. Eine weitere Spleißvariante von IL-6 wurde in Monozyten und Lymphozyten identifiziert [14]. Diese Form ist 17 kDa und 148 Aminosäuren lang und hat keine Bindungsstelle für das IL-6-Signaltransduktionsmolekül *gp130*.

IL-6 kann von vielen verschiedenen Zellarten synthetisiert werden, darunter Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Mastzellen, T-Zellen und vielen Tumorzelllinien. Es wirkt auf reife, aktivierte B-Lymphozyten, Hepatozyten, Thymozyten und T-Lymphozyten als Wachstumsfaktor, durch Co-Stimulation, durch Differenzierung und Stimulation der Proteinsynthese in der Akutphase [52, 63, 75].

Die IL-6-Produktion ist generell mit einer Zellaktivierung korreliert. Im Blut zirkulierendes IL-6 kann in gesunden Individuen bis zu 1,0 pg/mL gefunden werden. Es ist gewöhnlich während der Menstruation und bei bestimmten malignen Erkrankungen leicht erhöht, dagegen stark erhöht nach chirurgischen Eingriffen [76-80].

IL-6 fungiert *in vivo* und *in vitro* als Differenzierungsfaktor für B-Zellen und Aktivierungsfaktor für T-Zellen. In Gegenwart von IL-2 bewirkt Interleukin-6, dass T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen differenzieren und die Thymozyten proliferieren. Es generiert in B-Zellen einen Isotyp-Wechsel [63]. Nach Stimulation durch IL-4 benötigen B-Zellen einen IL-6-Stimulus, um zu Immunglobulin-sezierenden Plasmazellen zu differenzieren. Il-6 ist außerdem ein Wachstumsfaktor für schon differenzierte, Antikörper-produzierende B-Zellen..

Eine wesentliche Funktion des IL-6 ist die Stimulation der Akute-Phase-Reaktion [52, 53].

IL-6 ist ein potenter Wachstumsfaktor für verschiedene menschliche Myelome und entfaltet seine Aktivität bereits in Konzentrationen von unter 10 pg/ml. IL-3 und IL-6 zeigen *in vitro* synergistische Effekte bei der Differenzierung von hämopoetischen Vorläuferzellen.

Rezeptoren, welche an der Erkennung von IL-6 beteiligt sind, können in den nicht-signalsendenden α -Rezeptor und den signalsendenden Rezeptor gp130 unterteilt werden.

IL-6 bindet zuerst an den spezifischen α -Rezeptor, nur dann kann sich der Zytokin-Rezeptor-Subkomplex mit dem gp130-Element des Rezeptors verbinden [81].

Auch wenn gp130 in einer Vielzahl von Zellmembranen zu finden ist, ist die IL-6 Aktion durch das Vorkommen der α -Rezeptor-subunits begrenzt. Das Vorkommen des α -Rezeptors als lösliche Form (sIL-6R) ist ein Weg um Zellen zu aktivieren, welche keinen α -Rezeptor tragen. Diese lösliche Form wird entweder durch Transkription oder durch das Ablösen aus Zellmembranen α -Rezeptor-positiver Zellen, wie z.B. den neutrophilen Granulozyten, gebildet. Der Komplex aus IL-6 mit seinem α -Rezeptoranteil kann sich mit allen gp130-positiven Zellen verbinden [81] [52, 54].

Bei einer akuten entzündlichen Episode werden zunächst neutrophile Granulozyten rekrutiert, die den Entzündungsherd infiltrieren, rasch absterben (Apoptose) und dabei durch eine andauernde Population von spezifischeren Entzündungszellen wie Lymphozyten und mononukleären Zellen ersetzt werden.

Hierbei spielt die Interleukin-6-Wirksamkeit eine wichtige Rolle: Mit dem Grad der Infiltration durch neutrophile Granulozyten steigt die lokale Konzentration von sIL-6R, was das IL-6-Transsignaling im umgebenden Gewebe auslöst. Dies wiederum führt über verschiedene Wege zu einer Begrenzung der Akkumulation neutrophiler Granulozyten im entzündeten Gewebe. Gleichzeitig werden durch das IL-6-Transsignaling CD3+-T-Lymphozyten angelockt [82], was den Übergang der angeborenen Immunantwort zu einer erworbenen Immunantwort markiert.

In die Regulation der Apoptose der Leukozyten ist IL-6 in pro-apoptotischen und anti-apoptotischen Wirkkomponenten - von denen bisher nicht bekannt ist, wie sie ausbalanciert werden - involviert. Auf ruhende und aktivierte T-Lymphozyten wirkt IL-6 antiapoptotisch, ferner reguliert es die Differenzierung, Proliferation, Polarisierung und die Immunglobulin G-Sekretion von B-Lymphozyten.

Für die Vermittlung dieser Wirkungen ist der lösliche sIL-6R notwendig, vor allem bei aktivierten T-Lymphozyten, weil aktivierte T-Lymphozyten in der Regel keine membranständigen IL-6-Rezeptoren haben. Monozyten werden durch IL-6 zu Makrophagen differenziert [82].

Bei Gesunden ist die Plasmakonzentration von IL-6 ca. 1 pg/ml und kann bei schweren systemischen Infektionen bis auf 1000 pg/ml ansteigen. Weniger dramatische Anstiege finden sich bei einer Reihe entzündlicher und infektiologischer Erkrankungen und dosisabhängig bei starken Muskelbeanspruchungen. Insgesamt reagiert IL-6 sehr schnell, seine Halbwertszeit im Serum liegt im Minutenbereich. Diese Eigenschaften macht man sich in der Intensivmedizin zur raschen Beurteilung akuter septischer Krankheitsbilder zunutze.

Eine pathogenetische Rolle von IL-6 wird bei dem metabolischen Syndrom und bei der KHK diskutiert, da dabei ein chronisch leicht erhöhtes Serum-IL-6 (um 10 pg/ml) vorkommen kann [83].

1.6.2. Tumor-Nekrose-Faktor- α

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) - auch bekannt als Kachektin [84-87], ist ein Protein. Es bindet an Zelloberflächen-Rezeptoren und erzeugt dadurch eine große Bandbreite an Reaktionen [88, 89]. TNF- α wird von Makrophagen und T-Lymphozyten produziert. TNF- α wirkt auf neutrophile Granulozyten, Endothelzellen, Muskel- und Fettzellen, auf Hepatozyten u.a. durch Aktivierung (Inflammation, Akute Phase Proteine, Hyperkoagulation) und Katabolismus [64].

Reifes, humanes TNF- α ist ein Polypeptid aus 157 Aminosäureresten [88]. Unter denaturierten Verhältnissen beträgt das Molekulargewicht von humanem TNF- α ungefähr 17 kDa [90]. Humanes TNF- α zeigt keine N-Glykosylierung [88] [91, 92].

TNF- α besitzt keine typische Signalpeptid-Sequenz. Die N-terminale Sequenz des Vorläufer-Proteins beinhaltet hydrophile und hydrophobe Domänen und sein Vorkommen führt zur Erscheinung von TNF- α als eine membran-gebundene Form, von welcher der reife Faktor durch proteolytische Spaltung abgelöst wird [93, 94].

Es gibt Hinweise dafür, dass die membrangebundene Form von TNF- α auf der Oberfläche von Makrophagen und/oder Monozyten lytische Aktivitäten aufweist und eine bedeutende Rolle in der intrazellulären Kommunikation spielt. Ausserdem dient es als Reservoir für die Bereitstellung von löslichem TNF- α [93, 94].

Es wurden zwei bestimmte Rezeptoren identifiziert, welche spezifisch TNF- α binden.

Nahezu alle Zelltypen tragen einen oder beide der Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Einer der Rezeptortypen, TNF-RII (oder Typ A, Typ- α), ist ein transmembranes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 75 kDa [95]. Der andere Typ, TNF-RI (oder Typ B, Typ- β , htr Antigen), ist ein transmembranes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 55 kDa [96, 97].

Die beiden Rezeptoren wirken individuell unterschiedlich auf das Immunsystem, aber zeigen Ähnlichkeit zueinander und zu einem Tyrosinkinase Rezeptortyp mit Antikörper-ähnlicher extrazellulärer Domäne und zeigen auch Ähnlichkeiten in ihrem Anordnungs-Muster der Cystein-Reste in vier Domänen ihrer extrazellulären Teile [88, 95].

Die intrazellulären Domänen sind unterschiedlich und stimulieren auch unterschiedliche Signaltransduktionswege [95]. Beide Rezeptortypen binden TNF- α mit hoher Affinität [97, 98]. Man nimmt an, dass der größte Teil der TNF-Aktivität über den TNF-R1 vermittelt wird.

Beide Rezeptoren aktivieren über den TRAF2 und verschiedene andere Zwischenschritte letztlich den nukleären Transkriptionsfaktor NF- κ B, was zu Zellaktivierung, Zelldifferenzierung, Zytokinproduktion und Hemmung der Apoptose führt [99].

Lösliche Formen beider Rezeptortypen wurden in menschlichem Serum und Urin gefunden [100, 101]. Die löslichen Rezeptortypen sind fähig, die biologische Aktivität von TNF- α zu neutralisieren, und dienen sowohl zur Modulation und Lokalisierung der Aktivität von TNF- α als auch als Reservoir der kontrollierten TNF- α -Expression.

TNF- α ist ein extrem pleiotroper Faktor. Dies liegt zum einen an der Verbreitung seiner Rezeptoren und seiner Fähigkeit, multiple Signaltransduktionswege zu aktivieren, aber auch an seiner Fähigkeit, die Expression von einer unbestimmten Zahl von Genen zu induzieren oder zu supprimieren z.B. die für Wachstumsfaktoren und Zytokine, Transkriptionsfaktoren, Rezeptoren, Inflammationsmediatoren und Akute Phase Proteine [89, 102].

TNF- α spielt eine kritische Rolle in der normalen Empfänger Resistenz gegenüber Infektionen und in dem Wachstum von malignen Tumoren. Es dient als Immunstimulanz und als Mediator in der Entzündungsreaktion. Viele seiner Funktionen hat TNF- α mit Interleukin-1 β und Interleukin-6 gemeinsam.

Im Gegensatz dazu kann die Überexpression von TNF- α zu mehreren pathologischen Verfassungslagen führen - unter anderem Kachexie [85, 103] oder septischer Schock durch Gram-negative Bakterien [104], Autoimmunkrankheiten [105] und Meningokokkensepsis [106].

TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor alpha) ist eines der wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine. TNF- α steuert über andere Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) wesentliche lokale und systemische Entzündungsreaktionen.

TNF- α spielt darüber hinaus auch eine wichtige Rolle bei der Auslösung lokaler Entzündungsvorgänge durch die Induktion von entzündungsvermittelnden Enzymen. So kommt es unter dem Einfluss von TNF- α zur Induktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2). Die Regulation aller dieser Schritte ist äußerst komplex.

TNF- α bewirkt in den verschiedenen Organsystemen folgendes:

Im Hypothalamus: Vermehrte Sekretion von Corticotropin-releasing Hormone (CRH) und über diesen Signalweg Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Unterdrückung des Appetits. Induzieren aber auch Limitieren einer Fieberreaktion

In der Leber: Bildung von Akute-Phase-Proteinen wie z.B. des CRP.

In Makrophagen: Stimulierung der Phagozytose.

Auf *neutrophile Granulozyten* wirkt TNF- α migrationsfördernd.

In *allen Geweben:* Es führt zu einer vermehrten Insulinresistenz und einer Aktivitätssteigerung der Cyclooxygenase-2 [64].

Der Referenzbereich für TNF- α in humanem Serum ist je nach Bestimmungsmethode sehr variabel. In einer Studie von Elkind et al. wurden Bereiche bei 279 gesunden Menschen von 1.88 ± 3.97 ng/L im Serum gemessen [107]. Nach Stimulation von humanem Serum mit LPS ergeben sich Werte zwischen 300-2000 ng/L bei einer intakten Immunantwort. Im Sepsisverlauf steigt TNF- α früh an, zeigt innerhalb der ersten Stunden einen peak von einigen hundert ng/L und sinkt dann wieder [108]. Da TNF- α ein sehr pleiotrop wirkendes Zytokin ist und im Gegensatz zu IL-6 seine Wirkung zum grossen Teil lokal entfaltet, wird es in der klinischen Praxis nicht als gängiger Entzündungsparameter bestimmt.

1.6.3. C-reaktives Protein

C-reaktives Protein wird durch Stimulation von IL-6 von den Hepatozyten 12-24 Stunden nach einer Infektion oder eines nichtinfektiösen krankhaften Ereignisses, wie einem Herzinfarkt oder einem akuten Koronarsyndrom, produziert.

Gemeinsam mit Caeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin und anderen gehört das CRP zu den Akute-Phase-Proteinen. Diese sind Eiweiße im Blut, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher (infektiöser und nichtinfektiöser) Erkrankungen ansteigen. Den stärksten Stimulus der Akute-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen.

CRP bindet an Phosphocholin, welches sich an der Oberfläche von toten oder absterbenden Zellen (und einigen Arten von Bakterien) findet. Das gebundene CRP aktiviert das Komplementsystem, bindet an Fresszellen und setzt so humorale und zelluläre Effektormechanismen des unspezifischen Immunsystems in Gang. Dieser unspezifische Abwehrmechanismus ist erheblich schneller als die Reaktion des spezifischen Immunsystems [109].

CRP ist auch bei gesunden Menschen im Blut vorhanden. Als normal gelten bei Erwachsenen je nach Labor Werte bis 10 mg/l oder 1 mg/dl.

Durch den Nachweis von CRP mRNA und Protein in der glatten Muskulatur von Blutgefäßen sowie in Makrophagen von arteriosklerotischer Plaque liegt es nahe, dass CRP auch in der

Gefäßwand selbst produziert wird. Dort aktiviert CRP das Komplementsystem und interagiert mit den Makrophagen und anderen Zellen [110].

Wegen seiner langen Lagerungsstabilität, seiner langen Halbwertszeit, seiner fehlenden Schwankung im Tagesverlauf sowie seiner Geschlechterunabhängigkeit stellt CRP eine zuverlässige Langzeitmessung für subklinische Entzündungsvorgänge, welche ein hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse sind, dar [111].

1.6.4. Adiponectin

Adiponectin ist ein fettgewebespezifisches Protein, welches strukturelle Ähnlichkeit mit Kollagen VII und X und dem Komplementfaktor C1q hat. Adiponectin zirkuliert in großer Menge im menschlichen Plasma. Es ist eines der physiologisch aktiven Polypeptide, welches vom Fettgewebe sezerniert wird [112, 113]. Eine Reduktion der Adiponectinexpression ist in einigen Tiermodellen mit Insulinresistenz assoziiert [114] [115].

Ausserdem erhöhen Thiazolidinedione, ein Medikament welches die Insulinsensitivität durch Stimulierung des Peroxisome Proliferator-activated Rezeptor-G (PPAR- γ) steigert, die Plasmakonzentration von Adiponectin und mRNA Konzentrationen in Mäusemodellen [116] [117].

Des weiteren scheint dieses Protein eine protektive Rolle in experimentellen Modellen zur endothelialen Dysfunktion zu spielen.

Adiponectin ist sowohl bei gesunden, als auch bei Diabetes Typ 2 Patienten umgekehrt proportional zu dem Grad von Adipositas assoziiert und korreliert positiv mit Insulinsensitivität. Es wurde gezeigt, dass die Plasma Adiponectin Konzentration bei Patienten mit Diabetes Typ 2, Adipositas oder KHK erniedrigt ist [118] [119].

Im Gegensatz dazu sind die Adiponectin Plasma Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes Typ 1, chronischem Nierenversagen und Anorexia nervosa erhöht. Die Adiponectin Plasmakonzentration korreliert negativ mit Glukose, Insulin, Triglyceriden und dem Body Mass Index. Die Adiponectin Plasmakonzentration korreliert positiv mit HDL und der insulinabhängigen zellulären Glukoseaufnahme [120] [118].

Gewichtsverlust und die Therapie mit Thiazolidinedionen erhöht die endogene Adiponectin Produktion bei Menschen [121] [116]. Adiponectin erhöht die Insulinsensitivität durch eine erhöhte Fettgewebsoxidation, was wiederum die zirkulierenden Fettsäurekonzentrationen und die intrazellulären Triglyceridkonzentrationen in Leber und Muskel erniedrigt.

Die Adiponectin-Expression und -Sekretion wird signifikant durch TNF- α reduziert. Bei Adipositas Patienten ist der TNF- α Spiegel erhöht, wohingegen der Adiponectin Spiegel erniedrigt ist [122].

Dieses Protein unterdrückt auch die Expression von Adhäsionsmolekülen im vaskulären Endothel und die Zytokinproduktion durch Makrophagen und hemmt so die Entzündungsreaktionen in der frühen Phase der Artherosklerose. Adiponectin reduziert die TNF- α Sekretion von Monozyten [123] [124].

1.7. Diabetes Mellitus Typ 2

1.7.1. Regulation der Glukosehomöostase

Eine lebenswichtige Grundfunktion des Organismus ist die Versorgung der Körperzellen mit Substraten zur Energiegewinnung. Trotz Perioden von Nahrungsaufnahme und Fasten bleiben die Blutglukosespiegel in gesunden Individuen in einem Bereich von 4 bis 7 mmol/Liter konstant [125]. Diese Balance wird durch eine genaue Abstimmung von intestinaler Resorption, hepatischer Aufnahme und Eigenproduktion sowie durch Speicherung und Metabolisierung in peripheren Geweben aufrechterhalten. Die durch Nahrungsaufnahme und -resorption erhöhten Plasmaspiegel von Glukose, Aminosäuren und Fetten bewirken, dass im Pankreas Insulin aus den β -Zellen der Langerhansschen freigesetzt wird [126].

Die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor initiiert über Phosphorylierung eine intrazelluläre Signalkaskade, wodurch glukosetransporterhaltige Vesikel an die Plasmamembran verlagert werden, was konsekutiv zu einer verstärkten Glukoseaufnahme in Muskel und Fettgewebe führt [127]. Insulin hemmt zusätzlich die hepatische Glukoneogenese. Aus diesen Gründen wirkt es als primärer Regulator des Blutglukosespiegels (Abbildung 3) [127].

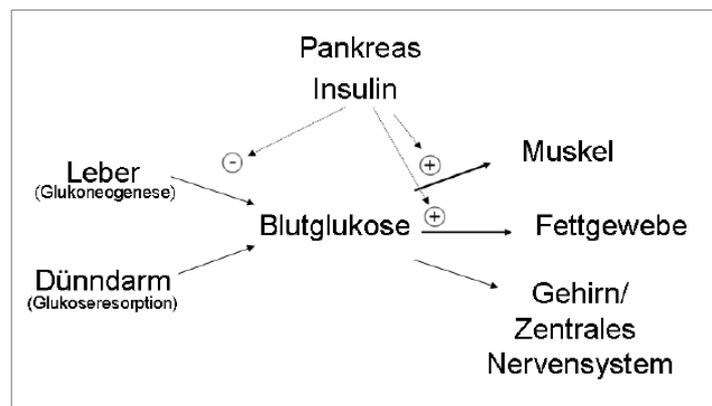


Abbildung 3.: Schema der Regulation von Blutglukose. Glukoseaufnahme infolge von Nahrungsresorption im Dünndarm oder der hepatischen Synthese im basalen Zustand, steht die insulininduzierte Aufnahme in periphere Gewebe wie Muskel und Fettgewebe gegenüber.

Zudem stimuliert Insulin das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung und fördert die Speicherung von Substraten in Fettgewebe, Leber und Muskel. Dies wird durch eine Stimulation der Lipogenese, Glykogenolyse und Proteinsynthese bei einer gleichzeitigen Hemmung des Abbaus dieser Substrate erreicht [126]. Den wichtigsten Ort für die Glukoseverwertung macht die Muskulatur mit bis zu 75% der insulininduzierten Glukoseaufnahme aus [128].

1.7.2. Insulinresistenz und Typ-2- Diabetes mellitus

Überernährung und mangelnde körperliche Bewegung führen zu einer Akkumulation von Fettgewebe. Dies hat besonders im viszeralem Fettgewebekompartiment negative Konsequenzen auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel. Das Resultat ist eine Verschiebung der Glukose-Homöostase:

Adipositas (nach WHO-Definition liegt ab einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m² eine Adipositas vor) führt zu einer höheren lipolytischen Aktivität der viszeralem Adipozyten. Die gleichzeitig verminderte antilipolytische Aktivität des Insulins bewirkt einen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma [129]. Die Folge ist eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese [13]. Durch das erhöhte Angebot an Glukose kommt es anfänglich zu einer erhöhten Insulinbereitstellung. Mit der Zeit führt dies zu einer Resistenzentwicklung der peripheren Insulinrezeptoren. Trotz der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz kann initial die Euglykämie durch eine gesteigerte Insulinfreisetzung aus dem Pankreas aufrechterhalten werden, d.h. viele Patienten mit leichter Insulinresistenz können durch eine kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion eine Blutzuckererhöhung vermeiden [130]. Erst durch die Erschöpfung der β -Zellen im Pankreas entwickelt sich ein manifester Diabetes mellitus [131, 132].

Als diskutierte pathophysiologische Mechanismen zur Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz gelten die direkte Inhibierung der Insulinsignalwege sowie eine Aktivierung der Proteinkinase C durch freie Fettsäuren, eine Konkurrenz zwischen Fettsäuren und Glukose im Muskel und die Einlagerung von Triglyzeriden in periphere Gewebe [13, 130, 131].

Eine exzessive viszerale Fettmasse führt darüber hinaus zu alterierten Plasmaspiegeln von durch Adipozyten sezernierten Adipokinen [133, 134]. Diese fungieren durch Stimulation der *Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)- Familie* als „Sensitizer“ des Insulinrezeptors. Die negative Korrelation zwischen viszeraler Fettmasse und Insulinsensitivität [135] wird durch eine Studie an Ratten bestätigt, bei der nach chirurgischer Entfernung von viszeralem Fettgewebe die hepatische Insulinsensitivität zunahm [136].

Als direkte Inhibitoren an den peripheren Insulinrezeptoren werden IL-6 und TNF- α , Marker einer chronischen Mikroinflammation, diskutiert [81, 137-139].

Arterielle Hypertonie, chronische Hyperglykämie sowie Adipositas haben einen großen Einfluss auf die positive Wirkungskaskade, welche durch die Mediatoren der chronischen Entzündung und des oxidativen Stresses - wie IL-6, TNF- α , MCP-1 und ROS (radical oxygen species) – unterhalten wird [140].

IL-6 bindet in der Peripherie an seinen STAT3-Rezeptor. Hierdurch werden die Transkriptionsfaktoren SOCS1 und SOCS3 exprimiert, was zu einer Ubiquitin-induzierten Degradation des Insulinrezeptors führt. [81, 137, 138] Bei Diät-induzierten Adipositas-Mäusen erhöht sich beispielsweise die Insulinsensitivität durch die Behandlung mit Anti-IL-6-Antikörpern [141].

Die Bindung von TNF- α an seinen Rezeptor induziert die inhibitorische Phosphorylierung von Serin-Resten des IRS-1 und aktiviert IKK β /NF- κ B- und JNK- Signaltransduktionswege als zwei der wichtigsten intrazellulären Regulatoren der Insulinresistenz. Des weiteren antagonisiert TNF- α das Adiponectin, ein wichtiges Insulin-sensibilisierendes Adipozytokin, welches seine Signale durch Adiporezeptoren und PPAR- γ überträgt [139].

