

Untersuchungen zum antidiabetischen Effekt verschiedener Pflanzenextrakte *in vitro* und *in vivo*

MSc Eva Alexandra Schrader

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Wolfram

Rosiglitazon ist ein Thiazolidindion (TZD), welches zu den oralen Antidiabetika zählt und als Ligand von PPAR- γ (Peroxisomen-Proliferation-Aktivator-Rezeptor- γ) die Insulinsensitivität beim Diabetes mellitus Typ 2 und damit auch die Hyperglykämie verbessert. Es wird vermutet, dass TZD zusätzlich zu ihrer antidiabetischen Wirkung auch antiinflammatorisch und kardioprotektiv wirken können. Das Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es, ausgewählte Pflanzenextrakte dahingehend zu untersuchen, ob sie wie das Rosiglitazon als PPAR- γ -Liganden agieren und möglicherweise in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Einsatz finden können.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die Extrakte des Bergbohnenkrauts (*satureja montana*), des Purpurnen Sonnenhutes (*echinacea purpurea*), des Buchweizens (*fagopyrum esculentum*) und des Holunders (*sambucus nigra*) in der Reporter-gen-Analyse auf ihr PPAR- γ -aktivierendes Potenzial hin untersucht. Alle Pflanzenextrakte zeigten *in vitro* dosisabhängig eine PPAR- γ -aktivierende Wirkung. In weiteren Zellkulturstudien wurde das antiinflammatorische Potenzial der PPAR- γ -aktivierenden Extrakte untersucht. Bis auf den Buchweizenextrakt reduzierten alle eingesetzten Extrakte die Freisetzung des löslichen interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1) durch Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)-stimulierte EAhy926-Endothelzellen und zeigten somit einen Einfluss auf die Bildung von Adhäsionsmolekülen *in vitro*. Rosiglitazon beeinflusste die ICAM-1-Freisetzung nicht. Darüber hinaus reduzierte keiner der Extrakte die durch Lipopolysaccharid stimulierte TNF- α -Freisetzung in RAW264.7-Makrophagen im Vergleich zu Polymyxin B. Rosiglitazon war in diesem Ansatz ebenfalls wirkungslos.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die in den Reporter-gen-Untersuchungen positiv getesteten Extrakte in einem Mausmodell für Diabetes mellitus Typ 2 (db/db-Maus) auf ihr antidiabetisches und antiinflammatorisches Potenzial hin untersucht. Die Positivkontrolle Rosiglitazon reduzierte die Plasmaglukosekonzentrationen und erhöhte gleichzeitig die Adiponektinkonzentrationen im Plasma verglichen mit der Negativkontrolle. Des Weiteren war eine Verbesserung des HOMA-IR-Index zu beobachten. Die übrigen ermittelten Plasmaparameter (freie Fettsäuren, Triglyzeride, Cholesterol, Insulin) wurden durch die Behandlung mit Rosiglitazon nicht verändert. Die Extrakte zeigten keine antidiabetischen Wirkungen anhand der gemessenen Parameter. Eine mögliche antiinflammatorische Wirkung der PPAR- γ -aktivierenden Extrakte *in vivo* konnte anhand ausgewählter Inflammationsmarker (TNF- α , ICAM-1) ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Auch für das Rosiglitazon wurde keine Modulation dieser Inflammationsmarker beobachtet.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Rosiglitazon den hyperglykämischen Zustand der db/db-Mäuse verbessern konnte, was vermutlich mit der Umverteilung vom viszeralen in das subkutane Fettgewebe zusammenhängt. Die antiinflammatorische Wirkung von TZD konnte nicht bestätigt werden. Die Unwirksamkeit der Extrakte im db/db-Mausmodell liegt möglicherweise an einer zu geringen Dosierung bzw. Bioverfügbarkeit aktiver Inhaltsstoffe unter den gewählten Bedingungen.