



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zu Mechanismen der Insulinresistenz bei Goto-Kakizaki- und spontan-hypertensiven Ratten: Funktion des NO/cGMP-Systems

Autor: Gerrit Arlt
Institut: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. B. Lemmer

Goto-Kakizaki-Ratten als Tiermodell des Diabetes mellitus Typ 2 und spontan-hypertensive Ratten als Modell der essentiellen Hypertonie waren Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit. Insbesondere sollte das NO/cGMP-System untersucht werden, das bei beiden Rattenstämmen im Gefäßsystem Störungen aufweist. Im Vordergrund standen Stoffwechseluntersuchungen, bei der jedes Tier in zwei Versuchsreihen jeweils entweder eine L-Arginin- oder eine Placebo-Injektion erhielt (cross-over). Zudem wurden Insulin und Glucose im Serum bestimmt. Im Musculus soleus, im Musculus gastrocnemius und in der Leber wurde die basale Aktivität der löslichen Guanylylcyclase und deren Aktivität nach Stimulation mit DEA/NO, einem NO-Donor, und Protoporphyrin IX, das Häm-unabhängig die lösliche Guanylylcyclase stimuliert, bestimmt.

Die Stoffwechselfparameter waren zwischen den Stämmen nicht unterschiedlich, L-Arginin erzeugte keine signifikanten Veränderungen. Diese Beobachtungen zeigen, dass die NOx- und cGMP-Ausscheidung keine Parameter darstellen, die zur Beurteilung der Funktion des NO/cGMP-Systems herangezogen werden könnten. Die Glucose-Konzentration im Serum der Goto-Kakizaki-Ratte war signifikant höher als in den beiden anderen Rattenstämmen, eine Hyperinsulinämie wurde bei keinem Stamm beobachtet. Die Untersuchung im Muskelgewebe zeigte, dass die Aktivität der löslichen Guanylylcyclase nachweisbar und die Stimulation durch DEA/NO und Protoporphyrin IX möglich ist. Signifikante Unterschiede zwischen den Stämmen fanden sich nicht. In der Leber ließ sich ebenfalls die lösliche Guanylylcyclase nachweisen und war durch DEA/NO stimulierbar. Die maximale Stimulierbarkeit (E_{max}) war bei Goto-Kakizaki-Ratten signifikant niedriger als bei Wistarratten. Die Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das NO/cGMP-System im Skelettmuskel vorhanden und funktionstüchtig und nicht für die periphere Insulinresistenz verantwortlich ist. Die signifikante Verminderung der NO-stimulierten cGMP-Bildung in der Leber der Goto-Kakizaki-Ratten könnte darauf hindeuten, dass das NO/cGMP-System in den Ito-Zellen der Leber gestört ist und so Teil der Pathophysiologie des Diabetes mellitus bei diesen Tieren sein könnte.