

## 5 Zusammenfassung

Typ 2 Diabetes Mellitus ist eine komplexe Erkrankung, bei der genetische und umweltbedingte Faktoren zusammenwirken und durch veränderte Insulinsekretion und -Wirkung die Glukosehomöostase beeinträchtigen. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Mäuse mit funktioneller Inaktivierung je eines Allels des Insulinrezeptors und Insulinrezeptorsubstrats 1 (IR/IRS-1 DH Mäuse) bis zu einem Alter von sechs Monaten milde Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie durch kompensatorische  $\beta$ -Zell-Hyperplasie entwickeln. IR/IRS-1 DH Mäuse stellen daher ein Modellsystem für die Entstehung von Nicht-Insulin abhängigem Diabetes Mellitus (NIDDM) dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die IR/IRS-1 DH Mäuse bis zum Alter von zwölf Monaten untersucht. Überraschenderweise zeigten die Mäuse nur bis zum Alter von sechs Monaten eine Glukoseintoleranz und bildeten diese bis zum Alter von zwölf Monaten vollständig zurück. Im selben Zeitraum entwickelten die Wildtyptiere eine altersbedingte progressive Glukoseintoleranz.

Die weitere metabolische Analyse ergab, dass die IR/IRS-1 DH Mäuse in jedem untersuchten Alter eine milde Insulinresistenz zeigten. Hyperinsulinämie und kompensatorische  $\beta$ -Zell-Hyperplasie nahmen nach sechs Monaten stark zu. Wildtyptiere zeigten mit zunehmendem Alter Anzeichen von altersassoziiertem Typ 2 Diabetes Mellitus wie abnehmende Insulinsensitivität, einen stark zunehmenden Fettgehalt und progressive Leberverfettung. Im Gegensatz dazu war der Körperfettgehalt der IR/IRS-1 DH Mäuse bis zum Alter von zwölf Monaten trotz erhöhter Nahrungsaufnahme geringer, was auf einen gesteigerten Energieverbrauch zurückgeführt werden konnte. Zudem zeigten IR/IRS-1 DH Männchen nur sehr geringe Lipideinlagerungen in der Leber. Die funktionelle Inaktivierung je eines Allels des Insulinrezeptors und IRS-1 schien die Mäuse daher mit zunehmendem Alter vor der Entstehung von altersassoziiertem Typ 2 Diabetes Mellitus zu schützen.

Mittels Western Blot Analyse von Leber, Skelettmuskulatur und weißem Fettgewebe konnten zwischen den Genotypen und verschiedenen Altersstufen zum Teil starke Unterschiede in den Proteinmengen und im Phosphorylierungsgrad von Komponenten des Insulinrezeptor-Signalwegs gefunden werden. In IR/IRS-1 DH Mäusen im Alter von zwölf Monaten wurden erhöhte Mengen von Glukosetransportern im weißem Fettgewebe und der Leber nachgewiesen, was auf eine im Alter gesteigerte Glukoseaufnahme hindeutet, welche für die Rückbildung der Glukoseintoleranz verantwortlich sein könnte.

Durch vergleichende Expressionsanalysen in Form von Arrays von Leber und Skelettmuskulatur konnten eine Reihe differentiell exprimierter Gene identifiziert werden.

Dabei wurden Hinweise auf eine beeinträchtigte oxidative Phosphorylierung in der Leber der IR/IRS-1 DH Männchen gefunden, die sich mit zunehmendem Alter zurückentwickelt. In der Skelettmuskulatur konnte eine veränderte Expression von Genen gefunden werden, die auf eine verbesserte Reaktion auf altersassoziierte Veränderungen hindeuten.