In der Leber führt TNF- α durch direkte Bindung an einen Serin-Rest des Insulinrezeptors zu einer Hemmung desselben.

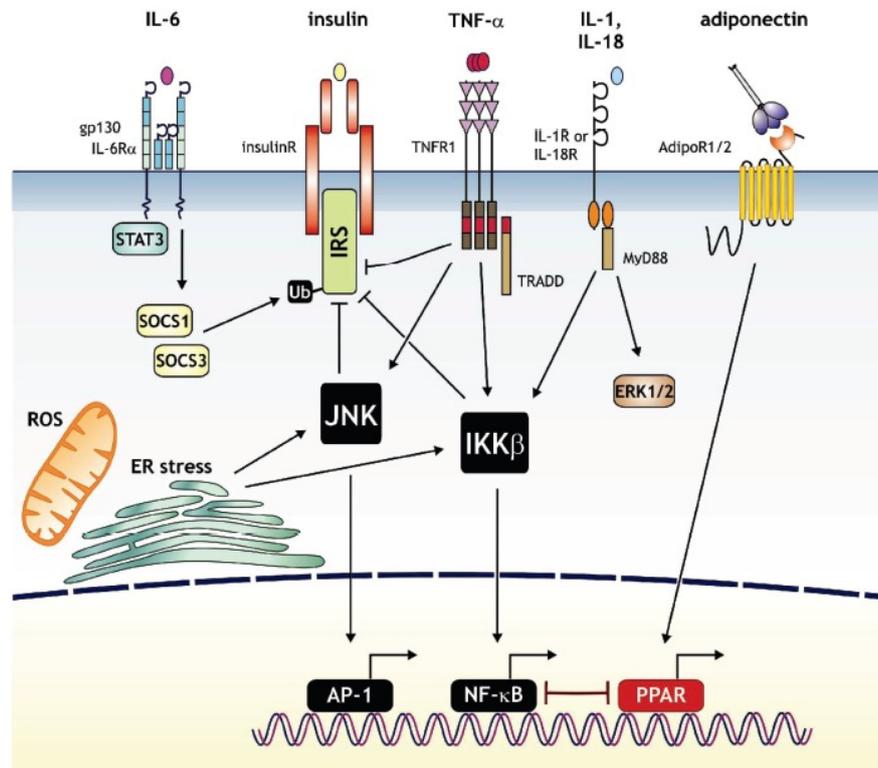


Abbildung 4: aus [142], Regulation der Insulinresistenz. Beteiligte Mediatoren und Signaltransduktionswege. In den vergangenen Jahren wurden einige Signaltransduktionswege, welche an der Entstehung und Regulation von Insulinresistenz beteiligt sind, identifiziert. TNF- α war einer der ersten Mediatoren, welcher als Schlüsselfaktor in der Verbindung der Pathogenese von Inflammation, Adipositas und Insulinresistenz identifiziert wurde.

Die Bindung von TNF- α an seinen Rezeptor induziert die inhibitorische Phosphorylierung von Serin-Resten des IRS-1 und aktiviert IKK β /NF- κ B und JNK Signaltransduktionswege, zwei der wichtigsten intrazellulären Regulatoren der Insulinresistenz. Des Weiteren antagonisiert TNF- α Adiponectin, ein wichtiges „Insulin-sensitizing“ Adipozytokin, welches seine Signale durch Adiporezeptoren überträgt.

IL-6 bindet an seinen STAT3-Rezeptor, hierdurch werden die SOCS1- und SOCS3-Transkriptionsfaktoren expremiert und es folgt eine Ubiquitin induzierte Degradation des Insulinrezeptors.

An der inflammations-assoziierten Insulinresistenz sind Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER) sowie oxidativer Stress beteiligt. Eine wichtige Rolle des IKK β /NF- κ B-Signaltransduktionsweges wurde in denjenigen Experimenten demonstriert, in welchen IKK β oder JNK knock-out Mäuse vor Insulinresistenz geschützt waren.

Insulinresistenz und Fehlfunktion der β -Zellen bewirken einen weiteren Anstieg des Blutzuckerspiegels mit einer gestörten Glukosetoleranz [143], dies kann zu einem *circulus vitiosus* führen, der zu Organschädigungen führt. Chronische Hyperglykämie führt zu einer β -Zelldestruktion und fördert die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 sowie kardio-pulmonaler Erkrankungen [130].

Im Rahmen des *Metabolischen Syndroms* besteht in der Regel neben einem erhöhten Bauchumfang und entgleisten Blutfettwerten eine arterielle Hypertonie.

In Deutschland ist die Prävalenz von Typ-2-Diabetes in den letzten Jahren auf ca. 8% gestiegen. Zu den 8 Millionen Diabetikern kommen geschätzte 4 Millionen nicht-diagnostizierte Fälle hinzu [125]. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu, was sowohl durch den Verlust an Muskelmasse bei gleichzeitiger Zunahme an Fettgewebe (= gleichbedeutend mit einer geringeren Glukoseverwertung) als auch mit einer nachlassenden Betazellfunktion erklärt werden kann [130].

Die geschätzte globale Anzahl von Patienten mit Diabetes mellitus für das Jahr 2030 beträgt 380 Millionen, davon werden etwa 100 Millionen aus Industriestaaten stammen und 280 Millionen aus Entwicklungsländern [144]. Die derzeitige weltweite Haupttodesursache - und beispielsweise auch in Deutschland mit 3,9 Millionen Todesfällen im Jahr 2002 - sind die kardiovaskulären Krankheiten. Direkt gefolgt von 209.000 Todesfällen durch Diabetes mellitus in Deutschland [145].

Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) werden zur Diagnose des Typ-2-Diabetes der Nachweis von Glukosurie, die Gelegenheits- Plasmaglukose und der orale Glukosetoleranztest (OGTT) herangezogen [146].

Primäres Ziel einer optimalen Diabetestherapie ist die normnahe Blutzuckereinstellung bei Patienten, die jedoch häufig in Abhängigkeit von biologischem Alter, Aktivität und Compliance der Patienten individuell angepasst werden muss (Richtwerte: Nüchternblutzucker 90-120 mg/dl (5,0-6,7 mmol/L), 2h postprandial 130-160 mg/dl (7,2- 8,9mM) bzw. Langzeitwert HbA_{1c}<6,5%. Diese Zielwerteinstellung korreliert eng mit der Verminderung von Diabetes- assoziierten Erkrankungen.

Der Typ 2-Diabetes ist eine Erkrankung, die zu Stoffwechsellentgleisungen, aber viel häufiger zu schwerer Mikro- und Makroangiopathie sowie zur Polyneuropathie führen kann [146].

So wurde in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) durch einen 1% niedrigeren HbA_{1c}-Wert eine Risikoreduktion des Myokardinfarktes um 14%, der mikrovaskulären Endpunkte um 37%, der Amputationen/ Todesfälle durch periphere Verschlusskrankheit um 43%, des Schlaganfalls um 19% sowie der Herzinsuffizienz um 16% beschrieben [147].

Als erste Wahl bei der Therapie des Typ-2-Diabetes gelten nicht-pharmakologische Maßnahmen wie eine Veränderung des Lebensstils mit Diät bzw. Gewichtsreduktion sowie Anpassung der körperlichen Aktivität.

Für die medikamentöse Therapie werden zum einen Substanzen eingesetzt, welche die Insulinresistenz und den Glukosemetabolismus beeinflussen (Metformin, α -Glukosidase-Hemmer und Thiazolidindione [TZDs]), zum anderen insulinotrope Substanzen (Sulfonylharnstoffe und Glinide). Ist mit diesen Mitteln keine ausreichende Senkung der Blutglukosespiegel möglich, muss Insulin substituiert werden.

Die neuesten evidenzbasierten Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur Therapie des Typ-II- Diabetes sind in dem folgenden Fluß-Diagramm zur antiglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt:

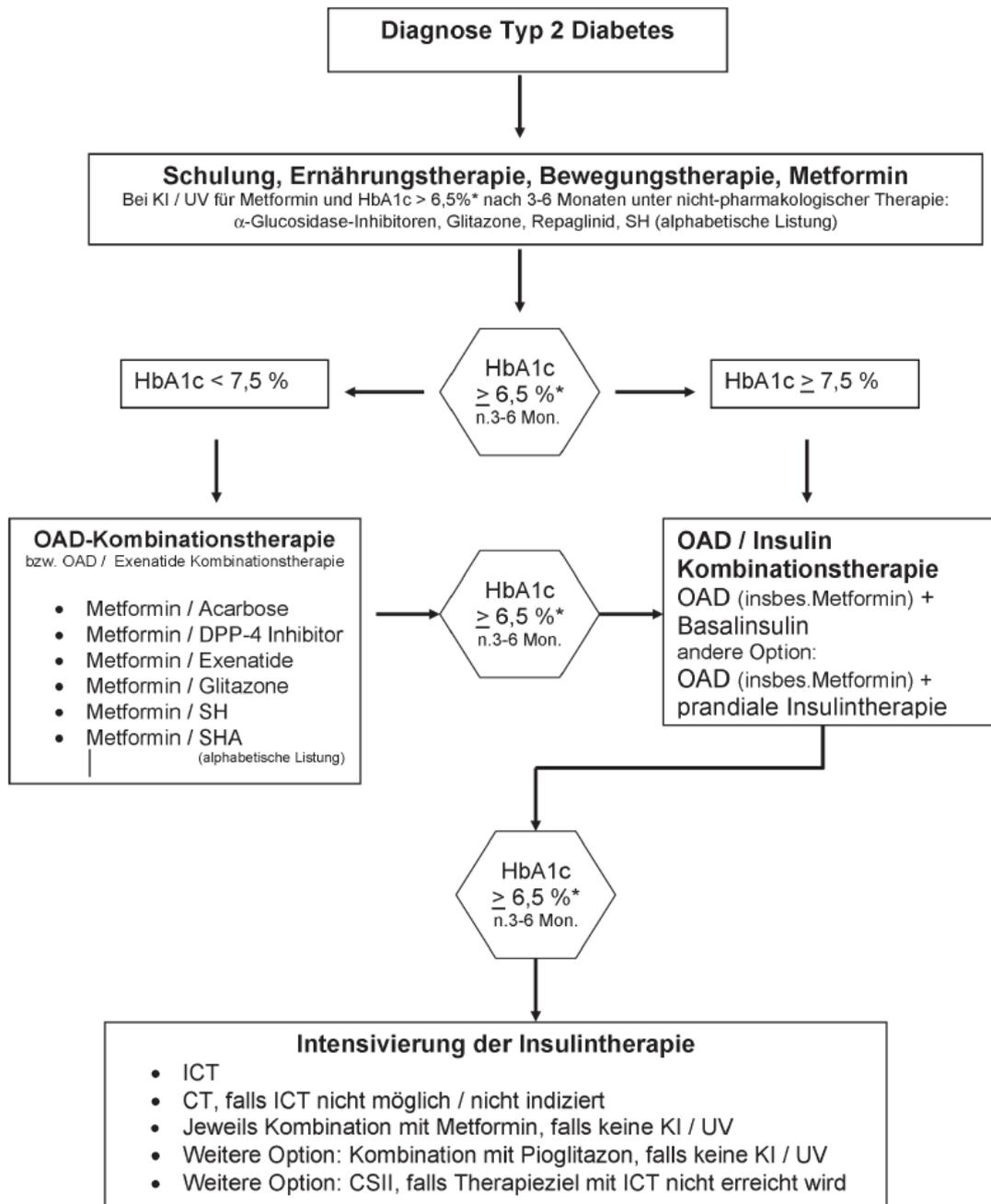


Abbildung 5: aus [148], Abkürzungen: ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie, CT: konventionelle Insulintherapie, CSII: kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie, KI: Kontraindikation, UV: Unverträglichkeit, OAD: orale Antidiabetika

1.7.3. Nüchtern Glukose:

Die Bestimmung von nüchtern Glukose stellt den initialen Schritt in der Diagnose eines Diabetes mellitus dar. Zur Messung der basalen/nüchtern Glukose sollte der Patient 10-12 Stunden nüchtern sein.

	Plasma, venös	
Normal	<100 mg/dl	<5,6 mmol/l
Abnorme Nüchternglukose	100-125 mg/dl	5,6-6,9 mmol/l
Diabetisch	≥126 mg/dl	≥7,0 mmol/l

Tabelle 5: Glukosespiegel im venösen Plasma

1.7.4. HOMA (Homeostasis Model Assessment) und nüchtern Insulin

Zur objektiven klinischen Diagnose einer Insulinresistenz kann man den HOMA-Index bestimmen.

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} * \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$$

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} * \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$$

Bewertung:

HOMA-Index	Interpretation
≤1	Normal
>2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
>2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
>5,0	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

Tabelle 6: Nüchtern Insulin-Norm: 5-30 mU/l

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Hypothese

Problemstellung und Hypothese

In der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 spielen Entzündungsprozesse eine bedeutende Rolle, aber auch bei Diabetes-assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit und der Herzinsuffizienz. Proinflammatorische Stimuli können neben einer Alteration der Koronargefäße zusätzlich in anderen Geweben zu einer Vielzahl von pathophysiologischen Prozessen führen wie zu einem gestörten Glukose-Stoffwechsel. Durch simultane Wirkung auf das kardiovaskuläre System verschlechtern proinflammatorische Interaktionen wahrscheinlich das kardiovaskuläre Gesamtrisiko in Diabetikern und allgemein auf metabolisch aktive Gewebe.

Angiotensin II (ANG II) gilt durch seine Wirkung an dem AT₁-Rezeptor als proinflammatorischer Faktor. Seine proinflammatorische Wirkung entfaltet ANG II via AT₁-Rezeptor in Entzündungszellen wie Monozyten, Lymphozyten einschließlich metabolisch aktiven Geweben, wie dem Fettgewebe, wodurch kardiovaskuläre und metabolische Störungen eintreten.

Das Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass das ANG II via AT₁R als proinflammatorischer Mediator an der Entwicklung von Diabetes-assoziierten, kardiovaskulären Organschäden beteiligt ist. Es soll gezeigt werden, dass der *AT₁-Rezeptor-Antagonist Valsartan* Entzündungsmarker der koronaren Herzkrankheit und deren Genexpression im Fettgewebe in Diabetikern reduziert und damit die metabolischen Parameter dieser Patientenklientel verbessert.

Ziel ist der Nachweis von anti-inflammatorischen Wirkungen des Angiotensin-Typ1- Rezeptor-Antagonisten Valsartan (Diovan®) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Hierfür wurden inflammatorische Serummarker und deren Genexpression analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob Valsartan (Diovan®) bei diesen Patienten ausgewählte metabolische Parameter beeinflusst.

Der in dieser Abhandlung bearbeitete Teil konzentriert sich auf den Entzündungsmarker Interleukin-6 und das Verhalten dieses Zytokins unter Behandlung mit Valsartan bei der *Gruppe* der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II *und* einer essentiellen arteriellen Hypertonie.

Als Hypothese gilt, dass durch den AT₁-Rezeptorblocker Valsartan bei Patienten mit einer chronischen Mikroinflammation auf Grund einer manifesten Hypertonie *und* eines Typ 2-Diabetes mellitus eine Suppression des Entzündungsmarkers IL-6 eintritt.

Studiendesign

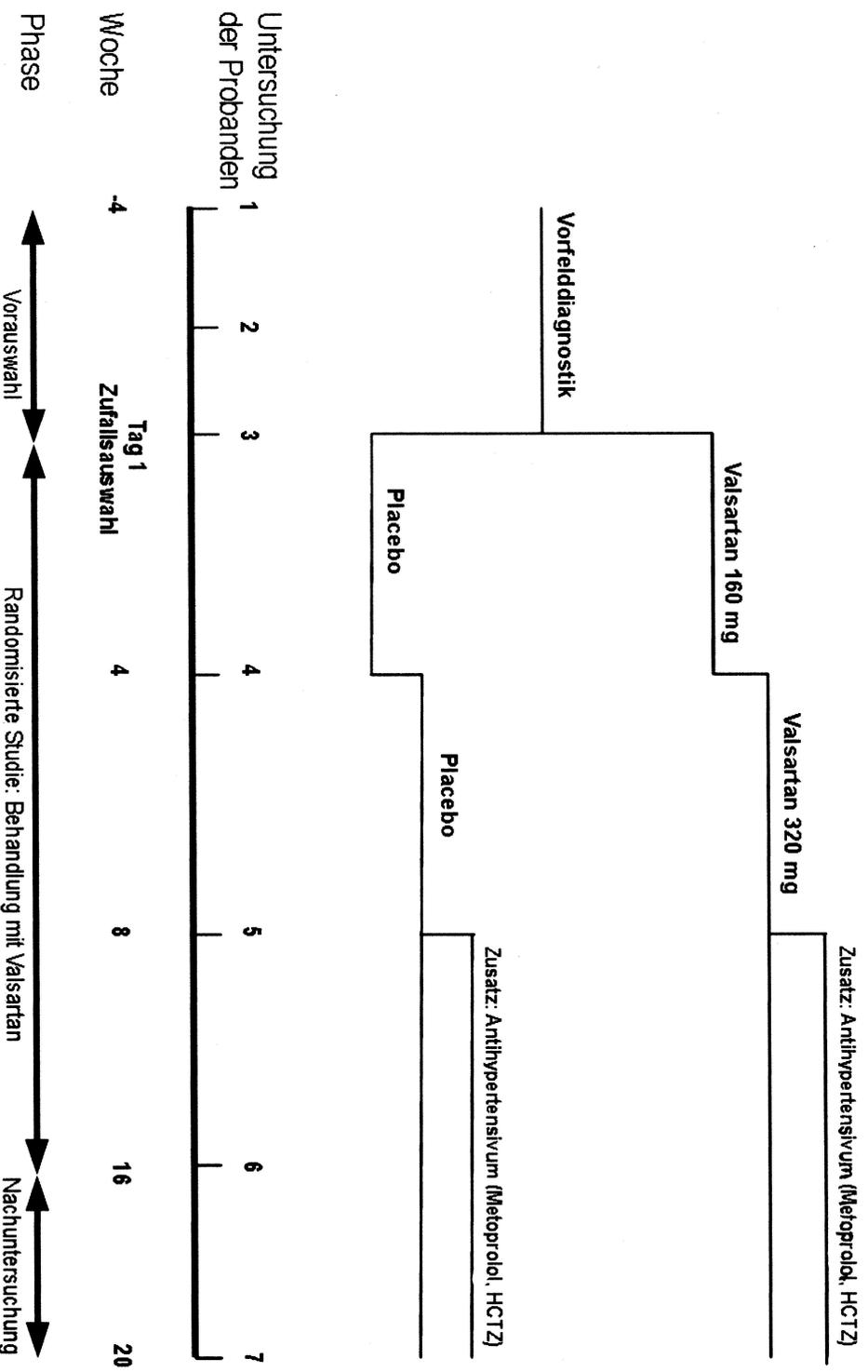
Die Studie ist eine doppelt-verblindete, randomisierte (Valsartan vs. Plazebo) prospektive Studie. Die Studienpopulation besteht aus einer repräsentativen Gruppe von männlichen und weiblichen Patienten mit der Diagnose arterielle Hypertonie *und* Typ 2 Diabetes mellitus. Es wurden 60 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Gesamtdauer der Studie umfasste 24 Wochen mit insgesamt 7 Hospitalisationen und einer 16 Wochen dauernden Behandlungsphase.

Im Rahmen der Studie wurden neben der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung Blutentnahmen und Fettgewebssnadelbiopsien durchgeführt. Blutentnahmen erfolgten bei den Besuchen 1, 3, 4, 5, 6 und 7. Eine Fettgewebssnadelbiopsie wurde bei den Besuchen 3 und 6 durchgeführt.

Die Studie wurde in Kooperation mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinik in Ulm (Herr PD Dr. med. Nikolaus Marx) durchgeführt. In Ulm wurden 60 Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit eingeschlossen.

Im Folgenden ist das Studiendesign graphisch dargestellt, Abbildung 6:

Aufbau der klinischen Valsartan-Studie



Quelle: CCR Charité, Berlin, 2008

Als konkrete primäre Fragestellungen wurden formuliert:

- 1.) Reduziert Valsartan 160mg / 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung die Plasmakonzentration des inflammatorischen Markers Tumor-Nekrose Faktor- α (TNF- α) in hypertensiven Typ 2 Diabetikern ?
- 2.) Reduziert Valsartan 160mg / 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung die Plasmakonzentration des inflammatorischen Markers Interleukin 6 (IL-6) in hypertensiven Typ 2 Diabetikern ?

Als konkrete sekundäre Fragestellungen wurden formuliert:

- 1.) Verbessert Valsartan 160/ 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung die Parameter der Insulinsensitivität (Nüchtern glukose-Spiegel, Nüchterninsulin-Spiegel, HOMA Index (Homeostasis model assessment index: Nüchterninsulin-Spiegel * Nüchtern glukose-Spiegel/ 22.5)?
- 2.) Reguliert Valsartan 160mg / 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung zusätzliche inflammatorische Marker (C-reaktives Protein (CRP), soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Serumamyloid A (SAA), soluble CD40 ligand (sCD40 ligand), Fibrinogen, Interleukin 1 β (IL-1 β), Matrixmetalloproteasen-2, -3 und -9 (MMP-2, -3, -9) und soluble E-Selektin (sE-selectin)?
- 3.) Reguliert Valsartan 160mg / 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung die Expression von inflammatorischen Genen in Blutmonozyten und Fettgewebe?
- 4.) Reguliert Valsartan 160mg / 320mg im Vergleich zum Plazebo während 16-wöchiger Behandlung die Expression metabolischer Gene im Fettgewebe?
- 5.) Zeigt Valsartan eine Wirkung auf die koronare Durchblutung, an jenen Patienten, bei denen eine koronare Herzkrankheit angiographisch festgestellt worden war?

