

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Kardiologie,  
Abteilung Angewandte Kachexieforschung  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Angiotensinrezeptor Blockade mit Irbesartan  
auf die Insulinsensitivität  
bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz -  
Ergebnisse einer randomisierten, Placebo kontrollierten  
Doppelblindstudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charite - Universitätsmedizin Berlin

von  
Johanna U. Todorovic, geb. Grötsch  
aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	5
Abstract.....	7
1 Einleitung .....	7
1.1 Übersicht.....	7
1.2 Chronisch systolische Herzinsuffizienz .....	8
1.2.1 Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz.....	8
1.2.2 Epidemiologie und klinischer Stellenwert der chronischen Herzinsuffizienz .....	10
1.2.3 Prävalenz .....	10
1.2.4 Inzidenz.....	10
1.2.5 Prognose.....	11
1.2.6 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz.....	11
1.3 Insulinresistenz bei chronischer Herzinsuffizienz.....	12
1.4 Veränderungen der Skelettmuskulatur bei chronischer Herzinsuffizienz .....	14
1.5 Metabolische Aspekte in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz .....	15
1.5.1 Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	16
1.5.2 Mechanismus der antidiabetogenen Wirkung der Angiotensinrezeptor-Blocker .....	16
2 Aufgabenstellung .....	18
3 Methoden .....	19
3.1 Studiendesign .....	19
3.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	19
3.2.1 Einschlusskriterien .....	19
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	20
3.3 Studienablauf .....	21
3.3.1 Primärer Endpunkt.....	23
3.3.2 Sekundäre Endpunkte .....	23
3.4 Randomisierung und Verblindung .....	23
3.5 Dosierungs- und Titrationsschema.....	23
3.6 Klinische Untersuchungsmethoden .....	24
3.6.1 Bestimmung der Insulinsensitivität mittels ivGTT.....	24
3.6.2 Minimal-Model-Methode .....	26

3.6.3	Probenverarbeitung und Laboranalysen .....	27
3.6.4	Bestimmung des BMI und der Körperzusammensetzung mittels DEXA-Scan.....	28
3.6.5	Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie .....	28
3.7	Statistik.....	29
3.7.1	Fallzahlberechnung .....	29
3.7.2	Datenanalyse .....	29
4	Ergebnisse .....	31
4.1	Charakterisierung der Studienpopulation .....	31
4.2	Klinische Grundcharakterisierung.....	31
4.2.1	Begleitmedikation der Studienpopulation .....	31
4.2.2	Glukosemetabolismus und Insulinsensitivität.....	33
4.3	Primärer Endpunkt: Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie.....	34
4.4	Therapieeffekte auf weitere Parameter der Glukoseverwertung .....	35
4.5	Sekundäre Endpunkte .....	37
4.5.1	Körperliche Belastbarkeit nach 16 Wochen Therapie .....	37
4.5.2	Klinische Parameter nach 16 Wochen Therapie .....	37
4.5.3	Biochemische Parameter nach 16 Wochen Therapie.....	37
4.6	Verträglichkeit der Studienmedikation .....	39
4.7	Compliance bei Einnahme der Studienmedikation .....	39
4.8	Unerwünschte Ereignisse .....	39
4.8.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	39
5	Diskussion.....	41
	Abkürzungsverzeichnis .....	51
	Tabellenverzeichnis .....	53
	Abbildungsverzeichnis .....	54
	Literaturverzeichnis .....	55
	Eidesstattliche Erklärung .....	62
	Anteilsklärung .....	63
	Danksagung .....	64
	Tabellarischer Lebenslauf .....	65

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die chronische Herzinsuffizienz ist mit steigender Prävalenz und Morbidität, angesichts hoher Hospitalisierungsraten sowie steigender Kosten für das Gesundheitssystem ein stetig wachsendes Problem der Industrienationen. Die Insulinresistenz tritt unabhängig von einer ischämischen Ätiologie als intrinsischer Teil der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz auf. Sie korreliert mit der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz. Sie korreliert mit der klinischen Symptomatik wie verminderter Übungskapazität, muskulären Schwäche und frühen Ermüdung und ist ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. Die Hauptsäule in der derzeitigen medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die Blockade der neuroendokrinen Aktivierung. Jüngste Entwicklungen zeigen potentielle Möglichkeiten für gezielte metabolische Therapieoptionen als ein neues Behandlungskonzept. Die Detektion und die gezielte therapeutische Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz könnten zur Verbesserung der metabolischen Effektivität mit verbesserter Symptomatik und Prognose beitragen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Effekt von Irbesartan (ein Angiotensinrezeptor-Blocker mit selektiver modulierender Aktivität auf Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) (PPAR $\gamma$ ) auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz zu untersuchen.

**Methodik:** Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine klinische Studie mit folgendem Studiendesign durchgeführt: doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert in Parallelgruppen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie mit dem Studienpräparat (Irbesartan versus Placebo) zusätzlich zur stabilen Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz. Mit diesem Ziel wurden 36 Patienten mit ischämischer Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz ohne Diabetes mellitus im kompensierten, stabilen Allgemeinzustand randomisiert. Die Insulinsensitivität wurde zu Beginn und nach 16 Wochen Therapie mit Irbesartan mittels intravenösen Glukosetoleranztests (ivGTT) nach der Minimal-Model-Methode gemessen. Zusätzlich wurden die Körperzusammensetzung mittels dualer Röntgenabsorptionsmetrie (Dexa-Scan), die körperliche Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie sowie weitere klinische und laborchemische Parameter der Patienten bestimmt.

**Ergebnisse:** Zu Studienbeginn zeigte die gesamte Studienpopulation ein homogenes klinisches Bild (Alter, NYHA- Stadium, Körperzusammensetzung, Body Mass Index (BMI), maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO $_2$ ), Laborparameter). Die Insulinsensitivität in der Studienpopulation war erwartungsgemäß um 30 % niedriger als die vergleichbarer gleichaltriger gesunder Personen. Die Insulinsensitivität verbesserte sich in der Irbesartangruppe signifikant um 26 %, nicht jedoch in der Placebogruppe. Unsere Studie zeigt einen signifikanten Therapieeffekt von Irbesartan auf die Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Arbeit konnte erstmals diesen metabolischen Effekt für Irbesartan auf die Insulinsensitivität in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nachweisen. Weiterführende größere klinische Studien sind nötig, um gegebenenfalls klinische Effekte dieser metabolischen Wirkung auf Symptomatik, Morbidität und Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz nachweisen zu können.

## Abstract

**Introduction:** Chronic Heart Failure (CHF) is a relevant clinical condition with growing disease burden in industrialized countries. Increased prevalence and morbidity still cause high hospitalization rates and enormous health care costs. Insulin resistance develops in CHF independently of CHF etiology as an intrinsic part of CHF pathophysiology. There is a direct interaction between insulin resistance and CHF severity. Insulin resistance contributes to symptomatic status, impaired muscle function and disease progression and, ultimately, mortality in CHF patients. The main approach of current medical therapeutic strategies in CHF is the inhibition of neuroendocrine system. Recently shown targeted metabolic interventions in CHF therapy may offer a new treatment concept in CHF. The targeted metabolic intervention of Insulin sensitivity in patients with CHF may offer improved symptomatic status and prognosis. We aimed to assess in a proof-of-concept setting the effect of Irbesartan (a selective activator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma) on insulin sensitivity in patients with systolic heart failure.

**Method:** In a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group single center study we included 36 non-diabetic patients with stable ischaemic CHF. Primary endpoint, change of insulin sensitivity from baseline to week 16 (after treatment with Irbesartan versus placebo) in the verum group compared to the placebo group was assessed using the minimal modeling technique from glucose and insulin profiles of a frequently sampled intravenous glucose tolerance test. Secondary endpoints, training capacity (peak  $VO_2$ ), body composition (DEXA scan), main clinical characteristics (New York Heart Association (NYHA), age) and laboratory values were also assessed at baseline and end of study date.

**Results:** At baseline both groups were similar for age, NYHA class, peak  $VO_2$ , body composition and main clinical characters. Insulin sensitivity was 30 % lower in study population than in healthy subjects of similar age. In the Irbesartan treated group insulin sensitivity significantly improved by 26 % ( $p < 0.001$ ) but not in the placebo group. A significant treatment effect towards improved insulin sensitivity in the Irbesartan group as compared to the placebo groups was observed ( $p = 0.0026$ ).

**Conclusion:** Our study shows that 16 weeks of added therapy with Irbesartan compared to placebo significantly improves impaired insulin sensitivity in non-diabetic patients with systolic CHF. This is the first study to demonstrate a specific metabolic effect of Irbesartan on insulin sensitivity in patients with systolic CHF. Whether this metabolic effect of Irbesartan translates into additional clinical benefits for heart failure patients should be tested in larger studies.

# 1 Einleitung

## 1.1 Übersicht

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein herausragendes medizinisches sowie gesundheitspolitisches Problem. In den westlichen Industrienationen sind annähernd 1-2% der erwachsenen Bevölkerung, bei den über 70 jährigen  $\geq 10\%$  an chronischer Herzinsuffizienz erkrankt. Vor der verbesserten medikamentösen Therapie der 90-iger Jahre starben 60-70% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Therapieansätze, die lediglich der Stabilisation der hämodynamischen Situation dienten, konnten das Voranschreiten und die hohe Sterblichkeit der Patienten nicht entscheidend verbessern. Das Verständnis der ursächlichen Pathomechanismen der chronischen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten 15 Jahren deutlich vertieft: von einer rein hämodynamischen Störung hin zum komplexen Syndrom aus neuroendokrinen, immunologischen und metabolischen Prozessen. Es resultierte die heutige Ära der modernen Herzinsuffizienztherapie mit Blockade der neuroendokrinen Aktivierung durch Beta-Rezeptorenblocker ( $\beta$ -Blocker), Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensinrezeptor-Blocker und Mineralocorticoid-rezeptoren Hemmer mit sinkenden Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten (1). Als intrinsischer Bestandteil der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz hat sich die Entwicklung einer Insulinresistenz (unabhängig von der Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz) erwiesen (2). Die Insulinresistenz ist bei ischämischer chronischer Herzinsuffizienz am stärksten ausgeprägt (3). Der direkte Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und den Kardinalsymptomen der chronischen Herzinsuffizienz (verminderte Leistungsfähigkeit, vorzeitige Ermüdbarkeit, muskuläre Schwäche) wird verständlich durch die Schlüsselrolle des Hormons im Energiestoffwechsel des Myokards und der Skelettmuskulatur. Die Insulinresistenz trägt zur klinischen Symptomatik, Progression und erhöhten Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz bei (4). Metabolische Aspekte in der derzeitigen Herzinsuffizienztherapie werden von der allgemeinen Lehrmeinung kaum berücksichtigt. Die NAVIGATOR-Studie konnte zeigen, dass die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen mit Valsartan die Diabetes-mellitus-Inzidenz im Vergleich zum Placebo um 14 % senkt. Diese neuen Ansätze zeigen zusätzlich zur Blockade der neuroendokrinen Aktivierung auch positive metabolische Wirkmechanismen in der Herzinsuffizienztherapie. So zeigten Angiotensinrezeptor-Blocker im Vergleich zu ACE-Hemmern die geringste Inzidenz für Diabetes mellitus (5). Zugrunde liegende Mechanismen wie die Modulation des PPAR $\gamma$  werden diskutiert (6). Die Studienlage ist begrenzt. Die Wirkung eines Angiotensinrezeptor-Blockers, zusätzlich zur Standardtherapie mit  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer, auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz ist Gegenstand der vorliegenden Promotionsarbeit.

## **1.2 Chronisch systolische Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz wird heute als ein Multiorgan-Syndrom verstanden, bei dem neben hämodynamischen Effekten vor allem neuroendokrine, aber auch immunologische und metabolische Prozesse beteiligt sind und zur Symptomatik, aber auch Progression der Erkrankung beitragen. Interaktionen mit anderen Organen (Niere, Gastrointestinaltrakt, Skelettmuskulatur u. a.) spielen dabei offensichtlich eine wichtige Rolle (7). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie definiert die Herzinsuffizienz „...als ein Syndrom, bei dem die Patienten typische Symptome (z.B. Luftnot, Knöchel-Ödeme und Müdigkeit) und Zeichen (z.B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche der Lunge, Verlagerung des Herzspitzenstoßes) haben, die aus einer Störung der kardialen Struktur oder Funktion resultieren.“ (1). Prinzipiell muss man die systolische chronische Herzinsuffizienz (Vorwärtsversagen) von der diastolischen Herzinsuffizienz (Rückwärtsversagen) abgrenzen. In der vorliegenden Arbeit wird ausführlich die systolische chronische Herzinsuffizienz behandelt.

### **1.2.1 Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz**

Die Einteilung der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten in der New York Heart Association (NYHA) symptomorientiert (Tabelle 1.1).

Unter Berücksichtigung aktueller Konzepte der Pathogenese, vorliegender Risikofaktoren sowie Progredienz der Erkrankung wird das Krankheitsstadium zusätzlich mit der American Heart Association Classification (AHA) bestimmt (Tabelle 1.2) (8).

**Tabelle 1.1**                      Klinische Beurteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach Schweregrad in NYHA-Stadien

NYHA	Klasse	Bewertung
NYHA	I	keine Symptome bei körperlicher Belastung
NYHA	II	Symptome bei schwerer körperlicher Belastung
NYHA	III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
NYHA	IV	Beschwerden in Ruhe

**Tabelle 1.2**                      Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz nach der American Heart Association

Stadium	Klasse	Bewertung
Stadium	A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Risikofaktoren ( Bluthochdruck, Koronarsklerose, Diabetes, Übergewicht etc.) Keine Symptome einer Herzinsuffizienz.
Stadium	B	Hohes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz wegen Herzstruktur- und Formveränderungen. Keine Symptome einer Herzinsuffizienz.
Stadium	C	Strukturelle Herzveränderungen. Vorliegen von zurückliegenden oder aktuellen Symptomen einer Herzinsuffizienz (Kurzatmigkeit, Ödeme, etc.).
Stadium	D	Refraktäres Herzversagen. In diesem Stadium können nur noch drastische Maßnahmen (Herztransplantation ) helfen.

## **1.2.2 Epidemiologie und klinischer Stellenwert der chronischen Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz zählt in der westlich industrialisierten Welt zu den häufigsten internistischen Erkrankungen und betrifft mehr als 1 % der Bevölkerung (2). Das Lebenszeitrisko, an einer chronischen Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt bei 40-jährigen Männern und Frauen gleichermaßen etwa bei 20 % (9). Sie ist laut Statistischem Bundesamt die meist diagnostizierte Erkrankung bei Menschen ab 65 Jahren und der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen in dieser Altersgruppe. Durch verbesserte Therapieoptionen konnten zwar die altersassoziierten Mortalitätsraten gesenkt werden, jedoch gehört die chronische Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen Deutschlands. Sie steht weiterhin an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik Deutschlands im Jahr 2007 bei den Frauen beziehungsweise an vierter Stelle bei den Männern. Die chronische Herzinsuffizienz hat somit eine medizinisch und sozioökonomisch wichtige Position noch vor Tumorerkrankungen (10). Laut Statistischem Bundesamt beansprucht die Behandlung von Herzkreislaufkrankungen in Deutschland 35,4 Mrd. Euro, den größten Anteil der Gesamtkosten des Gesundheitssystems (223,6 Mrd. Euro) (11). Die epidemiologische Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz ist ein erstrangiges medizinisches, soziales und wirtschaftliches Problem.

## **1.2.3 Prävalenz**

Circa 10 Millionen Menschen der mit 900 Millionen bezifferten Gesamtbevölkerung Europas sind schätzungsweise erkrankt (12). In Deutschland beläuft sich die Zahl der Erkrankten auf etwa 1,8 Millionen (13). Durchschnittlich liegt die Prävalenz bei 10 bis 20 Fällen pro 1.000 Einwohner (14).

Die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter stetig an (15). In der Altersgruppe der 45- bis 55-Jährigen sind weniger als 1 %, in der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen 2 bis 5 %, bei den über 80-Jährigen über 10 % betroffen (1). Die Geschlechterrelation gleichaltriger Männer und Frauen steht im Verhältnis von etwa 1,5:1 (16).

## **1.2.4 Inzidenz**

Die Inzidenzraten der chronischen Herzinsuffizienz sind in den letzten Jahrzehnten gleich bleibend (17). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter. Studien zeigten dass die Inzidenz in der Gruppe der 55- bis 65-jährigen Männer von 5 auf 28 pro 1.000 pro Jahr der heute 85- bis 95-Jährigen gestiegen ist. In den gleichen Altersklassen stiegen auch bei den Frauen die Inzidenzraten von 3 auf 26 pro 1.000 Personen pro Jahr (18). In den westlichen Ländern treten pro Jahr 1 bis 4 Neuerkrankungen pro 1.000 Personen auf (19). In Deutschland beläuft sich die Zahl der jährlich Neuerkrankten auf schätzungsweise 300.000 (13).

