

Dietlinde Maria Herb

Dr. med.

Einfluss des spezifischen Endothelin_A-Rezeptorblockers LU 135252 auf die kardiovaskulären Strukturveränderungen beim spontanen Diabetesmodell Typ 2

Geboren am 11.11.1975 in Heidelberg

Staatsexamen am 26.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Irina Berger

Kardiovaskuläre Komplikationen sind die häufigste Ursache für erhöhte Morbidität und Mortalität bei Diabetes mellitus. Unter dem Begriff der diabetischen Kardiomyopathie versteht man dabei das nichtarteriosklerotische Risiko. Sie umfasst eine kardiale Hypertrophie, interstitielle Myokardfibrose und verminderte Kapillarisation des Myokards. Ursächlich hierfür könnte eine Dysregulation des ET-Systems sein. Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor der myokardialen Arterien und hat trophische Effekte auf das Myokard. Immunhistochemisch fand man erhöhte ET-1-Konzentrationen in Kardiomyozyten und Endothelzellen. Für den Typ 1 Diabetes konnte bereits nachgewiesen werden, dass durch Gabe eines ET-RB eine Verminderung der kardialen Veränderungen erreicht werden kann. In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wird nun untersucht, ob dies auch für den Diabetes Typ 2 gilt.

Nach Auftreten der ersten Diabetesmerkmale wird männlichen SHR/Ntul//cp Ratten der selektive ET_A-RB LU 135252, der ACE-i Trandolapril oder keines der Medikamente verabreicht. Nicht-diabetische Vergleichsgruppen erhalten dieselbe Medikation.

Die diabetischen Tiere haben ein signifikant größeres linksventrikuläre Gewicht als die nicht diabetischen Tiere. Sowohl der ET-RB als auch der ACE-i vermindern das LVG der diabetischen Tiere signifikant.

Das myokardiale Bindegewebe ist bei den diabetischen Tieren signifikant größer als bei den nicht-diabetischen Tieren. Beide Therapien verringern die Fibrosierung des Myokards der diabetischen Tiere signifikant.

Die diabetischen Tiere zeigen eine geringere Volumen- und Längendichte der Kapillaren als die nicht diabetischen Tiere. Beide Medikamente verbessern die Kapillarisation des Myokards der diabetischen Tiere signifikant.

Die Therapie mit dem ACE-i führt zu einer fast vollständigen Protektion des diabetischen Herzens vor den untersuchten myokardialen Veränderungen. Auch der ET-RB wirkt sehr gut, ist aber dem ACE-i bei allen untersuchten Parametern unterlegen.

Da beide Medikamente über unterschiedliche physiologische Systeme wirken könnte eine Kombinationstherapie sinnvoll sein. Auch ist der Einsatz des ET-RB bei Kontraindikation bzw. Non-Respondern des ACE-i denkbar.