

## Efectos pleiotrópicos de telmisartán en el paciente diabético

José Tuñón<sup>a,b</sup>, Marta Ruiz-Ortega<sup>c</sup>, José Luis Martín-Ventura<sup>c</sup>, Nieves Tarín<sup>d</sup> y Jesús Egido<sup>b,c,e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Universidad Autónoma de Madrid. España.

<sup>c</sup>Laboratorio de Patología Vascul. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de Móstoles. Madrid. España.

<sup>e</sup>Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

La hipertensión coexiste frecuentemente con el daño renal y con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) no sólo disminuyen la proteinuria y el daño renal, sino que pueden tener efectos metabólicos beneficiosos. Además, algunos ARA-II, como el telmisartán tienen similitud estructural con las glitazonas y son agonistas parciales de los receptores PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* ). Estos receptores aumentan la sensibilidad a la insulina, disminuyendo la glucemia y la concentración plasmática de ácidos grasos. De acuerdo con esto, el telmisartán disminuye los valores de colesterol total, LDL, glucosa e insulina. Sin embargo, otros ARA-II sin esta acción sobre los PPAR- $\gamma$  reducen la incidencia de diabetes. Por tanto, debemos esperar los resultados de los estudios en marcha ONTARGET y TRANSCEND para comprobar si este favorable perfil metabólico de telmisartán se traduce en beneficios adicionales en términos de reducción de riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Angiotensina. Diabetes. Colesterol.

### Pleiotropic Effects of Telmisartan in Diabetic Patients

Hypertension frequently coexists with renal disease and abnormalities in lipid and glucose metabolism. Angiotensin II receptor antagonists (ARA IIs) not only decrease proteinuria and renal damage, but may also have beneficial metabolic effects. This action may be due to the inhibition of the angiotensin effects, which interferes with glucose metabolism. In addition, some ARA IIs, such as telmisartan, are structurally similar to the thiazolidinediones and act as partial agonists of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). These receptors increase sensitivity to insulin, thereby decreasing glycemia and plasma fatty acid concentrations. Accordingly, telmisartan reduces total cholesterol, low-density lipoprotein, glucose and insulin levels. However, ARA IIs that do not have this effect on PPAR- $\gamma$  have been shown to reduce the incidence of diabetes. Consequently, we must await the results of ongoing ONTARGET and TRANSCEND studies to confirm whether telmisartan's favorable metabolic effects translate into the additional benefit of cardiovascular risk reduction.

**Key words:** Angiotensin. Diabetes. Cholesterol.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad está bien claro que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular debe hacerse de modo global y no aislado, dado su efecto sinérgico. Así, cuando se trata a un paciente hipertenso, deben estudiarse y tratarse los demás factores para reducir su riesgo cardiovascular global. Es más, los objetivos terapéuticos que se deben alcanzar están condicionados por el número total de factores de riesgo que presenta el individuo. La hipertensión arterial (HTA) coexiste

frecuentemente con otros factores, como el sobrepeso, la dislipidemia y la diabetes mellitus (DM). Además, la presencia de cifras de presión arterial (PA) y glucemia por encima de rangos no considerados tradicionalmente patológicos, combinada con elevaciones de los triglicéridos, obesidad abdominal o concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aumenta el riesgo cardiovascular y constituye el llamado síndrome metabólico<sup>1</sup>. Por otra parte, la HTA puede producir daño renal, que incrementa aún más el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

En este contexto, la creciente prevalencia de DM tipo 2 y el propio síndrome metabólico ha generado un gran interés acerca de los efectos que los fármacos empleados en el tratamiento de la HTA puedan tener sobre la glucemia, las concentraciones lipídicas y la función renal<sup>1,3,4</sup>. En el pasado, la atención se centraba

Correspondencia: Dr. J. Egido.  
Laboratorio Patología Cardiovascular. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: [jegido@fjd.es](mailto:jegido@fjd.es)

