

D Diskussion

Vorangegangene Untersuchungen haben bereits den Einfluss von Glucose bzw. Hyperglykämie auf das renale Endothelinsystem demonstriert. So kann Glucose die ET-1-Synthese in vitro stimulieren (YAMAUCHI et al., 1990; HOCHER et al., 1997), weiterhin ist in hyperglykämischen Ratten die Expression von glomerulärer ET-1-mRNA gesteigert (FUKU et al., 1993; BENIGNI et al., 1998), die ET-1-Urinexkretion ist – als Ausdruck des aktivierten Endothelinsystems – in diabetischen Ratten ebenfalls stark erhöht (HOCHER. et al.,1998). Unter der Berücksichtigung der komplexen Wirkungen der Endotheline in den verschiedenen Geweben und der Rolle, die sie möglicherweise in der Pathogenese von Krankheiten spielen, sowie der besonderen Sensibilität des renalen Systems gegenüber den Endothelinen, wurde der Effekt der Blockade der Endothelin-Rezeptor-Subtypen unter den Bedingungen eines aktivierten Endothelinsystems in Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus untersucht. Der für eine chronisch progrediente Erkrankung wie den Diabetes mellitus vergleichsweise kurze Beobachtungszeitraum von 36 Wochen lässt dennoch die Aussage zu, dass diese Rezeptorblockade im Vergleich zu den unbehandelten Ratten einen protektiven Effekt auf die Ausprägung von Folgeschäden des Diabetes mellitus hat. Unabhängig vom Blutglukosespiegel, der unbeeinflusst blieb, fielen die zur Quantifizierung des Ausmaßes der renalen Schädigung herangezogenen Parameter Proteinurie/Albuminurie und der Glomerulosklerose-Index unter der Behandlung mit den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten signifikant niedriger aus als bei den unbehandelten Diabetischen Kontrolltieren. Dabei konnte ein zusätzlicher Effekt durch die additive Blockade des ETB-Rezeptors in der vorliegenden Arbeit nicht ermittelt werden, obwohl dieser Rezeptor sowohl im Glomerulum als auch im Tubulus in hoher Dichte vorhanden ist. Das legt den Schluß nahe, dass die beschriebenen Effekte in erster Linie auf die Blockade des ETA-Rezeptors zurückzuführen sind, wenngleich in weiteren Untersuchungen eine ETB-vermittelte Fibrose an anderen Organen (z.B. der Lunge) gezeigt werden konnte (ABRAHAM et al.,1997; MALLAT et al., 1996). Dieser Tatbestand deckt sich mit einer Reihe von Untersuchungen, die übereinstimmend vom Zusammenhang zwischen glomerulärer Dysfunktion aufgrund ischämischer bzw. toxischer Nierenschädigung und ETA-vermittelter Endothelinwirkung berichten. Beispielsweise verringert die Zufuhr eines ETA-Rezeptor-Antagonisten vor bzw. während einer induzierten Ischämie den glomerulären Funktionsverlust (CHAN et al., 1994; GELLAI et al., 1994).

Möglicherweise sind die Effekte bei weniger stark erhöhten Blutglukosespiegeln bzw. unter adäquater Insulinbehandlung nicht so deutlich ausgeprägt. Ebenso muss die Wirkung der

Rezeptorantagonisten im weiteren Verlauf der Grunderkrankung künftigen Langzeitstudien vorbehalten bleiben, um herauszufinden, ob die positiven Effekte z.B. zum Herauszögern oder gar zum Ausbleiben der Terminalen Niereninsuffizienz führen können. Insgesamt legen sowohl die vorliegende als auch bereits veröffentlichte Untersuchungen (BENIGNI et al., 1998; NAKAMURA et al., 1996) den Schluss nahe, dass für den antifibrotischen Effekt eher weniger eine Blutdruckreduktion in Frage kommt, sondern möglicherweise eine intraglomeruläre Druckreduktion eine Rolle spielt, da ein erhöhter intraglomerulärer Druck ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Diabetischen Nephropathie ist (ZATZ et al., 1985). Weiterhin wirken Endotheline selbst profibrotisch. So führt eine primär gesteigerte Expression humanen ET-1- und ET-2-Gens in der Niere zur Entwicklung einer progressiven Nierenfibrose, unabhängig vom Blutdruck (HOCHER et al., 1996; HOCHER et al., 1997). Nicht unerwähnt sollte die Tatsache bleiben, dass die Proteinausscheidung der Diabetischen Ratten durch die Behandlung mit den ET-Rezeptor-Antagonisten zwar signifikant gesenkt werden konnte, allerdings nicht zur vollständigen Normalisierung dieses Parameters führte, sodass wohl noch weitere, nicht durch die Rezeptor-Blockade beeinflusste Faktoren für die Diabetische Nephropathie eine Rolle spielen. BENIGNI et al. beschrieben 1998, dass sie durch Verwendung eines kombinierten ETA/ETB-Rezeptor-Blockers (PD 142,893) eine Normalisierung des Systemischen Blutdrucks, eine verminderte Protein-/Albumin-Exkretion im Urin und eine Verbesserung des Renalen Blutflusses in Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes erreichen konnten. Die Effekte waren vergleichbar mit den durch ACE-Hemmung (in diesem Fall mit Lisinopril) erreichten Wirkungen (doch ließ sich durch Lisinopril eine bessere Blutdruckregulation erzielen) und wurden nicht bei den Nicht-Diabetischen Kontrolltieren beobachtet.

Zusammenfassend kann man aussagen, dass sich in dem vorgestellten Tiermodell innerhalb des Beobachtungszeitraumes im Vergleich zu den nichtbehandelten Diabetischen Kontrolltieren ein signifikanter renoprotektiver Effekt durch den Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten feststellen lässt. Dabei deuten die Ergebnisse darauf hin, dass dieser Effekt in erster Linie auf die Blockade des ETA-Rezeptors und weniger auf die des ETB-Rezeptors zurückzuführen sind.