

Christiane Charlotte Müller-Hoff
Dr. med.

Effekt von oralen Antidiabetika auf die Genexpression im Fettgewebe - Regulation von proinflammatorischen Zytokinen und Adipositas-assoziierten Genen in 3T3- L1-Adipozyten durch Metformin und Rosiglitazon

Geboren am 16.01.1971 in Neustadt an der Weinstraße
Staatsexamen am 24.05.2000 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hamann

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum Verständnis der molekularen Wirkungsweise der oralen Antidiabetika Metformin und Rosiglitazon leisten.

Das metabolische Syndrom mit seinen zahlreichen Symptomen wie Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, endotheliale Dysfunktion und Hyperkoagulabilität führt als Risikoentität zu vermehrten kardiovaskulären Erkrankungen und letztendlich zu erhöhter Mortalität und Morbidität in den Industrie- und Schwellenländern. Im Zentrum stehen Adipositas, Insulinresistenz und eine chronisch entzündliche Entzündungsreaktion, die untereinander in vielfältiger Abhängigkeit zueinander stehen und deren Mediatoren vom Fettgewebe gebildete Zytokine sind.

Mit der UKPDS liegen erstmals Daten darüber vor, dass die Behandlung mit Metformin klinische Endpunkte beim übergewichtigen, insulinresistenten Typ-2-Diabetikern unabhängig von der verbesserten Blutzuckereinstellung verbessern kann. Bekannt sind dessen günstige Wirkungen auf Parameter des metabolischen Syndroms. Für die ebenfalls bei diesen Patienten eingesetzten Glitazone liegen solche Endpunktdaten noch nicht vor.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob Insulinsensitizer wie Biguanide und PPAR- γ -Agonisten jenseits ihrer bekannten Effekte auf Blutzucker und Stoffwechsel in vitro auch eine Wirkung auf die Genexpression vom Fettgewebe gebildeten Zytokine ausüben.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden kultivierte Fettzellen einer murinen Zelllinie untersucht.

Es konnte dabei die Hypothese bestätigt werden, dass Metformin und Rosiglitazon

- die Genexpression der vom Fettgewebe gebildete Zytokine direkt beeinflussen können,
- die mRNA-Genexpression des pro-inflammatorischen IL -6 sowie des adipositas-assoziierten Leptins vermindern,
- keine signifikante Verminderung des pro-inflammatorischen TNF- α bewirken,
- bezüglich dieser Effekte nicht additiv oder synergistisch wirken.

Insulinsensitizer verbessern also nicht nur über die Insulinsensitivität die entzündliche Reaktion eines Organismus, sondern üben darüber hinaus auch eine direkte Wirkung auf die Genexpression am Fettgewebe selbst aus.

Aus diesem direkten Einfluss ergeben sich neue Erkenntnisse zu deren Pathomechanismus und möglichem Wirkungsprofil:

Die blutzuckersenkende Eigenschaft könnte neben den bekannten Mechanismen auch über eine Verminderung der Entzündungsmediatoren vermittelt werden. Zusätzlich könnten diese Medikamente auch selbst antientzündlich wirken.