



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

**Auswirkungen einer antidiabetischen Behandlung in
Goto-Kakizaki-Ratten**

Autor: Corinna Hamsch
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med Dr. h. c. B. Lemmer

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen einer antidiabetischen Behandlung mit Phlorizin, einem potenten Inhibitor des renalen Glucose-Rücktransporters, auf Stoffwechsel, Nierenschäden und vaskuläre Dysfunktion bei Typ 2 diabetischen Goto-Kakizaki-Ratten zu überprüfen. Mit Hilfe der durch Phlorizin verursachten Glucosurie sollte der Einfluß der Hyperglykämie isoliert von der bei den diabetischen Tieren vorhandenen diabetischen Stoffwechselsituation beobachtet werden und untersucht werden in wie weit der hohe Blutzucker an der Desensitivierung der löslichen Guanylylcyclase (sGC) im Gefäßsystem der GK-Ratte beteiligt ist. Für die Studie wurden 3 Rattengruppen einer 14-tägigen Behandlungsphase unterzogen.

Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich kein Einfluß der antidiabetischen Behandlung mit Phlorizin auf das NO/cGMP-System der diabetischen Ratten. Wir vermuten, daß Phlorizin keine Verbesserung der NO-abhängigen cGMP-Bildung der diabetischen GK-Ratten erreichen konnte, da Phlorizin zwar zu einer gesteigerten Glucosurie führt, den zellulären Glucosehaushalt jedoch unbeeinflusst läßt. Der relative Insulinmangel bleibt weiterhin bestehen und die Glucose-Aufnahme in die Zelle wird nicht verbessert, was sich auch darin zeigte, daß keine geringere Radikalbildung beobachtet werden konnte. Die im Gegenteil sogar deutlich erhöhte Superoxidbildung im Vergleich zu den Vehikel-behandelten Wistar-Ratten und sogar zu den Vehikel-behandelten diabetischen GK-Ratten könnte als Gegenregulation der Zelle auf die erniedrigte Blut-Glucose-Konzentration gedeutet werden.

Als Fazit der vorliegenden Studie kann also festgehalten werden, daß die Hyperglykämie per se keinen wesentlichen pathologischen Faktor der Desensitivierung der sGC darstellt. Offensichtlich muß der zelluläre Glucose-Haushalt verbessert werden, bzw. eine Senkung der ROS bewirkt werden, um die Schäden der endothelialen Funktion bei diabetischen Patienten zu verbessern und/oder zu verhindern und damit das Risiko für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität dieser großen Patientengruppe zu senken.