## ABREVIATURAS

Ang: angiotensina.  
 ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
 CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo.  
 DM: diabetes mellitus.  
 ECA-2: enzima de conversión de la angiotensina II.  
 HTA: hipertensión arterial.  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
 IL-6: interleucina-6.  
 IRAP: aminopeptidasa regulada por insulina.  
 MCP-1: proteína-1 quimioattractante de monocitos.  
 PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.  
 PTHrP: hormona paratiroidea.  
 PPAR- $\gamma$ : *peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* .  
 SRA: sistema renina-angiotensina.  
 TGF- $\beta$ : factor- $\beta$  transformante del crecimiento.  
 TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .

en las alteraciones del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono producidas por diuréticos y bloqueadores beta. Sin embargo, actualmente disponemos de hipotensores, como los moduladores del sistema renina-angiotensina (SRA), que no sólo no presentan estos efectos, sino que tienen algunas acciones favorables sobre el perfil metabólico del paciente y protegen del daño renal<sup>5-14</sup>.

## MODULADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y NEFROPROTECCIÓN

Como se explica con mayor detalle en otro artículo de esta monografía, los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARA-II) reducen la excreción de proteínas en la orina y evitan la progresión de la enfermedad renal hacia estadios terminales en pacientes hipertensos con o sin diabetes<sup>9-14</sup>. Este efecto, compartido con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), es independiente del grado de reducción de la PA obtenido, y es de gran importancia porque las concentraciones elevadas de albuminuria se relacionan con un incremento del riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. Así, en el estudio MARVAL, valsartán redujo la albuminuria de manera significativa frente a amlodipino en pacientes hipertensos con DM tipo 2, independientemente del grado de reducción de la PA<sup>12</sup>. En el estudio RENAAL, el losartán disminuyó las concentraciones de creatinina plasmática y la incidencia

de enfermedad renal terminal frente a placebo en una población similar<sup>13</sup>. La administración de irbesartán 300 mg/día produjo resultados similares frente a placebo y amlodipino<sup>14</sup>. Por último, el estudio DETAIL, realizado en sujetos con DM tipo 2 y nefropatía inicial, mostró que 80 mg/día de telmisartán no eran inferiores al tratamiento con 20 mg/d de enalapril en el grado de nefroprotección conferido<sup>15</sup>.

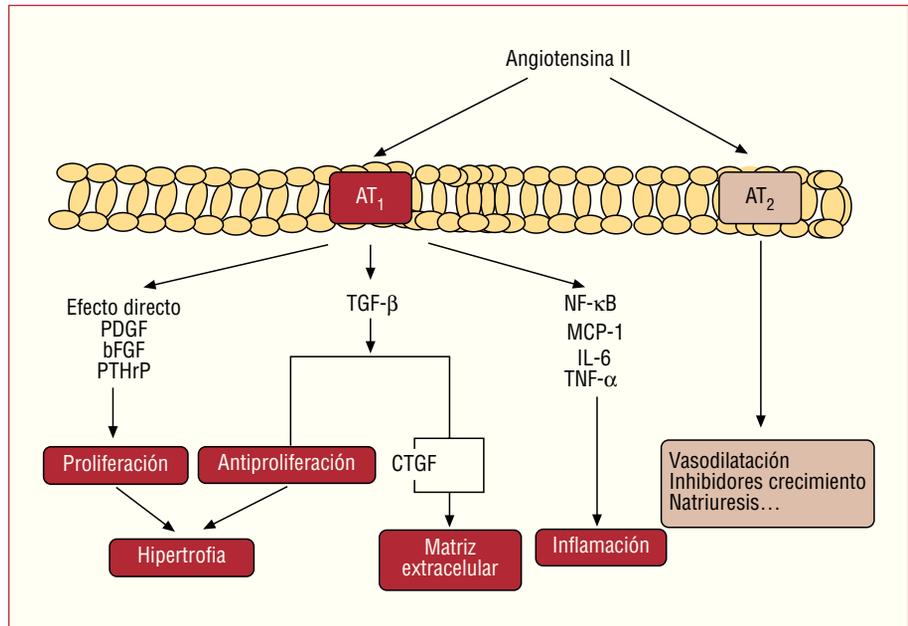
## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL DAÑO VASCULAR Y RENAL

