

## **Pressemitteilung**

Seiten: 6

Zeilen: 200

Anschläge: ca. 8.000

	rausch public relations	Marietta Rausch
Tel:	+49 2175 166 800	Neukirchener Str. 72
Fax:	+49 2175 167 130	42799 Leichlingen, Deutschland
E-mail:	marietta.rausch@rausch-pr.de	Internet: www.rausch-pr.de
Datum:	17. April 2008	

1

2 **PETN bei Diabetes mellitus Typ 2**

3 **Oxidativer Stress und Endothelfunktion –**

4 **Brückenschlag zwischen Kardiologie und**

5 **Diabetologie**

6

7 Die endotheliale Dysfunktion spielt eine zentrale Rolle in der

8 Pathogenese der koronaren Herzerkrankung. Zur

9 Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion trägt im

10 Wesentlichen vaskulärer oxidativer Stress bei. Als

11 hauptsächliche Risikofaktoren der endothelialen Dysfunktion

12 nannte Professor Berndt Lüderitz aus Bonn bei einem von

13 Actavis Deutschland veranstalteten Symposium beim

14 diesjährigen Kardiologenkongress im April in Mannheim das

15 Rauchen, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und

16 insbesondere Diabetes mellitus. Danach treten kardiovaskuläre

17 Ereignisse bei Patienten mit Diabetes und koronarer

18 Herzkrankheit vier bis sechs Mal häufiger auf. Die Mortalität ist

19 um 65 bis 80 Prozent erhöht. Die Folgen der Atherosklerose –

20 akuter Myokardinfarkt und Schlaganfall – stellen nach Aussage

21 von Professor Nikolaus Marx aus Ulm die Haupttodesursache

22 bei Patienten mit Diabetes mellitus dar.

23

24 Neben Plaquebildung und Ruptur ist oxidativer Stress ein

25 wesentlicher Risikofaktor bei Atherosklerose. Die

26 Hyperglykämie, so Professor Malte Kelm aus Düsseldorf,

27 löse bekanntermaßen eine endotheliale Dysfunktion aus.

rausch Public Relations  
Neukirchener Str. 72  
42799 Leichlingen  
Telefon 02175/166800  
Telefax 02175/167130  
e-mail: info@rausch-pr.de  
www.rausch-pr.de

28 Auch hier komme dem oxidativen Stress eine maßgebende  
29 Rolle zu. Oxidativer Stress könne bei Diabetes Typ 1 und  
30 Typ 2 durch verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies  
31 (ROS) in Mitochondrien ausgelöst werden. Der oxidative  
32 Stress und dessen Implikationen eröffne eine neue  
33 Dimension in der Wertung und Gewichtung kardiovaskulärer  
34 Risikofaktoren. Das gelte, so Kelm, insbesondere für  
35 Diabetes mellitus.

36

37 ***Nitratresistenz bei Diabetikern besonders***  
38 ***stark ausgeprägt***

39 „Das Endothel hat eine Schlüsselrolle und muss als  
40 eigenständiges Organ aufgefasst werden,“ erläuterte  
41 Professor Thomas Münzel aus Mainz in Mannheim. Es  
42 reguliere die Produktion von vasoaktiven, wachstums- und  
43 matrixmodulierenden Substanzen, den Tonus und das  
44 Wachstum der Gefäße, moduliere die Zellmigration,  
45 beeinflusse das Wachstum von glatten Muskelzellen und  
46 hemme die Thrombozyten- und Monozytenaggregation  
47 sowie ihre Adhäsion und Infiltration.

48

49 Als vom Endothel produzierte Substanzen nennt Münzel  
50 Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>). Stickstoff  
51 löst die Vasorelaxation der Gefäße aus. Außerdem wirkt  
52 Stickstoff antiaggregatorisch und verhindert so die  
53 Freisetzung von gefäßverengenden Substanzen.  
54 Radikalbildene Enzyme produzieren reaktive  
55 Sauerstoffspezies, die NO abbauen und über die Reduktion  
56 der vaskulären NO-Bioverfügbarkeit die endotheliale  
57 Dysfunktion auslösen.