### **1.2.5 Prognose**

Die Konsequenz verbesserter therapeutischer Konzepte bei der Behandlung von Risikofaktoren, Akutereignissen wie Myokardinfarkt (20) und der Herzinsuffizienz selbst ist eine Prognoseverbesserung für das Gesamtüberleben der Patienten (21). Zusätzlich führt die demografische Entwicklung zu einer immer älter werdenden Bevölkerung (15). Die daraus resultierende Zunahme von Prävalenz und Inzidenz sowie der Risikofaktoren gibt Anlass zur Vermutung, dass die chronische Herzinsuffizienz die Erkrankung mit den höchsten Steigerungsraten in der Zukunft sein wird. Unter Berücksichtigung epidemiologischer Daten spricht man heute von einer zu erwartenden „Epidemie“ (22). In naher Zukunft muss im Rahmen der beschriebenen Entwicklung damit gerechnet werden, dass die Mortalitätsraten für die chronische Herzinsuffizienz schneller steigen werden. Weiterentwickelte Therapien, die neue pathophysiologische Konzepte verfolgen, sind daher sinnvoll und könnten weiter zur Verbesserung der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz beitragen (23).

### **1.2.6 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz**

Die Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz ist ein komplexes Syndrom bestehend aus hämodynamischen, neurohormonalen, immunologischen sowie metabolischen Komponenten. Nur allein eine hämodynamische Einschränkung erklärt weder hinreichend die Symptomatik noch die Progression der Erkrankung mit ihren Spätstadien (24-26).

Die neurohormonale Hypothese mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bildet eine der zentralen Grundlagen für das heutige Verständnis der Pathophysiologie. Morbidität und Mortalität der Patienten werden durch die komplexe neurohormonale Aktivierung entscheidend beeinflusst. Packer et al. erklärt 1992 mit der neurohormonalen Hypothese, basierend auf dem Zusammenspiel von neurohormonalen und hämodynamischen Prozessen, die Progression der chronischen Herzinsuffizienz (25). Sinnvolle Kompensationsmechanismen, einerseits vasokonstriktorisch (RAAS, sympathisches Nervensystem, Vasopressin-Endothelin), andererseits vasodilatierend (Atriales Natriuretisches Peptid (ANP), natriuretisches Peptid Typ B, Prostaglandine E<sub>2</sub> und I<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)), dienen zunächst, auch bei asymptomatischer Herzinsuffizienz, der Adaptation. Bei dauerhafter Aktivierung mit chronischem Verlauf münden Reflexe und Regelkreise zwischen kardialer Funktion und peripheren Organen in maladaptiven Mechanismen und führen dadurch zu einer Progression der Erkrankung sowie ihrer Symptomatik (27). Weitere Mechanismen mit Einfluss auf die Pathophysiologie sind endotheliale Dysfunktion (28, 29), der Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (30), reduzierter Blutfluss der Skelettmuskulatur (31, 32), quantitativer und qualitativer Verlust von Skelettmuskulatur (26, 33) sowie ein insgesamt anaboles/ kataboles Ungleichgewicht (24).

### 1.3 Insulinresistenz bei chronischer Herzinsuffizienz

Die Insulinsensitivität beschreibt die Fähigkeit von Zellen, insulinvermittelt Glukose in einer bestimmten Zeit und Menge aufzunehmen und zu verwerten (Glukose-Clearance), relativ zur Insulinkonzentration. Die Insulinresistenz wird definiert als verminderte Sensitivität und/ oder verminderte physiologische Antwort auf die metabolische Wirkung des Insulins (34). Die American Diabetes Association formuliert die Insulinresistenz als verminderte biologische Antwort auf exogenes oder endogenes Insulin (35).

1936 wird die Insulinresistenz erstmals durch Himsworth beschrieben. Ihm gelang es im Rahmen einer klinischen Studie den insulin sensitiven und den nicht-insulinsensitiven Diabetes zu differenzieren und damit die Insulinresistenz nachzuweisen (36). Die Entwicklung des Radioimmunassay in den 60er Jahren ermöglichte die quantitative Bestimmung des Insulinspiegels und führte zu der Erkenntnis, dass ein Zusammenhang zwischen der Plasmainsulinkonzentration und dem Auftreten des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ II (NIDDM, so genannter Altersdiabetes), Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Insulinresistenz besteht (37, 38). Dass das Auftreten der Insulinresistenz mit metabolischen Veränderungen wie Adipositas, Dyslipidämie, Bluthochdruck sowie Arteriosklerose einhergeht, wurde bereits 1980 von Hanefeldt erfasst und erstmals als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet (39). 1988 charakterisierte Raeven diese Zusammenhänge in der Beschreibung des metabolischen Syndroms: Syndrom X (34). Es zeigte sich, dass das Vorliegen einer Hyperinsulinämie sowie einer Insulinresistenz unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und Bluthochdruck sind (40, 41).

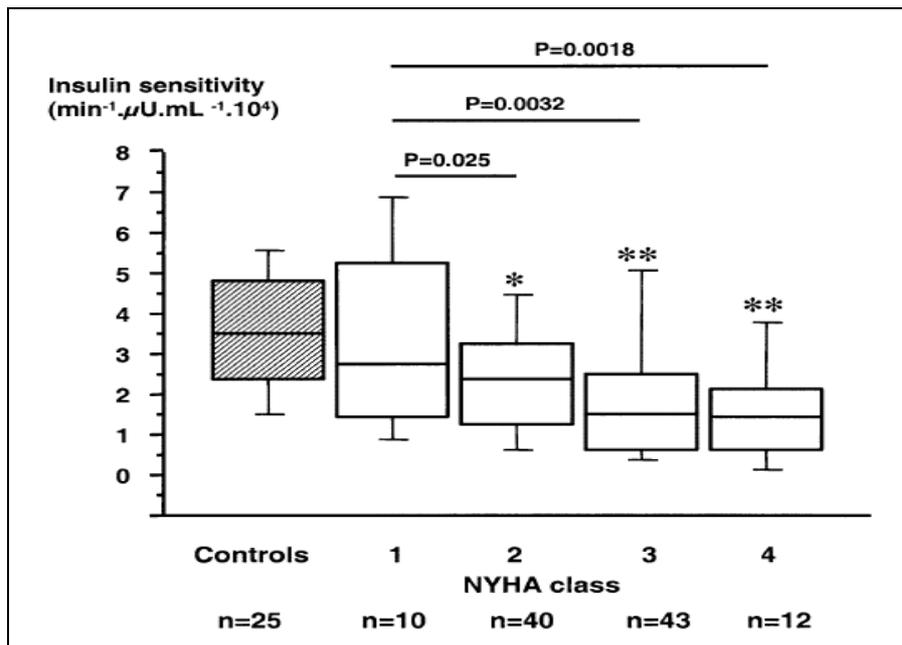
Die Insulinresistenz ist nach dem heutigen pathophysiologischen Verständnis die Basis des metabolischen Syndroms, einem Cluster aus verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren: Insulinresistenz, viszerale Fettvermehrung, Hypertonus, Hypertriglycerinämie, niedriges High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL), Hämostasestörung (erhöhte Aktivität von Plasminogenaktivatorinhibitor) sowie erhöhtem TNF- $\alpha$ -Spiegel. Ätiologisch scheinen drei Hauptursachen verantwortlich für die Entwicklung des metabolischen Syndroms zu sein: Adipositas mit Störungen im Fettstoffwechsel, Insulinresistenz und unabhängige Faktoren (immunologisch, vaskulär, hormonell, Akromegalie, Tumorerkrankungen, Alter). Ob primär die Insulinresistenz Ursache einiger Risikofaktoren ist, kann schwer abgegrenzt werden, da sie selbst im Rahmen einer Adipositas auftritt. Die Insulinresistenz nimmt durch die so genannte „Adipositas-Epidemie“ (AHA) zu, wie auch das metabolische Syndrom. Nahezu 25 % der deutschen Bevölkerung sind betroffen. Letztlich mündet dies in kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (KHK) und chronischer Herzinsuffizienz (42).

1994 beschrieb Swan erstmals das Vorliegen der Insulinresistenz bei an Herzinsuffizienz erkrankten

Patienten mit normalen Nüchternblutglukosewerten (43). 1997 wurde gezeigt, dass die Schwere der Herzinsuffizienz das Ausmaß der Insulinresistenz bestimmt. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität (Peak  $VO_2$ ), hatten im Vergleich zu Gesunden einen erhöhten Nüchterninsulinspiegel (67 vs. 29 pmol/l,  $p < 0,0002$ ). Die Insulinsensitivität war deutlich reduziert (2,01 vs. 4,84 pmol/l,  $p < 0,0001$ ) (3).

Jüngere Studien belegen, dass die Insulinresistenz ein intrinsischer Bestandteil der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ist. Die Insulinresistenz entwickelt sich im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz. Diese ist als Risikofaktor im Rahmen des metabolischen Syndroms oder Diabetes mellitus durchaus eine häufige Begleiterkrankung der Herzinsuffizienz. Die Insulinresistenz ist assoziiert mit der Morbidität, sie korreliert direkt mit der Peak  $VO_2$ , der Skelettmuskulaturkraft sowie dem symptomatischen Status (3, 44). Doehner et al. zeigten 2005, dass mit steigender NYHA-Klasse eine stufenweise Verringerung der Insulinsensitivität einhergeht (siehe Abbildung 1.1). Es wurde auch gezeigt, dass die Gesamtmortalität der Patienten mit reduzierter Insulinsensitivität erhöht ist, unabhängig von der Körperkonstitution, Gewicht, Body Mass Index (BMI), totaler und regionaler Fett- und Bindegewebsverteilung. Die verminderte Insulinsensitivität ist in diesem Zusammenhang ein unabhängiger Risikofaktor (4). Patienten mit manifester KHK ohne Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wiesen eine Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz auf, aber in weitaus kleinerem Ausmaß als Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz ischämischer Ätiologie (3, 43). Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde ebenfalls eine verminderte Insulinsensitivität nachgewiesen. Zugrunde liegende Mechanismen, wie ein reduzierter Blutfluss in den peripheren Geweben, insbesondere auch in der Skelettmuskulatur als größtes Glukose verbrauchendes Gewebe (31, 32), eingeschränkter oxidativer Stoffwechsel, Reduktion des Glukosetransporters Typ 4 (GLUT4) im Skelettmuskelgewebe (45), erhöhte immun- und neuroendokrine Aktivierung (46) sowie die Kombination dieser, könnten ursächlich sein.

Es besteht eine starke Wechselbeziehung zwischen chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Die Prävalenz des Diabetes mellitus im Patientenkollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz liegt bei 20 bis 40 % (47). Die Prävalenz der Normalbevölkerung vergleichbaren Alters für Diabetes mellitus ist mit 4 bis 12 % deutlich niedriger. Die Insulinresistenz ist dabei die verbindende Pathologie. Sie geht dem manifesten Diabetes mellitus um Jahre, wenn nicht Jahrzehnte voraus (48). Studien zeigen, dass ein gestörter Glukosestoffwechsel bei nahezu 43 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vorliegt (44). Die Pathologien beider Erkrankungen bestärken sich wechselseitig (49). Einerseits trägt der bestehende Diabetes mellitus über die Insulinresistenz zur Entstehung und Progression der chronischen Herzinsuffizienz bei. Adaptive und maladaptive neuroendokrine, hämodynamische und inflammatorische Prozesse im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz führen andererseits zur Verstärkung der Insulinresistenz mit nachfolgendem Diabetes mellitus (50).



**Abbildung 1.1** Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Bezug zur NYHA-Klasse im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (4)

#### 1.4 Veränderungen der Skelettmuskulatur bei chronischer Herzinsuffizienz

Die insulinregulierte Glukoseverwertung hat eine zentrale Bedeutung für die effiziente Energieverwertung des Körpers. Eine Störung der insulinvermittelten Signalfunktion trägt entscheidend zum Ungleichgewicht des Energiestoffwechsels mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit und muskulärer Schwäche bei. Insulin ist eines der wichtigsten anabolen Hormone.

Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz kommt es durch die kardiale Dysfunktion über immunologische und metabolische Aktivierung zugunsten einer katabolen Stoffwechsellage zu quantitativen (33) und qualitativen Veränderungen in der Muskulatur (31, 51). Die Folge ist ein gestörter Energiestoffwechsel mit Veränderungen des Insulin- und Glukosestoffwechsels. Diese nehmen Einfluss auf den Energiehaushalt, den Blutfluss der peripheren Skelettmuskulatur sowie des Myokards und tragen zu den Kardinalsymptomen der chronischen Herzinsuffizienz bei: Muskelschwäche, generelle Leistungsschwäche und rasche Ermüdung (34, 52). Doehner et al. wiesen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Diabetes mellitus eine reduzierte GLUT4-Expimierung mit Insulinresistenz der Skelettmuskulatur nach (45).

Durch die verminderte Glukoseaufnahme in die Muskulatur kommt es zur Ausbildung einer Insulinresistenz der peripheren Gewebe. Dies ist als zentraler Aspekt der metabolischen Störungen bei chronischer Herzinsuffizienz zu betrachten. Es kommt zum Verlust von Muskelmasse mit Muskelkraftverlust ( $N/m^2$ ) sowie des Peak  $VO_2$ . Die daraus resultierende verminderte Leistungsfähigkeit ist ein etablierter prognostischer Marker und eines der Hauptsymptome bei chronischer Herzinsuffizienz. Die Beeinflussung des muskulären Energiestoffwechsels mit Verbesserung der Insulinsensitivität könnte im Verlauf der Erkrankung symptomatisch und auch prognostisch relevant sein.

### **1.5 Metabolische Aspekte in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz**

Die Grundlage der leitliniengerechten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die Blockade der neurohormonalen Aktivierung. Hauptkomponenten der leitliniengerechten Therapie sind folgende Wirkstoffklassen:  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und Diuretika (8). Für diese etablierten Wirkstoffgruppen konnte gezeigt werden, dass sie Mortalität und Morbidität bei chronischer Herzinsuffizienz signifikant reduzieren (1). Metabolische Effekte auf den Glukosestoffwechsel wurden für einzelne Wirkstoffklassen in Studien nachgewiesen. Im Rahmen der antihypertensiven Therapie zeigte die Kombination Thiaziddiuretikum plus  $\beta$ -Blocker eine signifikant reduzierte Insulinsensitivität mit erhöhter Inzidenz einer Diabetes-mellitus-Erstmanifestation. Die Wirkstoffklasse der Angiotensinrezeptor-Blocker zeigte in der Therapie des Hypertonus mehrfach positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel. Die Diabetes-mellitus-Inzidenz wurde gesenkt (5, 53, 54). Eine vergleichende Metaanalyse verschiedener Antihypertensiva (Angiotensinrezeptor-Blocker, ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Calciumkanal-Blocker und Diuretika), die ebenfalls in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz etabliert sind, zeigte die niedrigste Inzidenz für Diabetes mellitus unter Angiotensinrezeptor-Blockade (HR 0.57, 95 % KI: 0.46–0.72,  $p < 0.0001$ ) (55). Eine gezielte metabolische Intervention in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz existiert allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

### **1.5.1 Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz**

Angiotensinrezeptor-Blocker sind etabliert in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sowie damit assoziierter Endorganschäden. Kardioprotektive, nephroprotektive Effekte, aber auch die Prävention von Schlaganfällen konnten nachgewiesen werden (56). In präklinischen und klinischen Studien wurden über die Beeinflussung des RAAS metabolische Effekte mit Verbesserung des Glukosestoffwechsels der Angiotensinrezeptor-Blocker im hypertensiven Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus gezeigt, dem Klasseneffekt dieser Wirkstoffgruppe. Das Diabetes-mellitus-Risiko ist im Vergleich zu anderen antihypertensiv wirkenden Substanzen durch die Angiotensinrezeptor-Blocker deutlich reduziert. Die LIFE-Studie, ein Vergleich von Atenolol versus Losartan in der Therapie des Bluthochdrucks, konnte die Diabetes-mellitus-Typ-II-Erstmanifestation durch Losartan um 25 % reduzieren (57). Die CHARME-Studie zeigte, dass das Diabetes-mellitus-Neuaufreten bei chronischer Herzinsuffizienz unter Therapie mit Candesartan um 22 % reduziert werden konnte (58). Aus Daten der NAVIGATOR-Studie geht hervor, dass Valsartan die Inzidenz für Diabetes mellitus, im Vergleich zu Placebo, um 14 % senkte. In dieser Studie wurden Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulärem Risikoprofil untersucht (59). Klinischen Studien am insulinresistenten Tiermodell zum Einfluss der Angiotensinrezeptor-Blocker auf die chronische Herzinsuffizienz, verbesserten ebenfalls die Insulinsensitivität (60).