La angiotensina II (Ang II) actúa a través de dos grandes subtipos de receptores: los AT<sub>1</sub> y los AT<sub>2</sub>, que pertenecen a la superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G<sup>16</sup> (fig. 1). Los receptores AT<sub>1</sub> participan en la mayor parte de las acciones fisiopatológicas de la Ang II y contribuyen al daño tisular en enfermedades renales y cardiovasculares. Estos receptores activan señales intracelulares comunes a las usadas por las citocinas, como movilización de calcio intracelular, la activación de proteinquinas, incluidas PKC, MAPK, cinasa de Rho, y las rutas JAK/STAT, y la activación de factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, AP-1 y Smad<sup>17,18</sup>. También destacan la transactivación de receptores tirosincinasas y la producción de ROS<sup>17-19</sup>. Los receptores AT<sub>2</sub> están implicados en la inhibición del crecimiento celular, la vasodilatación y el control de la natriuresis, entre otras funciones<sup>16,20</sup>. La estimulación de estos receptores induce la liberación de GMPc y óxido nítrico. Recientemente se han descrito nuevos componentes del SRA, como el sitio de unión de angiotensina IV (Ang IV), identificado como la aminopeptidasa regulada por insulina (IRAP), la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2), que genera Ang<sup>1-7</sup>, el receptor Mas que se une a la Ang<sup>1-7</sup> o el receptor de renina<sup>21</sup>.

La Ang II regula el crecimiento celular e induce proliferación, hipertrofia o apoptosis dependiendo del balance intracelular entre los factores de crecimiento y el tipo celular sobre el que actúen. A través de PDGF (*platelet-derived growth factor*) y bFGF (*basic fibroblast growth factor*) induce proliferación<sup>22,23</sup>. Además, hemos observado que la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), liberada también en respuesta a la Ang II, es una potente inductora de proliferación celular, tanto en células renales como de músculo liso vascular<sup>24,25</sup>. Otro de los factores cuya liberación es estimulada por la Ang II, el TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ), tiene acción antiproliferativa y, debido a este efecto, está implicado en la hipertrofia.

Por otra parte, la Ang II, vía receptores AT<sub>1</sub>, incrementa el depósito de proteínas de matriz extracelular, proceso mediado por la síntesis endógena de diversos factores de crecimiento. Además, el TGF- $\beta$  es clave en la fibrosis, al ser capaz de regular la síntesis y la de-

**Fig. 1.** Receptores de la Ang II. La mayoría de los efectos conocidos de esta hormona está mediada a través de los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Los receptores AT<sub>1</sub> median, además de la vasoconstricción, la proliferación y la hipertrofia celular, así como la acumulación de matriz extracelular y efectos proinflamatorios que contribuyen al daño vascular y renal. A los receptores AT<sub>2</sub> clásicamente se les asignan efectos opuestos, que compensarían las consecuencias de la estimulación de los receptores AT<sub>1</sub>.



gradación de la matriz extracelular. Se ha descrito la existencia de otro factor profibrótico a través del cual la Ang II media sus efectos: el CTGF (*connective tissue growth factor*). Este factor participa en procesos de fibrosis, incluidas enfermedades renales de diversa etiología, y en enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis e infarto de miocardio, y se expresa en respuesta a TGF- $\beta$ <sup>26</sup>. Nuestro grupo ha observado que la infusión sistémica de Ang II en ratas sanas induce su expresión, tanto renal como arterial, asociada con la presencia de fibrosis<sup>26,27</sup>. En modelos experimentales de daño renal, el tratamiento con IECA y antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> disminuye la sobreexpresión de CTGF y reduce la fibrosis<sup>22,28</sup>. En pacientes con HTA y DM tipo 1 se ha observado que losartán reduce la eliminación urinaria de CTGF<sup>29</sup>. Entre los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la acumulación de la matriz extracelular destacan la activación de las proteínas MAPK, la cinasa de Rho y procesos redox<sup>17</sup>. Las proteínas Smad son componentes esenciales en la ruta de señalización intracelular de TGF- $\beta$  y actúan como factores de transcripción. Recientemente hemos demostrado que en células vasculares la Ang II, vía receptores AT<sub>1</sub>, activa el sistema de señalización de Smad, independientemente de TGF- $\beta$ <sup>30</sup>. El bloqueo de la activación de Smad disminuyó la lesión vascular causada por Ang II. En ratas infundidas con Ang II, el aumento de Smad en la aorta se asoció con un incremento de CTGF y una acumulación de matriz extracelular<sup>30</sup>. Por último, la Ang II también está involucrada en la respuesta inflamatoria del riñón, pues induce la presencia de células inflamatorias y aumenta la expresión de factores proinflamatorios, como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-6 (interleucina

6) y TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) y activa el factor NF- $\kappa$ B<sup>31,32</sup>.