Einschlusskriterien:

1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter zwischen 30 und 80 Jahren
2. Medikamentös eingestellter Diabetes mellitus 2, während der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn stabil
3. Behandeltes oder unbehandeltes Stadium 1 einer arteriellen Hypertension (nach JNC VII oder ESH/ESC 2003)
4. Für das Ulmer Studienzentrum angiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit
5. Patienteneinwilligung

Ausschlusskriterien:

1. Arterielle Hypertonie Grad 2 oder höher
2. Normotensive Patienten (z.B. Patienten ohne voranemistisch bekannte arterielle Hypertonie oder Patienten ohne antihypertensive Medikation)
3. Medikamentöse Behandlung mit mehr als 2 antihypertensiven Medikamenten

4. Derzeitige Behandlung mit Angiotensin Typ 1 Rezeptor Antagonisten
5. Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) > 8.5% bei Hospitation 1
6. Derzeitige Behandlung mit Glitazonen
7. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Hospitation 1
8. PTCA innerhalb der letzten 4 Wochen vor Hospitation 1
9. PTCA mit Medikament-eluierender Stent-Implantation
10. Gesamtcholesterin > 7.8 mmol/L
11. Vordiagnose einer systemischen inflammatorischen Erkrankung
12. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen, einschließlich einer bekannten Allergie gegen Angiotensin-Typ1-Rezeptor-Antagonisten
13. Anamnese einer hypertensiven Enzephalopathie oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres vor Besuch 1
14. Typ 1 Diabetes mellitus
15. Bekannte hypertensive Retinopathie (Keith-Wagener Grad III-IV)
16. Anamnese einer Herzinsuffizienz > NYHA Grad III
17. av- oder sa-Block Grad 2 oder 3 ohne Schrittmacherversorgung
18. Begleitende instabile Angina pectoris
19. Begleitende, potentiell lebensbedrohliche oder symptomatische kardiale Arrhythmien
20. Klinisch bedeutsame Herzklappenerkrankung
21. Nachweis einer Lebererkrankung entsprechend folgenden Veränderungen: GOT (AST) oder GPT (ALT) > 2 * oberer Normwert bei Besuch 1, Anamnese einer hepatischen Enzephalopathie, Anamnese von Ösophagusvarizen, Anamnese eines portokavalen Shunts
22. Nachweis einer eingeschränkten Nierenfunktion entsprechend folgenden Veränderungen: Serumkreatinin > 1.25 * oberer Normwert bei Hospitation 1, Anamnese einer Dialyse, Anamnese eines nephrotischen Syndroms
23. Serumnatrium < 132mmol/L bei Besuch 1
24. Serumkalium < 3.5 mmol/L oder >5.5 mmol/L bei Besuch 1
25. Anamnese von chirurgischen Eingriffen oder einer medizinischen Veränderung, welche Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion von Medikamenten beeinflusst.
26. Weibliche Patienten, die nach einer chirurgischen Sterilitätsbehandlung nicht mindestens ein Jahr postmenopausal sind und weibliche Patienten, die keine effektive kontrazeptive Methode, wie z.B. spermizide oder intrauterine Verfahren, verwenden.
27. Schwangere oder stillende Frauen
28. Jeder chirurgische Eingriff oder medizinische Zustand, der laut Beurteilung durch den/ die Studienarzt/ -ärztin den/ die Patienten/ -in einem höheren Risiko während der Studienteilnahme aussetzt oder den/ die Patienten/ -in davon abhält, die Studienanforderungen zu erfüllen oder die Studie zu beenden.
29. Anamnese einer malignen Erkrankung, einschließlich Leukämien und Lymphome innerhalb der letzten 5 Jahre vor Besuch 1.
30. Anamnese einer schweren, lebensbedrohenden Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre.
31. Anamnese einer systemischen Autoimmunerkrankung
32. Anamnese von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre.
33. Teilnahme an anderen Medikamentenstudien innerhalb eines Monats vor Besuch

Abbruchkriterien - Darlegung der Bedingungen, die zum vorzeitigen Abbruch der Untersuchung führen.

a) einzelne Probanden, Patienten / -innen können jederzeit freiwillig oder auf Veranlassung des/ der Studienarztes/ -ärztin aus der Studie ausgeschlossen werden.

Abbruchkriterien:

Patienten/ -innen *müssen* vorzeitig aus der Studien ausgeschlossen werden, wenn folgende Ereignisse auftreten:

1. Signifikante Hypotension (mittlerer systolischer RR < 100mmHg)
2. Mittlerer systolischer RR > 180mmHg oder mittlere diastolischer RR > 110mmHg

Patienten/ -innen *können* vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn folgende Ereignisse auftreten:

1. Unerwünschte Ereignisse (adverse event)
2. Abweichende Laborwerte (siehe Studienprotokoll)
3. Abnormale Testresultate
4. Ungenügender therapeutischer Effekt
5. Zustand, der keine weitere Behandlung erfordert
6. Protokollverletzung
7. Rücknahme der Einverständniserklärung des/ der Studienteilnehmers/ -in
8. Verlust des/ der Patienten/ -in während der Studiendurchführung (lost to follow-up)
9. Administrative Probleme
10. Tod

b) insgesamt

Der Abbruch der Studie wird abhängig von der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (adverse events)/ schweren unerwünschten Ereignissen (serious adverse events) und der Anzahl der abweichenden Laborwerte (siehe Studienprotokoll) vorgenommen.

Studiendesign:

Visite 1: (4 Wochen vor Studienbeginn): Patienten wurden auf Studientauglichkeit untersucht. Patienten mit arterieller Hypertonie, welche ACE-Inhibitoren als häusliche Medikation einnahmen, wurden auf β -Blocker (Metoprolol) umgestellt - vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation bestand und die gesundheitliche Verfassung des Patienten dies erlaubte.

Die Patienteneinwilligung wurde unterschrieben. Es wurde eine ausführliche Anamnese gemacht. Es wurden demographische Parameter erhoben und die Patienten wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Begleitmedikation wurde ausgeteilt. Es erfolgte die Bestimmung von Blutzucker, HbA1c, Blutfettwerten, Hämatologie, klinischer Chemie und Leberfunktion. Des Weiteren erfolgten ein Urin-Test sowie ein Schwangerschaftstest im Urin. Abschließend wurde eine körperliche Untersuchung vorgenommen.

Visite 2: (2 Wochen vor Studienbeginn). Messung des Blutdruckes im Sitzen. Inadäquate Blutdruckwerte (>130/80 mmHg) wurden entweder durch eine Dosiserhöhung von Metoprolol (im Falle, dass der Patient vorher auf dieses Medikament umgestellt worden war) oder durch die Zusatzmedikation einer anderen antihypertensiven Medikation (vorzugsweise Hydrochlorothiazid) ausgeglichen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft und die Begleitmedikation wurde ausgehändigt.

Visite 3: (Studie Tag 1): In einem 1:1-Verhältnis wurden taugliche Patienten randomisiert. Die Randomisierung wurde in Anbetracht des Vorhandenseins oder der Abwesenheit einer angiographisch dokumentierten koronaren Herzkrankheit (Berlin oder Ulm) stratifiziert. Nach der Randomisierung gab es zusätzlich zu der individuellen vorbestehenden Medikation ein 4-Wochen-Behandlungsintervall entweder mit 160 mg Valsartan oder einem Placebo. An Visite 3 wurde eine Anamnese erhoben und die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals überprüft. Die Begleitmedikation und die Studienmedikation wurden ausgegeben. Es wurden ein Urin Test sowie ein Urin Schwangerschaftstest durchgeführt. Es erfolgte die Bestimmung von Blutzucker, Insulin-Spiegel, HbA1c, Blutfettwerten und Entzündungswerten. Des Weiteren wurde eine Fettgewebsbiopsie vorgenommen und bei den Patienten des Ulmer Studienarmes ein MRT der Herzkranzgefäße durchgeführt.

Visite 4: (4. Woche) Die Patienten erhielten eine Dosiserhöhung von Valsartan oder des Placebos auf 320 mg bis zum Ende der Studie. Die Begleitmedikamente sowie die Studienmedikation wurden ausgeteilt, abschließend die Compliance anhand einer Tablettenzählung geprüft. Es erfolgte die Bestimmung von Blutzucker, Insulinspiegel, HbA1c, Blutfettwerten und den Entzündungswerten. Zusätzlich wurden die Patienten auf Nebenwirkungen befragt und untersucht. Klinische Chemie, Hämatologie und Leberfunktionstest wurden abgenommen.

Visite 5: (Woche 8): Während oder nach Visite 5 wurde der Blutdruck, so dieser >130/80 mmHg war durch ein weiteres Antihypertensivum ausgeglichen. Es wurden die Begleitmedikamente sowie die Studienmedikation ausgeteilt, die Compliance anhand einer Tablettenzählung geprüft. Es erfolgte die Bestimmung von Blutzucker, Insulinspiegel, HbA1c, Blutfettwerten und den Entzündungswerten. Die Patienten wurden auf Nebenwirkungen untersucht und befragt.

Visite 6: (Woche 16): An Visite 6 wurde die Begleitmedikation ausgegeben, die Compliance anhand einer Tablettenzählung geprüft. Es wurden ein Urin-Test und ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung von Blutzucker, Insulin, HbA1c, Blutfettwerten, Entzündungswerten, Hämatologie, Leberfunktion, klinischer Chemie, einschließlich Elektrolytbestimmungen.

An Visite 6 wurde wie sonst nur an Visite 3 eine Fettgewebsbiopsie entnommen und im Ulmer Studienarm ein MRT der Herzkranzgefäße durchgeführt. Mit allen Patienten erfolgte die Beantwortung des Studienendfragebogens (Study completion form).

Visite 7: (Woche 20): An Visite 7 wurde eine abschließende körperliche Untersuchung sowie die Bestimmung von Blutzucker, Insulinspiegel, HbA1c, Blutfettwerten und den Serum-Entzündungswerten durchgeführt.

Die Studiendauer, in welcher die Medikation bzw. ein Placebo verabreicht wurden, betrug 16 Wochen. Vier Wochen nach Beendigung der Medikation wurden erneut Blutproben entnommen.

Die komplette Studiendauer mit allen Phasen betrug 24 Wochen.

Übersicht Untersuchungsprogramm

Untersuchung der Probanden	1	2	3	4	5	6	7
Woche	-4	-2	Tag 1	4	8	16	20
Einverständnis-Erklärung des Patienten	X						
Demografie	X						
Anamnese	X		X				
Einschluss-/Ausschlusskriterien	X	X	X				
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	
Unterbrechung ACEi	X						
Verteilung des Medikaments der Studie			X	X	X		
Medikamentenempfindlichkeit				X	X	X	
Randomisierung			X				
Erhöhung der Medikamentendosierung				X			
Bestimmung Blut-Glukose	X	X	X	X	X	X	X
Urin-Test	X	X				X	
Bestimmung Insulinspiegel			X	X	X	X	X
HbA1c	X	X	X	X	X	X	X
Lipid-Profil	X	X	X	X	X	X	X
Entzündungsmarker			X	X	X	X	X
Biopsie des Fettgewebes			X			X	
Magnetresonanztomographie			X			X	
unerwünschte Ereignisse (NW)			X	X	X	X	
schwere unerwünschte Ereignisse (NW)			X	X	X	X	
Physische Untersuchung des Probanden	X						X
Hämatologie	X			X	X		
Blutchemie	X			X	X		
Leberfunktionstest	X			X	X		
Urin-Schwangerschaftstest	X	X				X	
Abschlussbericht der Studie						X	

Tabelle 7: Übersicht Untersuchungsprogramm

2.2 Probengewinnung und Messung der paraklinischen Werte

2.2.1 Bestimmung der Interleukine

Bestimmung von Interleukin 6:

Interleukin 6 im Serum wurde mit dem Quantikine HS Human IL-6 Immunoassay-Kit von R&D Systems Inc. bestimmt (Katalognummer HS600B).

Der HS IL-6 Immunoassay ist ein ELISA mit einer 5.5 Stunden soliden Phase. Er beinhaltet E. coli exprimiertes, rekombinantes humanes IL-6.

In diesem Assay findet die quantitative Sandwich Immunoassay Technik Anwendung. Ein monoklonaler Antikörper, spezifisch für IL-6, wurde vorher auf die Mikroplatte aufgetragen. Standards und Proben werden in die Wells pipettiert, so dass jegliches vorhandenes IL-6 an immobilisierte Antikörper gebunden wird. Nachdem alle überschüssigen Substanzen ausgewaschen wurden, wird ein Enzym-gebundener polyklonaler Antikörper, spezifisch für IL-6 in die Wells hinzugegeben. Nach Inkubation wird eine Amplifier-Solution in die Wells hinzugegeben und Farbstoff entsteht in Proportion zu der Menge an IL-6, welches im initialen Schritt gebunden wurde. Die Farbentwicklung wird gestoppt und die Extinktion wird gemessen.

Amplifikations-System:

In dem Quantikine HS Immunoassay Kit kommt ein Amplifikationssystem zur Anwendung, in welchem die alkalische Phosphatase-Reaktion einen Cofaktor darstellt, welcher einen Redoxzyklus aktiviert, der zu der Formation von farbigen Verbindungen führt.

In diesem Amplifikationssystem dephosphoryliert alkalische Phosphatase die reduzierte Form von Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat, NADPH (Substrat), zu reduziertem Nicotinamid Adenin Dinucleotid (NADH). Das NADH dient als spezifischer Kofaktor für den Redoxzyklus, welcher durch das zweite Enzymsystem, bestehend aus Alkoholdehydrogenase und Diaphorase (Amplifier), gesteuert wird.

In der Reaktion reduziert NADH, katalysiert durch eine Diaphorase, ein Tetrazolium-Salz (INT-Violett oder Iodonitrotetrazolium-Violett), um eine stark farbige Formazan Färbung und NAD⁺ hervorzubringen. In einer Alkoholdehydrogenase-katalysierten Reaktion wird in Folge NAD⁺ von Ethanol reduziert, um NADH zu regenerieren, das dann in den Redoxzyklus wieder eintreten kann. Die Reduktionsrate des Tetrazoliums Salzes und damit die Menge der farbigen Verbindungen sind direkt proportional zu der Menge des IL-6, welches im initialen Schritt gebunden wurde.

Die photometrische Messung wurde mit dem Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer von Bio-Rad Laboratories (UK) Ltd. bei 490nm mit der Korrektur 650nm oder 690nm durchgeführt.

Assay Ablauf:

1. Reagenzien werden auf Raumtemperatur gebracht
2. Assay Diluent RD1-75 gut mischen und 100µl in jedes Well geben
3. 100µl Standard oder Probe als Doppelansatz in jedes Well geben.
4. ELISA-Platte mit Klebestrip versiegeln und 2h lang auf einem Horizontal-Orbital-Schüttler bei RT und 500rpm inkubieren lassen
5. Waschschrift:
-Flüssigkeit dekantieren

Restflüssigkeit durch festes aber vorsichtiges Klopfen der auf den Kopf gestellten ELISA-Platte auf einen Stapel grüne Tücher (mindestens 5 Mal)
-400µl Wash Buffer in jedes Well geben, 30 Sekunden einwirken lassen.
-Wash Buffer durch Dekantieren aus der Platte entfernen
-Die vorangegangenen Schritte 5 Mal wiederholen. Danach zum endgültigen Entfernen des Puffers ELISA-Platte mindestens 10 Mal ausklopfen.

6. 200µl vom IL6-Konjugat in jedes Well geben.
7. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 2 Stunden bei RT auf Schüttler stellen.
8. Waschschrift
9. 50µl Substrate Solution in jedes Well geben. (Die Substrate Solution wurde bereits 10 Minuten vorher angesetzt).
10. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 60 Minuten ohne Schütteln inkubieren lassen.
11. 50µl Amplifier Solution in jedes Well geben (Die Amplifier Solution wurde bereits 10 Minuten vorher angesetzt).
12. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 30 Minuten ohne Schütteln inkubieren lassen.
13. 50µl Stopp-Lösung in jedes Well geben.
14. Innerhalb von 30 Minuten die ELISA-Platte bei 490 nm mit der Korrektur 650 nm oder 690 nm messen. Sollte keine Korrektur möglich sein, Platte bei 650nm oder 690 nm messen und von dem 490 nm Wert abziehen

Das verwendete Photometer ist das Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer von Bio-Rad Laboratories (UK) Ltd.

Bestimmung von TNF- α :

Für die quantitative Bestimmung von TNF- α im Serum wurde der Quantikine HS Human TNF- α /TNFSF1A Immunoassay-Kit von R&D Systems Inc. verwendet (Katalog Nummer HSTA00C). In diesem findet die quantitative Sandwich Immunoassay-Technik Anwendung. Ein monoklonaler Antikörper, spezifisch auf TNF- α , wurde vorher auf die Microplatte aufgetragen. Standards und Proben werden in die Wells pipettiert, so dass jegliches vorhandenes TNF- α an immobilisierte Antikörper gebunden wird. Nachdem alle überschüssigen Substanzen ausgewaschen wurden, wird ein Enzym-gebundener, für TNF- α spezifischer, polyklonaler Antikörper in die Wells hinzugegeben. Nach Inkubation wird eine Amplifier-Solution in die Wells gegeben und eine Färbung entsteht in Proportion zur Menge an TNF- α , welches im initialen Schritt gebunden wurde. Die Farbentwicklung wird gestoppt und die Extinktion gemessen.

Amplifikations-System:

In dem Quantikine TNF- α HS Immunoassay Kit findet ein Amplifikation-System Anwendung, in welchem die alkalische Phosphatase Reaktion einen Cofaktor darstellt, welcher einen Redoxzyklus aktiviert, der zur Formation von farbigen Verbindungen führt.

In diesem Amplifikationssystem dephosphoryliert alkalische Phosphatase die reduzierte Form von Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH, Substrat) zu reduziertem Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid, NADH. Das NADH dient als spezifischer Cofaktor für den Redoxzyklus, welcher durch das zweite Enzym-System, bestehend aus Alkoholdehydrogenase und Diaphorase (Amplifier), gesteuert wird.

In der Reaktion reduziert NADH, katalysiert durch eine Diaphorase, ein Tetrazolium Salz (INT-Violett oder Iodonitrotetrazolium-Violett), um eine stark farbige Formazan Färbung und NAD⁺ hervorzubringen. In einer Alkohol-Dehydrogenase katalysierten Reaktion wird in Folge NAD⁺ von Ethanol reduziert, um NADH zu regenerieren, welches in den Redoxzyklus wiedereintreten

kann. Die Reduktionsrate des Tetrazoliumsalzes und so die Menge der farbigen Verbindungen sind direkt proportional zu der Menge des TNF- α , welches im initialen Schritt gebunden wurde.

Die photometrische Messung wurde mit dem Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer von Bio-Rad Laboratories (UK) Ltd bei 490nm mit der Korrektur 650nm oder 690nm durchgeführt..

Assay Ablauf:

1. Alle Reagenzien auf Raumtemperatur bringen
2. Assay Diluent HD1-11 gut mischen und 50 μ l in jedes Well geben
3. 200 μ l Standard, Probe oder Kontrolle im Doppelansatz in jedes Well geben.
4. ELISA-Platte mit Klebestrip versiegeln und 3 Stunden lang inkubieren.
5. Waschschrift:
 - Flüssigkeit dekantieren
 - Restflüssigkeit durch festes aber vorsichtiges Klopfen der auf den Kopf gestellten ELISA-Platte auf einen Stapel. Tücher (mindestens 5 Mal)
 - 400 μ l Wash Buffer in jedes Well geben, 30 Sekunden einwirken lassen
 - Wash Buffer durch Dekantieren aus der Platte entfernen
 - Die vorangegangenen Schritte 5 Mal wiederholen..
6. 200 μ l vom TNF. α HS Conjugate in jedes Well geben
7. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 2 Stunden bei RT inkubieren lassen.
8. Waschschrift
9. 50 μ l Substrate Solution in jedes Well geben
10. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 60 Minuten inkubieren lassen.
11. 50 μ l Amplifier Solution in jedes Well geben
12. ELISA-Platte mit Strip versiegeln und 30 Minuten ohne Schütteln inkubieren lassen
13. 50 μ l Stopp Solution in jedes Well geben
14. Innerhalb von 30 Minuten die ELISA-Platte bei 490 nm mit der Korrektur 650 nm oder 690 nm messen. Sollte keine Korrektur möglich sein, Platte bei 650 nm oder 690 nm messen und von dem 490 nm Wert abziehen

Das verwendete Photometer ist das Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer von Bio-Rad Laboratories (UK) Ltd. .

Probengewinnung:

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinseln führen. Insbesondere Proben von Patienten unter Atikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, wurde sichergestellt, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist.

Erforderliche Probenmenge:

100 µL Serum. Der Inhalt der Probenschale muss mindestens 250 µL über der erforderlichen Gesamtmenge liegen.

Lagerung: 1 Tag bei 2-8°C oder 6 Monate bei -20°C.

2.2.2 Bestimmung von Adiponectin

Adiponectin im Serum wurde quantitativ mit dem HUMAN ADIPONECTIN ELISA KIT 96-Well Plate von R&D Systems Inc. bestimmt. (Katalog Nummer: EZHADP-61K)

Der Assay ist ein Sandwich ELISA. Es basiert auf folgenden Mechanismen:

1. Gleichzeitige Bindung von humanen Adiponectin Molekülen der Proben an die Wells der Mikrotiter-Platte, welche mit monoklonalen anti-human-Adiponectin-Antikörpern überzogen sind.
2. Auswaschen der ungebundenen Materialien aus den Proben.
3. Binden der Streptavidin-Meerrettich Peroxidase Verbindung an die immobilisierten biotinylierten Antikörper.
4. Auswaschen der überschüssigen freien Enzym-Konjugate.
5. Quantifizierung der immobilisierten Antikörper-Enzym-Verbindungen durch Monitoring der Meerrettich-Peroxidase-Aktivität in Anwesenheit von dem Substrat 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine. Nach Azidierung der hergestellten Lösung wird die Enzymaktivität durch die zunehmende Absorbierung von 450nm bis 590 nm spektrophotometrisch gemessen.

Die zunehmende Absorbierung ist direkt proportional zu der Menge des gebundenen Humanadiponectin in den unbekanntenen Proben. Diese können in demselben Assay durch Interpolation von der Referenzkurve mit den Referenzstandards von bekannten Konzentrationen von humanem Adiponectin generiert werden.

2.2.3 Bestimmung der Blutfettwerte (Total Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin), Insulin, Glukose, glycosyliertes Hemoglobin (HbA-1c) und CRP

Diese Werte wurden nach Standardmethoden im Zentrallabor der Charité Universitätsmedizin-Berlin bestimmt.

2.2.4 Anthropometrische Analyse und Blutdruckmessung

Die anthropometrischen Werte wie Körpergewicht, BMI und Blutdruck wurden am Tag der Randomisierung und am Studienende bestimmt. Der Blutdruck wurde im Sitzen nach 5 Minuten Ruhe immer am selben Arm gemessen. Es wurde der Mittelwert von 3 aufeinander folgenden Messungen verwendet.

2.3 Stichprobenumfang, Fallzahlberechnung und statistische Analyse

Als primäre Endpunkte für diese Studie wurden definiert:

1. Eine Änderung der TNF- α Plasmaspiegel von Besuch 3 zu Besuch 6
2. Eine Änderung der IL-6 Plasmaspiegel von Besuch 3 zu Besuch 6

An der Charité-Universitätsmedizin Berlin sollen n=60 Patienten eingeschlossen werden. Bei einer zu erwartenden Ausfallrate von 20%, z.B. 24 Patienten pro Studienarm, sind die folgenden Unterschiede zwischen Valsartan und Plazebo (Power 80%, $\alpha < 0,05$, zwei-seitig) zu erwarten:

1. TNF- α : Bei SD=6 ist nach 16 Wochen Behandlung ein Unterschied von 3,47 (ng/L) zu erwarten.
2. IL-6: Bei SD=3 ist nach 16 Wochen Behandlung ein Unterschied von 1,73 (ng/L) zu erwarten.

Fallzahlberechnungen wurden mittels nQuery Advisor Software durchgeführt.

Statistische Analysen:

Die Basischarakteristika und andere relevante Informationen für die ITT-Population (,intention to treat‘) werden gesamt- und behandlungsabhängig mittels deskriptiver Statistikmethoden (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Bereiche für kontinuierliche Variablen und Verhältnisse für nominale Variablen) analysiert.

