

Claus Lang

## **Einfluß von Calcium-Antagonisten auf den Stoffwechsel proteolytischer Enzyme im Glomerulum diabetischer Ratten**

Geboren am 06.06.1966 in Öhringen

Reifeprüfung am 11.06.1985 in Öhringen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987/88 bis SS 1994

Physikum am 01.09.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heilbronn

Staatsexamen am 10.05.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Hasslacher

Ziel der Arbeit war es, den Einfluß von Insulin sowie den Einfluß von zwei verschiedenen Calciumantagonisten (Diltiazem und Nitrendipin) auf die Aktivität von proteolytischen Enzymen, die in den Stoffwechsel der Basalmembranproteine eingreifen, im Glomerulum diabetischer Ratten zu untersuchen.

Nach Diabetesinduktion mittels Streptozotocin wurden die diabetischen Ratten mit Insulin, mit dem Calciumantagonisten Diltiazem bzw. Nitrendipin (in unterschiedlicher Dosis) oder dem Vasodilatator Hydralazin behandelt. Unbehandelte diabetische und nichtdiabetische Ratten dienten als Kontrollen. Nach vierwöchiger bzw. achtwöchiger Behandlung unter Insulintherapie wurde die Eiweißausscheidung im Urin (Gesamtprotein, Albumin, NAG und IgG) bestimmt. Weiterhin erfolgte die Bestimmung von Glyk-Hb im Blut als Verlaufsparemeter für die Stoffwechseleinstellung sowie die Bestimmung der Nierenretentionswerte im Serum. Eine Blutdruckmessung wurde nach zwei und vier Wochen Behandlung durchgeführt (nicht unter Insulintherapie). Bei Versuchsende erfolgte dann die Nierenentnahme, die Glomeruli- und Cortex-Isolierung und deren Verarbeitung zu Homogenat. In diesem Homogenat wurde die proteolytische Gesamtaktivität gegen Azocasein sowie die Aktivität von N-Acetyl-Glucosaminidase und  $\beta$ -Glucuronidase bestimmt. Alle diese Enzyme sind als proteolytische Enzyme am lysosomalen Proteinabbau beteiligt.

Bei den Blutdruckmessungen zeigte sich ein leichter, signifikanter Blutdruckanstieg bei den unbehandelten diabetischen Tieren. Die mit Hydralazin oder mit Diltiazem behandelten Tiere zeigten eine signifikante Blutdruckreduktion um 30-50 mmHg gegenüber den unbehandelten Tieren. Die Tiere, die mit Nitrendipin therapiert wurden, zeigten eine ebenfalls signifikante Reduktion des systolischen Blutdruckes um 20-30 mmHg.

Die Proteinausscheidung stieg bei unbehandelten und mit Diltiazem behandelten Tieren stark an, die Hydralazingabe verringerte die Eiweißausscheidung. Die Gabe von Nitrendipin kann keine Verminderung der Proteinurie erwirken, unter der Dosis mit 112 mg/kg KG kam es sogar zu einer vermehrten Eiweißausscheidung. Durch Insulintherapie kam es zu einer wesentlichen Reduktion der Proteinurie.

Die glomeruläre Aktivität der N-Acetyl-Glucosaminidase war bei den diabetischen Tieren deutlich verringert. Durch Insulinbehandlung sowie Nitrendipingabe (34mg/kg KG) ließ sich die Aktivität jeweils signifikant verbessern. Hydralazin zeigte keinen Einfluß.

Die  $\beta$ -Glucuronidase-Aktivität im Glomerulum war bei den diabetischen Tieren lediglich geringgradig erniedrigt. Auch hier konnte eine signifikante Aktivitätssteigerung unter Behandlung mit Nitrendipin (34mg/kg KG) nachgewiesen werden.

Die glomeruläre proteolytische Gesamtaktivität ließ sich nur durch eine Behandlung mit Nitrendipin (34mg/kg KG) verbessern. Hydralazin bewirkte keine Aktivitätssteigerung.

Die Enzymaktivität im Kortex, der mehrheitlich Tubulus- und Interstitiumzellen enthält, zeigte zwischen den einzelnen Gruppen kaum Unterschiede. Bezüglich der NAG konnte jedoch ein signifikanter Aktivitätsanstieg unter Nitrendipintherapie (34mg/kg KG) beobachtet werden.

Die Aktivität von glomerulären Enzymen, die in den Proteinstoffwechsel der Basalmembran eingreifen, kann also in der Entwicklung der diabetischen Nephropathie eine Rolle spielen. In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß der Calciumantagonist Nitrendipin dosisabhängig die Aktivität dieser Enzyme positiv beeinflusst. Dieser Effekt kann jedoch nicht allein durch die hämodynamische Wirkung dieser Substanzgruppe erklärt werden. So konnte unter Diltiazemtherapie sowie in der Vergleichsgruppe mit Hydralazin ein solcher Effekt trotz stärkerer Blutdrucksenkung nicht beobachtet werden.

