



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Rolle der Insulinresistenz bei diabetischer Retinopathie

Autor: Patrick Järigen
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Genexpression in der Retina in drei verschiedenen Tiermodellen untersucht, die eine Hyperglykämie bei absolutem Insulinmangel (Wistar-STZ), Hyperglykämie bei Insulinresistenz (ZDF) sowie Euglykämie bei Insulinresistenz (ZF) darstellen. Zielsetzung war die Untersuchung des relativen Beitrags der Insulinresistenz auf pathologische Genexpressionsänderungen in der Retina.

Als wichtigste Erkenntnis konnte bei alleiniger Insulinresistenz keine Genexpressionsänderungen detektiert werden. Dies trotz Nachweis einer systemischen Inflammation sowie ausgeprägter Dyslipidämie. Somit erscheint eine Hyperglykämie obligat für die Entwicklung retinaler Pathologien im Rahmen der DR. Begleitend fand sich eine erhöhte Anzahl an pathologisch regulierten Genen und Signalwegen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperglykämie und Insulinresistenz, sodass eine Insulinresistenz mit pathologisch veränderten Insulin-Signalwegen die Genexpressionsänderungen durch Hyperglykämie verstärken kann. Spezifische Signalwege oder Gene, die nur bei gleichzeitigem Vorliegen von Hyperglykämie und Insulinresistenz aktiviert oder inhibiert wären, fanden sich hingegen nicht. Der Beitrag der Insulinresistenz ist somit synergistisch zu den hyperglykämischen Schäden.

Im Weiteren konnte bezüglich der Rolle der Inflammation durch das Fehlen einer retinalen Pathologie bei ZF unterstrichen werden, dass das Ausmaß der pathologischen Veränderungen vom Ausmaß der retinalen, nicht der systemischen Inflammation abhängig ist. Die inflammatorischen Marker in der Retina waren dabei nur gering in ihrer Expression erhöht nachgewiesen worden, konnten aber als hochrelevante Regulatoren in den Signalweg-Analysen präzisiert werden.

Es ergaben sich zudem Implikationen für eine Aktivierung des Komplementsystems – sowohl über den klassischen als auch über den alternativen Signalweg. Diese Aktivierung ist auch in Modellen neurodegenerativer Retinopathien nachzuweisen, was die Relevanz der neurovaskulären Einheit als primär betroffenes Kompartiment in der Retina betont.

Mit Oncostatin M wurde ein spezifischer Inflammationsmediator in der Pathologie der DR impliziert. Während sich in der Literatur protektive Eigenschaften auf die Retina finden, wurde hier mit einer erhöhten Genexpression der *downstream* gelegenen STAT1 und STAT3 eine womöglich inflammatorisch-destruktive Komponente gefunden. Es ergeben sich folglich interessante Ansätze für weitere Untersuchungen.

Unter hyperglykämischen, diabetischen Bedingungen findet sich für die Rolle der Insulinresistenz als Ergebnis dieser Arbeit ein geringer synergistisch-pathologischer Effekt auf der Ebene der Genexpression. Ob sich dieser synergistische Effekt auch in morphologischen Veränderungen im Tiermodell widerspiegelt, kann eine interessante Fragestellung für weiterführende Studien werden. Beim Menschen kann dieser synergistische Effekt für die DR angesichts der vorgeschlagenen neuen Subgruppen-Einteilung des T2DM bereits jetzt in Frage gestellt werden, da dort das Risiko für die Entwicklung einer DR in der Gruppe des *severe insulin-deficient diabetes* am höchsten war, während eine Insulinresistenz als Prädiktor einer diabetischen Nephropathie gefunden wurde.

Insgesamt ergibt sich für die Rolle der Insulinresistenz bei diabetischer Retinopathie als Ergebnis dieser Arbeit eine Implikation für einen synergistisch-pathologischen Effekt im Tiermodell, während eine alleinige Insulinresistenz unter euglykämischen Bedingungen keine Genexpressionsänderungen der Retina hervorrufen kann.