### **1.5.2 Mechanismus der antidiabetogenen Wirkung der Angiotensinrezeptor-Blocker**

Die der antidiabetogenen Wirkung zugrunde liegenden Mechanismen werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Neben dem in Kapitel 1.5.1 beschriebenen und in großen klinischen Studien gezeigten Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker auf den Glukosestoffwechsel, konnte zusätzlich ein vom RAAS unabhängiger Mechanismus mit potentiell metabolischer Wirkung nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei um die selektive Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) welcher eine wichtige Rolle in der metabolischen Regulation, insbesondere der Regulation der Insulinsensitivität, hat (61). Gezeigt werden konnte dieser metabolische Effekt speziell für Irbesartan (6). Gegenüber dem Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker ist die klinische Bedeutung der selektiv modulierenden Wirkung auf den PPAR $\gamma$  eher unwahrscheinlich. In vitro sowie im Tiermodell konnte ausschließlich für Irbesartan und Telmisartan die selektiv modulierende Wirkung auf den PPAR $\gamma$  gezeigt werden (62). Die Verbesserung der Insulinsensitivität war im Tiermodell assoziiert mit vermehrter Genexpression des

GLUT4, dem Zielgen des PPAR $\gamma$  (60). Auf molekularer Ebene könnte so der antidiabetogene Einfluss einiger Angiotensinrezeptor-Blocker erklärt werden.

## 2 Aufgabenstellung

Die erhöhte Insulinresistenz ist ein regelmäßig beschriebener Befund bei chronischer Herzinsuffizienz und muss als intrinsischer Teil der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz gesehen werden. Ursächliche Mechanismen sind nur in Teilen untersucht, jedoch wird davon ausgegangen, dass die neuroendokrine Aktivierung eine entscheidende Rolle spielt. Durch die Hemmung des RAAS in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Blockern kommt es durch den Klasseneffekt dieser Wirkstoffgruppen zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels sowie der Insulinresistenz.

Die erhöhte Insulinresistenz geht mit dem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz einher und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten assoziiert (4). Die gezielte therapeutische Verbesserung der Insulinresistenz und damit der Insulinsensitivität könnte eine mögliche Therapieoption mit symptomatischer und potentiell prognostischer Relevanz sein.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage untersucht werden, ob die Verabreichung des Angiotensinrezeptor-Blockers Irbesartan, zusätzlich zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmer, zur Verbesserung der Insulinsensitivität führt. Für Irbesartan wird über den Klasseneffekt der Sartane auf den Glukosestoffwechsel hinaus eine partielle PPAR $\gamma$  aktivierende Eigenschaft beschrieben.

Zur Untersuchung dieser Frage wurde eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Interventionsstudie durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss von Irbesartan auf die Insulinsensitivität nach einer 16 wöchigen Intervention untersucht. Die Studie wurde in der Forschungsabteilung der Kardiologie, der Angewandten Kachexieforschung, des Universitätsklinikums Charité durchgeführt. Das Patientenkollektiv soll eine angestrebte Größe von 36 Probanden erreichen.

## 3 Methoden

### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie (IRIS-HF) handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

Die Studie wurde in Einhaltung der „International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice in Helsinki“ durchgeführt. Die Zulassung erfolgte am 26.3.2004 durch die hiesige Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1 (Ethikkommissions-Antragsnummer 70/2004). Die Probanden wurden über den Inhalt, Verlauf und Studienmedikation mündlich und schriftlich ausführlich informiert. Alle Probanden erklärten ihr Einverständnis zur Studie schriftlich. Die Studie wurde in einem internationalen, frei zugänglichen Register für kontrollierte klinische Studien registriert (Identifikations-Nummer: NCT00347087).

### 3.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Screening für die Studie erfolgte aus der Medizinischen Klinik m. S. Kardiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum sowie aus der ambulanten Herzinsuffizienzsprechstunde der Poliklinik im Zeitraum März 2004 bis Dezember 2006. Ambulante und ehemals stationäre Patienten wurden im Screening berücksichtigt. Eine ärztliche Voruntersuchung der Probanden in Bezug auf Anamnese und vorangegangene klinische Befunde diente der Diagnosesicherung, aber auch der Überprüfung der Einschlusskriterien sowie der Einschätzung des kardiopulmonalen Zustandes.

#### 3.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten

- mit stabiler systolischer chronischer Herzinsuffizienz, mindestens 1 Jahr bestehend,
- in der NYHA-Klasse II bis III,
- eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion < 45 %),
- mit ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz, belegt durch ein Koronarangiogramm,
- männlich oder weiblich, im Mindestalter von 21 Jahren, aber nicht älter als 80 Jahre.

- eine medikamentöse Therapie nach aktuellen Leitlinien, individualisiert, mit einem ACE-Hemmer seit mindestens einem Jahr, stabiler Dosierung der Therapie mindestens vier Wochen vor Studienbeginn (ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, ggf. Antikoagulation),
- keine Therapie mit Angiotensinrezeptor-Blockern vor oder während der Prüfphase,
- keine aktive Teilnahme an Sportprogrammen durch den Patienten, Beibehaltung während der Prüfphase,
- ein Harnsäurespiegel  $\leq 5,9$  mg/dl,
- mindestens eine Hospitalisierung im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten,
- das schriftliche Einverständnis des Patienten bei voller Geschäftsfähigkeit.

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten:

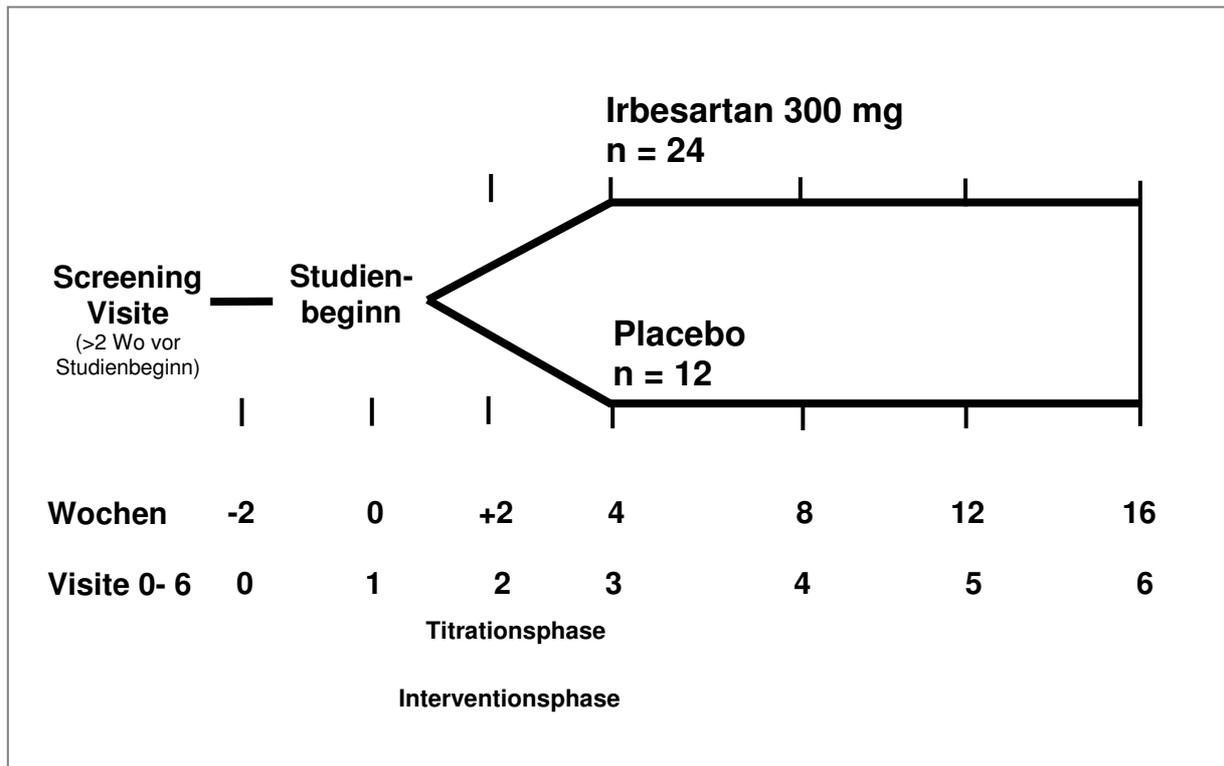
- mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Monate vor Studienbeginn,
- mit einer Hospitalisierung oder einem kardiovaskulären Ereignis mit Intervention innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn,
- mit einer bekannten Unverträglichkeit gegen Irbesartan oder einen der sonstigen Bestandteile des Medikaments,
- mit Diabetes mellitus Typ II oder NIDDM mit Einnahme oraler Antidiabetika,
- mit chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Autoimmunerkrankungen, Morbus Crohn, aktive Tuberkulose, Infektion mit dem Humanen Immundefekt-Virus (HIV), erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS), schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung,
- mit einer Einnahme von nicht steroidal Antirheumatika, Steroiden oder anderen antiinflammatorischen Medikamenten (ausgenommen Acetylsalicylsäure zur Antikoagulation),
- im geburtsfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption (Patientinnen) sowie Schwangere,
- mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ab Fontaine 2b (schmerzfreie Gehstrecke weniger als 200 m),

- mit onkologischen Erkrankungen,
- mit einer Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft et al. 1976):  $[(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht in kg}] / [\text{Serum-Kreatinin} \times 72]$ ; für Frauen ist dieser Wert mit 0,85 zu multiplizieren,
- mit Alkoholabusus,
- mit einer Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung.

### 3.3 Studienablauf

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, in stabilem rekompensiertem Zustand und unter individuell angepasster Medikation, wurden für 16 Wochen zusätzlich mit dem Angiotensinrezeptor-Blocker Irbesartan behandelt. Die Randomisierung erfolgte 2:1. Die Screeningvisite mit Durchführung der Patientenaufklärung erfolgte mindestens 2 Wochen vor Visite 1 (= Studienbeginn). Die 16-wöchige Therapiephase (mit 5 regulären Visiten) folgt nun und startete mit einer 4 wöchigen Aufitrationsphase. Begonnen wurde bei Studienbeginn mit 75 mg Irbesartan pro Tag bis zur Zieldosis: 300 mg Irbesartan pro Tag. Diese Dosis wurde für die Dauer der sich nun anschließenden 12-wöchigen Therapiephase (gesamt 16 Wochen Interventionsphase) beibehalten. Zu Studienbeginn und nach Studienende wurde eine eingehende körperliche Untersuchung (Blutdruck (RR), Puls, Gewicht, Anamnese), der intravenöse Glukosetoleranztest (ivGTT) unter standardisierten Bedingungen (siehe Kapitel 3.6.1.), die Bestimmung der Laborparameter (Blutentnahmen), die duale Röntgenabsorptionsmetrie (Dexa-Scan, siehe Kapitel 3.6.4) sowie die Spiroergometrie (siehe Kapitel 3.6.5) durchgeführt. Weitere Studienvisiten (Visite 2-5) fanden nach 2, 4, 8 und 12 Wochen statt. Erfasst wurden der körperliche Zustand, der klinische Verlauf sowie die Verträglichkeit der Medikation. Eine Verschiebung der einzelnen Studienvisiten um 3 Tage vor oder nach dem geplanten Visitermin war zulässig (siehe Abbildung 3.1, Tabelle 3.1).

Wir randomisierten 36 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, entsprechend der Einschlusskriterien, für die Therapie mit Irbesartan (n = 24) oder Placebo (n = 12) zusätzlich zur stabilen Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz.



**Abbildung 3.1** Studienablauf

**Tabelle 3.1** Studienprotokoll

	>2 Wochen Screening <b>Visite 0</b>	0 Wochen <b>Visite 1</b>	2 Wochen <b>Visite 2</b>	4 Wochen <b>Visite 3</b>	8 Wochen <b>Visite 4</b>	12 Wochen <b>Visite 5</b>	16 Wochen Abschluss <b>Visite 6</b>
Aufklärung und Einverständnis	●						
klinischer Status	●	●	●	●	●	●	●
unerwünschte Ereignisse				●	●	●	●
Laborstatus		●					●
ivGTT		●					●
Spiroergometrie		●					●
Dexa- Scan		●					●
Echokardiografie		●					
Randomisierung		●					
Ausgabe Studienmedikation		●	●	●	●	●	

### **3.3.1 Primärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der Studie ist die Änderung der Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie (Visite 6) im Vergleich zum Studienbeginn (Visite 1).

### **3.3.2 Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Endpunkte sind die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Peak VO<sub>2</sub>), Veränderungen des MR-proANP-Spiegels (Mittregionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid) sowie der Körpergewebezusammensetzung im DEXA Scan nach 16 Wochen Therapie (Visite 6) gegenüber Studienbeginn (Visite 1).

## **3.4 Randomisierung und Verblindung**

In die Studie eingeschlossen wurden 36 Patienten. Die Zuordnung der Patienten zur Verum- oder Placebogruppe erfolgte randomisiert im Verhältnis 2:1. Zieldosis der 16-wöchigen Therapie mit Irbesartan waren 300 mg oral, einmal täglich zusätzlich zur Standardtherapie. Die computergesteuerte Randomisierung, Verblindung sowie die Bereitstellung der Placebo-Medikation erfolgte durch die hiesige Apotheke des Universitätsklinikums Charité, Campus Virchow-Klinikum. Die Zuordnung der Behandlung erfolgte komplett verblindet für die Patienten und die Untersuchenden (doppelblind). Ein versiegelter Notfallumschlag mit der persönlichen Zuordnung zum jeweiligen Behandlungsarm (Verum oder Placebo) lag im durchführenden Studienzentrum vor. Die Verum- Studienmedikation Irbesartan, bereitgestellt durch Bristol-Myers Squibb München, wurde zur Verblindung in Hartgelatine kapseln abgepackt. Es wurden identische Kapseln ohne Irbesartan als Placebo verwendet. Die Studienmedikation wurde entsprechend dem festgelegten Titrationsschema (75 mg, 150 mg, 300 mg) angepasst und in neutralen Medikamentenboxen verpackt.

## **3.5 Dosierungs- und Titrationsschema**

Die Auftitration erfolgte über 4 Wochen beginnend mit einer Dosis von 75 mg Irbesartan pro Tag (75mg/d) bei Visite 1. Nach jeweils 2 Wochen wurde bei guter Verträglichkeit die Dosis verdoppelt, so dass nach 4 Wochen die Zieldosis von 300mg/d erreicht wurde. Die Auftitration erfolgte nach Evaluation des klinischen Status der Patienten. Bei Hypotonie (< 100/60 mmHg) wurde der nächste

Titrationsschritt um eine Woche verzögert. Bei Persistenz des Hypotonus wurde die Studienmedikation in der maximal tolerierten Dosierung beibehalten. Die Ausgabe der Studienmedikation erfolgte in prädefinierten Intervallen nach 2, 4, 8 und 12 Wochen. Zum jeweiligen Ausgabetermin der Studienmedikation wurde die zuvor ausgegebene Medikamentenpackung von den Patienten zurückgegeben. Die Compliance der Patienten zur Medikamenteneinnahme wurde durch das Zählen der zurück gegebenen unverbrauchten Medikamente überprüft. Bei jeder Visite wurden der klinische Status eines jeden Studienteilnehmers sowie die Beachtung des Studienprotokolls erfasst.

### **3.6 Klinische Untersuchungsmethoden**

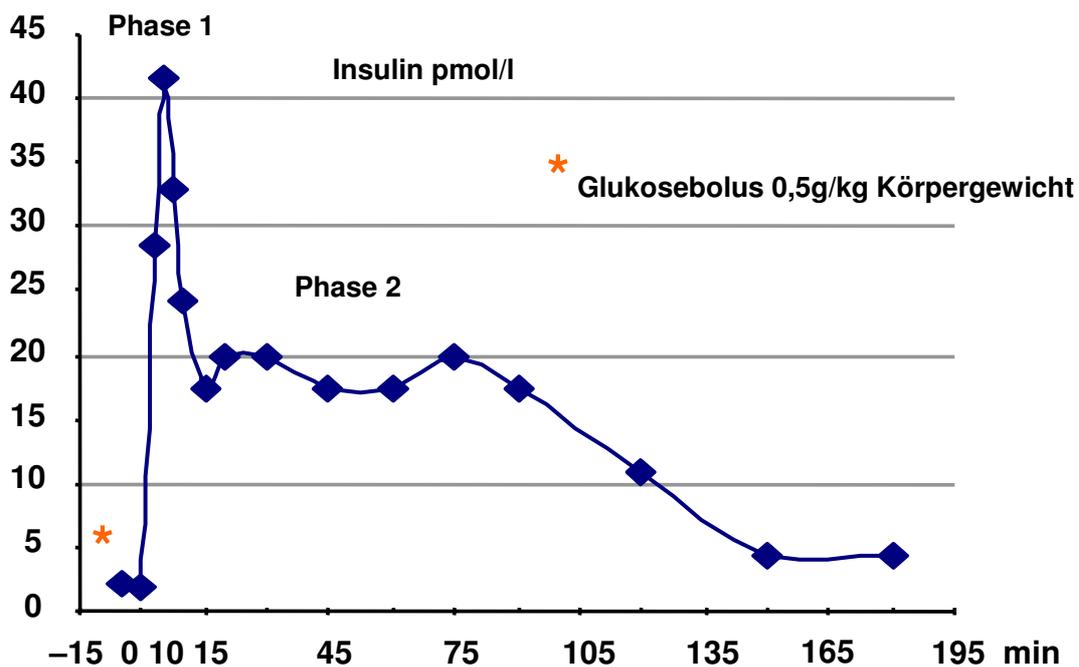
Alle klinischen Untersuchungen und pathophysiologischen Tests wurden in der Abteilung Angewandte Kachexieforschung der Kardiologie des Universitätsklinikums Charité Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Alle klinischen Untersuchungen wurden, soweit möglich, selbstständig unter Supervision durch einen Studienarzt durchgeführt.