## EFFECTOS METABÓLICOS DE LA MODULACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La Ang II puede interferir con el metabolismo de la glucosa actuando sobre las vías de señalización de la insulina, el estrés oxidativo y la formación de adipocitos<sup>33-35</sup> (fig. 2). En este sentido, se ha observado que la activación del SRA inhibe la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina 1 y la activación de la cinasa PI3, tanto in vivo como in vitro<sup>34,36</sup>, interfiriendo así con las etapas iniciales de la cascada de señalización activadas por el receptor de la insulina. Por tanto, el empleo de IECA o ARA-II puede mejorar la sensibilidad a la insulina por este mecanismo.

## Metabolismo y PPAR

Además de su acción sobre el SRA, hay otras vías a través de las que algunos ARA-II pueden tener efectos metabólicos beneficiosos. Los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* ) son importantes moduladores del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Se trata de receptores nucleares que, en respuesta a la unión de sus ligandos, regulan la transcripción de genes. Esta regulación puede llevarse a cabo de dos modos: mediante la formación de heterodímeros con el factor retinoide X y la actuación sobre los promotores de los genes diana<sup>37</sup>, con lo que inducen la expresión de genes que reaccionan a la insulina y la de una proteína inductora de lipogénesis, o a tra-

vés de la interferencia con la vía proinflamatoria del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B<sup>38</sup>. Hay 3 tipos de receptores PPAR:  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ . De éstos, los PPAR $\alpha$  y los PPAR $\gamma$  están relacionados con la enfermedad cardiovascular. Los primeros activan la oxidación de ácidos grasos, tienen efectos antiinflamatorios y controlan la expresión de múltiples genes reguladores de proteínas. Sus agonistas interfieren con el proceso ateroesclerótico<sup>39,40</sup>. Los fibratos actúan como agonistas parciales de estos receptores. Los PPAR $\gamma$  se expresan sobre todo en el endotelio, las células de músculo liso vascular, los macrófagos, el páncreas y el tejido adiposo, y regulan la expresión de múltiples genes involucrados en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, así como en la inflamación<sup>41-43</sup>.

Las glitazonas actúan a través de los receptores PPAR $\gamma$ , mediante el incremento de la sensibilidad del hígado y de los tejidos grasos a la insulina y la disminución de la glucemia posprandial, así como la reducción de las concentraciones de insulina y ácidos grasos<sup>44,45</sup>. Se ha observado que telmisartán guarda un parecido estructural con la pioglitazona. Mientras que la mayoría de los ARA-II utilizados son derivados del losartán y contienen un anillo difenil-tetrazol, el telmisartán posee un grupo carboxilo en vez de este anillo, es altamente soluble en lípidos y tiene un volumen de distribución mucho mayor que los ARA-II derivados del difenil tetrazol. El otro único ARA-II no derivado del tetrazol es el eprosartán, aunque es menos soluble que el telmisartán.

### ARA-II y PPAR

Dada la similitud estructural del telmisartán con la pioglitazona, algunos grupos han estudiado la posibilidad de que, además de bloquear los receptores AT1 de la Ang II, este fármaco pudiera tener acciones similares a las de las glitazonas en el metabolismo de la glucosa y los hidratos de carbono. Así, Benson et al observaron en cultivos de fibroblastos que telmisartán, al igual que rosiglitazona, es un agonista parcial de los receptores PPAR- $\gamma$ <sup>46</sup>. Aunque de modo más modesto que la rosiglitazona, el telmisartán inducía adipogénesis, un fenómeno mediado por los receptores PPAR- $\gamma$ . Otros ARA-II no tenían este efecto a concentraciones similares, y únicamente lo presentó el irbesartán, aunque a doble concentración. Además, el telmisartán era el único ARA-II que aumentaba la expresión del gen PCK1, esencial en las acciones antidiabéticas de las glitazonas. De acuerdo con esto, el telmisartán disminuía las concentraciones de glucosa, insulina y triglicéridos en ratas, mientras que el losartán carecía de estos efectos. De modo similar, Schupp et al demostraron que telmisartán aumentaba la diferenciación de adipocitos a través de la activación de los receptores PPAR- $\gamma$ . En este caso, el irbesartán tenía un efecto similar, pero otros ARA-II, incluido el eprosar-