Die Baseline-Differenzen zwischen den Gruppen sind mittels t-test kalkuliert.

Die Analyse der Endpunkte für jeden Patienten der ITT-Population wird bei Besuch 6 (Woche 16) oder, wenn dieser nicht vorhanden ist, am letzten Post-Randomisierungsbesuch durchgeführt.

Als Haupteffekte gelten:

1. Eine Änderung der TNF- α Plasmaspiegel von Besuch 3 zu Besuch 6
2. Eine Änderung der IL-6 Plasmaspiegel von Besuch 3 zu Besuch 6

Es wurde eine Differenz für TNF- α von 3,5 +/-6 ng/L und für IL 6 von 1,7+/-3 ng/L erwartet.

Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 (zwei-seitig) definiert. Die Power wurde bei 80% festgelegt.

Der Hauptvergleich wird zwischen Valsartan und Plazebo durchgeführt.

Die Nullhypothese für den primären Vergleich lautet:

H0: $\mu_{\text{Val320mg}} - \mu_{\text{Placebo}} = 0$, gegen die Alternative: H1: $\mu_{\text{Val320mg}} - \mu_{\text{Placebo}} \neq 0$

Mit μ als dem Mittelwert der Änderung zwischen Besuch 3 und dem Endpunkt für jede Behandlungsgruppe.

Änderungen von TNF- α und IL-6 wurden mittels Kovarianzanalyse ANCOVA untersucht, wobei die Behandlung, die Zentren (Berlin/ Ulm), der Raucherstatus (ja/ nein) und das Vorhandensein/ Nicht-Vorhandensein einer angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung als abhängige Variablen und die Basismesswerte (Besuch 3) als Kovariate definiert wurden. Die Basis-Kovariate wurde durch die Subtraktion des Gesamtmittelwertes der

Basiswerte zentriert. Die angeglichenen Mittelwerte, Mediane und die korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalle wurden dargestellt.

Zusätzlich wurden lineare Regressionsanalysen zur Beurteilung der Interaktionen zwischen den Messwertunterschieden und anderen relevanten Basis-Kovariaten oder Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, durchgeführt.

Für die aufgeführten sekundären Endpunkte wurden die oben genannten deskriptiven Statistikmethoden angewendet. Unterschiede werden hier ebenfalls mit dem ANCOVA-Test analysiert.

Die Voraussetzung der Normalverteilung wurde überprüft. Im Falle der Nicht-Anwendbarkeit wird die Analyse mittels anderen Statistikmethoden wiederholt, z.B. Wilcoxon Test oder Log-Transformation.

Einige Variablen wurden logarithmisiert (alle Laborwerte außer Cholesterin) oder in Ihre Quadratwurzel transformiert (Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin). Andere Variablen wurden nicht verändert (systolischer und diastolischer Blutdruck). In dem Signifikanz-Test wurden die transformierten Werte benutzt.

Alle Graphiken des Ergebnisteils stellen die nicht transformierten Werte dar.

Zusätzlich wurde eine zuvor nicht eingeplante Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Patientenpopulation wurde nach ihrem IL-6 Anfangswert stratifiziert (dichotomisiert am Median). Das Signifikanzniveau lag bei 0,05 (zwei-seitig).

Alle statistischen Berechnungen wurden mit kommerzieller Software durchgeführt (SPSS für Windows, Ausgabe 15.0 und nQuery Advisor).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Das Patientengut umfasste einen Gesamtstichprobenumfang von 109 Patienten, von welchen 49,5% in der Plazebo-Gruppe (n=54) und 50,5% in der Valsartan-Gruppe (n=55) randomisiert waren.

Von der Gesamtstichprobe wurden 56 Patienten *ohne* KHK (51,4%) in Berlin in die Studie eingeschlossen, und 53 Patienten *mit* KHK wurden in Ulm beobachtet (48,6%).

Der untersuchte Anteil männlicher Patienten (n=89; 81,7%) war im Vergleich zu den weiblichen Probanden (n=20; 18,3%) deutlich größer.

Bezüglich des mittleren Lebensalters der Probanden der Plazebo-Gruppe 63,6±8,2 Jahre bestanden keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Valsartan-Gruppe 64± 8 Jahre. (Mittelwerte±SD)

Die mittlere Körpergröße betrug zu Studienbeginn 173±7,3 cm in der Plazebo-Gruppe, und 174±8,3cm in der Valsartan-Gruppe. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Valsartan- und Plazebo-Gruppe. (Mittelwerte±SD)

Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 86±14,8 kg in der Plazebo-Gruppe und 87±14,2 kg in der Valsartan-Gruppe. Es war kein signifikanter Unterschied des mittleren Körpergewichtes zwischen der Valsartan- und der Plazebo-Gruppe feststellbar. (Mittelwerte±SD)

Der ermittelte mittlere BMI in der Plazebo-Gruppe 28,6±4,5 kg/m² und in der Valsartan-Gruppe 28,7±4,1 kg/m² war ohne signifikanten Unterschied. (Mittelwerte±SD)

Es gab auch keine signifikanten Unterschiede bei Studienbeginn zwischen der Plazebo- und Valsartan-Gruppe in den primären Endpunkten, den sekundären Endpunkten, sowie systolischem und diastolischem Blutdruck.

Grundeigenschaften des Patientenguts:

	Plazebo (n = 54)	Valsartan (n = 55)
Alter (Jahre)	63,6 (±8,2)	64,1 (±8,1) n.s.
Geschlecht (M/W)	45/9	44/11 n.s.
BMI (kg/m ²)	28,6 (±4,5)	28,8 (±4,1) n.s.
SBD (mmHg)	138,6 (±12,7)	140,2 (±12,5) n.s.
DBD (mmHg)	80,5 (±7,9)	82,6 (±10,2) n.s.

Daten in Mittelwerten (±Standardabweichung). n.s.= nicht signifikant

Vorbestehende Medikation:

	Plazebo (n=54)	Valsartan (n=55)
β-Blocker	46 (85,2%)	45 (81,8%) n.s.
α-Blocker	10 (18,5%)	13 (23,6%) n.s.
CKB	13 (24,1%)	12 (21,8%) n.s.
Diuretika	28 (51,9%)	26 (47,3%) n.s.
Metformin	25 (46,3%)	22 (40,0%) n.s.
Sulfonsäure	19 (35,2%)	13 (23,6%) n.s.
Glinide	5 (9,3%)	2 (3,6%) n.s.
Glucosid.-Inhib.	3 (5,6%)	2 (3,6%) n.s.
Insulin	8 (14,8%)	6 (11,8%) n.s.
ASS	34 (63,0%)	26 (47,3%) n.s.
Clopidogrel	13 (24,1%)	15 (27,3%) n.s.
Statine	31 (57,4%)	29 (52,7%) n.s.

Anzahl der Patienten (%). n.s.= nicht signifikant

M: männlich; F: weiblich; BMI: body mass index; SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; CKB: Calciumkanalblocker; ASS: Acetylsalicylsäure.

3.2. Primärer Endpunkt - Interleukin 6 und TNF-α

Die Analyse der Gesamtpopulation ergab keine statistisch signifikante Differenz zwischen Plazebo und Valsartan in der Reduktion des TNF-α und IL-6 Serumspiegels nach 16 Wochen Beobachtung. Eine leichte Senkung des IL-6 Serumspiegels durch Valsartan war feststellbar, jedoch war diese nicht signifikant.

	Studienbeginn		p-Wert(a)	Studienende		p-Wert(b)
	Plazebo (n=54)	Valsartan (n=55)		Plazebo (n=54)	Valsartan (n=55)	
IL-6 (ng/L)	2,1 [0,1-8,9]	2,0 [0,5-10,0]	n.s.	2,4 [0,2-9,5]	1,8 [0,4-8,5]	n.s.
TNF-α (ng/L)	2,3 [0,9-17,7]	2,2 [0,9-28,4]	n.s.	2,3 [0,8-15,9]	2,2 [0,9-20,9]	n.s.

Median [Min.-Max.], n.s.: nicht signifikant

p-Werte(b): Delta der Ausgangswerte gegen die Werte am Studienende.

3.3. Gesamte Patientenpopulation

3.3.1. Interleukin-6 Serumspiegel

Der IL-6 Serumspiegel bei Studienbeginn (Median [min.-max.] ng/L) wurde mit 2 [0,1-8,9] in der Plazebo-Gruppe und 2 [0,5-10] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der IL-6-Werte aus der Verum- und Plazebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Am Studienende wurde der mittlere IL-6 Spiegel in der Plazebo-Gruppe mit 2,4 [0,2-9,5] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 1,77 [0,35-8,48]. Die Änderungen in der

Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0.10$).

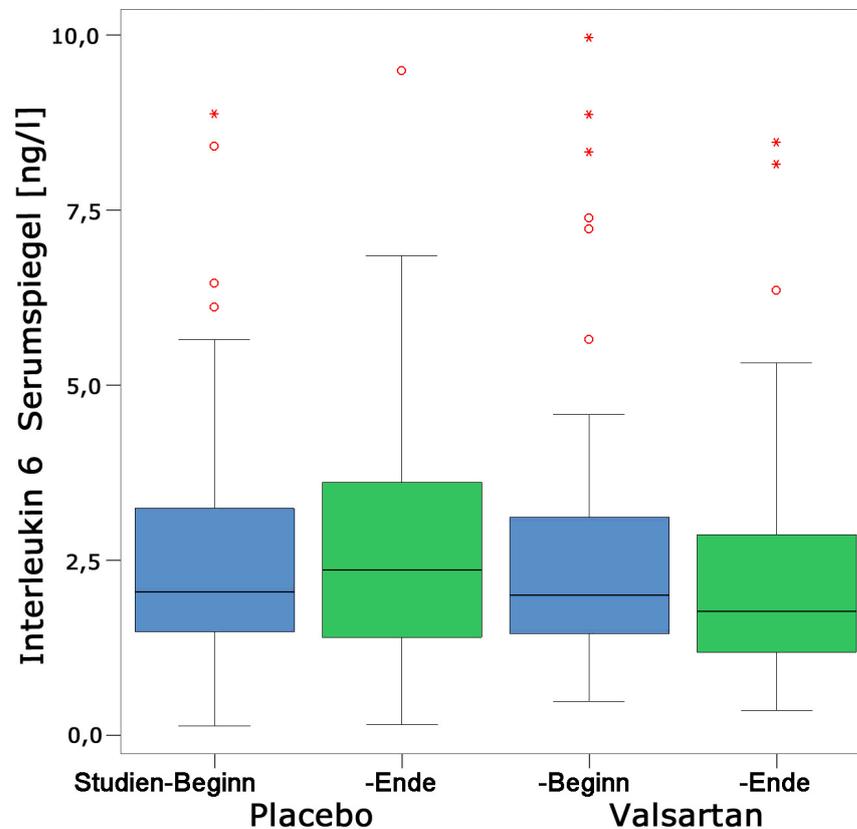


Abbildung 7: IL-6 Serumspiegel zu Studienbeginn und -ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe. Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.3.2. TNF- α Serumspiegel

Der TNF- α Spiegel in der Gesamtpopulation bei Studienbeginn (Median [Min.-Max.] ng/L) wurde mit 2,3 [0,9-17,5] in der Placebo-Gruppe und 2,2 [0,9-28,4] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Diese Werte zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

Bei Studienende zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein Median des TNF- α von 2,3 [0,7-15,9] und in der Valsartan-Gruppe von 2,2 [0,9-20,9].

Weder in der Placebo- noch in der Valsartan-Gruppe fand im Studienverlauf eine signifikante Senkung des TNF- α Serumspiegels statt ($p=0.99$).

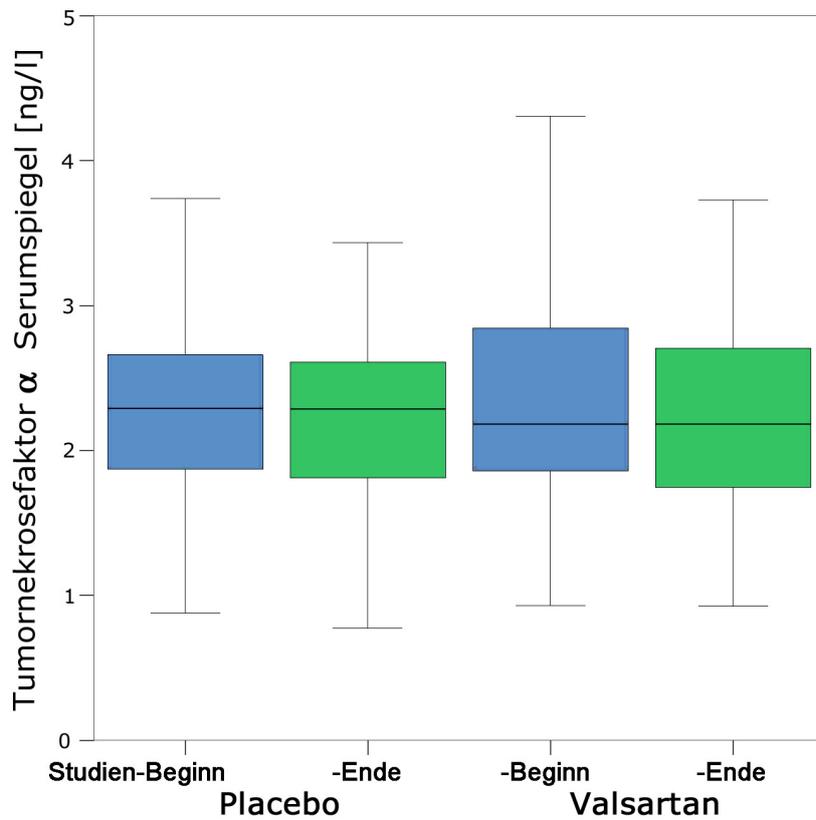


Abbildung 8: TNF- α Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe. Werte als Median mit Interquartilabständen.

3.3.3. Adiponectin Serumspiegel

Die Adiponectin-Plasmakonzentration (Median [Min.-Max.] $\mu\text{g/ml}$) in der Gesamtpopulation betrug in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn 1,3 [0,1-24] und stieg zum Studienende auf 1,4 [0,1-17,5]. In der Valsartan-Gruppe betrug die Adiponectin-Plasmakonzentration zu Studienbeginn 1,6 [0,2-31,6] und fiel zum Studienende auf 1,4 [0,1-27,1]. Diese Änderungen waren nicht signifikant. ($p=0,84$).

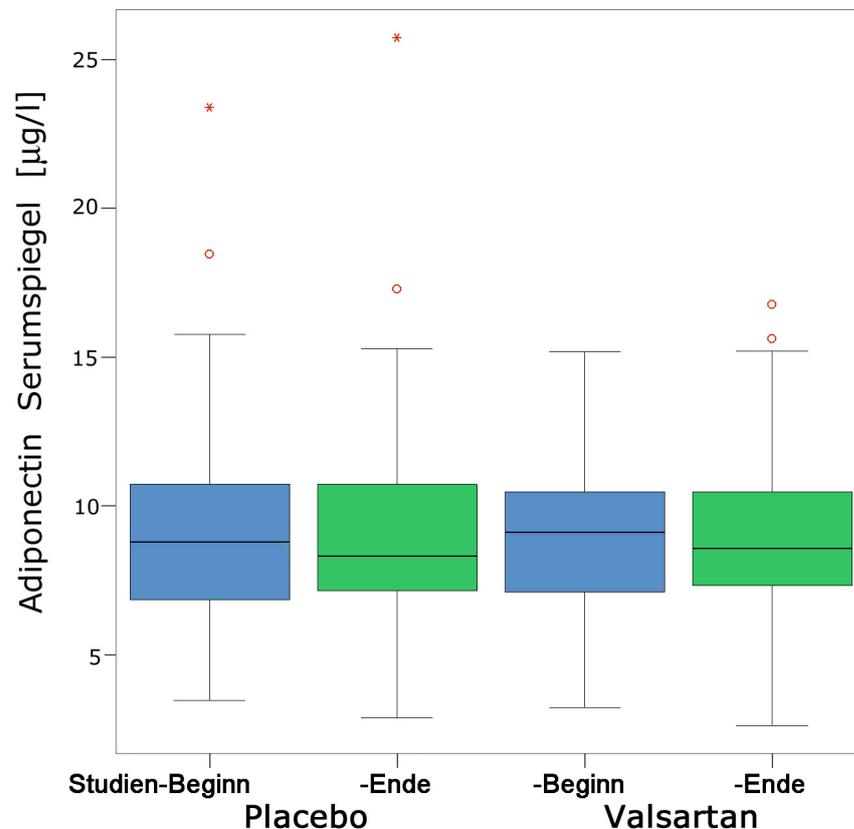


Abbildung 9: Adiponectin Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe. Werte als Median mit Interquartilabständen, Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.3.4. C-Reaktives Protein Serumspiegel

Der CRP Serumspiegel in der Gesamtpopulation bei Studienbeginn (Median [Min.-Max.] ng/L) wurde mit 2,3 [0,9-17,5] in der Placebo-Gruppe und 2,2 [0,9-28,4] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Diese Werte zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

Bei Studienende zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein Median des CRP von 2,3 [0,7-15,9] und in der Valsartan-Gruppe von 2,2 [0,9-20,9].

Weder in der Placebo- noch in der Valsartan-Gruppe fand im Studienverlauf eine signifikante Senkung des CRP Serumspiegels statt (p=0.97).

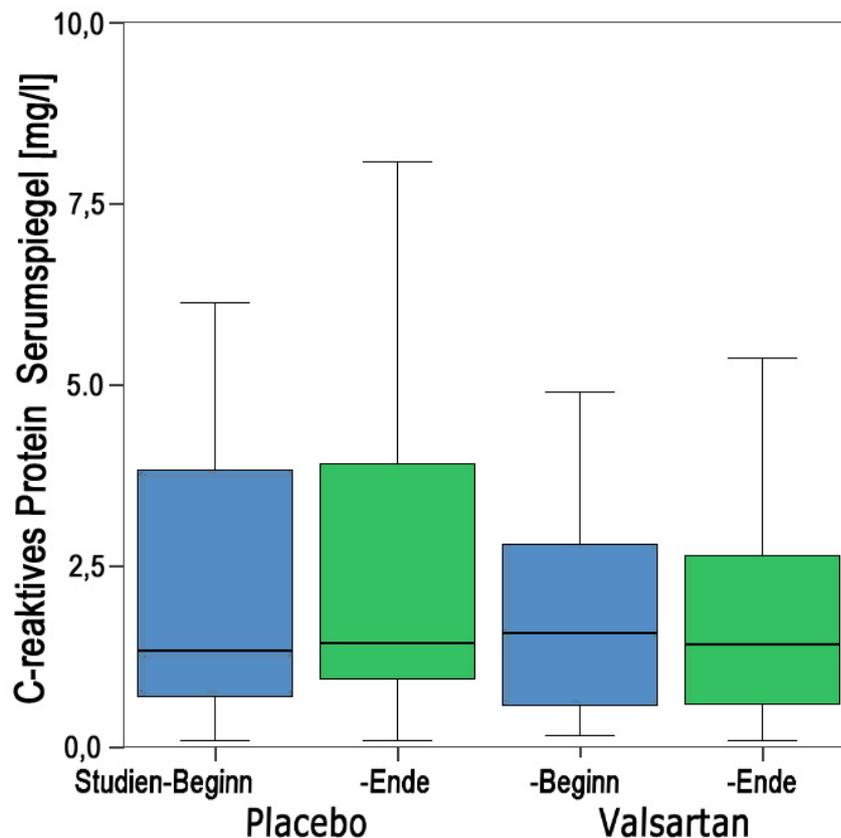


Abbildung 10: CRP-Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Plazebo- und der Valsartan-Patientengruppe. Werte als Median mit Interquartilabständen.

3.3.5. Blutdruckregulation

Der mittlere systolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Gesamtpopulation betrug in der Plazebo-Gruppe 138,6±12,7 zu Studienbeginn, in der Valsartan-Gruppe hingegen 140,2±12,4.

Zu Studienende fiel der systolische Blutdruck in der Plazebo-Gruppe auf 135,9±10,7, dies entspricht einer Differenz von 2,6 mmHg. In der Valsartan-Gruppe sank der systolische Blutdruck signifikant auf 130±11,6 (p=0,001), was einer Differenz von 10 mmHg entspricht.

Der mittlere diastolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Gesamtpopulation betrug in der Plazebo-Gruppe zu Studienbeginn 80,5±7,9, in der Valsartan Gruppe dagegen 82,6±10,2. Zu Studienende blieb der diastolische Blutdruck in der Plazebo-Gruppe mit 80±8,8 annähernd gleich.

Unter Valsartan-Gabe fiel der diastolische Blutdruck auf 78,2±8,3, dies entspricht einer Differenz von 4,3 mmHg, was einem signifikanten therapeutischen Effekt auf die Senkung des diastolischen Blutdruckes entspricht (p=0,08).

3.4. Vergleich von Patienten mit und ohne KHK

Wir untersuchten die Entzündungsparameter bei Patienten mit (n=53; 48,6%) und ohne KHK (n=56; 51,4%) getrennt. KHK-Patienten zeigten höhere Anfangswerte von IL-6 und TNF- α (Median [Min.-Max.] ng/L) IL-6: KHK: 2,6 [0,9-9,9], ohne KHK: 1,6 [0,1-8,8]; TNF- α : KHK: 2,5 [0,9-28,4], ohne KHK: 2,1 [0,8-4,4]. Außerdem wurden KHK-Patienten öfter mit Aspirin (KHK: n=51 (96,2 %) vs. ohne KHK: n=9 (16,1%)), Clopidogrel (KHK: n=28 (52,8%) vs. ohne-KHK: n=0)) und Statinen (KHK: n=51 (96,2%) vs. ohne-KHK: n=9 (16,1%)) vorbehandelt. Subgruppenanalysen von KHK- und ohne KHK-Patientengruppen zeigten keine signifikante Regulation der primären Endpunkte IL-6 und TNF- α durch Valsartan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo.

3.4.1. Interleukin-6 Serumspiegel

Der IL-6 Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten ohne KHK wurde bei Studienbeginn mit 1,8 [0,1-8,9] in der Placebo-Gruppe und 1,6 [0,5-7,2] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der IL-6-Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Der IL-6 Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK wurde bei Studienbeginn mit 2,4 [1-8,4] in der Placebo-Gruppe und 2,6 [0,9-10] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der IL-6-Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Am Studienende wurde der IL-6 Spiegel (Median [Min.-Max] ng/L) der Patienten ohne KHK in der Placebo-Gruppe mit 2,1 [0,2-6,6] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 1,5 [0,35-4,3]. Die Änderungen in der Valsartan- und Placebo-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten keine statistisch Signifikanz (p=0.20).

Nach der Behandlung wurde der IL-6 Spiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK in der Placebo-Gruppe mit 2,9 [0,7-9,5] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 2,4 [0,9-8,5]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten ebenso in der Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz (p=0.26).