#### **3.6.1 Bestimmung der Insulinsensitivität mittels ivGTT**

Während des intravenösen Glukosetoleranztests wird unter standardisierten Bedingungen ein intravenöser Glukosebolus verabreicht. Die dynamischen Veränderungen der Glukose- und Insulinkonzentrationen im Blut des Patienten werden in vorgegebenen Intervallen über eine Venenverweilkanüle entnommen und bestimmt. Es entsteht 1 Konzentrationsprofil für Insulin und ein weiteres für Glukose. Abbildung 3.2 zeigt den biphasischen Verlauf der endogenen Plasmainsulinkonzentration nach Gabe des intravenösen Glukosebolus. Phase 1 zeigt die Sofortreaktion mit Ausschüttung des Insulins aus vorhandenen endogenen Insulinspeichern (=peak). Nach circa 15 min folgt Phase 2 mit Abfall des Plasmainsulinspiegels und erneutem verzögertem Anstieg, entsprechend der Insulinneusynthese und Ausschüttung abhängig vom Plasamglukosespiegel. Über die dynamischen Profile der Glukose- und Insulinspiegel im zeitlichen Verlauf wurde unter Verwendung des Minimal-Model-Ansatzes der entsprechende Insulinsensitivitätsindex ( $S_i$ ) bestimmt (siehe Kapitel 3.6.2). Die Minimal-Model-Methode zur Auswertung des ivGTT ermöglicht die genaue Evaluation der Insulin- und Glukosekonzentrationsverläufe. Der ivGTT ist im Gegensatz zur euglykämischen clamp-Technik (63) weniger invasiv und leichter durchzuführen. Er wurde für die Anwendung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz optimiert (64). Die relativ hohe Konzentration des Glukosebolus in der hier durchgeführten Studie (0,5 g/kg Körpergewicht) machte eine zusätzliche Gabe von Tolbutamid

oder Insulin unnötig (63, 65, 66). Störeffekte der intestinalen Absorption auf den Blutglukosespiegel durch zusätzliche Insulinregulierende Faktoren werden durch die intravenöse Applikation der vordefinierten Glukosemenge pro Kilogramm Körpergewicht während des ivGTT eliminiert. Bei allen Studienteilnehmern wurde zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Visite 1) sowie am Studienende (Visite 6) ein ivGTT zur Bestimmung der Insulinsensitivität durchgeführt.

Der Test wird unter standardisierten Bedingungen durchgeführt: nüchterner Patient mit Nahrungskarenz von zehn bis zwölf Stunden über Nacht, ruhiger, klimatisierter Raum mit konstant 23 °C, Beginn am Morgen zwischen 08:00 und 09:00 Uhr nach 20 Minuten Ruhephase (liegend). Nach intravenöser Gabe eines Glukosebolus über zwei Minuten (50 %, 0,5 g/kg Körpergewicht) werden in vordefinierten Intervallen entsprechend des Protokolls (bei 0, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 45, 60, 75, 90, 120, 150 und 180 Minuten) Blutproben entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten in der Fossa cubitalis des rechten Arms über eine Venenverweilkanüle.



**Abbildung 3.2**

Biphasischer Verlauf der Plasmainsulinkonzentration während des ivGTT

### 3.6.2 Minimal-Model-Methode

Die Glukose- und Insulinprofile des ivGTT werden dem mathematischen Modell, der so genannten Minimal-Model-Methode zur Glukoseeliminierung zugeführt, entwickelt durch Bergman et al. (1979) (67).

Basierend auf einer mathematischen Formel wird das mathematische Modell auf die sich ändernden Insulin- und Glukosekonzentrationen während des ivGTT angewendet. Das Minimal Model beschreibt die zeitabhängige Glukoseabnahme (Gleichung 1) sowie die Insulinkinetik nach Glukoseinjektion (Gleichung 2) mit Hilfe zweier Differentialgleichungen. Input ist hierbei die dynamische Insulinantwort auf den Glukosestimulus, die Plasmaglukose das Output.

**Gleichung 1:**  $dG_t / dt = p_1 \cdot G_b - X_t \cdot G_t - p_1 \cdot G_t$

**Gleichung 2:**  $dX_t / dt = p_3 \cdot (I_t - I_b) - p_2 \cdot X_t$

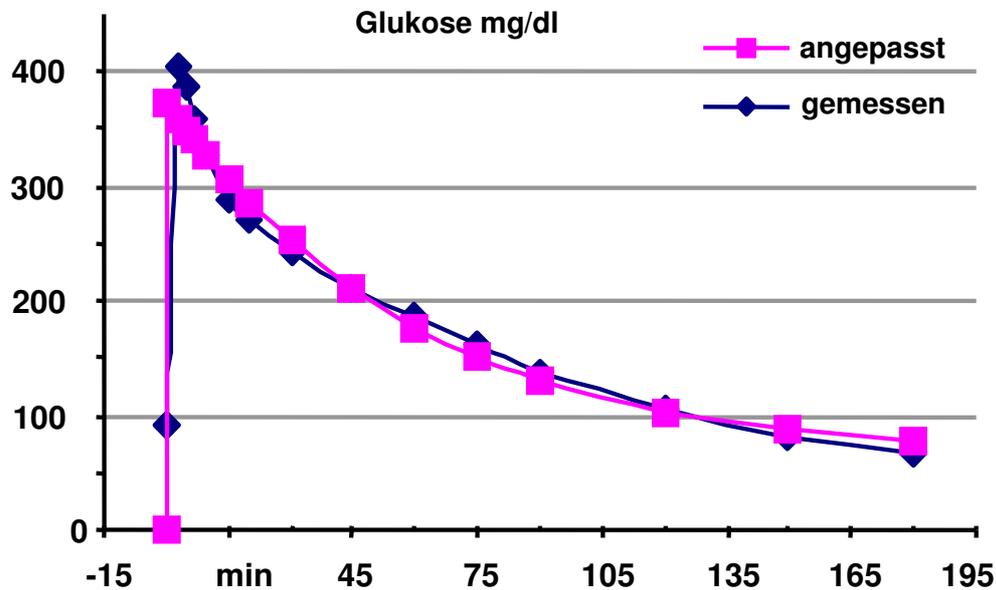
$G_t$	Plasmakonzentration Glukose zum Zeitpunkt t
$G_b$	Basale Plasmaglukosekonzentration
$I_t$	Plasmakonzentration Insulin zum Zeitpunkt t
$I_b$	Basale Insulinaktivität im „wirksamen“ Kompartiment zum Zeitpunkt t
$p_1, p_2, p_3$	Konstanten

Während einer Computergestützten Berechnung werden die Modellparameter so optimiert, dass bei gegebenem Insulinkonzentrationsverlauf am Modelleingang („Input“), der Glukosekonzentrationsverlauf am Modellausgang („Output“) beschrieben werden kann. Dies geschieht über einen iterativen computergesteuerten Prozess. Hierbei werden die Konstanten der Gleichungen ( $p_1$ – $p_3$ ) für jeden Patienten individuell bestimmt. Unter Verwendung der gemessenen Insulinwerte des ivGTT sowie der angepassten p-Werte entsteht ein hypothetisches Glukosekonzentrationsprofil. Dieses wird mit dem real gemessenen Glukoseverlauf verglichen (Abbildung 3.3). Konvergieren gemessenes Glukoseprofil sowie errechnetes Profil entsprechend der festgelegten Qualitätskriterien des Modells, ergeben sich aus den identifizierten Modellparametern ( $p_1$ – $p_3$ ) die individuellen metabolischen Indizes (Insulinsensitivität  $S_i$ ). Die Insulinsensitivität wird für jeden Patienten individuell berechnet und in  $\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$  angegeben.

**$S_G = p_1$**  Glukoseeffektivität in ( $\text{min}^{-1}$ ), Index der glukoseabhängigen Glukoseelimination

**$S_i = p_3/p_2$**  Insulinsensitivität in ( $\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$ )

Die Insulinsensitivität ist definiert als das Plasmavolumen (Glukoseverteilungsraum) das pro Minute von Glukose befreit wird (Glukoseclearance) durch insulinabhängige Glukoseaufnahme ins Gewebe relativ zur Insulinkonzentration.



**Abbildung 3.3** Anpassung der gemessenen Glukosekonzentrationen zur Berechnung der Insulinsensitivität mit dem Minimal-Model-Ansatz

### 3.6.3 Probenverarbeitung und Laboranalysen

Plasma und Serumproben für biochemische Analysen der klinischen Laborparameter sowie der Basaluntersuchungen wurden jeweils vor dem ivGTT unter standardisierten Bedingungen (morgens, nüchtern, 20 min ruhe, klimatisierter Raum abgenommen und zügig weiterverarbeitet:: klinische Laborparameter (kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, C-reaktives Protein, Gerinnung, MR-proANP) wurden in das klinische Routinelabor des Virchow Klinikums versandt und bestimmt, die Basalproben sowie die ivGTT Profilproben wurden in der durchführenden Abteilung sofort zentrifugiert (15 Minuten bei 3.000 U/min, 4 °C) sowie anschließend aliquotiert. Bis zur Bestimmung der Glukose- und Insulinwerte wurden die Proben bei -80°C gelagert.

### **3.6.4 Bestimmung des BMI und der Körperzusammensetzung mittels DEXA-Scan**

Der BMI wurde für alle Patienten als Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat berechnet ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Während der dualen Röntgenabsorptionsmetrie (DEXA Scan) werden Ganzkörperscans durchgeführt. Aus den Absorptionsmustern des Körpers wird mittels Computeranalyse die Körpergewebezusammensetzung errechnet. Man differenziert zwischen fettfreiem Weichteilgewebe der Magermasse sowie dem fetthaltigen Fett- und Knochengewebe. Die Ganzkörperscans wurden hinsichtlich der Gewebeverteilung (Muskel und Rumpffett), total und peripher (Arme, Beine, Körperstamm) analysiert. Die Körperfettmasse, definiert als Rumpffett, setzt sich aus viszeralem und subkutanem Fettgewebe des Körperstammes zusammen. Die Summe der Fettmasse der Extremitäten wird zusammengefasst als periphere Fettmasse. Die Fettverteilung wurde errechnet aus dem Verhältnis von Rumpffett und peripherer Fettmasse. Die Genauigkeit der Gesamt- und Regionalmessungen lag bei  $< 2\%$  für Weichteilgewebe und bei  $< 5\%$  für Fettgewebe (26). Verwendet wird hierfür ein Lunar Prodigy, GE Chalfont St. Giles, UK. Der Ganzkörperscan wird dabei mit einer Geschwindigkeit von 16 cm Körperlänge pro Minute durchgeführt. Die mittlere Strahlenbelastung pro Patient und Messung liegt bei circa  $5\ \mu\text{Sv}$ . Dies entspricht ungefähr einem Fünfzigstel einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung, wurde bei allen Patienten zu Studienbeginn (Visite 1) und am Studienende (Visite 6) durch einen Studienarzt durchgeführt. Assistent wurde durch die Doktorandin.

### **3.6.5 Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie**

Die Ausatemluft wurde über eine Rudolph-Maske aufgefangen, welche mit dem Spirometer sowie mit Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidmessgeräten (MedGraphics, Minnesota, USA) verbunden ist. Bestimmt wurden das Atemminutenvolumen ( $\text{VE}$  in  $\text{l}/\text{min}$ ), die Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$  in  $\text{ml}/\text{min}$ ) und Kohlenstoffdioxidabgabe ( $\text{VCO}_2$  in  $\text{ml}/\text{min}$ ) sowie die endexpiratorischen Gaskonzentrationen (End Tidal Pressure  $\text{PETO}_2$  und  $\text{PETCO}_2$  in  $\text{mmHg}$ ), welche den Druck von Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) in den Alveolen repräsentiert. Die Durchschnittswerte aus fünf bis sieben Atemzügen wurden automatisch berechnet. Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal-EKG (Cardio Perfect, Welch Allyn, New York, USA) sowie nicht invasive Blutdruckmessungen in Ruhe, in jeder Belastungsstufe und in der Erholungsphase. Alle Patienten führten den Test bis zur Limitierung aufgrund von Symptomen durch. Für die Bestimmung des Peak  $\text{VO}_2$  (maximale Sauerstoffaufnahme Kapazität in  $\text{ml}/\text{min}$ ), Peak  $\text{VCO}_2$  (maximale Kohlenstoffdioxidabgabe in  $\text{ml}/\text{min}$ ) und Peak  $\text{VE}$  (maximales Atemminutenvolumen in  $\text{ml}/\text{min}$ ) wurden die höchsten Werte dieser

Parameter in den letzten 30 Sekunden des Laufbandtests herangezogen. Als Maß der kardiopulmonalen Auslastung wurde die respiratorische Austauschrate (RER) aus Peak  $VCO_2$  und Peak  $VO_2$  errechnet. Ein RER > 1.03 wurde bei allen Patienten erreicht, was die kardiopulmonale Ausbelastung dokumentiert. Die ventilatorische Effizienz während des Tests wurde anhand der grafischen Darstellung des VE gegen  $VCO_2$  gemessen. Die Untersuchung wurde durch einen Studienarzt der Abteilung durchgeführt, assistiert wurde dabei von der Doktorandin.

## **3.7 Statistik**

### **3.7.1 Fallzahlberechnung**

Die Berechnung der Fallzahl der Studie wurde im Rahmen der Studienplanung durchgeführt. Die Probengröße beruht auf dem gewünschten Behandlungseffekt auf die Insulinsensitivität, dem primären Endpunkt. Vorangegangene Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten eine durchschnittliche Insulinsensitivität von  $2,6 \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$ . Eine Differenz der Insulinsensitivität von 25 %, zwischen den Behandlungsgruppen wurde abgeschätzt. Für die Berechnung der Insulinsensitivität mittels ivGTT und minimal model wurde für die Reproduzierbarkeit der Methodik ein Varianzkoeffizient von 29% beschrieben (4, 64). Aus diesen Parametern ergab die statistische Fallzahlberechnung eine erforderliche Anzahl von 36 Patienten für die Studie, unter Annahme einer Ausfallquote von 15 % aufgrund von Non-Compliance und dem Verlust von Folgevisiten (Alpha-Error 5 %, Power 80 %).

### **3.7.2 Datenanalyse**

Deskriptive Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Veränderungen nach der Intervention wurden als Mittelwerte  $\pm$  geschätztem Standardfehler (SEM) angegeben. Die Normalverteilung wurde unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests bestimmt. Zeigte sich für einige Parameter keine Normalverteilung, so wurde die logarithmische Umwandlung vorgenommen, um einen deskriptiven statistischen Ansatz mit parametrischen Tests zu ermöglichen. Mittelwertvergleiche zwischen den Behandlungsgruppen erfolgten mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Gruppenvergleiche für die Verteilung kategorischer Variablen erfolgten mittels Chi Quadrat Test. Der Behandlungseffekt auf weitere Variablen wurde analysiert mittels t-Test für unpaare Stichproben für den Mittelwert der Variablen nach Intervention. Der primäre Endpunkt war der Therapieeffekt von Irbesartan auf die Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie. Die

statistische Auswertung des primären Endpunktes erfolgte durch Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels Vergleich der Insulinsensitivität beider Behandlungsgruppen nach Therapie, jeweils adjustiert für die Insulinsensitivität zu Studienbeginn. Zusätzlich und rein deskriptiv wird die Veränderung der Insulinsensitivität nach der Interventionsphase für beide Behandlungsgruppen dargestellt (Change from baseline). Ebenfalls rein illustrativ wird die Veränderung der Insulinsensitivität nach Therapie innerhalb jeder Behandlungsgruppe mittels t-Test für gepaarte Stichproben beschrieben. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant bewertet. Statistische Analysen wurden mit Statview 5.0 für Windows (Abacus Concepts, Berkeley, California) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 36 Patienten, 34 Männer (23 Irbesartan, 11 Placebo) sowie zwei Frauen (1 Irbesartan, 1 Placebo) eingeschlossen. Insgesamt fünf Patienten (14 %) beendeten die Studie vorzeitig: Zwei Patienten verstarben während der Durchführung der Studie (5,5 %), jeweils einer in jeder Behandlungsgruppe. Drei Patienten zogen die Einverständniserklärung zurück (2 in der Irbesartangruppe, 1 in der Placebogruppe). Die vorzeitige Entblindung der Medikation musste bei keinem Patienten erfolgen.