tán, no presentaban esta acción<sup>47</sup>. Ambos fármacos eran capaces de activar los receptores PPAR- $\gamma$  en células que no poseían el receptor AT1 para Ang II, lo que indica que esta acción no era mediada por la inhibición de estos receptores. Estudios realizados en adipocitos en cultivo muestran que telmisartán actúa directamente sobre estas células haciéndolas sensibles a la insulina y aumentando la captación de 2-desoxiglucosa, al incrementar la expresión de la proteína GLUT4, entre otros efectos<sup>48</sup>. Como dato de interés, el telmisartán, al igual que otros agonistas parciales de los receptores PPAR- $\gamma$ , no induce la ganancia de peso que aparece con los agonistas convencionales de estos receptores, como las glitazonas, sino que atenúa el incremento de peso y grasa inducidos por la dieta<sup>46,49</sup>.

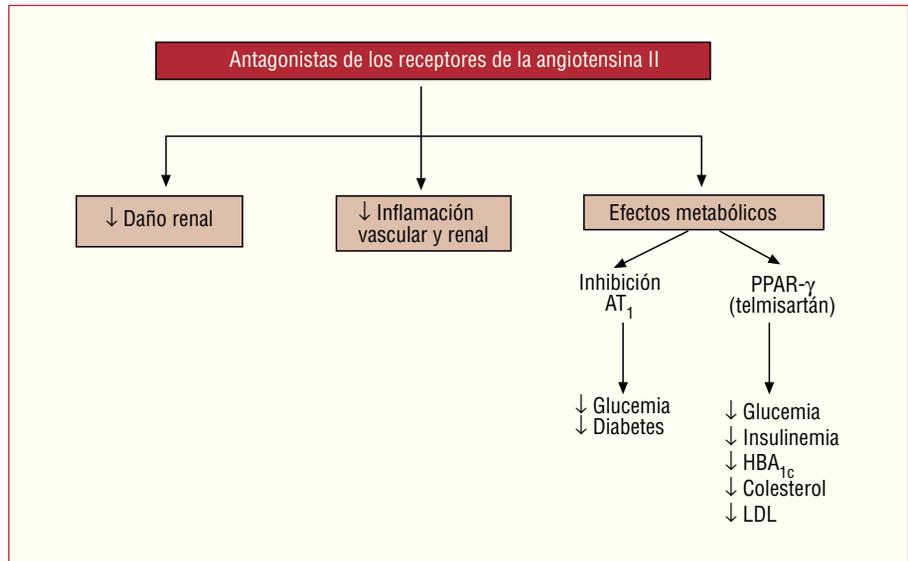
### Efectos metabólicos de telmisartán

Los indicios de los posibles efectos metabólicos benéficos de telmisartán fueron confirmados en diversos estudios. En ratas alimentadas con una dieta rica en grasas e hidratos de carbono, Sugimoto et al observaron que este fármaco, pero no valsartán, aumentaba la expresión de genes del músculo esquelético involucrados en el metabolismo energético en las mitocondrias, lo que incrementaba el gasto calórico y atenuaba la ganancia de peso inducida por la dieta<sup>50</sup>. Además, telmisartán reducía la acumulación de grasa visceral y las concentraciones de triglicéridos hepáticos más que valsartán.