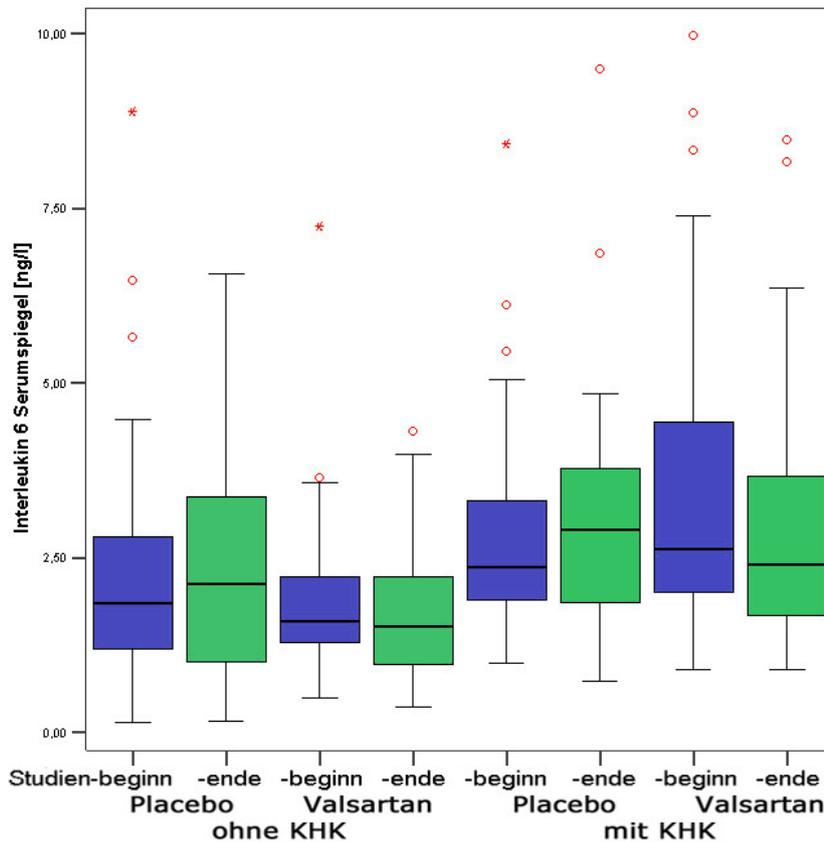


Abbildung 11: IL-6 Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, geteilt nach Studiencenter, bzw. Patienten mit und ohne KHK. Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.4.2. TNF- α Serumspiegel

Der TNF- α Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten ohne KHK wurde bei Studienbeginn mit 2,2 [0,9-3,3] in der Placebo-Gruppe und mit 2 [0,9-4,4] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der TNF- α -Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Der TNF- α Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK wurde bei Studienbeginn mit 2,3 [1,3-17,55] in der Placebo-Gruppe und mit 2,6 [0,9-28,4] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der TNF- α -Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Am Studienende wurde der TNF- α Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten ohne KHK in der Placebo-Gruppe mit 2,2 [0,7-3,2] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 1,9 [1,3-2,7]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von

Studienbeginn zu Studienende erreichten wie auch in der Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0.14$).

Nach 16 Wochen wurde der TNF- α Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK in der Placebo-Gruppe mit 2,3 [1,3-15,9] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 2,7 [0,9-20,9]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten ebenso wie in der Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0.27$).

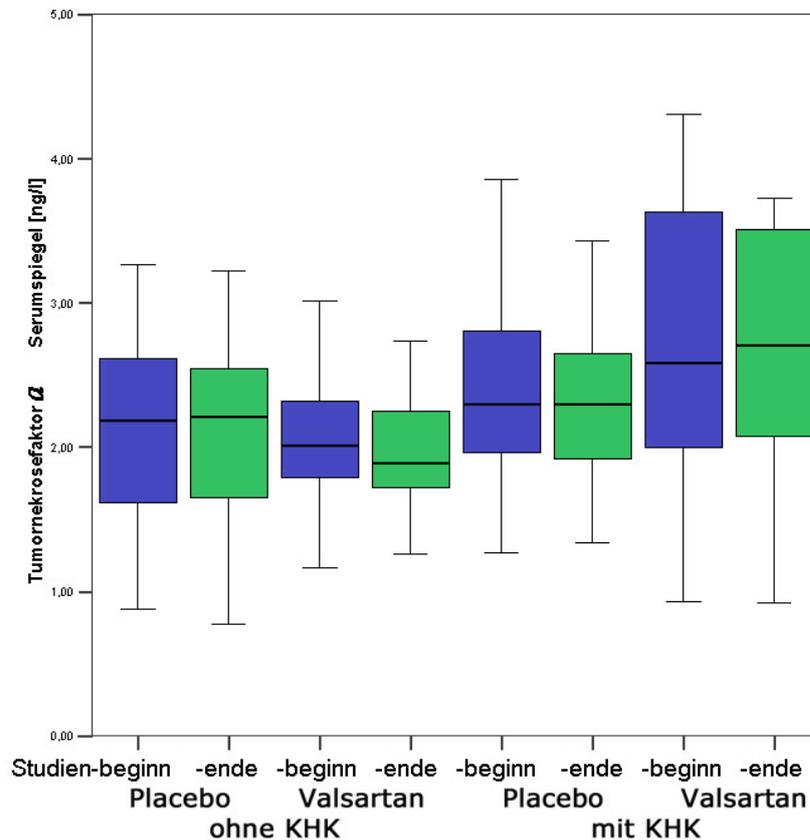


Abbildung 12: TNF- α Serumspiegel zu Studienbeginn und -ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, geteilt nach Studiencenter, bzw. Patienten mit und ohne KHK. Werte als Median mit Interquartilabständen.

3.4.3. Adiponectin Serumspiegel

Der Adiponectin Serumspiegel (Median [Min.-Max.] $\mu\text{g/ml}$) der Patienten ohne KHK wurde bei Studienbeginn mit 9,6 [5,2-18,5] in der Placebo-Gruppe und mit 9,2 [4,2-15,2] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der Adiponectin -Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Der Adiponectin Serumspiegel der Patienten mit KHK wurde vor der Behandlung mit 8,50 [3,5-23,4] in der Placebo-Gruppe und mit 8,1 [3,2-15,1] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der Adiponectin -Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied vor der Behandlung.

Am Studienende wurde der Adiponectin Serumspiegel (Median [Min.-Max.] $\mu\text{g/ml}$) der Patienten ohne KHK in der Placebo-Gruppe mit 9,7 [5,7-17,3] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 8,8 [4,9-15,6]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten ebenso wie in der Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0.65$).

Nach der Behandlung wurde der Adiponectin Serumspiegel (Median [Min.-Max.] $\mu\text{g/ml}$) der Patienten mit KHK in der Placebo-Gruppe mit 8,8 [2,9-25,75] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 8,1 [2,6-16,8]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten ebenso wie in der Placebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0.96$).

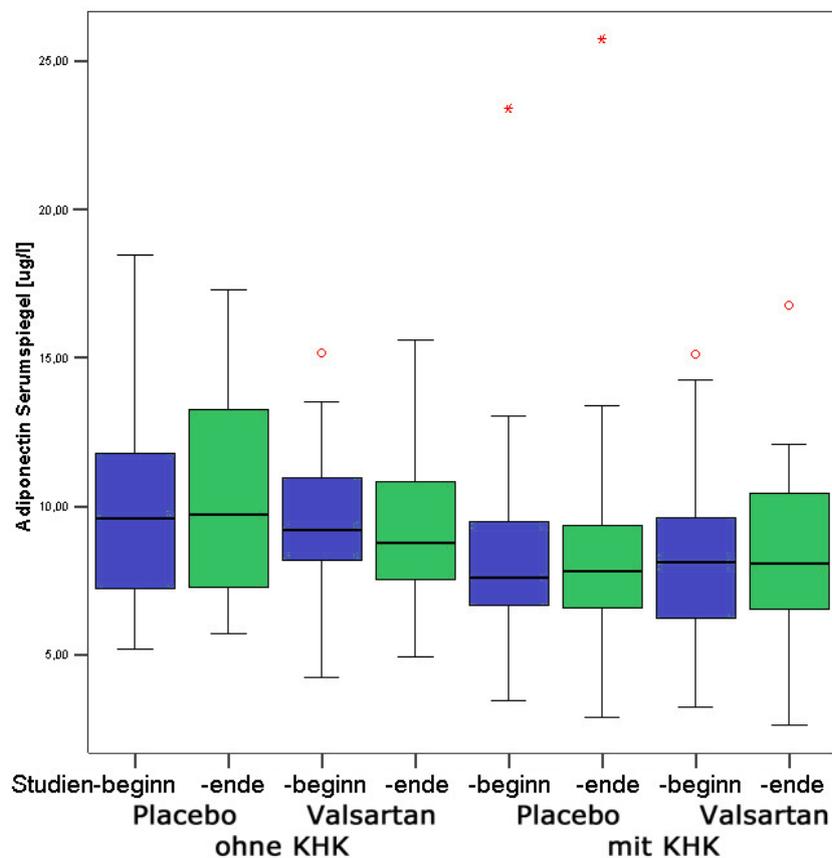


Abbildung 13: Adiponectin Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, geteilt nach Studiencenter, bzw. Patienten mit und ohne KHK. Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.4.4. C-Reaktives Protein Serumspiegel

Der CRP Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten ohne KHK wurde bei Studienbeginn mit 1,2 [0,2-15,4] in der Placebo-Gruppe und 1,6 [0,2-12,1] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der CRP-Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Der CRP Serumspiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK wurde bei Studienbeginn mit 1,5 [0,1-24] in der Plazebo-Gruppe und mit 1,5 [0,2-31,6] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der CRP-Werte aus der Verum- und Plazebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt.

Am Studienende wurde der CRP Spiegel (Median [Min.-Max] ng/L) der Patienten ohne KHK in der Plazebo-Gruppe mit 1,4 [0,2-17,5] gemessen und in der Valsartan-Gruppe fiel er auf 1,3 [0,1-5,4]. Die Änderungen in der Valsartan- und Plazebo-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten keine statistisch Signifikanz ($p=0,3$).

Nach der Behandlung wurde der CRP Spiegel (Median [Min.-Max.] ng/L) der Patienten mit KHK in der Plazebo-Gruppe mit 1,4 [0,1-9] gemessen und in der Valsartan-Gruppe stieg der Wert auf 1,5 [0,1-27,1]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten ebenso wie in der Plazebo-Gruppe keine statistische Signifikanz ($p=0,4$).

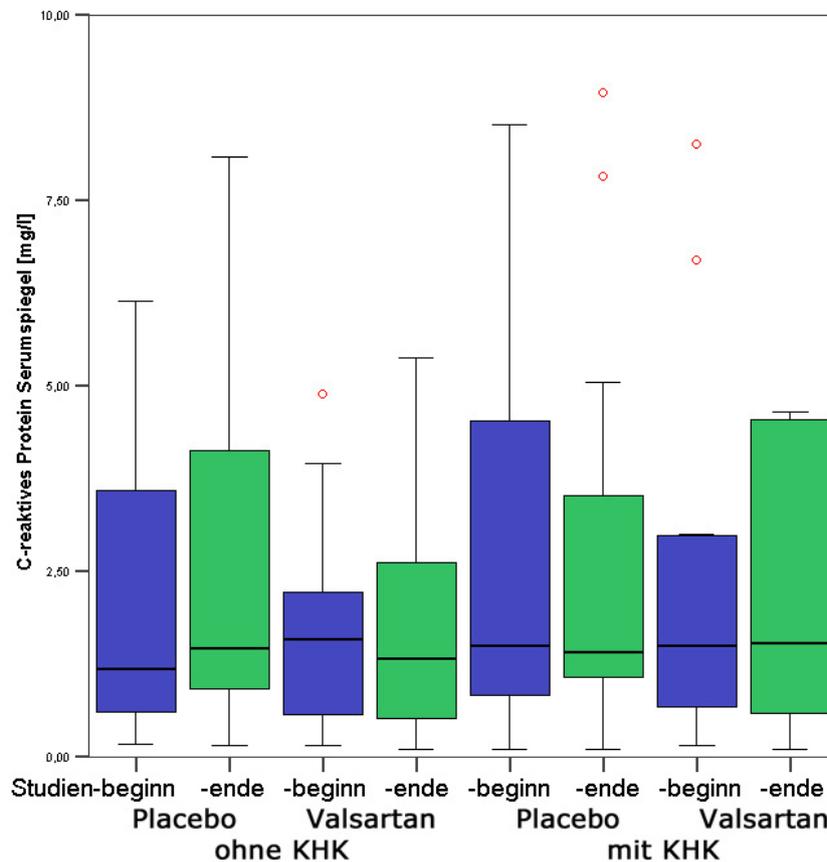


Abbildung 14: CRP-Serumspiegel zu Studienbeginn und -ende in der Plazebo- und der Valsartan-Patientengruppe, geteilt nach Studiencenter, bzw. Patienten mit und ohne KHK. Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.4.5. Blutdruckregulation

Der mittlere systolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Patienten ohne KHK betrug in der Placebo-Gruppe 142,3±11,4 zu Studienbeginn, in der Valsartan-Gruppe hingegen 144,1±11,5. Zu Studienende fiel der systolische Blutdruck in der Placebo-Gruppe auf 139,7±9,3, dies entspricht einer Differenz von 2,4 mmHg. In der Valsartan-Gruppe sank der systolische Blutdruck auf 130±10,5, was einer Differenz von 13,2 mmHg entspricht, diese ist statistisch signifikant $p=0,00$.

Der mittlere systolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Patienten mit KHK betrug in der Placebo-Gruppe 134,9±12 zu Studienbeginn, in der Valsartan-Gruppe hingegen 135,5±11. Zu Studienende fiel der systolische Blutdruck in der Placebo-Gruppe auf 132,1±10,8, dies entspricht einer Differenz von 2,8 mmHg. In der Valsartan-Gruppe sank der systolische Blutdruck auf 128,9±12,7, was einer Differenz von 6,6 mmHg entspricht, diese Senkung ist statistisch nicht signifikant. $p=0,27$.

Der mittlere diastolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Patienten ohne KHK betrug in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn 84,6±6,8, in der Valsartan-Gruppe dagegen 85,5±9,8. Zu Studienende blieb der diastolische Blutdruck in der Placebo-Gruppe mit 84,1±7,8 annähernd gleich.

Unter Valsartan-Gabe fiel der diastolische Blutdruck auf 79,2±6,2, dies entspricht einer Differenz von -6,2 mmHg, diese Differenz ist statistisch signifikant, $p=0,04$.

Der mittlere diastolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Patienten mit KHK betrug in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn 76,5±6,9, in der Valsartan-Gruppe dagegen 79,4±9,9. Zu Studienende sank der diastolische Blutdruck in der Placebo-Gruppe auf 75,9±7, dies entspricht einer Differenz von 0,5mmHg.

Unter Valsartan-Gabe fiel der diastolische Blutdruck auf 76,5±9,9, dies entspricht einer Differenz von -2,8 mmHg. Dies ist eine nicht signifikante Senkung, $p=0,97$.

3.5. Vergleich von Patienten mit hohem IL-6 Spiegel bei Studienbeginn

Da zu Studienbeginn die Gesamtpopulation einen relativ niedrigen Level an Entzündungswerten aufzeigte und um eine potentielle Selektionsverzerrung auszuschließen, untersuchten wir eine Subgruppe, in welcher der Interleukin-6-Serumspiegel initial erhöht war, $IL-6 > \text{Median} (IL-6 > 2\text{ng/L})$.

Diese Subgruppe bestand aus 54 Patienten (Placebo 27, Valsartan 27). Die Patientencharakteristika unterschieden sich nicht signifikant: Alter (Jahre +/- Standardabweichung) Placebo: 64,1+/-7,5, Valsartan 64,8+/-8,2; Geschlecht (m/w) Placebo 24/3 Valsartan 23/4; BMI (kg/m², Mittelwert+/-Standardabweichung) Placebo 29,5+/-4,5, Valsartan 29,7+/-4,6; CAD: Placebo 59% (n=16), Valsartan 70,4% (n=19).

3.5.1. IL-6 Serumspiegel

In dieser Gruppe mit einem initial erhöhten subklinischen Entzündungswert wurde der IL-6 Serumspiegel signifikant um 32% gesenkt.

Der IL-6 Serumspiegel dieser Subgruppe wurde bei Studienbeginn (Median [Min.-Max.], ng/L) mit 3,2 [2,2-8,9] in der Placebo-Gruppe und mit 3,5 [2,1-10,0] in der

Valsartan-Gruppe gemessen. Die Differenz der IL-6-Werte aus der Verum- und Placebo-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bei Studieneintritt. Bei Studienende wurde der IL-6 Spiegel (Median [Min.-Max.], ng/L) in der Placebo-Gruppe mit 3,5 [1,3-9,5] gemessen und in der Valsartan-Gruppe mit 2,4 [0,9-8,5]. Die Änderungen in der Valsartan-Gruppe von Studienbeginn zu Studienende erreichten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistische Signifikanz ($p=0,035$).

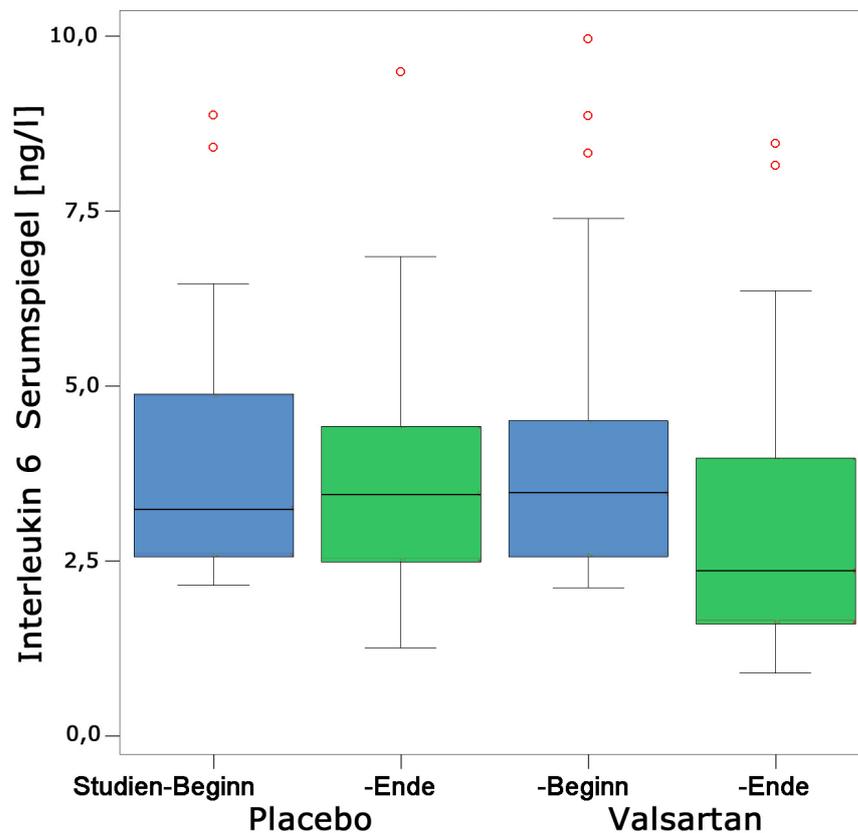


Abbildung 15: IL-6 Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, von Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Wert (IL-6 Serumspiegel > Median [2,0 ng/L] zu Studienbeginn). Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.5.2. TNF- α Serumspiegel

Der TNF- α Serumspiegel bei den Patienten, bei denen initial der IL-6 Serumspiegel erhöht war, wurde bei Studienbeginn mit (Median [Min.-Max.] ng/L) 2,4 [0,9-17,5] in der Placebo-Gruppe und mit 2,6 [1,5-28,4] in der Valsartan-Gruppe gemessen. Diese Werte zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

Bei Studienende zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein TNF- α Mittelwert von 2,5 [1,4-15,9] und in der Valsartan-Gruppe von 2,5 [1,4-20,9]. Zwischen der Placebo- und Valsartan-Gruppe fand im Studienverlauf keine signifikante Senkung des TNF- α Serumspiegels statt ($p=0,25$).

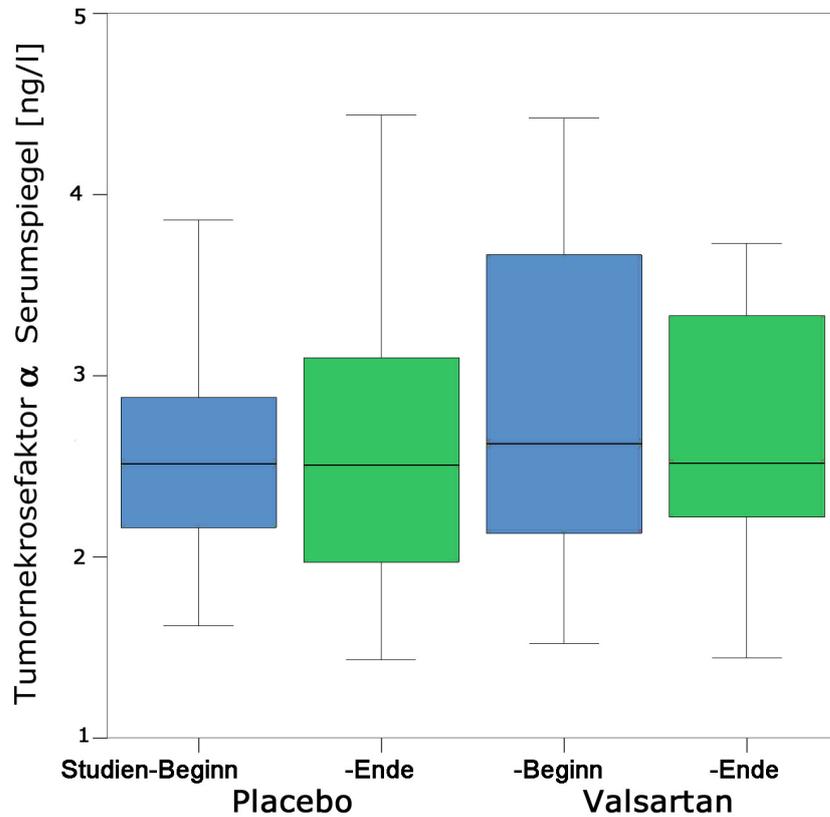


Abbildung 16: TNF- α Serumspiegel zu Studienbeginn und -ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, von Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Wert (IL-6 Serumspiegel > Median [2,0 ng/L] zu Studienbeginn). Werte als Median mit Interquartilabständen.

3.5.3. Adiponectin Serumspiegel

Der Adiponectin-Spiegel bei den Patienten, bei denen initial der IL-6 Serumspiegel erhöht war, betrug bei Studienbeginn (Median [Min.-Max.] ng/L) 7,6 [4-14,4] in der Placebo-Gruppe und 8,3 [3,2-14,2] in der Valsartan-Gruppe. Diese Werte zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

Bei Studienende zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein Adiponectin Median von 8,2 [3,4-15,15] und in der Valsartan-Gruppe von 8,1 [2,61-16,8].

Zwischen der Placebo- und Valsartan-Gruppe fand im Studienverlauf keine signifikante Senkung des Adiponectin Serumspiegels statt ($p=0,51$).

