



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Vergleich der insulinsensitivierenden und lipidsenkenden Wirkung des PPAR<sub>α</sub> Agonisten BM 17.0744 mit Troglitazone (Rezulin<sup>®</sup>) und Bezafibrat (Cedur<sup>®</sup>).**

Autor: Lüder Wieczorek  
Einrichtung: Hoffmann LaRoche  
Doktorvater: Prof. Dr. G. Sponer

In der vorliegenden Arbeit sollte die insulinsensitivierende und lipidsenkende Wirkung des PPAR<sub>α</sub> Agonisten BM 17.0744 in einem vergleichenden Ansatz mit dem Insulinsensitizer Troglitazone (Rezulin<sup>®</sup>) und dem Lipidsenker Bezafibrat (Cedur<sup>®</sup>) untersucht werden.

Als Versuchsmethoden wurden Dosis-Wirkungsuntersuchungen an sechs Parametern (Körpergewicht, Triglyceride, freie Fettsäuren, Cholesterin, Glukose und Insulin), der orale Glukosetoleranztest, die Glukoseklemmuntersuchung und der Leberperfusionstest gewählt.

Als Tiermodell kam die fa/fa Zucker Ratte zur Anwendung, da diese mit ihrer insulinresistenten, hyperinsulinämischen, hyperglykämischen und dyslipidämischen Stoffwechsellage ein geeignetes Tiermodell zur Beschreibung der Wirkung der Substanzen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel darstellt. Daneben wurden Sprague-Dawley-Ratten als etabliertes Tier-Modell für Leberperfusionuntersuchungen eingesetzt, die vergleichbar den fa/fa Zucker Ratten eine hohe Ansprechbarkeit, sogenannte „high responder“, auf peroxisomale Veränderungen besitzen.

Bei der Behandlung der fa/fa Ratten mit BM 17.0744 zeigte sich im 4-wöchigen Dosis-Wirkungsversuch eine verringerte Zunahme des Körpergewichts. Die höchste Dosis von 90 mg / kg wirkte toxisch. Innerhalb des 4 wöchigen Versuchszeitraums verstarben 5 der 9 Versuchstiere.

Die Bestimmung von Lipidparametern in fa/fa Ratten im 4-Wochen Dosis-Wirkungsversuch konnte die von BM 17.0744 und Bezafibrat im Vorfeld beschriebene Verbesserung der Lipidstoffwechsellage nur in einer Tendenz bestätigen. Durch die großen Unterschiede in den Anfangstriglyceridwerten zwischen den Untersuchungsgruppen und dem unregelmäßigen Verlauf der Meßwerte der freien Fettsäuren während des Versuchs war nur andeutungsweise eine Verbesserung dieser beiden Parametern zu zeigen.

Die Cholesterinmessungen dagegen ergaben als einziger Serumlipidparameter deutlich erniedrigte Werte sowohl für BM 17.0744 als auch für Bezafibrat. Aus den in dieser Arbeit gemessenen Lipidwerten kann daher keine eindeutige Aussage über eine vergleichende Wirkung von BM 17.0744 und Bezafibrat gemacht werden.

Bei der Bestimmung der Blutglukose in der 4-Wochen-Dosis-Wirkungsuntersuchung waren die Meßwerte der mit BM 17.0744 behandelten Tiere deutlich erhöht wohingegen die Insulinmeßwerte deutlich erniedrigt waren. Der Effekt wies am Ende des Versuchs eine Dosisabhängigkeit auf. Auch die mit Bezafibrat behandelten Tiere zeigten erniedrigte Insulinwerte bei gesteigerten Blutzuckerwerten. Ursache für die erhöhten Blutzuckerwerte waren hierbei zwei fa/fa Ratten mit sehr hohen Blutglukosewerten und damit als zufällig zu werten.

Auch im oralen Glukosetoleranztest hatten die mit BM 17.0744 behandelten Tiere erhöhte Blutglukosekonzentrationen. Bei der Bestimmung der AUC konnte aber keine Verschlechterung gegenüber den Kontrolltieren bzw. den mit Bezafibrat behandelten Tieren gezeigt werden. Bei der mittleren Dosisgruppe der mit BM 17.0744 behandelten Tiere waren sogar deutliche Verbesserungen der Glukoseverwertung zu sehen.

Hinweisend auf eine insulinsensitivierende Wirkung bei mit BM 17.0744 behandelten Tieren war eine ausgeprägte Erniedrigung der Insulinkonzentration im oralen Glukosetoleranztest, die den durch die

orale Gabe induzierten Blutzuckeranstieg auf Werten halten konnte, die sowohl mit der Kontroll- als auch mit Bezafibratgruppe vergleichbar waren.

Die Glukoseklemmuntersuchungen mit BM 17.0744 wiesen durch die vergleichbare Steigerung der Glukoseinfusionsrate mit Troglitazone auf eine deutlich verbesserte Insulinwirkung und eine Zunahme der zellulären Glukoseaufnahme hin.

Die Leberperfusionsuntersuchungen zeigten einen erhöhten hepatischen Glykogengehalt und geben einen möglichen Aufschluß über die erhöhten Blutglukosewerte in den mit BM 17.0744 behandelten Tieren. Bei erhöhten Glykogenspeichern und deutlich herunterregulierten Insulinkonzentrationen lassen sich die erhöhten Blutglukosespiegel über eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion erklären. Für eine verstärkte Glykogenolyse spricht ebenfalls die nicht beeinflusste Glukoseneubildung aus Precusoren wie Pyruvat und Pyruvat + Oleat.

Die bei Bezafibrat nicht beobachtete Erhöhung des Blutzuckers, mit Ausnahme der Glukosewerte im 4-Wochen-Dosis-Wirkungsversuch, die durch Ausreißer verursacht wurden, bei ebenfalls erhöhten Glykogenwerten in der Leber, ist möglicherweise auf die stärker ausgeprägte Hyperinsulinämie der Versuchstiere und der damit verbundenen stärkeren Suppression der endogenen Glukoneogenese zurückzuführen.