58

59 NO-Donatoren könnten ebenfalls die Endothelfunktion  
60 beeinflussen. Das gelte allerdings nicht für alle Nitrate. Seit  
61 wenigen Jahren weiß man, dass die Dauergabe von  
62 Nitroglyzerin und die Di- sowie Mononitrate (ISDN, ISMN)  
63 durch die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen die  
64 Endothelschicht der Gefäße eher schädigt als schützt. Mit

65 Ausnahme des PETN, das das Endothel keineswegs zu  
66 schädigen, vielleicht sogar zu schützen scheint, weil es  
67 keine Nitratoleranz in den Gefäßen induziert.  
68 Tierexperimentell ist das längst nachgewiesen. Eine  
69 randomisierte klinische Studie, die PENTA-Studie, die von  
70 der Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Mainz unter Leitung  
71 von Münzel im vergangenen Jahr publiziert wurde, konnte  
72 dies belegen.

73

#### 74 ***Inflammation als „common soil“ für Diabetes und*** 75 ***Atherosklerose***

76 Als „common soil“ bezeichnet Marx die chronischen  
77 Entzündungsprozesse, die an der Pathogenese sowohl des  
78 Diabetes Typ 2 als auch der Atherosklerose beteiligt sind.  
79 Seiner Aussage nach ist einer der Hauptfaktoren, die zur  
80 steigenden Diabetesinzidenz beitragen, die zunehmende  
81 Adipositas. Fettgewebe, vor allem viszerales Fettgewebe,  
82 setzt eine Reihe von Zytokinen und Mediatoren frei, die zu  
83 einer systemischen Entzündungsreaktion mit Wirkung auf  
84 den Diabetes mellitus, die Atherosklerose und die  
85 Insulinresistenzentstehung führen. Noch vor der eigentlichen  
86 Manifestation der Erkrankungen finden sich prädiktive  
87 Marker für deren Auftreten. Nach Marx' Meinung müssen  
88 zukünftige Studien an großen Populationen zeigen, ob  
89 Interventionen, die die systemischen Entzündungsreaktionen  
90 beeinflussen, das Risiko für Diabetes reduzieren und so die  
91 Prognose der Patienten verbessern.

92

#### 93 ***Diabetes-Therapie: Paradigmenwechsel nach ADVANCE*** 94 ***und ACCORD?***

95 Dass eine normwertnahe Glukoseeinstellung mikrovaskuläre  
96 Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 -  
97 wie z.B. Nephropathie und Retinopathie - verhindert, ist laut  
98 Aussage von Professor Burkhard Göke aus München gut  
99 belegt. Weniger gut sei jedoch die Studienlage zum Effekt  
100 einer normwertnahen Glukoseeinstellung auf  
101 makrovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt und

102 cerebraler Insult. Noch stütze man sich bei der  
103 antihyperglykämischen Therapie auf die UKPDS-Daten, die  
104 bei erniedrigten HBA1c-Werten zwar einen deutlichen Trend  
105 zur Reduktion von Herzinfarkten zeigten, die allerdings nicht  
106 signifikant war.

107

108 Die Erwartungen an die im vergangenen Jahr vorgestellten  
109 ADVANCE- und die ACCORD-Studie waren  
110 dementsprechend hoch.

111

112 Die Ergebnisse der ADVANCE-Studie mit über 11.000  
113 Patienten zeigten, dass eine intensiviertere  
114 antihyperglykämische Therapie, mit der unter Vermeidung  
115 von Nebenwirkungen ein HBA1c-Zielwert von unter 6,5  
116 Prozent erreicht werden soll, mit einer signifikanten  
117 Reduktion der Progression bzw. des Neuauftretens der  
118 Nephropathie um relativ 21 Prozent assoziiert ist. Der  
119 primäre Endpunkt – kombinierte mikro- und makrovaskuläre  
120 Erkrankungen – war unter intensiverer  
121 antihyperglykämischer Therapie nach 5 Jahren Studiendauer  
122 signifikant reduziert. Allerdings gab es bei der Reduktion  
123 alleiniger makrovaskulärer Erkrankungen keine  
124 Signifikanzen.