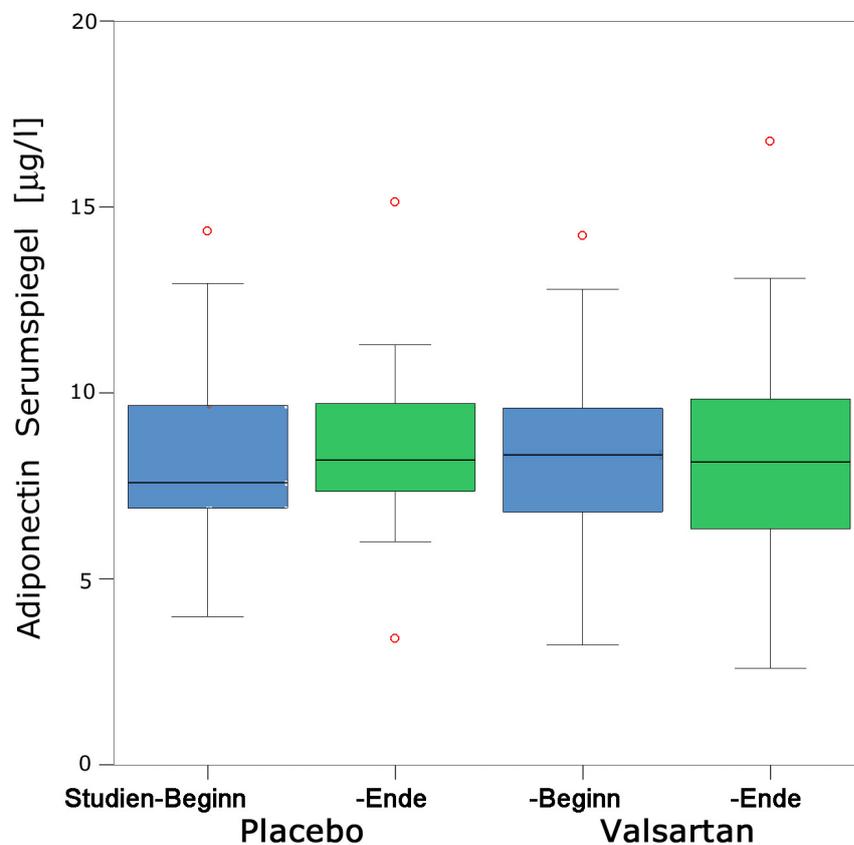


Abbildung 17: Adiponectin Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, von Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Wert (IL-6 Serumspiegel > Median [2,0 ng/L] zu Studienbeginn). Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.5.4. CRP Serumspiegel

Der CRP-Serumspiegel bei den Patienten, bei denen initial der IL-6 Serumspiegel erhöht war, betrug bei Studienbeginn (Median [Min.-Max.] ng/L) 1,5[0,1-13,2] in der Placebo-Gruppe und 2[0,3-31,6] in der Valsartan-Gruppe. Diese Werte zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

Bei Studienende wurde in der Placebo-Gruppe ein Median des CRP von 2,1[0,2-17,5] und in der Valsartan-Gruppe von 2[0,2-27,1] gemessen.

Zwischen der Placebo- und Valsartan-Gruppe fand im Studienverlauf keine signifikante Senkung des CRP Serumspiegels statt ($p=0,56$).

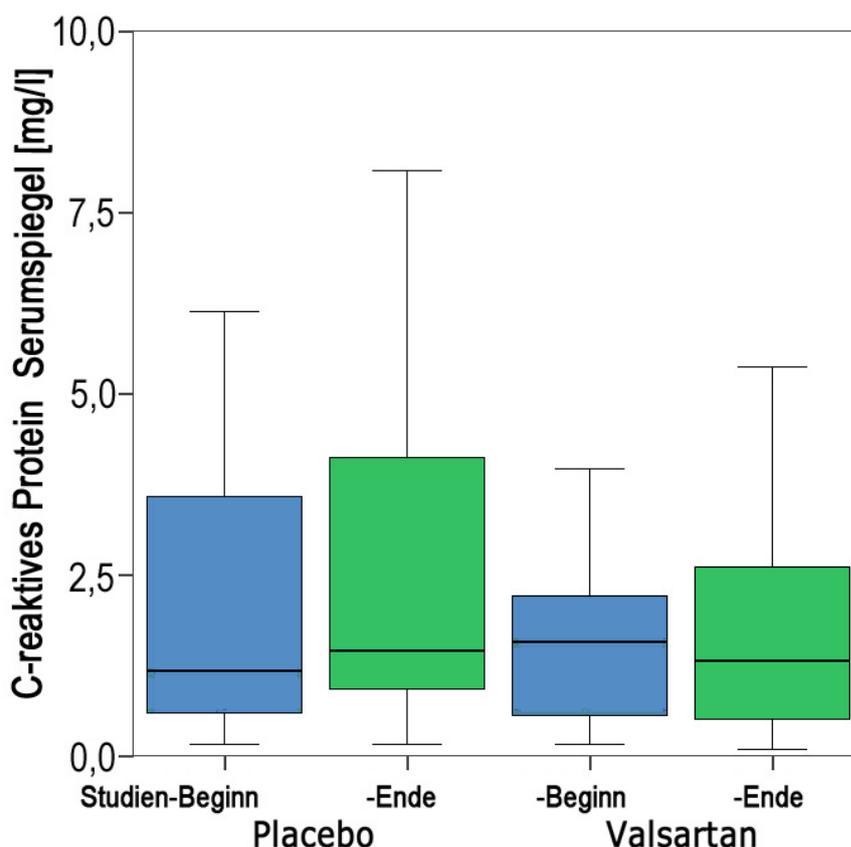


Abbildung 18: CRP-Serumspiegel zu Studienbeginn und –ende in der Placebo- und der Valsartan-Patientengruppe, von Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Wert (IL-6 Serumspiegel > Median [2,0 ng/L] zu Studienbeginn). Werte als Median mit Interquartilabständen. Ausreisser als rote Kreise und Extremwerte als rote Sterne dargestellt.

3.5.5. Blutdruckregulation

Der mittlere systolische Blutdruck (mmHg±Standardabweichung) der Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Serumspiegel betrug in der Placebo-Gruppe 136,3±13,8 zu Studienbeginn, in der Valsartan-Gruppe hingegen 139,2±11,5.

Zu Studienende fiel der systolische Blutdruck in der Plazebo-Gruppe auf $134,4 \pm 8,4$, dies entspricht einer Differenz von $1,9$ mmHg. In der Valsartan-Gruppe sank der systolische Blutdruck signifikant auf $128,8 \pm 10,2$ ($p=0,00$), was einer Differenz von $10,4$ mmHg entspricht.

Der mittlere diastolische Blutdruck (mmHg \pm Standardabweichung) der Patienten mit einem initial erhöhten IL-6 Wert betrug in der Plazebo-Gruppe zu Studienbeginn $78,8 \pm 7,8$, in der Valsartan Gruppe dagegen $81,9 \pm 9,7$. Zu Studienende blieb der diastolische Blutdruck in der Plazebo-Gruppe mit $78 \pm 6,9$ annähernd gleich.

Unter Valsartan-Gabe fiel der diastolische Blutdruck auf $76,6 \pm 7$, dies entspricht einer Differenz von $5,3$ mmHg, was einem signifikanten therapeutischen Effekt auf die Senkung des diastolischen Blutdruckes entspricht ($p=0,005$).

3.6. Metabolische Werte

(HbA-1c, BMI, nüchtern Glukose, nüchtern Insulin, HOMA, Hüftumfang, Gesamt Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)

Unter den untersuchten sekundären Endpunkten konnten zwischen Plazebo und Valsartan für gesamtes Cholesterin und LDL-Cholesterin eine signifikante Senkung in der Valsartan-Gruppe festgestellt werden: (Median [min.-max.], mg/dL) Gesamt-Cholesterin: Plazebo: Studienbeginn: 174 [104 - 327], Visite 6: $172,5$ [96 - 299]; Valsartan: Studienbeginn: 178 [96 - 289] Visite 6: 168 [76 - 273] $p: 0,039$.

LDL-Cholesterin: Plazebo: Ausgangswert: 102 [56 - 202], Visite 6: $102,5$ [56 - 189]; Valsartan: Ausgangswert: 96 [40 - 182], Visite 6: $90,0$ [19 - 177]; $p: 0,006$.

Nüchtern-Glukose und -Insulin, HOMA-IR Index, IL-10, CRP, Hüftumfang, HbA1c und HDL-Cholesterin wurden nicht signifikant durch Valsartan reguliert.

Separate Analysen von Patienten mit (Berlin) und ohne (Ulm) KHK zeigten, dass der Unterschied von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin zwischen Plazebo und Valsartan nur in der Patientengruppe mit KHK (Ulm) signifikant war. Dagegen war in dieser Patientengruppe mit KHK die Senkung des diastolischen und des systolischen Blutdruckes durch Valsartan nicht signifikant. In der Patientengruppe ohne KHK wurde der Blutdruck jedoch signifikant durch Valsartan reduziert. Dies könnte auf eine unabhängige Regulierung von Cholesterin und der Blutdrucksenkung durch Valsartan hindeuten. Statistische Tests zeigten, dass die Reduktion von Cholesterin durch Valsartan nicht im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen steht.

Gesamt - Cholesterin:

Berlin (ohne KHK), vor der Behandlung: Plazebo: $202,52 \pm 43,20$, Valsartan: $206,25 \pm 37,98$; nach der Behandlung: Plazebo: $204,04 \pm 40,30$, Valsartan: $202,86 \pm 33,64$; $p=0,74$;

Ulm (mit KHK), Plazebo: Visite 3: $156,00 \pm 30,90$, Visite 6: $155,77 \pm 28,68$; Valsartan: Visite 3 $161,23 \pm 42,36$, Visite 6: $143,54 \pm 22,64$; $p=0,01$

LDL-Cholesterin:

Berlin (ohne KHK), vor der Behandlung: Plazebo: $114,76 \pm 29,72$, Valsartan: $113,67 \pm 35,78$; nach der Behandlung: Plazebo: $121,88 \pm 29,76$, Valsartan: $113,00 \pm 31,69$; $p=0,19$;

Ulm (mit KHK), Plazebo: Visite 3: 87.78±19.04, Visite 6: 87.79±17.95; Valsartan: Visite 3: 85.96±32.04, Visite 6: 72.46±20.44; p=0,001

3.7. Sicherheit

Nebenwirkungen traten bei n=19 Patienten auf. Darunter bekamen n=9 Patienten Valsartan und n=10 Patienten erhielten Plazebo. In zwei Fällen führten die Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Spezielle Nebenwirkungen in der Valsartan-Gruppe (n=9):

Harnwegsinfektion	n=3
Hämatom	n=2
Ödeme	n=1
Myalgie	n=1
Schwindel	n=2

Ein Patient mit einem Hämatom brach die Studienmedikation nach Visite 5 wegen progressiver Niereninsuffizienz ab. Der Patient mit Ödemen wurde nach Visite 4 wegen der Implantation eines Herzschrittmachers von der Studie ausgeschlossen.

Spezielle Nebenwirkungen in der Plazebo-Gruppe (n=10):

Harnwegsinfektion	n=5
Myalgie	n=1
Schwindel	n=2
Kopfschmerzen	n=2
Müdigkeit	n=1
Rückenschmerzen	n=1

Ein Patient hatte Kopfschmerzen und Rückenschmerzen

4. Diskussion

Die Behandlung mit Valsartan zeigte keine signifikante Wirkung auf den Interleukin-6 (IL-6) oder Tumor necrosis factor α (TNF- α) Serumspiegel in der gesamten Studienpopulation. Jedoch wurde der IL-6 Serumspiegel in einer Subgruppe, in welcher der Inflammationmarker initial erhöht war, signifikant reduziert. IL-6 > median (2.0 ng/ L), n = 54: [median, ng/L]: VAL: von 3.5 auf 2.4; Plazebo: von 3.2 auf 3.5; p = 0.035.

Valsartan reduzierte signifikant Gesamt- und LDL-Cholesterin in der gesamten Studienpopulation [median, mg/dL]: Gesamt Cholesterin: VAL: von 178 auf 168; Plazebo: von 174 auf 173, p = 0.039; LDL- Cholesterin: VAL: von 96 auf 90, Plazebo: von 102 auf 103, p = 0.006. Die glykämischen Parameter wurden nicht beeinflusst.

Tabelle 8: Akronyme und Übersicht der wichtigsten vollendeten und laufenden randomisierten klinischen Studien mit AT1-Rezeptorblockern:

Medikament	HT/ Prävention	SA	DM II	HI	MI	VHF
Candesartan	SCOPE[9]	ACCESS [149]	ALPINE [150] DIRECT	CHARM [151]		
Eprosartan		MOSES [152]				
Irbesartan			IDNT [153] IRMAII [154] RENAAL [155]	I-PRESERVE [156]		ACTIVE [157]
Losartan	LIFE [8]			ELITE HEAAL	OPTIMAAL [158]	
Olmesartan			ROADMAP/ EUTOPIA[3]			
Telmisartan	ONTARGET [159] TRANSCEND [160]	PROFESS [161]	DETAIL [162]			
Valsartan	VALUE[163] JIKEI VAST[164] VAL-Marc [165]		MARVAL[166] NAVIGATOR[167]	VALHEFT [168]	VALIANT [169]	GISSI-AF [170]

Abkürzungen: HT= Arterielle Hypertonie, SA= Schlaganfall, DM II = Diabetes mellitus Typ 2, HI= Herzinsuffizienz, MI= Myokardinfarkt, VHF= Vorhofflimmern [171]

In den vergangenen Jahren wurden AT-1-Rezeptorblocker in mehreren grossen Studien untersucht. Z.B. LIFE, SCOPE, VALUE, HEART und ONTARGET . Diese Studien sollten zeigen, dass AT-1-Rezeptorblocker gegenüber einem β -Blocker (LIFE [8]), Placebo (SCOPE [9], CHARM [151, 172]), einem Kalzium-Antagonisten (VALUE [163]) oder aber Telmisartan alleine und in Kombination mit Ramipril (ONTARGET [159] [173]) den Vorteil einer geringeren Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen hat.

In der LIFE Studie wurden 9193 Patienten zwischen 55 und 88 Jahren mit arterieller Hypertonie und Linksventrikulärer Hypertrophie eingeschlossen. Ihnen wurde entweder 50-100mg Losartan oder Atenolol als antihypertensives Medikament verabreicht. Die Studiendauer betrug mindestens 4 Jahre oder bis 1040 Patienten einen kardialen Zwischenfall wie Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten. Primärer Endpunkt der Studie war zu sehen, ob Losartan gegenüber Atenolol zusätzlich zu der Blutdrucksenkung die Linksventrikuläre Hypertrophie verringert und so die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt (Vorkommnis an Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch kardiovaskuläre Ursachen). Sekundäre Endpunkte umfassten: Gesamtmortalität, Krankenhaus-einweisung auf Grund von Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Koronarangiographie, erfolgreiche Reanimation und neuerworbener Diabetes mellitus Typ 2.

Die Ergebnisse zeigten bei ähnlicher Blutdrucksenkung ein besseres kardiovaskuläres Ergebnis in der Losartan Gruppe. (Losartan/ Atenolol: Blutdrucksenkung 30.2/16.6 Losartan und 29.1/16.8 mm Hg Atenolol; Auftreten der primären Endpunkte gesamt: 508/588 $p=0.021$; Tod durch kardiovaskuläre Krankheit: 204/234 $p=0.206$; Schlaganfall 232/309 $p=0,001$; Myokardinfarkt 198/188 $p=0.491$). Darüber hinaus trat in der Losartan Gruppe weniger häufig ein neu erworbener Diabetes mellitus Typ 2 auf 241/319 $p=0,001$ [8] .

Die SCOPE Studie wollte an älteren Patienten mit moderat erhöhtem Blutdruck demonstrieren, dass Candesartan zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, kognitivem Abbau und Demenz führt. Hierfür wurden 4964 Patienten zwischen 70 und 89 Jahren mit einem systolischen Blutdruck von 160-179 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von 90-99 mmHg, einem Mini Mental State Examination test score von ≥ 24 randomisiert und entweder 8-16mg Candesartan oder Plazebo gegeben. Die Studiendauer betrug 4 Jahre.

Der primäre Endpunkt war der Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Sekundärer Endpunkt war das Auftreten von jedem der kardiovaskulären Ereignisse alleine, sowie die Entwicklung der kognitiven Funktion und Demenz.

Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, allerdings traten in der Candesartan Gruppe signifikant weniger nicht tödliche Schlaganfälle auf. (Candesartan/Plazebo 68/93 $p= 0.04$).

Auch die Entwicklung der kognitiven Funktion war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Dafür trat Diabetes mellitus Typ 2 bei 4.3% Patienten der Candesartangruppe und 5.3% Patienten der Kontrollgruppe neu auf. ($p=0.09$) [9] .

In der CHARM Studie wurden 3023 Patienten mit einem medianen Alter von 67 Jahren, welche eine NYHA II-IV, eine chronische Herzinsuffizienz und eine Linksventrikuläre Ejektionsfraktion über 40% hatten, über 3 Jahre zusätzlich zu ihrer bestehenden antihypertensiven Medikation 32mg Candesartan oder Plazebo verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war Tod oder die Krankenhauseinweisung auf Grund von kardiovaskulären Vorkommnissen. Sekundäre Endpunkte umfassten Myokardinfarkt, Schlaganfall und neu aufgetretener Diabetes mellitus Typ 2.

Die Ergebnisse zeigten Candesartan/Plazebo: Vorkommen von einem der Primären Endpunkte: 333/366 $p=0,118$; Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis: 170/170; Krankenhauseinweisung: 230/279 $p=0,017$. Die sekundären Endpunkte zeigten ein geringeres Vorkommen an Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Candesartangruppe: 388/429 $p=0,078$. In der Candesartangruppe trat bei 40% weniger Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 neu auf: 47/77 $p=0,005$ [151] .

Die VALUE Studie untersuchte die Gabe von 80mg Valsartan im Vergleich zu Amlodipin an 15245 Patienten, welche 50 Jahre oder älter waren und eine arterielle Hypertonie und ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten. Primärer Endpunkt war es zu zeigen, dass Valsartan zu einer geringeren kardialen Morbidität und Mortalität führt als Amlodipin. Die Studiendauer betrug 2 bis 4 Jahre, das Studienende war definiert, wenn 1450 Patienten einen primären Endpunkt erreicht hatten. Als sekundäre Endpunkte wurden Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und neu erworbener Diabetes mellitus Typ 2 formuliert.

Ergebnisse: Während Amlodipin im ersten Monat den Blutdruck effektiver senkte als Valsartan, zeigte sich in den folgenden Monaten kein signifikanter Unterschied in der Blutdrucksenkung. Für den primären Endpunkt bestand kein signifikanter Unterschied. (Valsartan/Amlodipin: Erreichen des primären Endpunktes: 810/789 $p=0,49$).

Neu erworbener Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich an signifikant weniger Patienten der Valsartangruppe als in der Amlopidingruppe. ($p < 0.0001$) [163].

In der ONTARGET Studie wurde die Gabe von 10mg Ramipril, 80mg Telmisartan oder die Kombination aus beiden an 8576 Patienten mit vaskulärer Krankheit oder Hochrisiko- Diabetes ohne Herzinsuffizienz untersucht. Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre. Der primäre Endpunkt war kardiovaskulär bedingter Tod, Tod durch Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder die Krankenhauseinweisung auf Grund von Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse zeigten bei gleichen Ergebnissen der drei Patientengruppen ein wesentlich höheres Vorkommen an Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie. Auch neu erworbener Diabetes mellitus Typ 2 trat in allen drei Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich auf, was die These des positiven Effektes von ARBs auf die diabetische Stoffwechsellaage eher unterstützt, da alle drei Patientengruppen durch eine RAS Blockade behandelt wurden [159].

Die Heterogenität der Studiendesigns und Ergebnisse der oben beschriebenen Studien zeigt, dass es keine allgemeingültige Garantie einer protektiven kardiovaskulären Wirkung aller AT1-Rezeptorblocker gibt. Während Losartan in der LIFE Studie und Candesartan in der CHARM Studie eine signifikante Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen zeigten, fielen die SCOPE-, VALUE- und ONTARGET-Studien in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko negativ aus.

Interessanterweise wurde jedoch in einer weiteren Studie, der Heart Outcomes Prevention Evaluation study (HOPE [174], Vergleich Ramipril mit Placebo), sowie in den oben genannten Studien eine geringere Inzidenz von neu erworbenem Diabetes mellitus Typ 2 in allen verschiedenen Patientenpopulationen festgestellt. Neu erworbener Diabetes mellitus Typ 2 war in diesen Studien als sekundärer Endpunkt formuliert worden.

Ein wahrscheinlich zugrunde liegender Mechanismus, die chronische Mikroinflammation in Typ-2-Diabetikern, wurde in Studien wie der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) und anderen multizentrischen Studien untersucht. Es wurde eine Senkung der Entzündungsmarker wie TNF- α , CRP und IL-6 festgestellt [3]. Und es wurde gezeigt, dass chronische Entzündungsvorgänge eine große Beteiligung an der Entstehung und dem Fortschreiten von Diabetes mellitus Typ 2 haben [5].

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von Valsartan an Hypertonikern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber einem Placebo unter Belassen der vorbestehenden antihypertensiven Medikation, ausgenommen ACE-Hemmern, untersucht. Bei gleichwertiger Blutdruckeinstellung wurde unter Valsartan-Therapie in einer Subgruppe eine antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen.

Die folgenden Studien zeigten ebenfalls eine antiinflammatorische Wirkung von Valsartan:

Tabelle 9: Prozentuale Veränderungen zirkulierenden e-Selektins, intracellular adhesion molecule (ICAM)-I, vascular adhesion molecule (VCAM)-I, Interleukin-6, TNF- α , monocyte chemoattractant protein (MCP)-I während der Behandlung mit AT1-Rezeptorblockern:

Autor	Sartan	Krankheitsbild (n= Patienten)	IL-6	TNF- α	MCP-1	e-Sel	sICAM-1	sVCAM-1
[175]	V	HT (39)	-4%	-33%	N/E	N/E	N/E	N/E
[176]	V	HT/Diab (28)	N/E	-6,6%	-4,7%	-6.1%	-3.6%	N/E
[177]	V	HT (107)	N/E	N/E	-15,6%	N/E	N/E	N/E
[178]	C/V	HT/DiabT2 (33)	-29.4%	N/E	-25.7%ns	N/E	N/E	N/E
[3]	O	HT (100)	-18%	-14%	-4%	N/E	N/E	N/E
[179]	T	HT (21)	-38% ns	-39% ns	N/E	N/E	N/E	-14% ns
[180]	T	HT/MS (20)	-8%ns	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E

Abkürzungen: C: Candesartan, I: Irbesartan, L: Losartan, O: Olmesartan, T: Telmisartan, V: Valsartan, HT: Hypertonus, HI: Herzinsuffizienz N/E: nicht evaluiert, Signifikanzen: ns: nicht signifikant; alle anderen prozentualen Senkungen sind signifikant.

Unter der Behandlung mit AT1-Rezeptorblockern fand in mehreren Studien eine Senkung der IL-6-Expression statt [175] [171]. In diesen Studien korrelierte meist im Gegensatz zu den vorliegenden Daten die Senkung der IL-6-Expression mit einer Verminderung des TNF- α Wertes.

