

Ilka Tischner

Dr. med.

## **Effekt von Metformin und Rosiglitazon auf Insulinsignaltransduktion und PEPCK Expression im Leberzellmodell**

Geboren am 22.05.1978 in Göttingen

Staatsexamen am 27.04.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann

Metformin und Rosiglitazon sind orale Antidiabetika, die speziell in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei übergewichtigen Patienten eine wichtige Rolle spielen. Ihre antidiabetische Wirkung kommt durch eine Erhöhung der insulin-stimulierten Glukoseaufnahme in periphere Gewebe und durch eine Reduktion der hepatischen Glukoneogenese zustande. Obwohl die Leber eine wichtige Position im Glukosestoffwechsel und damit auch in der antidiabetischen Wirkung von Metformin und Rosiglitazon einnimmt, sind die molekularen Mechanismen dieser Wirkung weitgehend unverstanden. Daher sollte in der vorliegenden Arbeit an einem Zellkulturmodell für Hepatozyten geklärt werden, (1) ob die antihyperglykämische Wirkung von Metformin und/oder Rosiglitazon mit Effekten auf die Expression und Phosphorylierung von Signalproteinen in Hepatozyten assoziiert ist, (2) ob die Effekte von Metformin und/oder Rosiglitazon in Hepatozyten in normalem und insulin-resistenten Zustand unterschiedlich sind, und (3) ob Metformin und/oder Rosiglitazon einen Effekt auf die Expression von PEPCK in Hepatozyten haben.

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen:

1. Die Kombination von Metformin und Rosiglitazon in therapeutische Konzentrationen hat einen signifikanten Effekt auf die Phosphorylierung von IRS2 und die Assoziation dieses Proteins mit der PI3-Kinase. Metformin und/oder Rosiglitazon haben keinen Effekt auf die Insulinsignaltransduktion durch IR $\beta$  und IRS1.
2. Chronische Insulinstimulation hat eine Insulinresistenz mit Abnahme der Proteinmenge von IRS1 und des Phosphorylierungsgrades von IR $\beta$  und IRS2 zur Folge.

3. Therapeutische Konzentrationen von Metformin und/oder Rosiglitazon heben die Effekte der chronischen Stimulation mit Insulin nicht auf.
4. Therapeutische Konzentrationen von Metformin und/oder Rosiglitazon haben keinen Effekt auf die basale oder durch cAMP und Dexamethason induzierte PEPCK Expression.
5. Die Suppression der PEPCK Expression durch Insulin wird durch Metformin und/oder Rosiglitazon nicht signifikant verändert.

Die erhobenen Daten liefern einen wichtigen Beitrag zum Verständnis des molekularen Wirkmechanismus von Metformin und Rosiglitazon.