En estudios en humanos, Derosa et al demostraron que telmisartán reduce las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en pacientes con HTA leve y DM tipo 2, mientras que eprosartán no era efectivo<sup>51</sup> (fig. 2). En pacientes con síndrome metabólico, telmisartán reduce las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma, así como la hemoglobina glucosilada<sup>52</sup>. Este efecto no parece común a todos los ARA-II, ya que la acción de irbesartán sobre el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono en hipertensos con DM tipo 2 es inferior al de la doxazosina, a pesar de lograr un mayor descenso de la PA. En todo caso, cabe reseñar que otros ARA-II, como el candesartán, han demostrado que disminuyen la aparición de diabetes en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>53</sup>. Por tanto, se precisan estudios comparativos de telmisartán con los restantes ARA-II para conocer si sus propiedades como agonista parcial de los receptores PPAR- $\gamma$  le confieren realmente superioridad clínica.

### EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LOS ARA-II

Además de inducir vasoconstricción, proliferación y fibrosis, la Ang II tiene acciones proinflamatorias. Nuestro grupo demostró en 1997 que era capaz de in-



**Fig. 2.** Algunas de las acciones de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) independientes de su efecto hipotensor. Estos fármacos reducen el daño vascular y renal y tienen efectos beneficiosos sobre el perfil metabólico del paciente. En algunos de estos casos, como el telmisartán, estas acciones pueden derivarse de su capacidad de estimular los PPAR- $\gamma$ .

ducir activación del factor de transcripción nuclear proinflamatorio NF- $\kappa$ B en células de músculo liso vascular y monocitos en cultivo<sup>54</sup>. Se trata de un factor de transcripción clave en la biología de la inflamación, pues al activarse induce la expresión de múltiples genes involucrados en la reacción inflamatoria<sup>55</sup>. Además, observamos que el tratamiento con un IECA reducía el infiltrado inflamatorio en un modelo experimental de aterosclerosis de conejo<sup>54,56</sup> y en un modelo normotenso de nefritis en ratas<sup>57</sup>.

La Ang II puede activar el factor NF- $\kappa$ B a través de los receptores AT1 y AT2<sup>58</sup>. Algunos datos experimentales indican que la ruta AT2/NF- $\kappa$ B participa en el reclutamiento de células inflamatorias en el riñón, mediante la regulación de quimiocinas como MCP-1 y RANTES<sup>18</sup>. Sin embargo, muchos estudios señalan que la ruta AT1/NF- $\kappa$ B controla la respuesta inflamatoria vascular, regulando genes como la molécula de adhesión VCAM-1, la quimioquina MCP-1 y la citocina proinflamatoria IL-6. En ratas obesas de Zucker, con datos similares al síndrome metabólico, la inhibición de los receptores AT1 reducía la progresión de aterosclerosis y la inflamación en la pared vascular<sup>59</sup>. Ya en el ser humano, olmesartán redujo las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, MCP-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes hipertensos que presentaban basalmente marcadores de inflamación elevados<sup>60</sup>. De igual modo, el telmisartán en dosis de 40 mg/día disminuyó las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva y LDL oxidadas en pacientes con DM tipo 2 sin enfermedad coronaria<sup>61</sup>. EL ramipril y la combinación de ambos fármacos, así como otros ARA-II, obtuvieron resultados similares<sup>61-63</sup>.

Dada la importancia de la inflamación en el pronóstico del riesgo cardiovascular, estos datos indican que los fármacos moduladores del SRA pueden reducir la

incidencia de eventos cardiovasculares, en parte al interferir con este proceso. Es interesante el hecho de que estos estudios muestren hallazgos similares a los encontrados con estatinas, un grupo de fármacos que ha destacado por su capacidad para disminuir la incidencia de eventos aterotrombóticos y que posee una contrastada acción antiinflamatoria<sup>64</sup>.

## ESTUDIOS EN MARCHA

A pesar de lo expuesto, todas las perspectivas prometedoras de cualquier fármaco deben ser confirmadas en estudios clínicos. Estos estudios deben tener unos objetivos clínicamente relevantes, de modo que si ese fármaco es capaz de reducirlos de manera significativa, indique al médico que su empleo puede ser beneficioso para el paciente.