Unter den getesteten AT1-Rezeptorblockern brachte Valsartan mit 4% prozentual die geringste Senkung des IL-6 Wertes [175]. In einer weiteren Studie, in der Candesartan oder Valsartan gegeben wurde, fand eine IL-6 Senkung von 29,4% statt [178], Olmesartan brachte eine IL-6 Senkung von 18% [3] und Telmisartan von 38% [179] bzw. von 8% [180].

In der vorliegenden Studie senkte die Therapie mit hochdosiertem Valsartan in der Subgruppe mit erhöhten IL-6 Anfangswerten die IL-6 Serumkonzentration um 32%.

Es wurde bereits in der EUTOPIA-Studie gezeigt, dass eine AT1-Rezeptorblockade bei Patienten mit einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie, einer KHK, einem Diabetes mellitus Typ 2 sowie erhöhten LDL-Cholesterin-Werten auch antiinflammatorische Wirkung hat [3]. In der Studie von Fliser und Kollegen hatte die Mehrheit der Patienten eine KHK oder Hypercholesterinämie, aber weniger als 10 % der Patienten hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2.

Ein zusätzliches Einschlusskriterium war eine CRP-Serumkonzentration >3 mg/L. Der AT1-Rezeptorblocker Olmesartan (20 mg) reduzierte CRP-, TNF- α -, IL-6- und MCP-1-Serumkonzentrationen signifikant bereits nach 6-wöchiger Behandlung im Vergleich mit Plazebo.

In der vorliegenden Studie fand im Vergleich zu Plazebo keine Senkung der IL-6-, TNF- α - oder CRP-Serumkonzentrationen nach 16-wöchiger Behandlung mit hochdosiertem Valsartan statt. Unsere Studienpopulation unterschied sich von der EUTOPIA-Studienpopulation durch niedrigere Ausgangswerte der inflammatorischen Laborparameter (CRP, IL-6 und TNF- α). In der Subgruppenanalyse von 54 Patienten, welche einen erhöhten IL-6 Ausgangswert hatten, reduzierte die Behandlung mit Valsartan die IL-6 Werte signifikant. Interessanterweise gleichen die IL-6 Ausgangswerte dieser Subgruppe den Ausgangswerten der Patientenpopulation der EUTOPIA-Studie. Hieraus könnte man schlussfolgern, dass ein erhöhter Inflammationsstatus der Patienten erforderlich ist, damit eine AT1-Rezeptorblockade hier einen positiven Effekt bewirkt. Diese Auffassung wird weiter durch Daten der ISLAND-Studie (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) unterstrichen, in welcher die IL-6 Serumkonzentrationen ebenfalls

erhöht waren und der AT1-Rezeptorblocker Irbesartan nach 4-wöchiger Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Entzündungsparameter führte [181].

Es bleibt die Frage, ob die Entzündungswerte durch den niedrigeren Blutdruck oder aber durch die selektive AT1-Rezeptor-Blockade fallen. Die Val-MARC Studie (Valsartan-Managing blood pressure Aggressively and evaluating Reductions in hsCRP) ist eine wichtige Studie, die sich mit dieser Limitation, welche auch für die vorliegende Studie zutrifft, beschäftigt [165].

Die Val-MARC Studie umfasst 1668 Patienten mit einer Grad 2 arteriellen Hypertonie. Nach Randomisierung nahmen die Patienten entweder nur Valsartan (160mg-320mg/Tag, n=836) oder Valsartan in Kombination mit Hydrochlorthiazid (HCTZ, 160–320 mg/12.5 mg/Tag, n = 832) für 6 Wochen ein. Valsartan alleine reduzierte signifikant hsCRP im Gegensatz zu der anderen Patientengruppe, welche Valsartan und HCTZ eingenommen hatte. Auch die Ergebnisse der VAST Studie (Valsartan/HCTZ versus Amlodipine in SStage II hypertensive patients) unterstreichen diese Hypothese. Diese Studie dauerte 24 Wochen und untersuchte Patienten mit moderater arterieller Hypertonie sowie einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Der primäre Endpunkt war es herauszufinden, ob Valsartan 160mg plus HCTZ 25mg eine größere Wirkung als Amlodipin 10mg auf die Blutdrucksenkung zeigt. Dies war der Fall und die Kombinationstherapie rief weniger Nebenwirkungen hervor. Die Ergebnisse zeigten ausserdem eine signifikante Reduktion der prothrombotischen und proinflammatorischen Marker in der Valsartan plus HCTZ- Patientengruppe gegenüber der Amlodipingruppe [164].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte durch die Einnahme von Valsartan gegenüber Plazebo in der vorliegenden Studie lediglich in einer Subgruppe, welche höhere inflammatorische Ausgangswerte aufzeigt, der IL-6 Wert signifikant reduziert werden, wie oben bereits diskutiert. Weder CRP noch TNF alpha noch Adiponectin zeigten eine signifikante Senkung [164].

Die Wirkung von Valsartan auf die Entzündungswerte wurde durch weitere kleinere Studien untersucht. Hierbei handelt es sich um Studienpopulationen von Patienten mit arterieller Hypertonie oder KHK oder gesunden Menschen. Die meisten dieser Studien zeigten allerdings keine signifikante Senkung der Entzündungsparameter durch AT1-Rezeptorblockade. [175], [182] [183] In der Studie von Rajagopalan und Kollegen [183] wurde hsCRP nicht signifikant durch eine 12-wöchige Behandlung von 104 Patienten mit Valsartan (160mg/Tag) gegenüber einer Kombinationstherapie mit Statinen reduziert.

Galle und Kollegen konnten ebenfalls keine Reduktion der Entzündungswerte durch Valsartan oder Telmisartan in der VIVALDI Studie (investigate the efficacy of telmisartan versus Valsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) [182] feststellen. Hier wurden 255 Patienten mit arterieller Hypertonie sowie diabetischer Nephropathie mit entweder Valsartan (160mg) oder Telmisartan (80mg) behandelt.

Über Candesartan wurde ebenfalls keine signifikante Senkung der Entzündungsparameter berichtet [184] [185] [186], wie z.B. in der CENTRO (Candesartan on atherosclerotic Risk factors) Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Studie, welche Candesartan mit Enalapril bei Patienten mit arterieller Hypertonie sowie einem Diabetes mellitus Typ 2 vergleicht.

Auch Telmisartan zeigte keine vorteilhafteren Ergebnisse [187] [180] [179]. Ebenso in der zuvor erwähnten VIVALDI Studie [182].

Positive Ergebnisse wurden für Irbesartan in 2 Studien an Patienten mit KHK gezeigt [188] [189]. Hier handelt es sich jedoch um Studien mit einer sehr kleinen Patientenzahl.

Auch für Olmesartan liegen positive Ergebnisse in der vorher erwähnten Studie von Fliser und Kollegen vor. Nakayama und Kollegen [187] bestärken diese Ergebnisse, jedoch ist diese Studie durch die fehlende Wash-Out-Periode vor Studienbeginn in ihrer Aussagekraft limitiert.

Losartan wiederum zeigte keine Wirkung auf die Entzündungsmarker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie [190], KHK [191] und arterieller Hypertonie [188].

Für Eprosartan liegen keine Studien vor, in welchen das Potential auf die Inflammationsmarker untersucht wurde. Jedoch liegt zu Eprosartan eine interessante Studie vor, welche sich mit dem Auftreten von Schlaganfällen beschäftigt.

Die MOSES Studie untersuchte den Effekt der Gabe von entweder 600mg Eprosartan oder 10mg Nitrendipin an 1405 Patienten mit arterieller Hypertonie und einem zerebralen Ereignis in den vorangegangenen 24 Monaten. Das mediane Alter war 67. Die mediane Studiendauer betrug 2,5 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Mortalität sowie das Vorkommen aller kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignisse.

Es traten 461 primäre Endpunkte auf, davon 206 in der Eprosartan-Gruppe und 255 in der Nitrendipin-Gruppe $p=0.014$. Kardiovaskuläre Ereignisse 77 in der Eprosartan-Gruppe und 101 in der Nitrendipin-Gruppe $p=0.06$; zerebrovaskuläre Ereignisse: 102 Eprosartan und 134 Nitrendipin $p=0.03$.

Die MOSES Studie zeigte, dass bei Patienten, welche eine arterielle Hypertonie kombiniert mit einem vorangegangenen zerebralen Ereignis hatten, die Therapie mit Eprosartan gegenüber dem Calciumantagonisten Nitrendipin zu signifikant weniger folgenden zerebralen Ereignissen führte [152].

Tabelle 4 (siehe oben): Die hauptsächlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Sartane:

Medikament	Tmax (Std.)	Dosis Spielraum (mg)	Bioverfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (Std.)	V (L)	Elimination Stuhl/Urin	Antagonismus
Losartan	1 (3-4)	50-100	33	2 (6-9)	34 (12)	60/35	Kompetitiv
Valsartan	2	80-160	23	6	17	83/13	Kompetitiv
Irbesartan	1-2	150-300	60-80	11-15	53-93	80/20	Unüberwindbar
Candesartan	3-5	8-32	42	9-12	9	67/33	Unüberwindbar
Eprosartan	2-6	400-800	13	5-7	13	90/10	Unüberwindbar
Telmisartan	1	20-80	43	24	500	98%Stuhl	Unüberwindbar
Olmesartan	1,4-2,8	20-40	26	13	17	35%-49% Urin	Unüberwindbar

Abkürzungen: Tmax: Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration im Serum. V: Verteilungsvolumen. Beachte: die in Klammern gesetzten Werte beziehen sich auf EXP3174 der aktive Metabolit des Losartan.

Die Tabelle zeigt das unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten der Sartane. Vergleicht man diese mit den heterogenen Studienergebnissen, so ist weder das Verteilungsvolumen, noch die Halbwertszeit oder das Rezeptorverhalten als Erklärung heranzuziehen. Man könnte annehmen, dass Telmisartan mit einem Verteilungsvolumen von 500L und einer dementsprechend höheren Halbwertszeit von 24 Stunden auch eine bessere antiinflammatorische Wirkung, vor allem im Fettgewebe entfalten könnte. Leider untermauern die Studien diese These nicht.

Einige ARBs besitzen eine Zulassung für die chronische Herzinsuffizienz (Valsartan, Candesartan, Losartan), den Zustand nach Herzinfarkt (Valsartan) und die diabetische Nephropathie (im Rahmen der Hypertoniebehandlung, Losartan, Irbesartan). Die

Substanzgruppe ist seit 1995 auf dem Markt. Weitere organprotektive Vorteile sind Gegenstand zahlreicher aktueller Studien.

Seit 2002 sind ARBs als antihypertensive Therapie der ersten Wahl durch die American Diabetes Association für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Mikroalbuminurie oder pathologischer Albuminurie empfohlen worden [192].

Valsartan ist ausserdem wie oben erwähnt für die Therapie von milder bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) zugelassen, üblicherweise in Komedikation mit einem Diuretikum und/oder Digitalis, wenn eine Behandlung mit ACE-Hemmern infolge von unerwünschten Wirkungen (trockener Husten) ungeeignet ist.

Auch die Langzeitprophylaxe bei Patienten mit stabilem Gesundheitsstatus nach Myokardinfarkt verbunden mit einer linksventrikulären Dysfunktion mit einer Auswurfraction $\leq 40\%$ ist eine weitere Indikation für Valsartan.

Die Val-HeFT (Valsartan heart failure trial) mit 5010 Patienten ergab bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit NYHA-Stadium II bis IV eine verringerte Hospitalisierungsrate. Bei den anderen Endpunkten der Studie (kardiopulmonale Reanimation, Gesamtsterblichkeit u. a.) gab es keinen Unterschied von Valsartan plus Standardtherapie versus Standardtherapie plus Placebo. Patienten ohne Betablocker und ACE-Hemmer profitierten von Valsartan. Die Kombination von ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan zeigte sich eher ungünstig [168].

Als zukünftiges Indikationsspektrum kommt nach weiteren Studien die Gruppe der Hypertonie-Patienten mit erhöhten Blutfettwerten und/oder einem hohen Diabetes mellitus-Risiko in Frage. Die vorliegende Studie zeigt neben der positiven Auswirkung auf die Blutfettwerte, dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom und bereits leicht erhöhten Entzündungswerten von einer Therapie mit Valsartan profitieren könnten.

Die RAS Blockade verbessert viele verschiedene pathologische Zustände, sodass die derzeitige Frage in der aktuellen Literatur sich bereits damit beschäftigt, wie man die RAS Blockade optimieren kann. So gibt es die Möglichkeit der Kombinationstherapie aus einem AngiotensinConvertingEnzym Inhibitor mit einem ARB oder die Möglichkeit der Hochdosis-Therapie eines ARBs oder der Kombination eines ARBs/ACE mit einem Aldosteron - Antagonisten oder einem Renin-Antagonisten.

Aliskiren ist ein neues Medikament, welches seit 2007 auf dem Markt ist. Es handelt sich um einen selektiven Renin-Antagonisten, welcher die Plasmaaktivität von Renin, Angiotensin I und II senkt.

Im Januar und Februar 2012 wies der Hersteller Novartis in zwei Rote-Hand-Briefen darauf hin, dass bei Patienten unter Behandlung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln eine Überprüfung notwendig ist: Diabetiker sollten nicht mit einer Kombination von Aliskiren und ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt werden. Hintergrund waren erste Ergebnisse einer Ende 2011 vorzeitig beendeten Studie an 8600 Typ-2-Diabetikern (*ALTITUDE-Studie*), bei denen unter der zusätzlichen Gabe von 300 mg Aliskiren zur Standardtherapie eine erhöhte Anzahl an Patienten „unerwünschte Ereignisse in Bezug auf nicht-tödlichen Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie erlitten, ohne dass der Wirkstoff einen medizinischen Vorteil erzielt hatte [193].

Eine Meta-Analyse von 2012 bezifferte den Anstieg des Hyperkaliämierisikos unter Therapie mit Aliskiren in Kombinationstherapie mit ARB oder ACE-Hemmern auf 58 %. Ein signifikantes Risiko für akutes Nierenversagen konnte nicht festgestellt werden [194].

In einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse stieg das Risiko nach Therapie mit einem ARB, innerhalb der Nachbeobachtungszeit (im Mittel 4 Jahre) neu an Krebs zu erkranken, von 6,0 auf 7,2 % signifikant an, daran zu sterben allerdings nicht-signifikant nur von 1,6 auf 1,8 %. Bezogen auf einzelne solide Tumoren war das Risiko für Lungenkrebs signifikant erhöht (0,9 statt 0,7 %). 85 % (30.014) erhielten als Studienmedikament Telmisartan. Experimentelle Studien weisen auf einen Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems auf Zellwachstum,

Gefäßneubildung und Tumor-Progression hin [195]. Gesamt-Sterblichkeit und Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Für eine spätere Network-Metaanalyse wurden dieselben öffentlichen Studien einbezogen sowie einige andere, um eine bessere Aussagekraft zu bewerkstelligen. Es wurden Daten von mehr als 324.000 Patienten zur Neuberechnung erfasst. Das erhöhte Krebsrisiko durch Angiotensin-II Rezeptorblocker wurde widerlegt. Bei Patienten, die gleichzeitig Sartane und ACE-Hemmer eingenommen hatten, konnte dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden [196].

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ist nach Auswertung aller zugänglichen Daten zu dem Ergebnis gelangt, dass sich der Verdacht auf ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von neuen Krebserkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Angiotensin-II Rezeptor-Antagonisten nicht bestätigt hat [197].

Ein weiterer Ansatz, um die RAS-Blockade zu optimieren, ist die Hochdosistherapie mit einem ARB. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten der Verum-Gruppe mit 320mg Valsartan behandelt, was einer hohen, jedoch nicht der höchst möglichen Dosis von 640mg Valsartan entspricht. Eine Sorge bei der Durchführung einer Studie mit einer Hochdosistherapie ist das Auftreten vermehrter Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsspektrum von Valsartan und den ARBs allgemein umfasst: gelegentlich (in 0,1-1% der Fälle): Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Angioödem, abdominale Schmerzen oder Husten. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt für: Myalgie, Erhöhung der Leberfunktionswerte, Vaskulitis, Hämoglobinabfall und Niereninsuffizienz. Bei der Behandlung von Patienten nach einem Myokardinfarkt oder wegen einer Herzinsuffizienz kommt es häufig zu Hypotonien.

In der vorliegenden Studie traten in der Placebogruppe bei n=10 Patienten und in der Valsartan-Gruppe bei n=9 Patienten Nebenwirkungen auf, sodass auch diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass die Therapie mit 320mg Valsartan als sicher einzustufen ist.

Bisher gibt es einige Studien die sich mit der Hochdosistherapie und deren Effekten befasst haben:

Die CHARM Studie (32mg Candesartan vs Placebo) zeigte, dass eine Hochdosistherapie mit einem ARB das kardiale Ergebnis verbessern kann. Die HEALL Studie zeigte, dass die Hochdosistherapie mit 150mg Losartan derjenigen mit 50mg an Patienten mit Herzinsuffizienz und LVEF überlegen ist. In der VALIANT Studie zeigte die Therapie mit 320mg Valsartan ein vergleichbares Ergebnis wie 150mg Captopril an Patienten mit Herzinsuffizienz nach akutem Herzinfarkt.

Parving HH et al. führten eine Studie an 391 Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer Albuminurie durch. Die Patienten erhielten die ersten 4 Woche 160mg Valsartan und weitere 30 Wochen entweder 160mg, 320mg oder 640mg Valsartan. In der 30. Woche hatten doppelt so viele Patienten aus der 640mg Gruppe gegenüber der 160mg Gruppe wieder normale Werte für Albumin im Urin ($p < 0,01$). Es traten nicht mehr Nebenwirkungen in der Hochdosis-Gruppe als in den anderen Gruppen auf [198].

Rattenmodelle bestätigten die Senkung von proinflammatorischen Zytokinen und den Anstieg antiinflammatorischer Zytokine durch eine Hochdosistherapie verglichen zu einer Niedrigdosistherapie mit einem ARB [199].

Die Hypothese, dass die höhere Dosierung eines ARB zu den erwünschten antiinflammatorischen und protektiven vaskulären Effekten führt, wird durch die oben genannten Studien unterstützt. Weitere Studien sind notwendig.

Folgende Limitationen sollten für die Interpretation der Arbeit zur Kenntnis genommen werden:

1. Wir rekrutierten eine Gesamtzahl von 109 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie, von denen 53 (48,6%) Patienten eine diagnostizierte KHK hatten. Die systemische Konzentration von inflammatorischen Zytokinen ist bei Patienten mit KHK erhöht im Vergleich zu Patienten ohne KHK. Daher hatten KHK Patienten in unserer Studie höhere IL-6- und TNF- α - Serumkonzentrationen als die Patienten ohne KHK. Diese Heterogenität der Studienpopulation beeinflusste die statistische Power, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.
2. Die Behandlung mit Valsartan führte zu einer signifikanten Reduktion des Blutdruckes im Vergleich zu Plazebo. Daher kann man nicht feststellen, ob der Effekt von Valsartan auf die Entzündungswerte sowie die Blutfettwerte durch eine pleiotrope Wirkungsweise des AT1-Rezeptorblockers oder einfach durch eine Senkung des Blutdruckes evoziert wurde.
3. Vor der Wash-Out-Periode hatten 70 (64,2%) Patienten ACE-Hemmer eingenommen. Es ist nicht bekannt, ob eine chronische pharmakologische Blockade des RAS vor der Randomisierung AT-1-Rezeptorblocker oder Plazebo die Studienergebnisse beeinflusst hat. Daher können wir, trotz einer 4-wöchigen Wash-Out-Phase nicht ausschließen, dass eine vorherige Behandlung mit einem ACE-Hemmer die Wirkung von Valsartan in dieser Studie abgeschwächt hat.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Studienlage zwar sehr widersprüchlich ist, was die entzündungshemmende Wirkung der AT1-Rezeptorblocker betrifft, dass jedoch eine positive Wirkung durch die Blockade des RAS sehr wahrscheinlich ist. Die Art und Weise, auf welche in das Renin-Angiotensin-System am effektivsten eingegriffen werden sollte, ist noch nicht entschlüsselt.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Behandlung mit hochdosiertem Valsartan von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer arteriellen Hypertonie zu keiner signifikanten Senkung von proinflammatorischen Zytokinen und akute Phase Proteinen führt. In der Posthoc-Analyse an Patienten, welche bereits zu Studienbeginn erhöhte Entzündungswerte hatten, führte die Gabe von hochdosiertem Valsartan zu einer Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen und ausserdem zu einer Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin.

Die Kombinationswirkung von Cholesterin-, Entzündungsstatus- und Blutdrucksenkung durch Valsartan könnte einen zusätzlichen klinischen Vorteil für diese Hochrisikogruppe von Patienten darstellen. Jedoch sind weitere Studien notwendig, um dies zu zeigen.

5. Literaturverzeichnis

1. Negro, R., *Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan*. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. **4**(1): p. 89-101.
2. Baylis, C. and B.M. Brenner, *Modulation by prostaglandin synthesis inhibitors of the action of exogenous angiotensin II on glomerular ultrafiltration in the rat*. *Circ Res*, 1978. **43**(6): p. 889-98.
3. Fliser, D., K. Buchholz, and H. Haller, *Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation*. *Circulation*, 2004. **110**(9): p. 1103-7.
4. Herder, C., et al., *Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4)*. *Diabetes*, 2005. **54 Suppl 2**: p. S11-7.
5. Herder, C., et al., *Inflammation and type 2 diabetes: results from KORA Augsburg*. *Gesundheitswesen*, 2005. **67 Suppl 1**: p. S115-21.
6. Chung, O., et al., *Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors*. *Kidney Int Suppl*, 1998. **67**: p. S95-9.
7. Zhang, L., et al., *A new cellular signaling mechanism for angiotensin II activation of NF-kappaB: An IkappaB-independent, RSK-mediated phosphorylation of p65*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(6): p. 1148-53.
8. Dahlof, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. *Lancet*, 2002. **359**(9311): p. 995-1003.
9. Lithell, H., et al., *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial*. *J Hypertens*, 2003. **21**(5): p. 875-86.
10. Kjeldsen, S.E., et al., *Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*. *Blood Press*, 2001. **10**(2): p. 83-91.
11. Kurtz, T.W. and M. Pravenec, *Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system*. *J Hypertens*, 2004. **22**(12): p. 2253-61.
12. DHL®, D.H.e.V., *LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE 1. Juni 2008, DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA e.V. DHL® - DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT*
13. Moller, D.E. and K.D. Kaufman, *Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective*. *Annu Rev Med*, 2005. **56**: p. 45-62.
14. Ginsberg, H.N., *Insulin resistance and cardiovascular disease*. *J Clin Invest*, 2000. **106**(4): p. 453-8.
15. Rocchini, A.P., et al., *Insulin and renal sodium retention in obese adolescents*. *Hypertension*, 1989. **14**(4): p. 367-74.
16. Hall, J.E., *Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity*. *Hypertension*, 1994. **23**(3): p. 381-94.
17. Haffner, S. and H. Taegtmeier, *Epidemic obesity and the metabolic syndrome*. *Circulation*, 2003. **108**(13): p. 1541-5.
18. Reaven, G.M., *Syndrome X: 6 years later*. *J Intern Med Suppl*, 1994. **736**: p. 13-22.
19. Alexander, C.M., et al., *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. *Diabetes*, 2003. **52**(5): p. 1210-4.