### 4.2 Klinische Grundcharakterisierung

Die klinische Grundcharakterisierung der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Visite 1) ist in Tabelle 4.1 und 4.3 wiedergegeben. Bei 100 % des Patientenkollektivs (n = 36) liegt der chronischen Herzinsuffizienz eine Ischämie zugrunde. Hinsichtlich klinischer Charakteristika (NYHA-Verteilung, LVEF, Spiroergometrie und Blutdruck) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Auch hinsichtlich Alter, BMI sowie totaler und regionaler Fettverteilung zeigt sich eine homogene Verteilung der Charakteristika ohne signifikante Unterschiede.

#### 4.2.1 Begleitmedikation der Studienpopulation

Entsprechend der Einschlusskriterien soll eine stabile medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz einschließlich ACE-Hemmer seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn bestehen. Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz mit  $\beta$ -Blockern, Antikoagulantien (Aspirin, Marcumar, Clopidogrel) und Diuretika wurde in der durch den behandelnden Arzt festgelegten individuellen Dosierung verabreicht. Patienten sollten keinen zusätzlichen Angiotensinrezeptor-Blocker vor Beginn der Studie und während der Prüfphase einnehmen. Die Dosen der aufgeführten Medikation mussten während der Durchführung der Studie stabil eingestellt sein, es sei denn die klinische Situation des Patienten erforderte eine Dosisanpassung. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.2. Innerhalb der Gruppen existierten zum Zeitpunkt der Randomisierung keine signifikanten Unterschiede in der Begleitmedikation.

**Tabelle 4.1**

Klinische Grundcharakterisierung der Studienpopulation zu Studienbeginn vor der Intervention. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD), p-Wert für Placebo versus Irbesartan, t-Test für unpaare Stichproben

Parameter	gesamt	Placebo	Irbesartan	p-Wert
	n=36	n=12	n=24	
Alter (Jahre)	63 $\pm$ 9	62 $\pm$ 11	64 $\pm$ 9	0.6
Aetiologie ischämisch %		100	100	
NYHA-Klasse	2.2	2.1 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.5	
I/II/III/IV	1/26/9/0	1/9/2/0	0/17/7/0	0.5
Syst RR (mmHG)	123 $\pm$ 22	125 $\pm$ 26	122 $\pm$ 20	0.8
Diast RR (mmHG)	74 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9	74 $\pm$ 9	0.8
Peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	16.6 $\pm$ 4.8	16.9 $\pm$ 6.0	16.5 $\pm$ 4.2	0.8
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	38.1 $\pm$ 10.3	35.3 $\pm$ 6.8	39.4 $\pm$ 11.4	0.3
LVEF %	32 $\pm$ 8	30 $\pm$ 10	33 $\pm$ 9	0.2

**Tabelle 4.2**

Begleitmedikation (angegeben in %) der Studienpopulation, p-Wert-Berechnung für Placebo versus Irbesartan, Gruppenvergleich der Verteilung mit Chi-Quadrat-Test

Häufigkeit (%)	gesamt	Placebo	Irbesartan	p-Wert
	n=36	n=12	n=24	
Antikoaglation (ASS/Clopidogrel/Marcumar)	97	92	100	0.9
Beta Blocker	94	100	92	0.8
ACE Hemmer	100	100	100	-
Spironolacton	50	50	58	0.7
Diuretika	67	58	75	0.6
Statine	92	92	92	-

## 4.2.2 Glukosemetabolismus und Insulinsensitivität

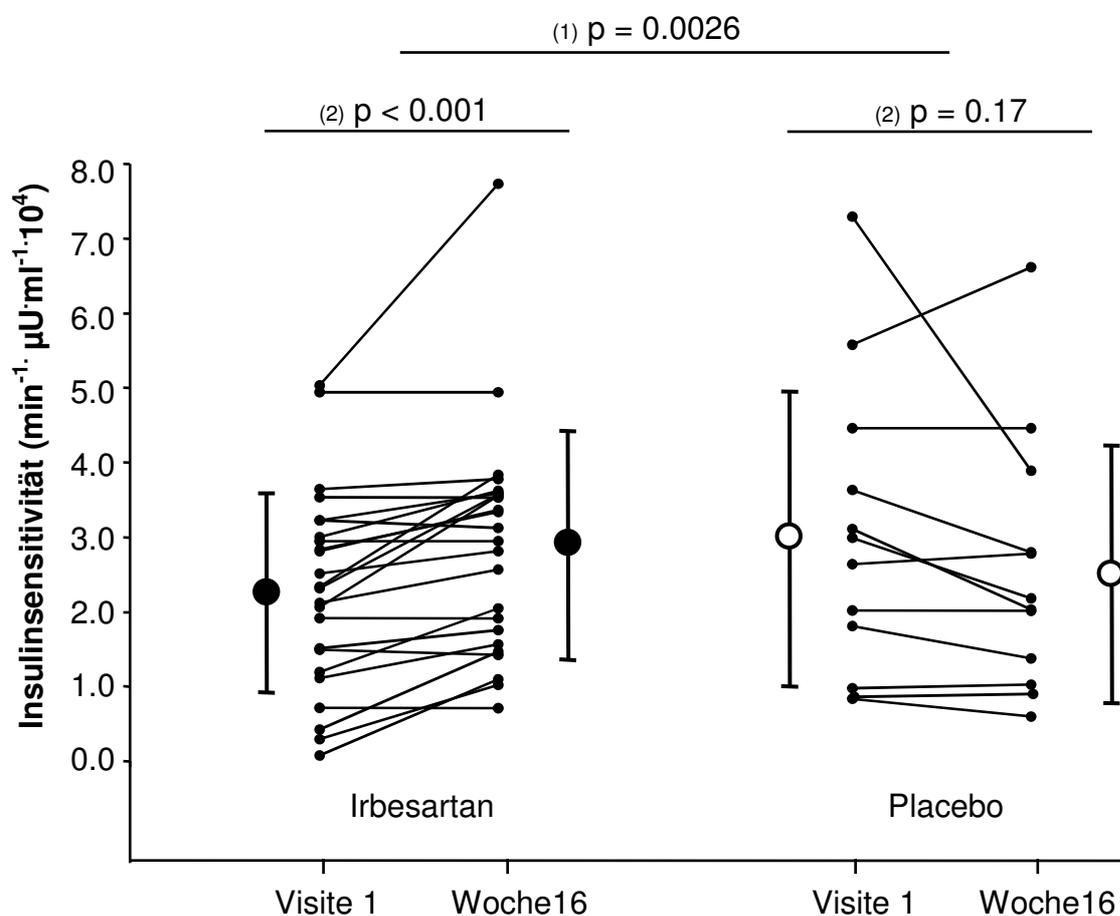
Die Nüchternwerte für Glukose und Insulin zu Studienbeginn werden in Tabelle 4.3 wiedergegeben. Es zeigt sich hinsichtlich des Nüchternglukosespiegels innerhalb der Studienpopulation kein signifikanter Unterschied. Das Patientenkollektiv zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Nüchterninsulinwerte. Die Insulinsensitivität zu Studienbeginn lag im Mittel für die gesamte Studienpopulation bei  $2.51 \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$ . Zwischen den Gruppen (Irbesartan versus Placebo) unterschied sich die Insulinsensitivität nicht signifikant.

**Tabelle 4.3** Nüchternglukose-, Insulinkonzentration und Insulinsensitivität der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn, angegeben werden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD), p-Wert-Berechnung für Irbesartan versus Placebo, t-Test für unpaare Stichproben

Parameter	gesamt n=36	Placebo n=12	Irbesartan n=24	p-Wert
Nüchtern- glukose (mg/dl)	106 $\pm$ 16	102 $\pm$ 12	107 $\pm$ 17	0.3
Nüchtern- insulin (mU/l)	11.5 $\pm$ 7.8	10.1 $\pm$ 7.2	12.4 $\pm$ 8.1	0.4
Insulinsensitivität $\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$	2.51 $\pm$ 1.58	2.98 $\pm$ 2.0	2.28 $\pm$ 1.32	0.22

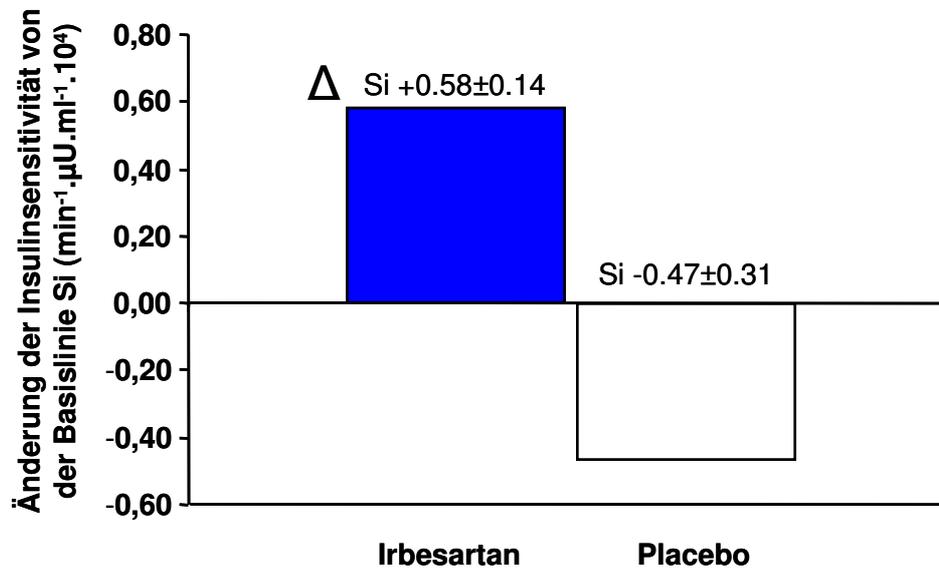
### 4.3 Primärer Endpunkt: Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie

Der Therapieeffekt, adjustiert für den Studienbeginn, zeigt eine signifikante Verbesserung der Si in der Irbesartangruppe im Vergleich zur Placebogruppe (ANCOVA:  $p = 0.0026$ ), siehe Abbildung 4.1. Die Veränderung der Insulinsensitivität von Studienbeginn zu Studienende unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. In der Irbesartangruppe zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Si im Vergleich zu Studienbeginn (Anstieg um 26%). Demgegenüber wird in der Placebogruppe eine nicht signifikante Verschlechterung der Si beobachtet (-15%), siehe Abbildung 4.2.



**Abbildung 4.1**

Änderungen der Insulinsensitivität nach 16-wöchiger Irbesartan-Therapie versus Placebo. Punktpaare für individuelle Patienten sowie Mittelwerte  $\pm$  SD,  
 (1) p-Wert für Kovarianzanalyse, adjustiert für Studienbeginn  
 (2) p-Wert für Änderung der Si nach Intervention innerhalb jeder Behandlungsgruppe (gepaarte Stichproben)



**Abbildung 4.2** Änderung der Insulinsensitivität von der Basislinie (Change from baseline) zwischen den Gruppen (Irbesartan versus Placebo) nach 16 Wochen Therapie, angegeben sind Mittelwerte mit SEM

#### 4.4 Therapieeffekte auf weitere Parameter der Glukoseverwertung

Behandlungseffekte auf weitere Parameter der Glukosehomöostatis nach 16 Wochen Therapie werden in Tabelle 4.4a und 4.4b wiedergegeben. Weder in der Irbesartangruppe noch in der Placebogruppe zeigen die Nüchternwerte für Glukose oder Insulin eine signifikante Veränderung nach 16 Wochen Therapie innerhalb der Behandlungsgruppe.

**Tabelle 4.4a**

Nüchternwerte für Glukose und Insulin der Irbesartangruppe zu Studienbeginn sowie 16 Wochen nach Therapie. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SD, p-Wert berechnet für 16 Wochen versus Studienbeginn (t-Test für gepaarte Stichproben)

<b>Irbesartan</b> n = 24	Studienbeginn	Studienende	Änderung zu V1	p- Wert
Nüchtern Glukose mg/dl	107 $\pm$ 17	106 $\pm$ 12	-2.0 $\pm$ 1.8	0.27
Nüchtern Insulin mU/l	12.4 $\pm$ 8.1	12.1 $\pm$ 6.6	0.25 $\pm$ 1.2	0.8

**Tabelle 4.4b**

Nüchternwerte für Glukose und Insulin der Placebogruppe zu Studienbeginn sowie nach 16 Wochen Therapie. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SD, p-Wert berechnet für 16 Wochen versus Studienbeginn (t-Test für gepaarte Stichproben)

<b>Placebo</b> n = 12	Studienbeginn	Studienende	Änderung zu V1	p-Wert
Nüchtern Glukose mg/dl	112 $\pm$ 12	103 $\pm$ 10	0.8 $\pm$ 1.8	0.7
Nüchtern Insulin mU/l	10.1 $\pm$ 7.2	10.7 $\pm$ 7.5	0.08 $\pm$ 1.0	0.9

## **4.5 Sekundäre Endpunkte**

### **4.5.1 Körperliche Belastbarkeit nach 16 Wochen Therapie**

Für die Spiroergometrie zeigte sich kein signifikanter Effekt nach 16 Wochen Therapie gegenüber Placebo (Behandlungseffekt beider Gruppen; 95 % KI,  $p = 0.6$ ). Nicht signifikante Behandlungseffekte zeigten sich ebenfalls bei  $VE/VO_2$ -Slope ( $p = 0.6$ ) sowie für die Belastungsdauer auf dem Laufband ( $p = 0.9$ , siehe Tabelle 4.5).

### **4.5.2 Klinische Parameter nach 16 Wochen Therapie**

Behandlungseffekte konnten für die Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz in der Irbesartangruppe versus Placebogruppe nachgewiesen werden. Für den systolischen Blutdruck zeigte sich ein Behandlungseffekt zwischen den beiden Studiengruppen, ( $p = 0.05$ ). Für den diastolischen Blutdruck zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungseffekt ( $p = 0.002$ ) Für Körperbau und Gewebeverteilung zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt nach 16 Wochen Therapie.

Signifikante Behandlungseffekte auf die Körperzusammensetzung (BMI, Körperfettverteilung, Bindegewebeverteilung) konnten innerhalb und zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 16 Wochen Therapie nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 4.5).

### **4.5.3 Biochemische Parameter nach 16 Wochen Therapie**

Das Serum Kalium zeigt einen signifikanten Anstieg ( $p = 0.001$ ) in der Irbesartangruppe gegenüber der Placebogruppe (Behandlungseffekt; 95 % KI: 0.7 mmol/l (0.3–1.1)). Die Kaliumserumspiegel bewegten sich in beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb der Normwertgrenzen. Auch MR-proANP-, Natrium-, Kreatinin- und Hb-Werte veränderten sich in beiden Gruppen nicht signifikant nach 16 Wochen Therapie (siehe Tabelle 4.5)

**Tabelle 4.5**

Behandlungseffekt auf klinische und biochemische Parameter nach 16 Wochen Therapie mit Irbesartan versus Placebo bei Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SD, p-Werte für unpaare Stichproben

