



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

**Auswirkung einer Behandlung mit Insulin auf die NO-sensitive,  
lösliche Guanylylcyclase in der Aorta von Typ 2-diabetischen Goto-  
Kakizaki-Ratten**

Autor: Thomas Hering  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. B. Lemmer

Anhand der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung einer Behandlung mit Insulin auf den Stoffwechsel und die vaskuläre Dysfunktion bei Typ 2 diabetischen Goto-Kakizaki-Ratten (GK-Ratten) überprüft. An diesem Tiermodell lässt sich der Einfluss des Typ 2 Diabetes mellitus auf die vaskuläre Dysfunktion besonders gut untersuchen, da Begleiterkrankungen wie Adipositas und Hyperlipidämie, die selbst zu Gefäßveränderungen führen können, bei GK-Ratten nicht bestehen. Es sollte festgestellt werden, inwieweit die Insulinresistenz an der Desensibilisierung der löslichen Guanylylcyclase im Gefäßsystem der GK-Ratte beteiligt ist.

Im Vorfeld der eigentlichen Behandlungsstudie wurden die Auswirkungen einer Insulinbehandlung auf den Blutzuckerlauf bei GK-Ratten über 24 Stunden hinweg beobachtet. Dazu wurden 5 GK-Ratten mit arteriellen Kathetern versehen, über die vor und nach dreitägiger Behandlung mit Insulin Blutproben entnommen wurden. Es zeigte sich, dass die Serumglukose der unbehandelten diabetischen GK-Ratten einen signifikanten circadianen Rhythmus mit Höchstwerten in der nächtlichen Aktivitätsphase und tieferen Werten am Tage aufwies. Nach dreitägiger Insulintherapie war dieser Rhythmus nicht mehr zu erkennen. Die nächtlichen postprandialen Glukosespitzen wurden durch die Therapie abgefangen, ohne aber die Konzentrationen zu stark zu senken.

Anschließend wurde eine Behandlungsstudie mit placebo- und insulinbehandelten GK-Tieren sowie placebobehandelten Wistar-Ratten durchgeführt, die als Kontrollen dienten. In diesem Langzeitversuch wurden die Auswirkungen einer 16-tägigen Insulinbehandlung auf den Stoffwechsel und die lösliche Guanylylcyclase untersucht.

Der Vergleich der Stoffwechselergebnisse zwischen den placebo- und insulinbehandelten GK-Ratten ergab keine signifikanten Unterschiede, jedoch war bei den insulinbehandelten diabetischen Tieren eine vermehrte Nahrungsaufnahme und eine gesteigerte Ausscheidung von Stickstoffmetaboliten (NO<sub>x</sub>) im Urin im Vergleich zum Behandlungsbeginn zu verzeichnen. Die erhöhte NO<sub>x</sub>-Ausscheidung lässt vermuten, dass Insulin einen positiven Effekt auf die endotheliale Dysfunktion haben könnte, indem es die endotheliale NO-Synthese stimuliert.

Die Untersuchung der vaskulären Guanylylcyclaseaktivität erbrachte bei den diabetischen Ratten im Vergleich zu den gesunden Wistar-Tieren eine Desensibilisierung der vaskulären Guanylylcyclase. Das verminderte Ansprechen der löslichen Guanylylcyclase auf NO-Stimulation konnte durch Insulin nicht gebessert werden, was dafür spricht, dass die Insulinresistenz nicht der pathogene Faktor für die endothelunabhängige Dysfunktion ist. Vielmehr scheint der bei Diabetikern gefundene oxidative Stress die Ursache der herabgesetzten sGC-Aktivität zu sein.