El estudio VIVALDI analiza la capacidad de telmisartán de reducir la progresión de la nefropatía diabética frente a valsartán en más de 800 pacientes con DM tipo 2 durante un año de seguimiento<sup>65</sup>. El estudio INNOVATION se realizará en Japón con pacientes, hipertensos o no, que tengan nefropatía incipiente, y analizará si telmisartán en dosis de 40 u 80 mg/día es superior a placebo para evitar el desarrollo de nefropatía franca, definida como un cociente albúmina/creatinina en orina superior a 300 mg/g<sup>66</sup>. En todo caso, el proyecto más ambicioso con este fármaco es el estudio ONTARGET. En él se han incluido 25.620 pacientes de 40 países, con enfermedad coronaria, cerebrovascular, arteriopatía periférica o DM con daño de órgano diana, que fueron aleatorizados en modo doble ciego para recibir telmisartán, ramipril o una combinación de ambos y seguidos durante 3,5-5,5 años<sup>67</sup>. El objetivo principal está compuesto por la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cere-

brovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, y la incidencia de DM será uno de los objetivos secundarios. La selección se completó en julio de 2003 y se estima que los resultados se conocerán en 2008. Además, se está llevando a cabo un estudio paralelo, denominado TRANSCEND, en el que 5.926 pacientes con similares características clínicas, pero que no toleran los IECA, se aleatorizaron para recibir placebo frente a telmisartán. El objetivo principal es el mismo del estudio ONTARGET. En síntesis, se trata de dos estudios claramente inspirados en el diseño del HOPE, que demostró en el año 2000 que el ramipril reducía la mortalidad cardiovascular y total en una población de características similares<sup>68</sup>. En el estudio ONTARGET se trata de demostrar si el telmisartán confirma sus expectativas favorables sobre el riesgo cardiovascular y es más potente que ramipril o, al menos, si tiene efectos aditivos con este IECA. En el estudio TRANSCEND se tratará de determinar si este ARA-II reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con intolerancia a los IECA.

## CONCLUSIONES

La asociación de HTA con DM y alteraciones en el perfil lipídico es común e incrementa el riesgo cardiovascular, a lo que se suma la frecuente presencia de daño renal.

Los IECA y los ARA-II han demostrado capacidad protectora renal en esta población. Además, recientemente se ha observado, tanto en estudios de investigación clínica como básica, que algunos ARA-II, especialmente el telmisartán, pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes al reducir las concentraciones plasmáticas de lípidos, glucemia e insulina. Este efecto estaría mediado no sólo por el bloqueo de los receptores de la Ang II, sino también por la capacidad de este fármaco de actuar como agonista parcial de los receptores PPAR- $\gamma$ , dado que guarda ciertas similitudes estructurales con alguna glitazona. No obstante, para comprobar si telmisartán produce una disminución de riesgo cardiovascular adicional a los fármacos de que disponemos en la actualidad debemos esperar los resultados de estudios en marcha, principalmente el ONTARGET y el TRANSCEND.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
2. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients

- with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care*. 2006;29:595-600.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
4. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2004;27:247-55.
5. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882-5.
6. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
7. The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swdberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
9. Giatras I, Lau J, Lavery AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127:337-45.
10. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:939-45.
11. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa Y, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288:2421-31.
12. Viberti G, Wheeldom NM. Microalbuminuria reduction with valsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8.
13. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
15. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
16. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415-72.
17. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V, Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Carvajal G, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:16-20.
18. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Carvajal G, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:159-66.
19. Tuñón J, Tarín N, Egido J. Effects of calcium antagonists on vasoactive hormones. En: Murray Epstein, editor, Calcium antagonists in clinical medicine. 3.ª ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002. p. 579-602.

20. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:321-9.
21. Ferreira AJ, Santos RA. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:499-507.
22. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: Target for drug research? *J Hypertens* 1994;12 Suppl 2:1-5.
23. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 1992;90:456-61.
24. Massfelder T, Taesch N, Endlich N, Eichinger A, Escande, Endlich K, et al. Paradoxical actions of exogenous and endogenous parathyroid hormone-related protein on renal vascular smooth muscle cell proliferation: reversion in the SHR model of genetic hypertension. *FASEB J.* 2001;15:707-18.
25. Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Esbrit P, Rupérez M, Ortega A, Santos S, et al. Modulation of Parathyroid Hormone (PTH)-related Protein (PTHrP) and the PTH/PTHrP receptor-1 by angiotensin II in the rat kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1595-607.
26. Rupérez M, Lorenzo O, Blanco-Colio L, Esteban V, Egido J, Ruiz-Ortega M. The Connective Tissue Growth Factor is a Mediator of Angiotensin II-induced fibrosis *Circulation.* 2003;108:1499-509.
27. Rupérez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V, Lorenzo O, Mezzano S, Plaza JJ, et al. Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney. *Am J Pathol.* 2003;613:1937-47.
28. Esteban V, Lorenzo O, Rupérez M, Suzuki Y, Mezzano S, Blanco J, et al. Angiotensin II, via AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors and NF-κB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1514-29.
29. Andersen S, Van Nieuwenhoven FA, Tarnow L, Rossing P, Rossing K, Wieten L, et al. Reduction of urinary connective tissue growth factor by Losartan in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005;67:2325-9.
30. Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Esteban V, Rupérez M, Egido J, Ruiz-Ortega M. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 2005;111:2509-17.
31. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-κB and AP-1 in cultured mesangial cells. *Kidney Int.* 2000;57:2285-98.
32. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Lorenzo O, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int.* 2002;82:12-22.
33. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:12490-5.
34. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Fener EP. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest.* 1997;100:2158-69.
35. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, Perticone F, Sesti G. Angiotensin II impairs the insulin signalling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res.* 2004;94:1211-8.
36. Oghihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension.* 2002;40:872-9.
37. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem.* 2001;70:341-67.
38. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res.* 2000;49:497-505.
39. Duez H, Chao YS, Hernández M, Torpier G, Poulain P, Mundt S, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem.* 2002;277:48051-7.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
41. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem.* 1995;270:12953-6.
42. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR gamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem.* 12;276:37731-4.
43. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem.* 2000;43:527-50.
44. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med.* 1994;331:1188-93.
45. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:200-6.
46. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43:993-1002.
47. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation.* 2004;109:2054-7.
48. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2004;576:492-7.
49. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, Kelly LJ, Zhang BB, Richards K. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein [gamma] selective modulator. *Mol Endocrinol.* 2003;17:662-76.
50. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L, Pravenec M, Oghihara T, Kurtz TW. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension.* 2006;47:1003-9.
51. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27:457-64.
52. Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:6-13.
53. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;112:48-53.
54. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial NF-κB activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation.* 1997;95:1532-41.
55. Egido J, Hernández-Presa MA, Tuñón J, Blanco-Colio LM, Ortego M, Suzuki Y, et al. Transcription factor κB (NF-κB) and cardiovascular disease. *Cardiovascular Risk Factors.* 1999;9:159-168. Disponible en: [www.crf.medynet.com/contenido/2000/2/92-103.pdf](http://www.crf.medynet.com/contenido/2000/2/92-103.pdf)

56. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Egido J. The ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- $\kappa$ B dependent proinflammatory factors but not of collagen in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1998;153:1825-37.
57. Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Lorenzo O, Plaza JJ, Egido J. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol*. 1998;161:430-9.
58. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, König S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res*. 2000;86:1266-72.
59. Vaziri ND, Xu ZG, Shahkarami A, Huang KT, Rodríguez-Iturbe B, Natarajan R. Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity. *Kidney Int*. 2005;68:2787-93.
60. Fliser D, Buchholz K, Haller H, for the EUROpean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EU-TOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004;110:1103-7.
61. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, Ioannidis G, Karabinos I, Katostaras T, et al. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005; 95:1386-8.
62. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn NJ. Valsartan, blood pressure reduction, and c-reactive protein. Primary report of the Val-MARC Trial. *Hypertension*. 2006;48:73-9.
63. Koh KK, Quon MG, Han SH, Chung WJ, Lee Y, Shin EK. Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2006;108:96-100.
64. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int*. 2003;63:12-23.
65. Boger RH, Schwedhelm E, Mass R, Quispe-Bravo S, Skamira C. ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. *Vasc Med*. 2005;10 Suppl 1:S97-102.
66. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy—rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res*. 2005;33:677-86.
67. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148:52-61.
68. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.