20. Lorenzo, C., et al., *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3153-9.
21. Hypertension, E.S.o., *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens, 2003. **21**(6): p. 1011-53.
22. Unger, P.D.V.R.-Z.u.P.D.T., *Angiotensin-Rezeptorantagonisten - Therapeutischer Einsatz bei Hypertonie und Herzinsuffizienz*. 1. Auflage ed2003: Prof. Dr. Thomas Unger, UNI-MED Science, Bremen.
23. Mancia, G., et al., *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, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
24. de Gasparo, M., et al., *International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors*. Pharmacol Rev, 2000. **52**(3): p. 415-72.
25. Kaschina, E. and T. Unger, *Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function*. Blood Press, 2003. **12**(2): p. 70-88.
26. Wruck, C.J., et al., *Regulation of transport of the angiotensin AT2 receptor by a novel membrane-associated Golgi protein*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(1): p. 57-64.
27. Schiffrin, E.L. and R.M. Touyz, *Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 911-3.
28. Verheijen, I., et al., *AT1 receptor antagonists*. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2004. **2**(1): p. 69-77.
29. Israili, Z.H., *Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension*. J Hum Hypertens, 2000. **14 Suppl 1**: p. S73-86.
30. Meffert, S., et al., *The angiotensin II AT2 receptor inhibits proliferation and promotes differentiation in PC12W cells*. Mol Cell Endocrinol, 1996. **122**(1): p. 59-67.
31. Stoll, M., et al., *The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells*. J Clin Invest, 1995. **95**(2): p. 651-7.
32. Waeber, B., et al., *Experience with angiotensin II antagonists in hypertensive patients*. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl, 1996. **3**: p. S142-6.
33. Dendorfer, A., et al., *Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system*. Basic Res Cardiol, 1998. **93 Suppl 2**: p. 24-9.
34. Paul, M., A. Poyan Mehr, and R. Kreutz, *Physiology of local renin-angiotensin systems*. Physiol Rev, 2006. **86**(3): p. 747-803.
35. Hunyady, L. and K.J. Catt, *Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II*. Mol Endocrinol, 2006. **20**(5): p. 953-70.
36. Packard, R.R. and P. Libby, *Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction*. Clin Chem, 2008. **54**(1): p. 24-38.
37. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
38. Chan, Y.C. and P.S. Leung, *Angiotensin II type 1 receptor-dependent nuclear factor-kappaB activation-mediated proinflammatory actions in a rat model of obstructive acute pancreatitis*. J Pharmacol Exp Ther, 2007. **323**(1): p. 10-8.
39. Brasier, A.R., A. Recinos, 3rd, and M.S. Eledrisi, *Vascular inflammation and the renin-angiotensin system*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(8): p. 1257-66.
40. Ferrario, C.M. and W.B. Strawn, *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease*. Am J Cardiol, 2006. **98**(1): p. 121-8.

41. Booz, G.W., J.N. Day, and K.M. Baker, *Interplay between the cardiac renin angiotensin system and JAK-STAT signaling: role in cardiac hypertrophy, ischemia/reperfusion dysfunction, and heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 2002. **34**(11): p. 1443-53.
42. Phillips, M.I. and S. Kagiyama, *Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator*. Curr Opin Investig Drugs, 2002. **3**(4): p. 569-77.
43. Mascareno, E. and M.A. Siddiqui, *The role of Jak/STAT signaling in heart tissue renin-angiotensin system*. Mol Cell Biochem, 2000. **212**(1-2): p. 171-5.
44. Wang, T.L., et al., *Angiotensin II signals mechanical stretch-induced cardiac matrix metalloproteinase expression via JAK-STAT pathway*. J Mol Cell Cardiol, 2004. **37**(3): p. 785-94.
45. Dina, R. and M. Jafari, *Angiotensin II-receptor antagonists: an overview*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(13): p. 1231-41.
46. Mutschler E, G.G., Kroemer HK, Schäfer-Korting M, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 8. Auflage ed2001: Wissenschaftlicher Verlag mgH Stuttgart. S.524-596
47. PUBCHEM, N., *valsartan - Substance Summary (SID 7847466)*, 2009.
48. RoteListe®, *RoteListe® -Präparate*, 2009.
49. Asmar, R., *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(3): p. 315-20.
50. Andersen, K. and B.K. Pedersen, *The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6*. Horm Metab Res, 2008. **40**(9): p. 635-9.
51. Ryan, G.B. and G. Majno, *Acute inflammation. A review*. Am J Pathol, 1977. **86**(1): p. 183-276.
52. Gabay, C., *Interleukin-6 and chronic inflammation*. Arthritis Res Ther, 2006. **8 Suppl 2**: p. S3.
53. Kushner, I., *Regulation of the acute phase response by cytokines*. Perspect Biol Med, 1993. **36**(4): p. 611-22.
54. Mudter, J. and M.F. Neurath, *Il-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(8): p. 1016-23.
55. Altman, R., *Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point*. Thromb J, 2003. **1**(1): p. 4.
56. Marx, N., et al., *PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis*. Circ Res, 2002. **90**(6): p. 703-10.
57. Oka, K. and L. Chan, *Inhibition and regression of atherosclerotic lesions*. Acta Biochim Pol, 2005. **52**(2): p. 311-9.
58. Libby, *Pathogenese der Atherosklerose* Harrisons Innere Medizin. 16. Auflage ed(2005): In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg). McGraw-Hill und ABW Wissenschaftsverlag, Berlin. S. 1528-1532
59. Booth, N.A., *Fibrinolysis and thrombosis*. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol, 1999. **12**(3): p. 423-33.
60. Lowe, G.D., et al., *Tissue plasminogen activator antigen and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis*. Eur Heart J, 2004. **25**(3): p. 252-9.
61. Blake, G.J., et al., *Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events*. Circulation, 2003. **108**(24): p. 2993-9.
62. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation, 2003. **108**(4): p. 414-9.
63. Abul K. Abbas, A.H.L., *Cellular and Molecular Immunology*, ed. 5th2005.

64. Oethinger, *Kurzlehrbuch Mikrobiologie und Immunologie*. 10 ed2000: Urban und Fischer.
65. Lowry, S.F., *Cytokine mediators of immunity and inflammation*. Arch Surg, 1993. **128**(11): p. 1235-41.
66. Sherry, B. and A. Cerami, *Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses*. J Cell Biol, 1988. **107**(4): p. 1269-77.
67. Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860-7.
68. Rabe, K., et al., *Adipokines and insulin resistance*. Mol Med, 2008. **14**(11-12): p. 741-51.
69. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(5): p. H2031-41.
70. Kishimoto, T., *The biology of interleukin-6*. Blood, 1989. **74**(1): p. 1-10.
71. Barton, B.E., *IL-6: insights into novel biological activities*. Clin Immunol Immunopathol, 1997. **85**(1): p. 16-20.
72. Hirano, T., T. Matsuda, and K. Nakajima, *Signal transduction through gp130 that is shared among the receptors for the interleukin 6 related cytokine subfamily*. Stem Cells, 1994. **12**(3): p. 262-77.
73. Van Snick, J., *Interleukin-6: an overview*. Annu Rev Immunol, 1990. **8**: p. 253-78.
74. Tilg, H., C.A. Dinarello, and J.W. Mier, *IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators*. Immunol Today, 1997. **18**(9): p. 428-32.
75. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 448-54.
76. D'Auria, L., et al., *Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity*. Eur Cytokine Netw, 1997. **8**(4): p. 383-7.
77. Yamamura, M., et al., *Circulating interleukin-6 levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival*. Br J Haematol, 1998. **100**(1): p. 129-34.
78. Angstwurm, M.W., R. Gartner, and H.W. Ziegler-Heitbrock, *Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle*. Cytokine, 1997. **9**(5): p. 370-4.
79. Mouawad, R., et al., *Endogenous interleukin 6 levels in patients with metastatic malignant melanoma: correlation with tumor burden*. Clin Cancer Res, 1996. **2**(8): p. 1405-9.
80. Sakamoto, K., et al., *Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level*. Cytokine, 1994. **6**(2): p. 181-6.
81. Heinrich, P.C., et al., *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation*. Biochem J, 2003. **374**(Pt 1): p. 1-20.
82. Jones, S.A., *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*. J Immunol, 2005. **175**(6): p. 3463-8.
83. Fischer, C.P., *Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?* Exerc Immunol Rev, 2006. **12**: p. 6-33.
84. Carswell, E.A., et al., *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(9): p. 3666-70.
85. Beutler, B., et al., *Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin*. Nature, 1985. **316**(6028): p. 552-4.
86. Williams, T.W. and G.A. Granger, *Lymphocyte in vitro cytotoxicity: lymphotoxins of several mammalian species*. Nature, 1968. **219**(5158): p. 1076-7.

87. Ruddle, N.H. and B.H. Waksman, *Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity. 3. Analysis of mechanism.* J Exp Med, 1968. **128**(6): p. 1267-79.
88. Vilcek, J. and T.H. Lee, *Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions.* J Biol Chem, 1991. **266**(12): p. 7313-6.
89. Ruddle, N.H., *Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta).* Curr Opin Immunol, 1992. **4**(3): p. 327-32.
90. Davis, J.M., et al., *Structure of human tumor necrosis factor alpha derived from recombinant DNA.* Biochemistry, 1987. **26**(5): p. 1322-6.
91. Jones, E.Y., D.I. Stuart, and N.P. Walker, *Structure of tumour necrosis factor.* Nature, 1989. **338**(6212): p. 225-8.
92. Eck, M.J. and S.R. Sprang, *The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 A resolution. Implications for receptor binding.* J Biol Chem, 1989. **264**(29): p. 17595-605.
93. Kriegler, M., et al., *A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF.* Cell, 1988. **53**(1): p. 45-53.
94. Luettig, B., T. Decker, and M.L. Lohmann-Matthes, *Evidence for the existence of two forms of membrane tumor necrosis factor: an integral protein and a molecule attached to its receptor.* J Immunol, 1989. **143**(12): p. 4034-8.
95. Dembic, Z., et al., *Two human TNF receptors have similar extracellular, but distinct intracellular, domain sequences.* Cytokine, 1990. **2**(4): p. 231-7.
96. Schall, T.J., et al., *Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor.* Cell, 1990. **61**(2): p. 361-70.
97. Loetscher, H., et al., *Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor.* Cell, 1990. **61**(2): p. 351-9.
98. Engemann, H., et al., *Antibodies to a soluble form of a tumor necrosis factor (TNF) receptor have TNF-like activity.* J Biol Chem, 1990. **265**(24): p. 14497-504.
99. Hehlhans, T. and K. Pfeffer, *The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games.* Immunology, 2005. **115**(1): p. 1-20.
100. Seckinger, P., S. Isaaz, and J.M. Dayer, *Purification and biologic characterization of a specific tumor necrosis factor alpha inhibitor.* J Biol Chem, 1989. **264**(20): p. 11966-73.
101. Olsson, I., et al., *Isolation and characterization of a tumor necrosis factor binding protein from urine.* Eur J Haematol, 1989. **42**(3): p. 270-5.
102. Kronke, M., et al., *Tumour necrosis factor signal transduction.* Cell Signal, 1990. **2**(1): p. 1-8.
103. Oliff, A., *The role of tumor necrosis factor (cachectin) in cachexia.* Cell, 1988. **54**(2): p. 141-2.
104. Tracey, K.J., et al., *Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia.* Nature, 1987. **330**(6149): p. 662-4.
105. Pujol-Borrell, R., et al., *HLA class II induction in human islet cells by interferon-gamma plus tumour necrosis factor or lymphotoxin.* Nature, 1987. **326**(6110): p. 304-6.
106. Waage, A., A. Halstensen, and T. Espevik, *Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease.* Lancet, 1987. **1**(8529): p. 355-7.
107. Elkind, M.S., et al., *Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis.* Stroke, 2002. **33**(1): p. 31-7.
108. Damas, P., et al., *Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity.* Ann Surg, 1992. **215**(4): p. 356-62.

109. Hoffmann, J.A., et al., *Phylogenetic perspectives in innate immunity*. Science, 1999. **284**(5418): p. 1313-8.
110. Black, S., I. Kushner, and D. Samols, *C-reactive Protein*. J Biol Chem, 2004. **279**(47): p. 48487-90.
111. Verma, S., P.E. Szmitko, and P.M. Ridker, *C-reactive protein comes of age*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. **2**(1): p. 29-36; quiz 58.
112. Maeda, K., et al., *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. Biochem Biophys Res Commun, 1996. **221**(2): p. 286-9.
113. Scherer, P.E., et al., *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. J Biol Chem, 1995. **270**(45): p. 26746-9.
114. Nadler, S.T., et al., *The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(21): p. 11371-6.
115. Hu, E., P. Liang, and B.M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J Biol Chem, 1996. **271**(18): p. 10697-703.
116. Maeda, N., et al., *PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein*. Diabetes, 2001. **50**(9): p. 2094-9.
117. Combs, T.P., et al., *Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization*. Endocrinology, 2002. **143**(3): p. 998-1007.
118. Matsubara, M., S. Maruoka, and S. Katayose, *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(6): p. 2764-9.
119. Zoccali, C., et al., *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 134-41.
120. Weyer, C., et al., *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1930-5.
121. Yang, W.S., et al., *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3815-9.
122. Kappes, A. and G. Loffler, *Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes*. Horm Metab Res, 2000. **32**(11-12): p. 548-54.
123. Ouchi, N., et al., *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. Circulation, 2001. **103**(8): p. 1057-63.
124. Diez, J.J. and P. Iglesias, *The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease*. Eur J Endocrinol, 2003. **148**(3): p. 293-300.
125. Clemens, A., J.F. Riemann, and E.G. Siegel, *[Optimized diabetes therapy in type 2 diabetics]*. Med Klin (Munich), 2003. **98**(9): p. 484-92.
126. Saltiel, A.R., *New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes*. Cell, 2001. **104**(4): p. 517-29.
127. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 799-806.
128. Klip, A. and M.R. Paquet, *Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation*. Diabetes Care, 1990. **13**(3): p. 228-43.
129. Bjorntorp, P., *Metabolic implications of body fat distribution*. Diabetes Care, 1991. **14**(12): p. 1132-43.
130. Goldstein, B.J., *Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2002. **90**(5A): p. 3G-10G.

131. Randle, P.J., et al., *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.* Lancet, 1963. **1**(7285): p. 785-9.
132. Unger, R.H., *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications.* Diabetes, 1995. **44**(8): p. 863-70.
133. Berg, A.H., et al., *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action.* Nat Med, 2001. **7**(8): p. 947-53.
134. Rangwala, S.M., et al., *Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia.* Diabetes, 2004. **53**(8): p. 1937-41.
135. Carey, D.G., et al., *Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM.* Diabetes, 1996. **45**(5): p. 633-8.
136. Barzilai, N., et al., *Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance.* Diabetes, 1999. **48**(1): p. 94-8.
137. Kim, J.H., R.A. Bachmann, and J. Chen, *Interleukin-6 and insulin resistance.* Vitam Horm, 2009. **80**: p. 613-33.
138. He, F. and J.M. Stephens, *Induction of SOCS-3 is insufficient to confer IRS-1 protein degradation in 3T3-L1 adipocytes.* Biochem Biophys Res Commun, 2006. **344**(1): p. 95-8.
139. Moller, D.E., *Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes.* Trends Endocrinol Metab, 2000. **11**(6): p. 212-7.
140. Bastard, J.P., et al., *Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance.* Eur Cytokine Netw, 2006. **17**(1): p. 4-12.
141. Klover, P.J., A.H. Clementi, and R.A. Mooney, *Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity.* Endocrinology, 2005. **146**(8): p. 3417-27.
142. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance.* Mol Med, 2008. **14**(3-4): p. 222-31.
143. Kahn, B.B., *Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance.* Cell, 1998. **92**(5): p. 593-6.
144. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
145. WHO, *Geschätzte totale Todeszahlen der WHO Mitgliedsstaaten pro Krankheit im Jahr 2002, 2004*, Department of Measurement and Information.
146. Kerner W, B.J.a.B.B., *Definition, Klassifizierung und Diagnostik der Diabetes Mellitus.*, 2004, Deutsche Diabetes Gesellschaft.
147. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* Bmj, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
148. S. Matthaei, R.B., A. Fritsche, B. Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M. Kellerer, C. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel, *Medikamentöse antihyperklykämie Therapie des Diabestes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinien*, 2008, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.
149. Schrader, J., et al., *The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors.* Stroke, 2003. **34**(7): p. 1699-703.
150. Lindholm, L.H., et al., *Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study).* J Hypertens, 2003. **21**(8): p. 1563-74.
151. Yusuf, S., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.* Lancet, 2003. **362**(9386): p. 777-81.

152. Schrader, J., et al., *Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES)*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1218-26.
153. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 851-60.
154. Parving, H.H., et al., *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 870-8.
155. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 861-9.
156. Massie, B.M., et al., *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2008. **359**(23): p. 2456-67.
157. Connolly, S., et al., *Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events*. Am Heart J, 2006. **151**(6): p. 1187-93.
158. Dickstein, K. and J. Kjekshus, *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. Lancet, 2002. **360**(9335): p. 752-60.
159. Yusuf, S., et al., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N Engl J Med, 2008. **358**(15): p. 1547-59.
160. Yusuf, S., et al., *Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **372**(9644): p. 1174-83.
161. Yusuf, S., et al., *Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2008. **359**(12): p. 1225-37.
162. Barnett, A.H., et al., *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2004. **351**(19): p. 1952-61.
163. Julius, S., et al., *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9426): p. 2022-31.
164. Ruilope, L.M. and A. Zanchetti, *Targeting hypertension with valsartan: Lessons learned from the Valsartan/HCTZ versus Amlodipine in stage II hypertensive patients (VASt) trial*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2006. **7 Suppl 1**: p. S8-11.
165. Ridker, P.M., et al., *Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial*. Hypertension, 2006. **48**(1): p. 73-9.
166. Viberti, G. and N.M. Wheeldon, *Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect*. Circulation, 2002. **106**(6): p. 672-8.
167. Califf, R.M., et al., *Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial*. Am Heart J, 2008. **156**(4): p. 623-32.
168. Cohn, J.N. and G. Tognoni, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1667-75.
169. Pfeffer, M.A., et al., *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med, 2003. **349**(20): p. 1893-906.
170. Disertori, M., et al., *Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II*

- AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2006. **7**(1): p. 29-38.
171. Del Fiorentino, A., et al., *The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man.* Vasc Health Risk Manag, 2009. **5**(1): p. 233-42.
 172. Pfeffer, M.A., et al., *Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme.* Lancet, 2003. **362**(9386): p. 759-66.
 173. Unger, T., *The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program.* Am J Cardiol, 2003. **91**(10A): p. 28G-34G.
 174. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* N Engl J Med, 2000. **342**(3): p. 145-53.
 175. Manabe, S., et al., *Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension.* J Cardiovasc Pharmacol, 2005. **46**(6): p. 735-9.
 176. Nomura, S., et al., *Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.* Thromb Res, 2006. **117**(4): p. 385-92.
 177. Rajagopalan, S., et al., *Effect of losartan in aging-related endothelial impairment.* Am J Cardiol, 2002. **89**(5): p. 562-6.
 178. Ogawa, S., et al., *Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy.* Hypertension, 2006. **47**(4): p. 699-705.
 179. Link, A., et al., *Telmisartan inhibits beta2-integrin MAC-1 expression in human T-lymphocytes.* J Hypertens, 2006. **24**(9): p. 1891-8.
 180. Nagel, J.M., et al., *The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects.* Metabolism, 2006. **55**(9): p. 1149-54.
 181. Sola, S., et al., *Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study.* Circulation, 2005. **111**(3): p. 343-8.
 182. Galle, J., et al., *Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(10): p. 3174-83.
 183. Rajagopalan, S., et al., *Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension.* Am J Cardiol, 2007. **100**(2): p. 222-6.
 184. Rosei, E.A., et al., *Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* J Hypertens, 2005. **23**(2): p. 435-44.
 185. Wassmann, S., et al., *Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(7): p. 1208-12.
 186. Schram, M.T., et al., *Aggressive antihypertensive therapy based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril as initial choice in hypertensive type II diabetic individuals: effects on albumin excretion, endothelial function and inflammation in a double-blind, randomized clinical trial.* J Hum Hypertens, 2005. **19**(6): p. 429-37.
 187. Nakayama, S., et al., *Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension.* Hypertens Res, 2008. **31**(1): p. 7-13.

188. Schieffer, B., et al., *Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 362-8.
189. Biasucci, L.M., et al., *Irbesartan significantly reduces C reactive protein concentrations after 1 month of treatment in unstable angina*. Heart, 2005. **91**(5): p. 670-1.
190. Andersen, S., et al., *Angiotensin II blockade is associated with decreased plasma leukocyte adhesion molecule levels in diabetic nephropathy*. Diabetes Care, 2000. **23**(7): p. 1031-2.
191. Prasad, A., et al., *Role of angiotensin II type 1 receptor in the regulation of cellular adhesion molecules in atherosclerosis*. Am Heart J, 2001. **142**(2): p. 248-53.
192. Kuzuya, T., et al., *Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract, 2002. **55**(1): p. 65-85.
193. Arzneimittelsicherheit, N. 2012.
194. Harel, Z., et al., *The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2012. **344**: p. e42.
195. Sipahi, I., et al., *Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet Oncol, 2010. **11**(7): p. 627-36.
196. Bangalore, S., et al., *Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials*. Lancet Oncol, 2011. **12**(1): p. 65-82.
197. BfArM, *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 2011.
198. Hollenberg, N.K., et al., *Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus*. J Hypertens, 2007. **25**(9): p. 1921-6.
199. Aki, K., et al., *ANG II receptor blockade enhances anti-inflammatory macrophages in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis*. Am J Physiol Renal Physiol, 2010. **298**(4): p. F870-82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Schneider, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Regulation von Interleukin 6 (IL-6) durch den Angiotensin Typ 1 Rezeptorblocker Valsartan im Rahmen einer chronischen Mikroinflammation bei Patienten mit einer essentiellen arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna Schneider hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Autoren: Kintscher U, Marx N, Martus P, Stoppelhaar M, Schimkus J, Schneider A, Walcher D, Kümmel A, Winkler R, Kappert K, Dörffel Y, Scholze J, Unger T.], [Titel: Effect of high-dose valsartan on inflammatory and lipid parameters in patients with Type 2 diabetes and hypertension.], [Zeitschrift: Diabetes Resarch and Clinical Practise], [Erscheinungsjahr: 2010 Sep.]

Beitrag im Einzelnen: Als Doktorandin die Patientenrekrutierung, -untersuchung mit durchgeführt. Die ELISAS durchgeführt. Die statistische Auswertung mit durchgeführt. Schlussfolgerungen formuliert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Publikationsliste:

1. Effect of high-dose valsartan on inflammatory and lipid parameters in patients with Type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Sep;89(3):209-15.PMID: 20537748

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Ulrich Kintscher für dessen Betreuung und die Überlassung des Themas. Desweiteren danke ich allen Mitarbeitern des Center of Cardiovascular Research der Charité Universitätsmedizin-Berlin, insbesondere Frau Sprang und Herrn Dr. Markus Clemenz für deren Unterstützung und Mitarbeit. Und ich danke meiner Familie.