Parameter	Studienbeginn		Studienende		Änderung		Therapieeffekt (95% KI)	p- Wert
	Placebo	Irbesartan	Placebo	Irbesartan	Placebo	Irbesartan		
RR syst. (mmHG)	125 $\pm$ 26	122 $\pm$ 20	131 $\pm$ 18	118 $\pm$ 21	6 $\pm$ 3	-4 $\pm$ 3	-11 (-21 zu 0.1)	0.052
RR diast. (mmHG)	75 $\pm$ 9	74 $\pm$ 9	79 $\pm$ 8	70 $\pm$ 11	5 $\pm$ 2	-4 $\pm$ 2	-8 (-15 zu -3)	0.007
mittlerer RR	92 $\pm$ 13	90 $\pm$ 12	95 $\pm$ 9	86 $\pm$ 14	5 $\pm$ 2	-4 $\pm$ 2	-9 (-17 zu -2)	0,013
Herzfrequenz	68 $\pm$ 9	63 $\pm$ 10	71 $\pm$ 11	63 $\pm$ 9	5.6 $\pm$ 2.2	-3.2 $\pm$ 1.7	-8.9 (-15 zu -3)	0.004
Peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	16 $\pm$ 6.0	16.5 $\pm$ 4.2	16.3 $\pm$ 15.3	15.3 $\pm$ 3.8	-0.6 $\pm$ 0.7	-1.1 $\pm$ 0.4	-0.51 (-2.1 zu 1.1)	0.5
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	35.3 $\pm$ 6.8	39.4 $\pm$ 11.4	35.2 $\pm$ 6.4	37.8 $\pm$ 6.7	-1.3 $\pm$ 1.5	-0.05 $\pm$ 1.3	1.2 (-3.2 zu 5.7)	0.6
Belastungszeit	561 $\pm$ 168	569 $\pm$ 178	596 $\pm$ 277	609 $\pm$ 195	61 $\pm$ 48	32 $\pm$ 29	-28 (-137 zu 80)	0.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 $\pm$ 4.0	28.8 $\pm$ 3.6	27 $\pm$ 4	29 $\pm$ 3	-0.07 $\pm$ 0.2	0.08 $\pm$ 0.2	0.16 (-0.52 zu -0.83)	0.6
Fett gesamt (kg)	24.4 $\pm$ 8.0	25.8 $\pm$ 8.7	24.4 $\pm$ 8.3	26.3 $\pm$ 8.4	0.4 $\pm$ 1.0	1.68 $\pm$ 2.2	1.2 (-5.0 zu -7.5)	0.7
Fett gesamt (%)	29.7 $\pm$ 8.7	31.5 $\pm$ 8.2	29.6 $\pm$ 8.2	31.1 $\pm$ 8.0	3.5 $\pm$ 2.5	2.1 $\pm$ 2.2	-1.4 (-8.6 zu 5.8)	0.7
Rumpffett (kg)	15.1 $\pm$ 5.2	15.9 $\pm$ 5.5	15.1 $\pm$ 5.6	16.2 $\pm$ 5.3	0.56 $\pm$ 2.9	1.1 $\pm$ 5.9	0.54 (-3.6 zu 4.7)	0.8
Fett peripher (kg)	8.6 $\pm$ 2.9	9.1 $\pm$ 3.5	8.5 $\pm$ 3.1	9.3 $\pm$ 3.4	-0.13 $\pm$ 1.2	-0.29 $\pm$ 1.1	-0.16 (-1.1 zu 0.81)	0.7
Magermasse gesamt	54.8 $\pm$ 7.5	55.5 $\pm$ 8.9	55.4 $\pm$ 7.5	55.3 $\pm$ 9.2	0.75 $\pm$ 2.7	2.45 $\pm$ 13.5	1.7 (-7.2 zu 10.7)	0.7
Magermasse Beine	17.9 $\pm$ 3.2	17.5 $\pm$ 3.3	17.1 $\pm$ 4.5	17.6 $\pm$ 3.3	-1.78 $\pm$ 4.7	1.35 $\pm$ 4.0	3.1 (-0.32 to 6.6)	0.07
Na (mmol/l)	141 $\pm$ 3	140 $\pm$ 3	141 $\pm$ 1	140 $\pm$ 3.4	0.3 $\pm$ 0.8	-0.5 $\pm$ 0.6	-0.8 (-3.0 zu 1.4)	0.5
K (mmol/l)	4.3 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.5	4.7 $\pm$ 0.6	-0.2 $\pm$ 0.08	0.4 $\pm$ 0.1	0.6 (0.2 zu 0.9)	0.001
Hb (g/dL)	13.8 $\pm$ 1.0	13.0 $\pm$ 1.6	13.9 $\pm$ 1.3	12.5 $\pm$ 1.4	0.02 $\pm$ 0.29	-0.46 $\pm$ 0.19	-0.5 (-1.1 zu 0.2)	0.2
Kreatinin (mg/dl)	1.1 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.4	0.17 $\pm$ 0.14	0.14 $\pm$ 0.05	-0.03 (-0.3 zu 0.2)	0.8
MR-proANP (pmol/L)	242 $\pm$ 142	237 $\pm$ 251	238 $\pm$ 158	239 $\pm$ 247	-4 $\pm$ 16	-1.0 $\pm$ 9	5 (-28 zu 38)	0.8

## **4.6 Verträglichkeit der Studienmedikation**

Die Zieldosis von 300 mg pro Tag wurde bei drei Patienten der Irbesartangruppe (13 %) nicht erreicht. Die tolerierte mittlere Tagesdosis der Medikation lag bei 273 mg. Zwei Patienten der Placebogruppe (17 %) erreichten nicht die vorgegebene Zieldosis.

## **4.7 Compliance bei Einnahme der Studienmedikation**

Die Compliance wurde ermittelt durch Zählen der verbliebenen Tabletten in den abgegebenen Tablettenboxen. Dabei zeigt sich eine gute Compliance in mehr als 93 % aller Fälle.

## **4.8 Unerwünschte Ereignisse**

Bei keinem der Patienten, in beiden Behandlungsgruppen, musste die Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgesetzt werden oder die Studie vorzeitig beendet werden. Die vorzeitige Entblindung der Studienmedikation war nicht nötig. Unerwünschte Ereignisse sind in Tabelle 4.10 aufgeführt.

### **4.8.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Jeweils ein Patient in jeder Gruppe verstarb während der Durchführung der Studie. Ein Patient in der Placebogruppe (8 %) verstarb an akutem Myokardinfarkt, ein Patient in der Irbesartangruppe (4 %) verstarb an akutem Pumpversagen. Beide Ereignisse konnten nicht in kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht werden.

**Tabelle 4.6:** Unerwünschte Ereignisse, angegeben wird die Zahl der Patienten.  
(VHF: Vorhofflimmern, AP: Angina pectoris)

	Placebo (n = 9/12)	Irbesartan (n = 15/24)
Synkope o. Hospitalisierung	0	1
Schwindel	0	3
Hypotonie	1	0
Sinustachykardie	0	1
Palpitationen	0	1
Vorhofflattern	1	0
Hypertonie	2	2
Fatigue	1	0
Dyspnoe	0	1
tachykardes VHF in Ruhe	1	0
Brustschmerz/ AP	1	3
Oberbauchschmerzen	0	1
Diarrhoe	0	3
Übelkeit	0	1
Thrombophlebitis	0	1
Schmerzen	2	2
Mundtrockenheit	1	0

## 5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt von Irbesartan (ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist mit selektiver PPAR $\gamma$ -modulierender Aktivität) auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Dazu wurde eine klinische Proof-of-concept-Studie mit folgendem Studiendesign durchgeführt: doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert in Parallelgruppen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie mit dem Studienpräparat (Irbesartan versus Placebo).

Die Studie konnte zeigen, dass die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne begleitenden Diabetes mellitus durch die Gabe von Irbesartan zusätzlich zur üblichen Herzinsuffizienztherapie signifikant verbessert wird. Die Insulinsensitivität konnte in der Irbesartangruppe absolut um 26 % verbessert werden. In der Placebogruppe sank die Insulinsensitivität um 15 % im Vergleich zu Studienbeginn.

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig in der klinischen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz den metabolischen Effekt von Irbesartan. Es konnte gezeigt werden, dass eine gezielte Therapie zur Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patientin mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz durch Irbesartan erreicht werden kann. Ebenfalls nachgewiesen werden konnte, dass das gewählte Studiendesign dieser Proof-of-Concept-Studie geeignet ist, um die gestellte Aufgabe zu beantworten.

Die klinische Bedeutung des metabolischen Effekts lässt sich anhand der kurzen Therapiedauer von 16 Wochen im Hinblick auf metabolische, klinische und laborchemische Langzeiteffekte nicht gänzlich einschätzen. Diesbezüglich bedarf es weiterführender, größer angelegter klinischer Studien. Möglicherweise ist die für Irbesartan nachgewiesene metabolische Wirkung zusätzlich zur etablierten Wirkung der Angiotensinrezeptor-Blockade von therapeutischer Bedeutung.

Die komplexe Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz wurde neben hämodynamischen Kompensationsmechanismen und neuroendokriner Aktivierung um das Wissen inflammatorischer und metabolischer Regulationsmechanismen erweitert. Insbesondere um das Vorhandensein der Insulinresistenz als intrinsischen Bestandteil der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz (2, 43, 68). Die Insulinresistenz trägt zur Symptomatik und Progression der chronischen Herzinsuffizienz bei. Sie korreliert mit der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz und steht in direkter Beziehung zur Symptomatik bezogen auf Übungskapazität, Muskelstärke und  $\text{VO}_2$ . Zusätzlich erhöht sie die Gesamtmortalität der Patienten mit Herzinsuffizienz, unabhängig von etablierten Prognosemarkern (4).

Der metabolische Ansatz in der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz ist die verminderte metabolische Effizienz des Myokards und der Skelettmuskulatur. Gezielte therapeutische Ansätze in der Herzinsuffizienztherapie konnten in der Vergangenheit kardial und extrakardial metabolischen Nutzen durch die Verbesserung der Insulinsensitivität zeigen (69). Tuunanen et al. konnten dies im Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie unter Trimetazidintherapie nachweisen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität lokal die Schädigung des Myokards mindert. Die im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz auftretende Insulinresistenz betrifft jedoch nicht nur isoliert das Myokard sondern alle insulinsensitiven Gewebe. Systemisch betroffen und massenmäßig hauptverantwortlich für den größten Teil der Insulin stimulierten Glukoseaufnahme- und Verwertung ist die Skelettmuskulatur (70). Der beeinträchtigte Glukosestoffwechsel mit eingeschränkter Glukoseaufnahme im Austausch mit vermehrt freigesetzten freien Fettsäuren mindert die Energieeffizienz der Muskulatur. Es kommt zu funktionellen Einschränkungen der Skelettmuskulatur mit verminderter Muskelkraft und schneller Ermüdbarkeit, den Kardinalsymptomen der chronischen Herzinsuffizienz (70, 71). Der direkte Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und diesen Kardinalsymptomen der chronischen Herzinsuffizienz verdeutlicht die Schlüsselrolle des Insulin vermittelten Glukosestoffwechsels für den Energiestoffwechsel. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit der spezifisch metabolische Effekt der Angiotensinrezeptor-Blocker untersucht. Das zugrunde liegende Konzept für die vorliegende Studie war, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität (kardial und peripher) letztlich zu einer Verbesserung des Energiestoffwechsels und damit zur Funktionsverbesserung der Muskulatur mit Symptomlinderung bei Herzinsuffizienz beitragen könnte.

Swan et al. zeigten die stärkste Ausprägung der Insulinresistenz im Patientenkollektiv mit ischämischer Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz (3). Der Zusammenhang, dass die ischämische Herzinsuffizienz basierend auf einem metabolischen Risikoprofil mit einer ausgeprägten Insulinresistenz einhergeht, ist nachvollziehbar und zu erwarten. Aus diesem Grund wurden ausschließlich Patienten mit ischämischer Ätiologie der chronisch systolischen Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen. Als Teil der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz tritt die Insulinresistenz aber auch unabhängig der ischämischen Ätiologie der Herzinsuffizienz auf. Bei Patienten mit dilatativer Herzinsuffizienz wurde in Abwesenheit metabolischer Risikofaktoren eine Insulinresistenz nachgewiesen (3). Schlussfolgernd ist die Insulinresistenz intrinsischer Teil der komplexen Herzinsuffizienz-Pathophysiologie und tritt nicht ausschließlich als (prä-)diabetische Komorbidität auf. Sie tritt sekundär, im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz auf – möglicherweise das Resultat zirkulatorischer Veränderungen als Teil der neurohormonalen Antwort infolge einer Vielzahl hämodynamischer, hormoneller und inflammatorischer Faktoren (50).

Das gesamte Studienkollektiv (n = 36) wies zu Beginn der Studie, eine mittlere Insulinsensitivität von  $2.5 \pm 1.6 \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$  auf. Bei altersgleichen, gesunden Personen wurde unter Verwendung der gleichen Methodik (ivGTT, Minimal-Model-Methode) eine mittlere Insulinsensitivität von  $3.5 \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 10^4$  gemessen. Dies entspricht der um 30 % reduzierten Insulinsensitivität beim Patientenkollektiv. Damit bestätigt die vorliegende Studie Beobachtungen aus vorherigen Untersuchungen unter Verwendung der gleichen Methodik (3, 4, 72).

In Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zur Insulinresistenz und deren Folgen mit diabetogener Stoffwechsellage bis hin zum manifesten Diabetes mellitus. Die Insulinresistenz geht dem manifesten Diabetes Jahre bis Jahrzehnte voraus. Patienten mit Diabetes wurden nicht eingeschlossen, da es das Ziel der Studie war, die Insulinresistenz die im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz auftritt, zu messen und gegebenenfalls zu verbessern. Zusätzlich erhalten Patienten mit Diabetes mellitus eine antidiabetische Therapie, die eventuell die Studienmedikation oder das Endergebnis der Studie beeinflussen könnte. Die Rekrutierung geeigneter Probanden für die vorliegende Studie wurde dadurch erschwert. Analysen der RESOLVD-Studie ließen dies erwarten. Sie zeigten, dass 27 % der Herzinsuffizienz-Patienten die Nebendiagnose Diabetes mellitus aufwiesen, ein gestörter Glukosemetabolismus mit Insulinresistenz lag bei 43 % der Patienten vor (73) Der Nüchternglukosewert der Studienpopulation dieser Arbeit lag im Mittel um 7 % höher als für die gesunde Normalbevölkerung (Nüchternglukose Gesunder nach zehn bis zwölf Stunden Nüchternheit: 70-99 mg/dl). Im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung liegt der Mittelwert aller Patienten im Normbereich. Erwartungsgemäß zeigt dies einen gestörten Glukosemetabolismus der Patienten und deutet auf eine verminderte Insulinsensitivität hin.

Im vorliegenden Kollektiv konnte die Insulinsensitivität nach 16 Wochen Therapie mit Irbesartan zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz signifikant um 26 % verbessert werden ( $p < 0.001$ ). Derzeit existieren keine vergleichbaren Studien die gezielt den Einfluss eines Angiotensinrezeptor-Blockers auf die Insulinsensitivität bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz nachweisen. Klinische Studien konnten aber für die Wirkstoffklasse der Angiotensinrezeptor-Blocker einen Klasseneffekt mit positiver Wirkung auf den Glukosestoffwechsel nachweisen. Der Blockade des RAAS wird ein positiver Effekt auf den Glukosestoffwechsel zugeschrieben. Die neuroendokrine Aktivierung (des RAAS) bei chronischer Herzinsuffizienz wird unter anderem als ursächlich für die Entwicklung der Insulinresistenz bei chronischer Herzinsuffizienz angesehen (50, 74). Die Diabetesmellitus-Inzidenz bei chronischer Herzinsuffizienz (CHARM-Studie) sowie bei Patienten mit kardialem Risikoprofil (NAVIGATOR-Studie) konnte durch Angiotensinrezeptor-Blockade sowie durch ACE-Hemmer Therapie gesenkt werden (5, 53). Eine Metaanalyse, die verschiedene Antihypertensiva (Angiotensinrezeptor-Blocker, ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Calciumkanal-Blocker und Diuretika) verglich, zeigte die niedrigste Inzidenz für Diabetes mellitus unter Angiotensinrezeptor-

Blockade (HR 0.57, 95 % KI: 0.46–0.72,  $p < 0.0001$ ) (55). Dabei wurden die metabolischen Effekte der Angiotensinrezeptor-Blocker zwar im insulinresistenten Patientenkollektiv mit Hypertonus und Diabetes mellitus untersucht, aber nicht bei chronisch systolischer Herzinsuffizienz wie in der vorliegenden Arbeit (5, 53, 54). Derosa et al. wiesen im insulinresistenten Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ II und metabolischen Syndrom die Verbesserung der Insulinresistenz nach 12-monatiger Therapie mit Irbesartan versus Telmisartan zusätzlich zur bereits bestehenden stabilen Dosis Rosiglitazon nach (75). Ob diese Wirkung auf die Gabe eines Angiotensinrezeptor-Blockers zusätzlich zu einem Insulinsensitizer zurückzuführen ist, wurde nicht untersucht und bleibt zu diskutieren. Aufgrund der Kontraindikation für Glitazone in der Herzinsuffizienztherapie ist diese Studie auf unser gewähltes Kollektiv nicht übertragbar. Dennoch wird hier der Nachweis der metabolischen Wirkung für Irbesartan und Telmisartan als Vertreter der Angiotensinrezeptor-Blocker im insulinresistenten Patientenkollektiv erbracht. Die für Telmisartan und Irbesartan nachgewiesene Wirkung könnte das Wirkungsspektrum der Angiotensinrezeptor-Blocker in der Therapie der Herzinsuffizienz sinnvoll erweitern.

Dahlöf et al. wiesen für Losartan gegenüber dem Betablocker Atenolol im Patientenkollektiv mit linksventrikulärer Hypertrophie positive Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität nach. Diabetes mellitus trat unter Losartan-Therapie weniger häufig auf (57). Kintscher et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Hypertonus und metabolischem Syndrom am meisten von einer antihypertensiven Therapie mit Irbesartan profitieren. Gezeigt wurden positive Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren mit signifikanter Steigerung des HDL-Cholesterols und Senkung der Nüchtern glukose im Serum im Vergleich zu Patienten ohne metabolisches Syndrom (76).

