



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

**Einfluss des Insulinsensitizers und Lipidsenkers BM 17.0744 auf
Blutdruckverhalten und Nierenfunktion in verschiedenen
Tiermodellen**

Autor: Saskia Schindwein
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Typ-2-Diabetes ist häufig mit Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren Stoffwechselstörungen verbunden. Diese Kombination wird auch „Metabolisches Syndrom“ genannt. Eine Therapie, die das gesamte Spektrum des Syndroms umgreift, steht nicht zur Verfügung. Ein Fortschritt wurde durch die Thiazolidindione (PPAR- γ -Aktivatoren) erreicht, gegen welche jedoch Sicherheitsbedenken bestehen. Von der Firma Boehringer Mannheim, wurde die Substanz BM 17.0744 entwickelt, deren insulinsensitivierende Eigenschaft in vivo und in vitro nachgewiesen ist. Ihr Wirkungsmechanismus involviert Reduktion von Triglyceriden, Cholesterin und freien Fettsäuren durch die Induktion von Enzymen auf nukleärem Level. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von BM 17.0744 auf verschiedene Nierenfunktionsparameter, sowie andere klinisch-chemische und hämatologische Parameter analysiert. Zur Untersuchung dienten unilateral nephrektomierte Sprague-Dawley-Ratten (UNX), Sham-operierte SD-Ratten (Sham), hypertensive Ratten (SHR) und diabetische Ratten (fa/fa). Jeweils 50 % der Tiere bekamen über 10 Wochen die Substanz BM 17.077 in das Futter beigemischt. Die übrigen Tiere dienten als Kontrollen. Neben dem Einfluss auf den Blutdruck wurde eine histologische Beurteilung von Leber und Niere im Hinblick auf toxische Veränderungen unter dem Lichtmikroskop durchgeführt. Eine gesteigerte Nierenfunktion wurde anhand eines Abfalls des Serum-Kreatinins und einem Anstieg der Kreatinin-Clearance bei gesunden als auch metabolisch erkrankten Ratten nachgewiesen. Zudem kam es in allen Substanzgruppen zu einer gesteigerten Albuminurie. Diese Beobachtungen lassen sich wohl auf die Induktion einer glomerulären Hyperfiltration zurückführen. Ob dies als eine Verbesserung der Nierenfunktion oder eine beginnende Nephropathie zu werten ist, muss in Langzeitstudien geklärt werden. Bei den fa/fa-Ratten wurde zudem ein antihypertensiver Effekt beobachtet. Die cholesterin- und triglyceridsenkende Wirkung, welche bei den UNX- und Sham-Ratten statistisch signifikant nachgewiesen wurde, zeigt eine weitere Qualität von BM 17.0744. Das Risiko einer Hypoglykämie durch die Gabe von BM 17.0744 besteht nicht, denn in den normoglykämischen Tiergruppen (UNX, Sham, SHR) kam es zu keinem Abfall der Blutglukose. Das in allen Substanzgruppen höhere Leber- und Nierengewicht ist auf die gesteigerte Peroxisomenproliferation und damit verbundene Hypertrophie/Hyperplasie zu sehen. Diese wird beim Nager durch PPAR-Aktivatoren v.a. in der Leber induziert und tritt beim Menschen nicht auf. Bei der histologischen Begutachtung von Leber und Niere konnte kein pathotoxischer Einfluss von BM 17.0744 festgestellt werden. Es ist ein ähnliches toxikologisches Profil zu erwarten, wie es von den Fibraten, ebenfalls PPAR- α -Aktivatoren, bekannt ist. Der weltweite Einsatz der Fibrate seit Jahrzehnten zeigt ihre weitgehende Sicherheit an. Die bekannten Nebenwirkungen der Thiazolidindione wie gesteigerte Adipogenese, signifikant erhöhtes Herzgewicht und Hepatotoxizität sind bei BM 17.0744 nicht zu beobachten gewesen. Das weitgefächerte der Wirkungsspektrum von BM 17.0744 auf einen gestörten Metabolismus macht die Substanz von grossem Interesse für einen potentiellen Einsatz in der Therapie des Metabolischen Syndroms.