125

126 Bei der ACCORD-Studie war die Therapie in einem der drei  
127 Studienarme „brutalstmöglich antihyperglykämisch“. Die  
128 Gesamtmortalität stieg im Verlauf der Studie um 22 Prozent  
129 an. Göke vermutet, dass Patienten in der Primärprävention  
130 von aggressiver Therapie profitieren können, wohingegen  
131 sie in der Sekundärprävention einem erhöhten Risiko  
132 ausgesetzt sind.

133

134 Als Folgerung aus den beiden Studien hält er eine  
135 Absenkung des HBA1c-Wertes auf 6,5 Prozent für  
136 vorteilhaft, wenn folgende therapeutische Vorgehensweise  
137 beachtet wird:

138

- 139 - Hypoglykämien (insbesondere schwere) sollten  
140 weitestgehend vermieden werden  
141 - der therapeutische Effekt sollte nicht mit einer  
142 wesentlichen Gewichtszunahme einhergehen  
143 - wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen  
144 Antidiabetika (in der Regel mehr als zwei) und  
145 insbesondere die Beibehaltung dieser  
146 Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von  
147 Insulin sollte vermieden werden.  
148

149 ***Protektive Eigenschaften von PETN erneut bestätigt***

150 PETN, das bestätigten noch weitere freie Vorträge beim  
151 diesjährigen Kardiologenkongress, schädigt im Gegensatz  
152 zu anderen Nitraten das Endothel nicht. Im Gegenteil, es  
153 scheint eine Art Schutzwirkung zu entfalten, wie die aktuelle  
154 randomisierte klinische PENTA-Studie der Universität Mainz  
155 zeigt. PETN inhibiere, so Boris Schnorbus aus der  
156 Arbeitsgruppe von Professor Thomas Münzel, die ALDH-2  
157 Aktivität nicht, sondern steigere sogar die Empfindlichkeit  
158 gegenüber Nitroglycerin. „Unsere Ergebnisse bestätigen,  
159 dass die chronische Behandlung von KHK-Patienten mit  
160 PETN keine nachteiligen Auswirkungen auf die  
161 Endothelfunktion hat.“  
162

163 Die vasoprotektiven Eigenschaften von PETN beruhen,  
164 ergänzte Dr. Tatsiana Surorava von der Universität  
165 Düsseldorf, auch auf einer gesteigerten Expression von  
166 Angiotensin Typ 2 (AT-2), das habe eine eigene *in vivo*  
167 Untersuchung jetzt gezeigt. Diesen Effekt habe neben PETN  
168 nur endogen produziertes NO.  
169

170 NO-Donatoren beeinflussen auf unterschiedliche Art die  
171 zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPC) bei  
172 Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Bei Patienten, die  
173 mit ISDN behandelt worden sind, kommt es nach 14  
174 Therapietagen zu ersten Anzeichen einer endothelialen  
175 Dysfunktion. Auf die EPC hatte in dieser Untersuchung von

176 Dr. Thomas Thum aus Würzburg ISDN keinerlei Effekt. Im  
177 Gegensatz dazu erhöhte PETN die Zahl der EPC und führte  
178 gleichzeitig zu einer Verbesserung ihrer Funktion. Bei KHK-  
179 Patienten haben, so Thum, Nitrate nur dann einen  
180 anhaltenden atheroprotektiven Effekt, wenn sie Anzahl und  
181 Funktion der EPC positiv beeinflussen wie es für PETN  
182 nachgewiesen ist.