Parhofer et al. konnte ebenfalls im insulinresistenten Patientenkollektiv ( $n = 3.259$ ) positive metabolische Wirkungen nicht nur auf den gestörten Glukosestoffwechsel für Irbesartan nach sechsmonatiger Therapie zeigen (77). Randomisiert wurden in dieser Studie Patienten mit Hypertonus und metabolischem Syndrom mit oder ohne Diabetes mellitus Typ II. Beobachtet wurden die dosisabhängige Senkung der Nüchtern glukosewerte, des glykolysierten Hämoglobins (HbA1c), des Low Density Lipoproteins (LDL), der Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT) sowie der Anstieg des HDL-Cholesterols. Ihre stärkste Ausprägung hatten diese Wirkeffekte im Patientenkollektiv mit Adipositas und Diabetes mellitus. Mit der Arbeit von Parhofer et al. werden große, placebokontrollierte Studien (57, 78), die diese metabolischen Effekte bereits zeigen konnten, im klinischen Routinesetting bestätigt. Ein direkter Vergleich mit anderen Arbeiten scheint nicht sinnvoll, da sich die Studienprotokolle zu dem der vorliegenden Arbeit vor allem in der Auswahl des Studienkollektivs deutlich unterscheiden. Dennoch zeigen vorangegangene Arbeiten, dass Angiotensinrezeptor-Blocker positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel im insulinresistenten Kollektiv nehmen. Am meisten profitierten Patienten mit am stärksten ausgeprägter Insulinresistenz (77). Die vorliegende Arbeit erweitert diese Beobachtungen für das Patientenkollektiv mit chronisch

systolischer Herzinsuffizienz. Mit der Durchführung dieser Pilotstudie ist es unter Verwendung der angegebenen Methodik gelungen, den gezielten Nachweis der Verbesserung der Insulinsensitivität mit vorher definierten Bedingungen zu erbringen. Schlussfolgernd können Daten aus vorangegangenen Studien zum Nachweis einer metabolischen Wirkung für Irbesartan und damit auch im weitesten Sinne für die Wirkstoffklasse der Angiotensinrezeptor-Blocker mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte in einem homogenen Patientenkollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Diabetes, ohne Einnahme oraler Antidiabetika ein metabolischer Wirkeffekt für Irbesartan nachgewiesen werden. Die Größe des gewählten Patientenkollektivs wurde prospektiv mit Hilfe einer Powerkalkulation mit Fallzahlabeschätzung berechnet, wie in Kapitel 3.7.1 angegeben. Bei einer vermuteten Ausfallrate von 15 % der verwendeten Methode und bekannter Fehlerbreite dieser Methode ist eine Anzahl von 36 Patienten notwendig, um den gewünschten Therapieeffekt zeigen zu können. Entsprechend wurden 36 Patienten randomisiert.

Die Zieldosis der Studienmedikation richtete sich in der vorliegenden Studie nach der empfohlenen klinisch etablierten Zieldosis für Irbesartan bei Herzinsuffizienz. Die tatsächliche Dosis richtete sich nach der individuell klinischen Verträglichkeit und konnte im Einzelfall entsprechend der Symptomatik und Blutdruckwerte, zum Beispiel bei Hypotonie ( $\leq 100/60$  mmHg), angepasst werden. Die Zieldosis von 300 mg Irbesartan pro Tag wurde bei drei Patienten (13 %) der Irbesartangruppe ( $n = 24$ ) nicht erreicht. Die tolerierte mittlere Tagesdosis der Studienmedikation lag bei 273 mg Irbesartan pro Tag.

Zur optimalen Verblindung im Rahmen der Studie wurden die Tabletten als Kapseln verpackt. Identische Placebokapseln wurden durch die Apotheke der Klinik hergestellt. Ob sich daraus Veränderungen in der Pharmakokinetik gegenüber der Original-Tablettenform ergeben, ist nicht bekannt. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachtete Pharmakodynamik des Wirkstoffs Irbesartan durch Verkapselung signifikant beeinflusst wurde. Eine Übersicht der klinisch aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen innerhalb der Behandlungsgruppen während der Prüfphase zeigt Tabelle 4.6. Insgesamt beschrieben 62 % (15 von 24) der Patienten in der Irbesartangruppe und 75 % (9 von 12) der Patienten in der Placebogruppe subjektive Nebenwirkungen wie Schwindel, Synkope, Palpitationen, Fatigue, Dyspnoe, Brustschmerz, Oberbauchschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Mundtrockenheit sowie unspezifische Schmerzen. Klinisch zeigten sich Sinustachykardie, Vorhofflattern, Hypertonie, tachykardes Vorhofflimmern sowie eine Thrombophlebitis im Bereich der Venenverweilkanüle nach ivGTT. In keiner der beiden Behandlungsgruppen musste die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgesetzt werden. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit Todesfolge (Myokardinfarkt sowie akutes Pumpversagen) traten bei je einem Patienten in jeder Behandlungsgruppe auf. Jeweils ein Patient aus jeder

Behandlungsgruppe verstarb während der Prüfphase, ohne dass dieses Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand (siehe Kapitel 4.8.1).

Die Auswertung der Daten zeigte erwartungsgemäß die Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit signifikantem Behandlungseffekt im Studienkollektiv, siehe Tabelle 4.5. Andere Autoren konnten unter Irbesartan-Therapie zeigen, dass die Verbesserung metabolischer Parameter im insulinresistenten Kollektiv in Beziehung zur Blutdrucksenkung steht. Es konnte dabei nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob die Verbesserung metabolischer Parameter ein direkter Effekt Irbesartans war oder über die Blutdrucksenkung vermittelt wurde (77). Ob die Blutdrucksenkung per se in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung der Insulinsensitivität steht, ist nicht abschließend geklärt. Das Wirkungsspektrum der Angiotensinrezeptor-Blocker geht über die Blutdrucksenkung hinaus, große Studien zeigten mehrfach die positive Beeinflussung des Glukosestoffwechsels.

Weiterhin zeigte die Auswertung der Daten einen signifikanten Unterschied der Änderung des Serum-Kaliumspiegels innerhalb der Behandlungsgruppen nach 16 Wochen. In der Irbesartangruppe stieg der Kaliumspiegel um  $0.4 \pm 0.1$  versus  $-0.2 \pm 0.08$  mmol/l in der Placebogruppe ( $p = 0.001$ ). Der Kaliumspiegel blieb in beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Normwertgrenzen. Das Auftreten einer Hyperkaliämie ist bei Verabreichung eines Angiotensinrezeptor-Blockers ist eine zu erwartende Nebenwirkung. Das Risiko erhöht sich weiter bei zusätzlicher Gabe eines ACE-Hemmers, so dass die Kombinationstherapie zwar Hospitalisierungsraten und Mortalitätsraten senken konnte, jedoch unter Inkaufnahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen (79). Sie wird in der Regel nicht empfohlen (80), dennoch konnten ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker im Hochrisikokollektiv das Neuauftreten von Diabetes mellitus signifikant senken. In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie im klinischen Alltag mit individueller Anpassung der Dosierung zur Verbesserung der Insulinsensitivität führt.

Die Powerkalkulation für diese Studie wurde für den primären Endpunkt, Beeinflussung der Insulinsensitivität durch Angiotensinrezeptor-Blockade, durchgeführt. In Fallzahl und Studiendauer ist die Studie eventuell zu klein um weitere, statistisch relevante, Effekte auf die Leistungsfähigkeit, die Symptomatik sowie die Körperzusammensetzung nachweisen zu können. In beiden Behandlungsgruppen konnten keine weiteren signifikanten Behandlungseffekte auf andere Laborparameter oder klinische Parameter nachgewiesen werden (Tabelle 4.6). In klinischen Studien konnte aber gezeigt werden, dass die Insulinsensitivität bei nichtdiabetischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sowohl direkt mit der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2 \max$ ) (3) als

auch mit der ventilatorischen Effizienz (VE/VCO<sub>2</sub>) korreliert. Zusätzlich zeigen Daten klinischer Studien dass die Insulinresistenz die Mortalität bei nichtdiabetischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz signifikant beeinträchtigt (4). Dementsprechend könnte die Verbesserung der Insulinsensitivität in diesem Patientenkollektiv klinisch und prognostisch relevant sein. Schlussfolgernd sind klinische Studien mit größeren Fallzahlen über einen längeren Zeitraum nötig um zeigen zu können, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität gegebenenfalls einen positiven Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz hat.

Die tiefere Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen des metabolischen Effekts Irbesartans, war dagegen nicht Ziel dieser Arbeit und geht über die Aussagekraft des gewählten Studiendesigns hinaus. Einige potentielle Mechanismen können jedoch diskutiert werden: Die metabolische Interaktion etablierter Arzneigruppen (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker) in der Herzinsuffizienztherapie konnte in großen Studien nachgewiesen werden. Für die Angiotensinrezeptor-Blocker wurde ein Klasseneffekt mit positiver Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel und Diabetes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHARM) und bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil (NAVIGATOR-Studie) gezeigt (5, 58). Für die Angiotensinrezeptor-Blocker wurde in einer Metaanalyse die niedrigste Inzidenz für Diabetes im Vergleich mit verschiedenen kardiovaskulären Medikamentengruppen gezeigt (55). In der CHARM-Studie wird auf die Interaktion zwischen der Renin-Angiotensin-Achse und dem glukoregulatorischen System geschlussfolgert (53). Die ONTARGET-Studie untersuchte den Einfluss von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Blockern auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil. Telmisartan führte zwar nicht zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels mit Senkung der Diabetes-Häufigkeit, aber zeigte sich ebenbürtig zu einem ACE-Hemmer bezogen auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse (81). In der Therapie hypertensiver Patienten verbesserte Telmisartan die Insulinsensitivität im Vergleich zu Eprosartan (82). Irbesartan zeigte in der Therapie herzinsuffizienter Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der I-PRESERVE-Studie keinen therapeutischen Vorteil (83), wobei nicht ausschließlich Patienten mit ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz randomisiert wurden. Dennoch zeigten jüngste Studien mit Valsartan und Candesartan positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel (53, 59).

Neben dem Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker wird im Speziellen die selektiv modulierende Wirkung am PPAR $\gamma$  in der Literatur beschrieben (6). Nachgewiesen werden konnte diese gezielte metabolische Wirkung nur für Irbesartan und Telmisartan (62). Der PPAR $\gamma$  wird im Unterschied zu reinen Agonisten, wie den Glitazonen, selektiv moduliert (84, 85). Die Aktivierung des PPAR $\gamma$  ihrerseits induziert eine Reihe von Zielgenen, die in die Regulation des Glukosestoffwechsels eingreifen. Ob dieser PPAR $\gamma$ -modulierende Effekt im klinischen Kontext für die Wirkstoffgruppe der Angiotensinrezeptor-Blocker wirklich relevant ist, ist nicht abschließend

geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Schlussfolgernd ist die positive Wirkung auf den Glukosestoffwechsel in vivo eher dem Klasseneffekt der Angiotensinrezeptor-Blocker mit neuroendokriner Blockade des RAAS zuzuschreiben, da die Modulation des PPAR $\gamma$  spezifisch für Irbesartan ist. Der eindeutige Nachweis des PPAR $\gamma$ -modulierenden Effekts der Angiotensinrezeptor-Blocker wurde bis dato nur in vitro für Irbesartan und Telmisartan anhand eines Tiermodells erbracht (62).

Reine PPAR $\gamma$ -Agonisten, so genannte Insulinsensitizer mit PPAR $\gamma$ -Aktivierung (Glitazone), sind aufgrund ihres Wirkprofils mit vermehrter Flüssigkeitsretention und Ödembildung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nicht empfohlen. Sie tragen gegebenenfalls zur Progredienz der Herzinsuffizienz bei (69). Zusätzlich wird diese Wirkstoffgruppe in der Therapie der Herzinsuffizienz nicht empfohlen, da ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht (86). Durch diese Anwendungsbeschränkung bestehender Insulinsensitizer in der Therapie der Herzinsuffizienz sollten andere Therapieoptionen zur Verbesserung der Insulinsensitivität gefunden werden. Die gezielte Verbesserung der Effizienz des Energiestoffwechsels trägt wahrscheinlich auch zur Verbesserung der Symptomatik und eventuell sogar zur Verbesserung der Prognose der Herzinsuffizienz Patienten bei. Andere Autoren nehmen an, dass der durch Irbesartan hervorgerufene antiinflammatorische Effekt mit Reduktion freier Fettsäuren im Plasma die Insulinsensitivität verbessert (87).

Die quantitative und direkte Bestimmung der Insulinsensitivität stellt sich in der klinischen Praxis als sehr aufwendig dar. Dabei erlangt die Insulinresistenz als zugrunde liegende pathophysiologische Störung der chronischen Herzinsuffizienz zunehmend an Bedeutung als Mess- und Regelgröße (50). Knops et. al. schlussfolgern aus vorliegenden Daten, dass die Insulinsensitivität der Bestimmung des HbA1c Wertes als Therapiezielwert überlegen sein könnte. Dafür spricht auch die hohe prognostische Aussagekraft der Insulinresistenz im nichtdiabetischen Kollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz (4). Im klinischen Alltag finden quantitative Messungen der Insulinsensitivität mangels praktikabler Methoden kaum Anwendung, so dass ihr als Therapiezielgröße noch keine Bedeutung zukommt.

Als Referenzmethode zur Bestimmung der Insulinsensitivität kann heute die apparativ und zeitlich sehr aufwendige Glukose-clamp-Technik angesehen werden (63, 88). Nachteile dieser Methode sind die Messungen im supraphysiologischen Bereich sowie ihre Komplexität. In der vorliegenden Studie erfolgte die Bestimmung der Insulinsensitivität unter Verwendung des ivGTT. Hierbei erfolgt die Bestimmung der Plasmaprofile von Glukose und Insulin innerhalb des physiologischen Bereiches, ein entscheidender Vorteil gegenüber den anderen Methoden. Anschließend wird die Wechselbeziehung der gemessenen Profile durch ein mathematisches Modell nach Bergmann (Minimal-Model-Methode) ausgewertet. Diese Minimal-Model-Methode wurde für die Anwendung bei Herzinsuffizienz-Patienten optimiert (64). Sie bietet im Vergleich zu anderen Methoden eine bessere

Reproduzierbarkeit und Trennschärfe der Ergebnisse, was die Aussagekraft der Methode unterstreicht (89). Da diese Methode für die korrekte Bestimmung der Insulinsensitivität eine endogene Insulinantwort auf eine vorher definierte Glukosemenge benötigt, ist sie bei vorliegendem manifestem Diabetes nicht anwendbar (65). Durch Ausschluss von Patienten mit Diabetes mellitus konnte von einer adäquaten endogenen Insulinantwort zur Bestimmung der Insulinsensitivität ausgegangen werden. Im klinischen Alltag ist die Methode des ivGTT zur Bestimmung der Insulinsensitivität trotz des geringeren technischen Aufwands gegenüber anderen Methoden wenig verbreitet. Sie ist invasiv und erfordert einen hohen zeitlichen Aufwand sowie eine Computergestützte Auswertung, der Prozess des „modelling“ ist sehr komplex und unanschaulich. Die Anwendung ist meist auf Studien begrenzt. Fehlerquellen bei der Durchführung des ivGTT könnten im fehlerhaften Umgang mit den entnommenen Blutproben (Sedimentation, Kühlung, Zentrifugation, Einhalten des Zeitfensters zwischen den einzelnen Blutentnahmen) liegen. Die Methode des ivGTT, aber auch der Glukose-Clamp-Technik, stellen aufgrund fehlender Praktikabilität einen Schwachpunkt in der diagnostischen und therapeutischen Ausnutzung der Insulinsensitivität als prognostischen Marker dar. Andere Methoden zur Bestimmung der Insulinsensitivität wie HOMA (Homeostasis Model Assessment) (90), FIRI (Fasting Insulin Resistance) (91), QUICKI (Quick Insulin Check Index) (92), oGTT (oraler Glukosetoleranztest) (93) sind weniger aufwendig in Ihrer Durchführung, zeigen aber nur semiquantitative Ergebnisse in nicht physiologischen Bereichen oder gefährden den Patienten zum Beispiel durch Hypoglykämien (50).

Die Insulinsensitivität wird von den Gesamtmassen aus Fett- und Muskelgewebe sowie durch die Gewebeverteilung beeinflusst. Um Auswirkungen der Therapie auf die Körperzusammensetzung beurteilen zu können, wurden DEXA-Scans jeweils zu Beginn und am Ende der Studienphase durchgeführt. Der oft verwendete und einfach zu bestimmende BMI lässt keine Unterscheidung von Muskel- und Fettgewebsanteil zu. Der DEXA Scan hingegen bietet den Vorteil, dass genaue Messungen der Körpergewebeverteilung (Knochen, Fett, Muskeln) möglich sind. Nachteile dieser Methode für den klinischen Alltag sind der hohe technische als auch zeitliche Aufwand.

Körperliche Aktivität, Skelettmuskulatur und Insulinsensitivität sind drei untrennbare Faktoren der chronischen Herzinsuffizienz. Physische Aktivität stimuliert die Insulinsensitivität durch GLUT4-abhängige Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur (94). Eine verminderte GLUT4-Exprimierung in direkter Korrelation zur reduzierten Insulinsensitivität wurde für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen (45). Ein Mehr an körperlicher Aktivität verbessert den Glukosestoffwechsel und erhöht so die Effizienz des Skelettmuskels. Additiv verstärkende Faktoren der verminderten Insulinsensitivität bei chronischer Herzinsuffizienz sind zum einen ein Minimum an körperlicher Ertüchtigung und zum anderen der vermehrt sitzende Lebensstil mit wenig körperlicher

Aktivität. Nachgewiesene positive Effekte nach angemessenem körperlichem Training bei chronischer Herzinsuffizienz zeigen, dass die metabolische Komponente und die Beeinflussung dieser einen wichtigen Stellenwert in der Therapie zu haben scheinen. Alle Teilnehmer dieser Studie waren körperlich wenig aktiv, meist in Korrelation zur Schwere der Erkrankung. Zu Studienbeginn und Studienende wurde im Rahmen der Anamnese die körperliche Aktivität während der Prüfphase eines jeden Patienten erfragt. Kein Patient beteiligte sich aktiv an Sportprogrammen. Die Patienten gaben in beiden Behandlungsgruppen an, ihr Verhalten bezüglich sportlicher Aktivitäten während der Studie nicht verändert zu haben. Es ist demnach unwahrscheinlich, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität im Studienkollektiv durch vermehrte körperliche Aktivität beeinflusst wurde.

Die Auswertung der Daten zeigt dass die 16-wöchige Therapie mit dem Angiotensinrezeptor-Blocker Irbesartan, zusätzlich zur Standardtherapie die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz verbessern konnte. Es konnte gezeigt werden, dass eine Bewertung der Insulinsensitivität mit Hilfe der angewandten Methodik (ivGTT und Minimal Model) auch bei kleiner Fallzahl möglich ist. Im klinischen Alltag ist die angewandte Methodik nicht praktikabel und somit nicht übertragbar. Spezifisch metabolische Therapieoptionen zur Verbesserung der Insulinsensitivität existieren gegenwärtig nicht. Gegenstand weiterer Untersuchungen sollte es sein, herauszufinden ob die zielgerichtete Therapie der Insulinresistenz bei chronischer Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Symptomatik sowie des klinischen Status der Patienten führt.

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
AHA	American Heart Association
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASAT	Asparat-Aminotransferase
AP	Angina pectoris
BMI	Body Mass Index
$\beta$ -Blocker	Beta-Rezeptorenblocker
CHF	Chronic Heart Failure
DEXA-Scan	Duale Röntgenabsorptionsmetrie
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLUT4	Glukosetransporter Typ 4
ivGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
HDL	High Density Lipoprotein; HDL Cholesterol
HbA1c	glykolysiertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LDL	Low Density Lipoprotein
MR-proANP	Mittregionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PPAR $\gamma$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\gamma$
Peak VE	Maximales Atemminutenvolumen
Peak VO <sub>2</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahmekapazität in ml/min
Peak VCO <sub>2</sub>	Maximale Kohlenstoffdioxidabgabe in ml/min
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck
RER	Respiratory Exchange Ratio (respiratorischer Quotient)
SD	Standardabweichung
SEM	Geschätzter Standardfehler
Si	Insulinsensitivitätsindex

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VE	Atemminutenvolumen in l/min
VHF	Vorhofflimmern
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme in l/min
VCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidabgabe in l/min

<b>Tabellenverzeichnis</b>		Seite
<b>Tabelle 1.1</b>	Klinische Beurteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach Schweregrad in NYHA-Stadien	9
<b>Tabelle 1.2</b>	Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz nach der AHA	9
<b>Tabelle 3.1</b>	Studienprotokoll	22
<b>Tabelle 4.1</b>	Klinische Grundcharakterisierung der Studienpopulation zu Studienbeginn vor der Intervention. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD), p-Wert für Placebo versus Irbesartan	32
<b>Tabelle 4.2</b>	Begleitmedikation (angegeben in %) der Studienpopulation, p-Wert-Berechnung für Placebo versus Irbesartan	32
<b>Tabelle 4.3</b>	Nüchtern glukose-, Insulinkonzentration und Insulinsensitivität der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn, angegeben werden Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, p-Wert-Berechnung für Irbesartan versus Placebo	33
<b>Tabelle 4.4a</b>	Nüchternwerte für Glukose und Insulin der Irbesartangruppe zu Studienbeginn sowie 16 Wochen nach Therapie. Angegeben sind $\pm$ SD, p-Wert berechnet für 16 Wochen versus Studienbeginn (t-Test für verbundene Stichproben)	36
<b>Tabelle 4.4b</b>	Nüchternwerte für Glukose und Insulin der Placebogruppe zu Studienbeginn sowie nach 16 Wochen Therapie. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD, p Wert berechnet für 16 Wochen versus Studienbeginn (t-Test für verbundene Stichproben)	36
<b>Tabelle 4.5</b>	Behandlungseffekt auf klinische und biochemische Parameter nach 16 Wochen Therapie mit Irbesartan versus Placebo bei Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD, p-Werte für unverbundene Stichproben	38
<b>Tabelle 4.6</b>	Unerwünschte Ereignisse, angegeben wird die Zahl der Patienten	40

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>	
<b>Abbildung 1.1</b>	Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Bezug zur NYHA-Klasse im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen	12
<b>Abbildung 3.1</b>	Studienablauf	22
<b>Abbildung 3.2</b>	Biphasischer Verlauf der Plasmainsulinkonzentration während des ivGTT	25
<b>Abbildung 3.3</b>	Anpassung der gemessenen Glukosekonzentrationen zur Berechnung der Insulinsensitivität mit dem Minimal-Model-Ansatz	27
<b>Abbildung 4.1</b>	Individuelle Änderungen der Insulinsensitivität nach 16-wöchiger Irbesartan-Therapie versus Placebo. Punktpaare verbinden die Mittelwerte $\pm$ SD,  (1) p-Wert für Kovarianzanalyse, adjustiert für Studienbeginn  (2) p- Wert für Änderung der Si nach Intervention innerhalb jeder Behandlungsgruppe (gepaarte Stichproben)	34
<b>Abbildung 4.2</b>	Änderung der Insulinsensitivität von der Basislinie (Change from baseline) zwischen den Gruppen (Irbesartan versus Placebo) nach 16 Wochen Therapie, angegeben sind Mittelwerte mit SEM	35

## Literaturverzeichnis

1. John J.V. McMurray (Chairperson) (UK) SAG, Stefan D. Anker (Germany), et. al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 33: 1787–1847, 2012.
2. Doehner W, Anker SD, Coats AJ. Defects in insulin action in chronic heart failure. *Diabetes Obes Metab* 2: 203-12, 2000.
3. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 30 (2): 527-32, 1997.
4. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46 (6): 1019-26, 2005.
5. Group NS. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362 (16): 1477-90, 2010.
6. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 109 (17): 2054-7, 2004.
7. WDoehner. Chronische Herzinsuffizienz-eine metabolische Erkrankung: Von der Pathophysiologie zu neuen Therapieansätzen. *Up2Date* 10, 2005.
8. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 46 (6): e1-82, 2005.
9. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106 (24): 3068-72, 2002.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, <http://www.gbe-bund.de/> Häufigste Todesursachen je 100.000 Einwohner [Gesundheit in Deutschland, 2006].
11. Gesundheitswesen, Ursachen insgesamt, Destatis Gesundheitskosten. In: Bundesamt S, ed, 2002.
12. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26 (11): 1115-40, 2005.

13. Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, Lopez-Sendon J, Hobbs FD, Grobbee DE, Boccanelli A, Cline C, Macarie C, Dietz R, Ruzylo W. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J* 26 (22): 2413-21, 2005.
14. Dominguez LJ, Parrinello G, Amato P, Licata G. Trends of congestive heart failure epidemiology: contrast with clinical trial results. *Cardiologia* 44 (9): 801-8, 1999.
15. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 39 (1): 60-9, 2002.
16. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20 (6): 421-8, 1999.
17. Roger VL WS, Redfield MM, Hellermann, Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population. *JAMA* 292(3):344-50, 2004.
18. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 53 (3): 229-35, 2000.
19. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83 (5): 596-602, 2000.
20. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 339 (13): 861-7, 1998.
21. Schunkert H. Prävalenz der Chronischen Herzinsuffizienz: neueste Daten zur Epidemiologie; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung; Presstext DGK 04/2003.
22. Redfield MM. Heart failure--an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 347 (18): 1442-4, 2002.
23. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol* 41 (9): 1606-10, 2003.
24. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 96 (2): 526-34, 1997.
25. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 20 (1): 248-54, 1992.
26. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 20 (9): 683-93, 1999.
27. Cerqueira-Gomes M, Polonia J, Brandao F, Ramalhao C, da Faria DB. [Neuro-hormonal mechanisms in heart failure -- from physiopathology to treatment]. *Rev Port Cardiol* 20 Suppl 5: V-99-122; discussion V-123-5, 2001.

28. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 93 (2): 210-4, 1996.
29. Drexler H, Hornig B. Importance of endothelial function in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 27 Suppl 2: S9-12, 1996.
30. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Qjm* 91 (3): 199-203, 1998.
31. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 69 (6): 1079-87, 1984.
32. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 18 (2): 259-69, 1997.
33. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 85 (4): 1364-73, 1992.
34. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* (37): 1595-607, 1988.
35. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance 5-6 November 1997. *Diabetes Care*; 21:310-314., 1998.
36. Himsworth HP. Diabetes mellitus. It's differentiation in insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1: 127-130, 1936.
37. Flier JS. An overview on insulin resistance. In: Moller DE (ed.) *Insulin resistance.*: 1-8, 1993.
38. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* (184): 1648-1649, 1959.
39. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Deutsch Ges Wes.* (36): 354-551, 1988.
40. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44: 121-31, 1993.
41. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8): 3574-8, 2001.
42. Scott M, Grundy M, PhD, H. Bryan Brewer Jr M, James I. Cleeman M, Sidney C. Smith Jr M, Claude Lenfant M, Participants ftC. NHLBI/AHA Conference Proceedings; Definition of Metabolic Syndrome; Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition *Journal of the American Heart Association*, 2004.
43. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 15 (11): 1528-32, 1994.
44. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, Rouleau JL, Sigouin C, Solymoss CB, Tsuyuki R, White M, Yusuf S. Glucose and insulin abnormalities relate to

- functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 21 (16): 1368-75, 2000.
45. Doehner W, Gathercole D, Cicoira M, Krack A, Coats AJ, Camici PG, Anker SD. Reduced glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in non-diabetic chronic heart failure patients independently of body composition. *Int J Cardiol* 138 (1): 19-24.
  46. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gambardella A, Gualdiero P, Lama D, Varricchio G, Gentile S, Varricchio M. Prognostic importance of insulin-mediated glucose uptake in aged patients with congestive heart failure secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am J Cardiol* 83 (9): 1338-44, 1999.
  47. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325 (5): 293-302, 1991.
  48. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 94 (5): 1714-21, 1994.
  49. MacDonald MR PM, et.al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 29: 1224- 1240, 2008.
  50. M. Knops WD. Insulinresistenz bei Herzinsuffizienz: Pathophysiologie, Messmethoden, Therapie. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz Band 21, 5/2012: 295- 306, 2012.*
  51. Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 18 (6): 971-80, 1997.
  52. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* 342 (8873): 707-9, 1993.
  53. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Olofsson B, Probstfield J, McMurray JV. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 112 (1): 48-53, 2005.
  54. Kjeldsen SE JS, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al.VALUE trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 24: 1405-12, 2006.
  55. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369 (9557): 201-7, 2007.
  56. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8 (4): 261-8, 2006.
  57. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359 (9311): 995-1003, 2002.
  58. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients

- with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362 (9386): 759-66, 2003.
59. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362 (16): 1477-90.
  60. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 38 (4): 884-90, 2001.
  61. Picard F, Auwerx J. PPAR( $\gamma$ ) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr* 22: 167-97, 2002.
  62. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboid S, Hennuyer N, Ruiz P, Unger T, Staels B, Kintscher U. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 54 (12): 3442-52, 2005.
  63. Swan JW, Walton C, Godsland IF. Assessment of insulin sensitivity in man: a comparison of minimal model- and euglycaemic clamp-derived measures in health and heart failure. *Clin Sci (Lond)* 86 (3): 317-22, 1994.
  64. Doehner W, Anker SD, Godsland IF. Optimizing insulin sensitivity assessment using the minimal model in chronic heart failure. *Horm Metab Res* 37 (2): 106-10, 2005.
  65. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 79 (3): 790-800, 1987.
  66. Yang YJ, Youn JH, Bergman RN. Modified protocols improve insulin sensitivity estimation using the minimal model. *Am J Physiol* 253 (6 Pt 1): E595-602, 1987.
  67. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236 (6): E667-77, 1979.
  68. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 40 (9): 972-7, 1991.
  69. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 118 (12): 1250-8, 2008.
  70. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by  $^{13}\text{C}$

- nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 322 (4): 223-8, 1990.
71. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28 (5): 1092-102, 1996.
  72. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Cicoira M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD, Strasburger CJ. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* 145 (6): 727-35, 2001.
  73. Cleland J, Swedberg K, Follath F, et al. . Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24: 442-63, 2003.
  74. Attanasio P AS, Doehner W, von Haeling S. Hormonal consequences and prognosis and prognosis of chronic haert failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 224-230, 2011.
  75. Derosa G CA, D'Angelo A, et al. . Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res.* 29(11): 849-56, 2006.
  76. Kintscher U BP, Paar WD, Thoenes M, Unger T Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: A sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovascular Diabetology* 6:12, 2007.
  77. Klaus G Parhofer FMaMK. Effect of the angiotensin receptor blocker irbesartan on metabolic parameters in clinical practice: the DO-IT prospective observational study. *Cardiovascular Diabetology* 6 (36 doi:10.1186/1475-2840-6-36), 2007.
  78. Lindholm LH IH, Dahlof B et. al. . . Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359:1004-1010.
  79. McMurray JJ OJ, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362: 767-71, 2003.
  80. Ärzteschaft Add. Arzneiverordnung in der Praxis. Handlungsleitlinie Herzinsuffizienz aus Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (3. Auflage)  
Sonderheft 3, Band 34, April 2007.
  81. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547- 1559, 2008.
  82. Fogari R ZA, Ferrari I, et al. Comparative effects of telmisartan and eprosartan on insulin sensitivity in the treatment of overweight hypertensive patients. *Horm Metab Res* 2009;41:893-8, 2009.
  83. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan

- M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359 (23): 2456-67, 2008.
84. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 14 (3): 203-9, 1991.
  85. Barzilay JI, Cutler JA, Davis BR. Antihypertensive medications and risk of diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16 (3): 256-60, 2007.
  86. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356 (24): 2457-71, 2007.
  87. Munoz MC AD, Dominici FP, et al. Irbesartan restores the in-vivo insulin signaling pathway leading to Akt activation in obese Zucker rats. *J Hypertens* 24: 1607-1617, 2006.
  88. DeFronzo RA TJ, Andreas R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223, 1979.
  89. Szabo T vHS, Habedank D, Rauchhaus M, Lainscak M, Sandek A, Schefold J, Anker SD, Doehner W. Applied Cachexia Research, Department of Cardiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité-University Medical School, Berlin, Germany. Usefulness of minimal modelling to assess impaired insulin sensitivity in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 147(1): 47-51, 2011.
  90. Matthews DR HJ, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
  91. Duncan MH SB, Wise PH, et al. A simple measure of insulin resistance index? *Lancet* 347: 770, 1996.
  92. Katz A NS, Mather K, Baron AD, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410, 2000.
  93. Matthaehi S BR, Fritsche A, Gallwitz B, et al. Medical atihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellizus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 117: 522-557, 2009.
  94. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (13): 5817-21, 1995.

## Eidesstattliche Erklärung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Todorovic versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Einfluß von Angiotensin Rezeptorblockade mit Irbesartan auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz - Ergebnisse einer randomisierten, Placebo kontrollierten Doppelblindstudie“ 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](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Grafiken 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 Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin 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**

Johanna Todorovic hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1**

Doehner W, Todorovic J, Kennecke C et. al. Improved insulin sensitivity by the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with systolic heart failure: a randomized double-blind placebo-controlled study. Int J Cardiol 2012; 161(3):137-42.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendurchführung aller patientenbezogener Aspekte der Studie, Durchführung/ Mitwirkung der klinischen Tests (gegebenenfalls unter ärztlicher Aufsicht). Primäre Verarbeitung der Laborproben. Komplette Dokumentation, Datenerhebung, Erstellung der Datenbank mit Datenanalyse, Interpretation der Ergebnisse, Beteiligt am Schreiben des Manuskriptes, komplett selbständiges Verfassen der Dissertation.

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

Unterschrift der Doktorandin

## Danksagung

An erster Stelle danke ich von Herzen meiner Familie insbesondere meinen lieben Eltern, meinem lieben Ehemann die mein Studium ermöglicht haben, an mich glauben, mir immer zur Seite stehen, mich liebevoll unterstützen und aufmuntern.

Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfram Doehner danke ich für seine Geduld, Aufrichtigkeit und kontinuierliche großartige Unterstützung während der gesamten Studienphase.

Ein weiterer Dank gilt dem gesamten Team des Instituts für Angewandte Kachexieforschung,

Insbesondere möchte ich meiner lieben Freundin Cornelia Kennecke für die Unterstützung, Aufmunterung und die gemeinsame Zeit während der Studiendurchführung danken.

Ich möchte mich auch für das entgegengebrachte Vertrauen der Studienteilnehmer bedanken.

Ebenso sei allen ein Dankeschön ausgesprochen, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, aber namentlich keine Erwähnung finden.

## **Tabellarischer Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Johanna U. Todorovic